



İNEKLERDE POSTPARTUM SÜRECİ VE UTERUS İMMÜNİTESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Öğr. Gör. Mehmet DEMİREL



İNEKLERDE POSTPARTUM SÜRECİ VE UTERUS İMMÜNİTESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Öğr. Gör. Mehmet DEMİREL

Editör

Dr. Öğr. Üyesi İmran GARİP



İneklerde Postpartum Süreci ve Uterus İmmünitesini Etkileyen Faktörler
Öğr. Gör. Mehmet DEMİREL

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Editör: Dr. Öğr. Üyesi İmran GARİP

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: Eylül 2025

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-5698-32-2

© Duvar Yayınları

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

ÖNSÖZ

Günümüzde modern süt sığırcılığı işletmelerinde karlılık ve verimlilik, hayvanların üreme performansına doğrudan bağlıdır. Bir ineğin döl verimi, sadece genetik potansiyelinden değil, aynı zamanda doğumdan sonraki kritik postpartum döneminin ne kadar sağlıklı ve sorunsuz geçtiğinden de etkilenir. Bu dönem, ineğin bir sonraki gebeliğe hazırlanması açısından hayati öneme sahiptir. Bu kitap, süt sığırcılığı sektöründeki veteriner hekimler, öğrenciler, araştırmacılar ve yetiştiriciler için, ineklerde postpartum sürecinin karmaşık fizyolojik, hormonal ve immünolojik mekanizmalarını bilimsel veriler ışığında derinlemesine incelemek amacıyla hazırlanmıştır.

Kitabımız, uterusun gebelik sonrası involüsyonundan, endometriyumun rejenerasyonuna ve ovaryum fonksiyonlarının yeniden başlamasına kadar olan tüm fizyolojik olayları detaylandırmaktadır. Ayrıca, postpartum dönemi olumsuz etkileyen beslenme, metabolik durum, hormonal dengesizlikler ve çevresel stres gibi faktörler kapsamlı bir şekilde ele alınmaktadır. Özellikle, uterusun bakteriyel kontaminasyona karşı kendisini nasıl savunduğu ve immün sistemin bu süreçteki rolü, kitabın ana odak noktalarından biridir.

Bu eserin, sahada çalışan profesyonellere pratik bilgiler sunarak postpartum döneme bağlı üreme sorunlarının önlenmesine ve çözümüne katkı sağlamasını umuyoruz. Kitabın amacı, sadece mevcut bilgiyi aktarmak değil, aynı zamanda okuyuculara ineklerin üreme sağlığına bütünsel bir bakış açısı kazandırmaktır.

TEŞEKKÜR

Bu eserin tamamlanmasında emeği geçen, bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan herkese en içten teşekkürlerimi sunarım. Bu kitabın hazırlanması sürecinde yol gösteren, desteklerini esirgemeyen değerli hocalarıma, bilimsel kaynaklarını cömertçe paylaşan araştırmacılara ve çalışmanın her aşamasında yanımda olan meslektaşlarıma minnettarım.

Bu kitap, tek bir kişinin çabasıyla değil, literatürdeki sayısız değerli çalışmanın ve araştırmanın bir araya getirilmesiyle ortaya çıkmıştır. Dolayısıyla, bu alanda daha önce yapılan tüm bilimsel çalışmalara ve yazarlarına da teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, bu çalışmayı kaleme almam için bana ilham veren tüm hayvanlara ve onların sağlığı için çaba gösteren herkese teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
GRAFİKLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
ÖZET	xii
1. İNEKLERDE POSTPARTUM DÖNEM.....	1
1.1 İneklerde Postpartum Dönemin Tanımı	1
2. POSTPARTUM DÖNEMİN ÖNEMİ.....	4
3. POSTPARTUM DÖNEMDEKİ FİZYOLOJİK OLAYLAR.....	6
3.1. Serviks ve Uterusun İnvolyonu.....	6
3.2. Endometriyal Dejenerasyon ve Rejenerasyon	7
3.3. Postpartum Dönem Fizyolojisi	9
3.4. Postpartum Dönemde Ovaryum Fonksiyonları	11
3.5. Uterustaki Bakteriyel Bulaşmanın Ortadan Kaldırılması	14
4. POSTPARTUM DÖNEMDE UTERUSUN BİYOKİMYASAL, HİSTOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLERİ.....	16
4.1. Biyokimyasal Değişiklikler	16
4.2. Histolojik Değişiklikler	17
4.3. İmmünohistokimyasal Değişiklikler.....	19
4.4. Postpartum Dönemde İmmünohistokimyasal Analizler	20
4.5. Postpartum Dönemde Uterusun Moleküler ve Genetik Değişiklikleri...	21
5. POSTPARTUM DÖNEMİ ETKİLEYEN HORMONLAR	25
5.1. GnRH (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon)	25
5.2. Prostaglandinler	26
5.3. Oksitosin.....	27
5.4. LH.....	28

5.5. Östrojenler	29
6. ÜREME YOLLARINDA İMMÜN SAVUNMA VE GEÇİŞ DÖNEMİ	31
7. POSTPARTUM DÖNEMDE İMMÜN SİSTEM VE ÜREME	33
8. LAKTASYONA GEÇİŞ SIRASINDA İMMÜN SİSTEMDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER.....	37
9. GEÇİŞ DÖNEMİNDE EDİNSEL İMMÜNİTE.....	41
10. LAKTASYONA GEÇİŞ DÖNEMİNDE İMMÜN SİSTEM VE UTERUS SAĞLIĞI.....	44
11. POSTPARTUM İNEKLERDE NEGATİF ENERJİ DENGESİ VE BESLENME İMMÜNOLOJİSİ	46
12. PROOKSİDANLAR, ANTİOKSİDANLAR VE BAĞIRSAK İMMÜN MODÜLASYONU	49
13. FÖTAL DÖNEMİN BAŞINDA İMMÜN SİSTEM	51
14. DOĞUM ÖNCESİ FÖTAL İMMÜN SİSTEM GELİŞİMİ VE ANTİKOR DİNAMİKLERİ.....	53
15. YENİDOĞAN BUZAĞIDA İMMÜN YANITIN GELİŞİMİ	56
16. BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇ	58
16.1. Bulgular	58
16.2. Tartışma	59
16.3. Sonuç	60
KAYNAKLAR.....	62

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Postpartum Dönemin Temel Süreçleri	2
Tablo 2: Postpartum Dönem Aşamaları ve İmmün Etkiler	3
Tablo 3: Uterus İnvölüsyon Sürecinde Ağırlık Değişimleri	7
Tablo 4: Postpartum Dönemde Uterus Ağırlık Değişimi	18
Tablo 5: Postpartum Dönemde Uterus İmmün Hücre Dağılımı	19
Tablo 6: Postpartum Dönemde İmmün Hücre İnfiltrasyonu	20
Tablo 7: IHC ile Endometrial İmmün Hücre Markerlarının Tespiti.....	21
Tablo 8: Postpartum Dönemde Önemli Genlerin Ekspresyon Değişiklikleri (Zaman Çizelgesi)	24
Tablo 9: GnRH Uygulamalarının Dozaj ve Etkileri	26
Tablo 10: LH ve FSH Sinerjisi	29
Tablo 11: Geçiş Dönemi Hastalıkları ve İmmün Etkileri	32
Tablo 12: Edinsel İmmünite Değişiklikleri	43
Tablo 13: Geçiş Dönemi İmmün Sistem Yönetimi Stratejileri	45
Tablo 14: Negatif Enerji Dengesinin İmmün Sistem Üzerindeki Etkileri.....	48
Tablo 15: Antioksidanların ve Yem Katkılarının İmmün Modülasyon Etkileri50	
Tablo 16: Fötal İmmün Bileşenlerin Gelişim Aşamaları.....	55
Tablo 17: Ana Bulguların Özeti	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: PGF2 α 'nın Siklus Regülasyon Mekanizması.....	27
Şekil 2: Immün Sistem ve Üreme Etkileşimi.....	36

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Postpartum dönemdeki ekonomik kayıplar	5
Grafik 2: Oksitosin Dozajlarının Etkisi.....	28
Grafik 3: Östrojen Dozlarının Fertiliteye Etkisi.....	30
Grafik 4: Laktasyona Geçişte Lökosit Değişiklikleri.....	40
Grafik 5: Fötal İmmün Gelişim Zaman Çizelgesi	52
Grafik 6: Pasif ve Aktif İmmünite Eğrisinin Karşılaştırılması	57

KISALTMALAR

APP	Akut Faz Proteinleri
BHB	β -hidroksibütirat (keton cismi)
CD3, CD4, CD8	T hücre alt grupları belirteçleri
CD68	Makrofaj hücre belirteci
CD79a	B hücre belirteci
DCAD	Diyet Katyon-Anyon Farkı
DIM	Laktasyonda geçen gün sayısı
DNMT	DNA metiltransferaz enzimi
DMI	Kuru Madde Alımı
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GLUT1	Glukoz Taşıyıcı Protein 1
G6PD	Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
HAT	Histon Asetiltransferaz
HP	Haptoglobin
IHC	İmmünohistokimyasal analiz
IFN- τ	İnterferon Tau (gebelik sinyali)
IgG, IgM, IgA	İmmünglobülün G-M-A
IL	İnterlökin (sitokin ailesi)
ISG15	İnterferon ile uyarılan gen
JAK/STAT	Hücre içi sinyal iletim yolu
LH	Luteinize Edici Hormon
LPS	Gram negatif bakteriyel endotoksin
MHC	Majör Doku Uyum Kompleksi
MMP-1, MMP-2, MMP-9	Matriks metalloproteinaz 1-2-9
miR-21, miR-146a, miR-155, miR-200c	Gen ekspresyonunu düzenleyen mikroRNA'lar
NEB	Negatif Enerji Dengesi
NEFA	Non-esterleşmiş yağ asitleri

NET	Nötrofil Hücre Dışı Tuzağı
NF-κB	Proinflamatuvar gen düzenleyici
NK	Doğal öldürücü hücre
OXTR	Oksitosin reseptörü
PAG	Gebelikle ilişkili glikoprotein
P4	Progesteron
PGF2α	Prostaglandin F2α
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
PGC-1	Peroxisom proliferatörü koaktivatörü-1
PMN	Polimorfonükleer nötrofiller
pp	(Postpartum) Doğum sonrası dönem
PTGS	Prostaglandin sentez enzimi
STAT 3	Transkripsiyon faktörü
SOD	Süperoksit Dismutaz
TGF-β	Hücre büyüme ve farklılaşma düzenleyicisi
TIMP-1	Matriks metalloproteinaz inhibitörü
TLR	Toll-benzeri reseptörler
TLR 2/4	Toll-benzeri reseptörler reseptörleri 2/4
TNFα	Tümör Nekroz Faktörü-alfa
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
WC1+	γδ T hücre markeri

ÖZET

Postpartum ya da puerperal dönem, doğumun 3. aşaması olan yavru zarlarının atılmasını da kapsayan, doğumdan sonra genital sistemin gebelik öncesi durumuna geri döndüğü bir süreçtir (Sheldon & Dobson, 2004). Doğum sonrası genital kanal büyük ölçüde gebelik öncesi haline geri dönse de, hiçbir zaman gebe kalmadan önceki halini alamaz. Bunlardan en önemlisi, gebelik öncesi boyutlarına hiçbir zaman dönmeyen serviks ve uterusun büyüklüğüdür (Hafez & Hafez, 2016). Doğum sonrası dönemde, endokrin durum ve bağışıklık sistemi fonksiyonunda, enfeksiyonlara yanıt vermek, uterus involüsyonunu kolaylaştırmak ve sonraki bir gebeliğin meydana gelme olasılığını artırmak için hassas bir şekilde kontrol edilen düzenlenmiş değişiklikler vardır (Wathes et al., 2009). Yavru ile anne arasındaki endokrin ve immün regülasyon implantasyondan önce başlatıldığından, buzağılama ile ilgili indüklenen inflamatuvar mekanizmalar ile alakalı çalışmalar vardır (Chapwanya et al., 2012). Bu seminerde ineklerde postpartum süreci gerçekleşen hormonal, immünolojik ve histolojik olaylar ile birbirlerinin etkileşimleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır. Postpartum dönem, süt inekleri için kritik bir geçiş sürecidir ve uterus immünitesi, bu dönemde enfeksiyonlara karşı koruma sağlar (Singh et al., 2008). Uterus, doğum sonrası bakteriyel kontaminasyona karşı doğuştan ve edinsel immün yanıtlarla korunur, ancak negatif enerji dengesi (NEB) gibi faktörler immün fonksiyonları baskılayabilir (LeBlanc, 2012). Son araştırmalar, uterus mikrobiyotasının dengesizliğinin (disbiyozis) endometritis riskini artırdığını göstermektedir (Sheldon et al., 2018). Ayrıca, postpartum uterus hastalıkları, fertilitiyi olumsuz etkileyerek ekonomik kayıplara yol açar ve bu hastalıkların önlenmesi için beslenme yönetimi, aşılar ve hijyen uygulamaları önemlidir (Kalacho, 2024).

1. İNEKLERDE POSTPARTUM DÖNEM

1.1 İneklerde Postpartum Dönemin Tanımı

Süt ineği yetiştirilmesinde postpartum dönem; fertilite ile doğrudan ilişkili olduğundan oldukça önemlidir (Chagas et al., 2007). Doğumdan sonra üreme organlarının işlevsel ve yapısal bakımdan gebelik öncesindeki normal boyut ve konumlarına tekrar geri dönmesine kadar geçen süreye "postpartum dönem" denilmektedir (Wagner & Hansel, 1969). Postpartum dönemde uterusun involüsyonu ve atrofisi, endometrium ve uterusun derin tabakalarının rejenerasyonu, ovaryum fonksiyonlarının ve siklik aktivitenin tekrar yeniden başlaması, uterus lümeninde bakteriyel bulaşmanın eliminasyonunu da kapsayan dört temel prosedür sonucunda genital organlar, gebelik öncesi normal pozisyonlarını almaktadırlar (Hafez & Hafez, 2016). Ayrıca doğum veya abortus sonrası genital organların anatomik, histolojik ve fonksiyonel olarak gebelik öncesi durumuna dönmesine involüsyon, involüsyonun gerçekleştiği zaman dilimine ise postpartum (pp) dönem veya puerperium denir (Sheldon & Dobson, 2004). Yapılan birçok araştırmada ineklerde postpartum dönemin, doğumla başlayıp uterus involusyonu'nun tamamlandığı ve normal östrus siklusu ve östrus belirtilerinin görüldüğü süreyi kapsadığı ileri sürülmektedir (Lin et al., 2021). Postpartum dönemin tanımı, süt inekleri için özellikle önemlidir çünkü bu dönem, fertiliteyi doğrudan etkiler (Chagas et al., 2007). Dönem, uterus involüsyonu, endometriyal rejenerasyon ve ovaryum aktivitelerinin yeniden başlaması gibi süreçleri kapsar (Elmetwally, 2018). Son araştırmalar, postpartum uterus hastalıklarının (metritis, endometritis) oluşumunda uterus mikrobiyotasının rolünü vurgulamaktadır (Sheldon et al., 2018). Bu hastalıklar, uterus immünitesinin baskılanmasıyla ilişkilendirilir ve erken müdahale ile önlenabilir (Dubuc et al., 2010). Dönem, erken, ara ve ovulasyon sonrası olmak üzere üç aşamaya ayrılır ve her aşama, hormonal ve immünolojik değişikliklerle karakterizedir (Machado, 2015).

Tablo 1: Postpartum Dönemin Temel Süreçleri

Süreç	Açıklama	Süre (Gün)	İmmün Etki
Uterus İnvolüsyonu	Uterusun küçülmesi ve kasılmaları	0-30	Nötrofil infiltrasyonu, bakteriyel temizleme (Sheldon et al., 2008)
Endometriyal Rejenerasyon	Nekroz ve epitel yenilenmesi	5-25	Inflamatuar sitokinler, onarım mekanizmaları (Elmetwally, 2018)
Ovaryum Aktivitesi	Foliküler gelişim ve ovulasyon	10-50	Hormonal değişiklikler, immün modülasyon (Lin et al., 2021)
Bakteriyel Eliminasyon	Lökosit fagositik aktivitesi	0-60	Doğuştan immün yanıt, enfeksiyon azalması (Galvão et al., 2011)

**Tablo 1: Postpartum dönemin temel süreçleri ve immün etkileri
(Sheldon et al., 2008).**

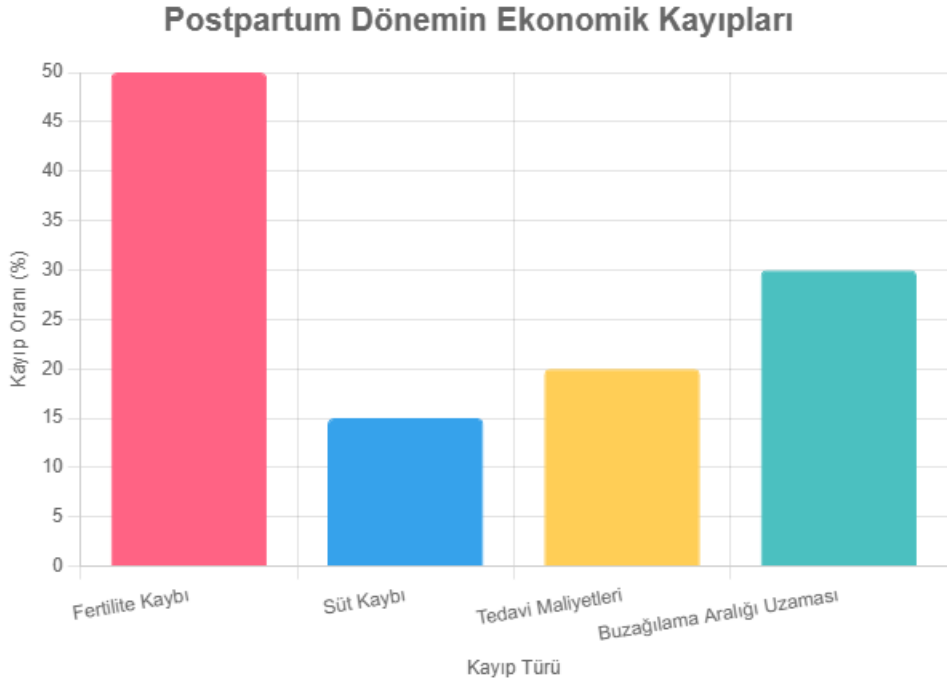
Tablo 2: *Postpartum Dönem Aşamaları ve Immün Etkiler*

Aşama	Süre (Gün)	Fizyolojik Özellikler	Immün Etki
Erken Postpartum	0-10	Uterus küçülmesi	Nötrofil infiltrasyonu, bakteriyel temizleme (Sheldon et al., 2008)
Ara Dönem	10-20	Foliküler gelişim	Sitokin üretimi, endometriyal onarım (Galvão et al., 2011)
Ovulasyon Sonrası	20-50	Siklus yeniden başlama	Edinsel immün yanıt, fertilité iyileşmesi (Machado, 2015)

Tablo 2: *Postpartum dönemin aşamaları ve immün etkileri (Sheldon et al., 2008; Galvão et al., 2011).*

2. POSTPARTUM DÖNEMİN ÖNEMİ

Dişinin reprodüktif hayatında önemli dönemlerden biri olan puerperal dönem olarak da adlandırılabilen postpartum dönemin sorunsuz ve en kısa sürede tamamlanması, hayvanın hayatını ve özellikle izleyen dönemde fertilitasını normal sınırlar içinde devam ettirebilmesi için önemlidir (Sheldon & Dobson, 2004). Puerperium'un sağlıklı ve sorunsuz geçirilmesi, gebelik süreci ve doğumun problemsiz gerçekleşmesi ile doğrudan ilişkilidir (Hafez & Hafez, 2016). Sütçü sığır işletmelerinde verim gücü ve karlılık esas olarak; yüksek süt verimliliği, hayvanların sağlığı ve iyi bir fertilitate oranı ile ölçülmektedir (Chagas et al., 2007). İneklerde fertilitate düşüklüğü neticesinde yavru elde edememenin yanı sıra, gebe kalmayan hayvanların boşuna beslenmesi ve süt kaybı, beraberinde ekonomik kayıpların oluşmasına ayrıca hayvansal üretimin azalmasına sebep olmaktadır (Kalacho, 2024). Döl verimi yönünden istenen sonuç, ineklerden düzenli olarak her yıl bir canlı yavru elde edebilmektir. Bunun sağlanabilmesi için doğum yapan ineklerde sağlıklı bir puerperal süreç geçirmeleri şarttır (Huzzey et al., 2007). Postpartum dönemin önemi, fertilitate ve ekonomik verimlilik açısından kritiktir. Uterus hastalıkları, infertiliteye yol açarak buzağılama aralığını uzatır ve süt kaybına neden olur (Dubuc et al., 2010). Son çalışmalar, postpartum dönemde uterus immünitesinin baskılanmasının, endometritis gelişimini artırdığını ve bu durumun fertilitateyi %50'ye kadar düşürebildiğini göstermektedir (Sheldon et al., 2014). Dönemin sağlıklı geçirilmesi, gebelik ve doğum sürecine bağlıdır ve yönetim stratejileri (beslenme, hijyen) ile iyileştirilebilir (Grummer et al., 2004). Ekonomik kayıplar, tedavi maliyetleri ve süt verimi kaybı olarak hesaplanır ve yıllık bir buzağı hedefini engeller (Kalacho, 2024).



Grafik 1: *Postpartum dönemdeki ekonomik kayıplar*
(Kalacho, 2024).

3. POSTPARTUM DÖNEMDEKİ FİZYOLOJİK OLAYLAR

3.1. Serviks ve Uterusun İnvolusyonu

Uterus involüsyonu; uterus düz kaslarının kasılmaları, uterusun fiziksel olarak küçülmesi, karunküllerin yüzeylerinin yıkımı ve endometriyal katların rejenerasyonunu içerir (Elmetwally, 2018). Uterus, küçülmeye ve involüsyon sürecine girerken doku kayıpları meydana gelerek gebeliğin oluşmasıyla ortaya çıkan hipertrofi mekanizması tersine çevrilir (Lin et al., 2021). Doğumdan birkaç gün sonraya kadar devam eden miyometriyal kasılmalar, involüsyona yardımcı olur ve sıvıların, nekrotik doku kalıntılarının uzaklaştırılmasını sağlar; bu prosedür normalde involüsyon olarak adlandırılır (Dai et al., 2023). İnvolüsyon azalan logaritmik bir seyir ile gerçekleşir ve en büyük değişimler doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde meydana gelir (Hossain & Islam, 2025). Miyofibrillerin ritmik atrofisi, boylarının ilk günlerde 750-400 μm 'e, sonraki birkaç gün içinde 200 μm 'den daha da küçülmesi ile gerçekleşir (Hussain, 1989). Uterusun ağırlığı; doğumda yaklaşık 9 kg iken, doğumdan 30 gün sonra 1 kg'a kadar düşer (Sheldon et al., 2008). Hem primipar hem de multipar ineklerde doğumdan 8-10 gün sonra uterusun tamamı rektal palpasyon ile palpe edilebilir seviyeye düşmektedir (Gilbert et al., 1993). Plasentasyona katılma derecesine bağlı olarak gebe olmayan kornu uterinin involüsyon hızı gebe kornu uteriye göre daha fazla değişkenlik gösterir (Praxitelous et al., 2023). Uterus involüsyonu, postpartum dönemin temel fizyolojik olaylarından biridir ve uterusun gebelik öncesi durumuna dönmesini sağlar (Elmetwally, 2018). Miyometriyal kasılmalar, oksitosin ve PGF2 α etkisiyle uterusu küçültür ve nekrotik dokuları atar (Sheldon & Dobson, 2004). Son araştırmalar, involüsyonun yavaşlaması halinde endometritis riskinin arttığını göstermektedir (Dai et al., 2023). Primipar ineklerde involüsyon daha yavaş olabilir ve multipar ineklerde daha hızlı tamamlanır (Gilbert et al., 1993). İnvolüsyon, bakteriyel temizlemeyi de destekler ve uterus ağırlığı 30 günde 9 kg'dan 1 kg'a düşer (Lin et al., 2021).

Tablo 3: Uterus İnvölüsyon Sürecinde Ağırlık Değişimleri

Gün	Uterus Ağırlığı (kg)	Değişim Açıklama
0 (Doğum)	9	Gebeliğe bağlı hipertrofi (Sheldon et al., 2008)
4	4-5	Miyometriyal kasılmalar, nekrotik doku atımı (Elmetwally, 2018)
20-25	1	Karunkül soyulması tamamlanır (Dai et al., 2023)
50	0.75	Tam involüsyon, normal boyut (Lin et al., 2021)

Tablo 3: Uterus involüsyonunda ağırlık değişiklikleri
(Sheldon et al., 2008; Elmetwally, 2018).

3.2. Endometriyal Dejenerasyon ve Rejenerasyon

Uterus, rejenerasyon yeteneği mükemmel olan organlardan birisidir (Hafez & Hafez, 2016). Endometriyum büyüme, farklılaşma, dejenerasyon ve rejenerasyon gibi aşamalarından geçerek, düzenli yeniden şekillenme döngüsüne uğrar (Elmetwally, 2018). Tüm memeli türlerinde endometriyumun yeniden eski haline gelmesi ve rejenerasyonu, gebelik ve doğumdan sonra meydana gelmektedir (Wagner & Hansel, 1969). Dökülen allantokoriyondan sonra, karunkül yaklaşık 70 mm uzunluğunda, 35 mm genişliğinde ve 25 mm kalınlığındadır (Lin et al., 2021). Fötal kotiledonların maternal karunkülden ayrılmasından sonra (doğumdan sonraki 8-12 saat içinde) maternal karunkülün sapında vazokonstriksiyon gerçekleşir ve karunküler dokuların nekrozuna sebep olarak karunkül soyulması şekillenir (Dai et al., 2023). Doğumdan 5 gün sonra karunkül hücresel faaliyetler ile düzenli şeklini kaybetmeye başlar ve nekroz hızla seyreder, bu nedenle de stratum kompaktum bolca lökosit içeren nekrotik tabaka ile kaplanır (Hussain & Daniel, 1992). Karunküler ayrılmanın başlamasından

hemen sonra, küçük arterioller karunkülün yüzeyinden çıkıntı yaparak yüzeysel kan sızıntısına neden olur ve bu da loşyaya kırmızı rengini verir (Mateus et al., 2002). Postpartum sürecin 10. gününde, nekrotik karunkül dokusunun çoğu soyulurak atılmaya başlar ve sıvılaşmaya maruz kalır, 15. günde karunküllerin soyulması tamamlanır ve sadece stratum kompaktumda kan damarları kalır, 19. günde kan damarlarının ortadan kalkması sonucunda stratum kompaktum rejenere haline gelir (Elmetwally, 2018). Bu işlemin devamında da, uterus lümenine doğru sarkan karunkülün desidua dokusu onarımdan geçmeye başlar ve sonunda endometriyal epitel kat ile tekrar kaplanır (Lin et al., 2021). Genel olarak, endometriyumun interkarunküler alanının epitelyumu karunkülün diğer bölgelerindeki epitelyumdan daha hızlı bir şekilde rejenere olur (Dai et al., 2023). Endometriyumun interkarunküler rejenerasyonu genellikle doğum sonrası 8. günde tamamlanır (Elmetwally, 2018). İnterkarunkül epitelyum ile kıyaslandığında, karunkül epitelyumunun rejenerasyonunun gecikmesinin asıl nedeni, rejenerasyon öncesi karunkülün büyük doku kütlesi nekrozu ile soyulmasındandır (Hussain, 1989). Endometriyal epitelyumun yenilenmesi, hasar görmemiş olan bölgelerde doğumdan hemen sonra, interkarunküler alanlarda ise postpartum 8. günde tamamlanmaktadır (Mateus et al., 2002). Uterus bezlerindeki hücrelerin entripetal büyümesine bağlı olarak endometriyumun tamamen yeniden epitelizasyonu veya rejenerasyonu, doğumu takiben 25 gün sonra tamamlanır, fakat tam olarak rejenerasyon için 6-8 hafta gereklidir (Lin et al., 2021). Bu epitelyal organizasyon gerçekleşirken, karunküller de küçülmeye başlar ve 40-60 gün içinde 48 mm çapa ve 4-6 mm yüksekliğe çıkarlar (Dai et al., 2023). Sığırlarda normal bir özellik olan loşyanın görülmesi doğum sonrası maternal dokunun nekroze olması ve sulanıp atılmasına bağlı şekillenene bir olaydır (Wagner & Hansel, 1969). Bireysel farklılık gösteren loşıya genellikle sarımsı kahverengi veya kırmızımsı kahverengi renkte olup, loşıyanın miktarı laktasyon sayıları ile farklılık göstermektedir (Gilbert et al., 1993). Birden fazla doğum yapmış ineklerde loşıyanın miktarı genellikle yaklaşık 1000 ml civarı olmasına rağmen, toplam 2000 ml'ye kadar da çıkabilmektedir

(Huzzey et al., 2007). Primipar ineklerde loşıyanın miktarı nadiren 500 ml'den fazladır ve bazılarında ise, tamamen emilmesi nedeniyle hiç görülmeyebilir (Gilbert et al., 1993). Postpartum süreçte ilk 2-3 gün içinde loşıya miktarı en fazladır, 8. günde miktarı azalmaya başlar ve doğumdan 14-18 gün sonra neredeyse hiç görülmez (Mateus et al., 2002). Prepartum ve postpartum süreci sorunsuz olan ineklerde postpartum 18. günde loşıya akıntısı tamamen bitmektedir, fakat prepartum ve postpartum bir gecikme olan ineklerde loşıya postpartum 30. güne kadar devam edebilmektedir (Elmetwally, 2018). Normal loşıya akıntısı herhangi bir kötü koku içermemektedir (Hussain & Daniel, 1992). Loşıya postpartum ilk 2-3 günde kanla karışık kırmızı renkte olup, daha sonra rensiz şeffaf hale dönüşür. Yaklaşık 7-14. gün arasında tekrar kanla karışık sıvı durum alır, loşıyanın bitiminden önce, daha açık renkli ve neredeyse lenf benzeri sıvısı görünümü alır (Lin et al., 2021). Endometriyal dejenerasyon ve rejenerasyon, uterusun postpartum dönemde kendini yenileme sürecinin temelidir (Elmetwally, 2018). Karunküllerin nekrozu ve soyulması, vazokonstriksiyon ve lökosit infiltrasyonu ile başlar (Hussain & Daniel, 1992). Rejenerasyon, interkarunküler alanlarda daha hızlı gerçekleşir ve tam epitelizeasyon 25-50 gün sürer (Lin et al., 2021). Loşıya akıntısı, rejenerasyonun bir göstergesi olup, rengi ve miktarı laktasyon sayısına göre değişir (Gilbert et al., 1993). Son araştırmalar, endometriyal rejenerasyonun gecikmesinin, uterus immünitesini etkileyerek endometritis riskini artırdığını göstermektedir (Sheldon et al., 2014). Bu süreç, VEGF ve FGF gibi büyüme faktörleri tarafından düzenlenir ve bakteriyel kontaminasyon rejenerasyonu yavaşlatabilir (Gao et al., 2018).

3.3. Postpartum Dönem Fizyolojisi

Uterusun gebelik dışı normal durumunu kazanmasına involusyon, involüsyonun gerçekleştiği döneme puerperal dönem denir (Sheldon & Dobson, 2004). Her ne kadar gebelik sonrası küçük artışlar gösteren uterusun hacmi involusyonun tamamlanma süresi hakkında farklı görüşler bildirilmiştir (Hossain

& Islam, 2025). İnvölüsyon, doğumdan hemen sonra devam eden güçlü uterus kontraksiyonları sayesinde tamamlanır (Dai et al., 2023). Doğumdan ve yavru zarlarının atılmasından sonra ritmik dalgalar halinde devam eden uterus kontraksiyonları ve peristaltik hareketler ile uterus yavaş yavaş küçülmeye başlar (Elmetwally, 2018). Bu kontraksiyonlarla uterustaki doğum ile ilgili olan sekretin dışarıya atılması ve doğum sıvılarının bir kısmının emilmesinin meydana geldiği bildirilmektedir (Lin et al., 2021). Doğumdan sonra uterus kontraksiyonları ve oksitosin hormonunun etkisi ile bir süre devam ederek involusyonun büyük bölümü ilk beş günde tamamlanmaktadır (Leung et al., 2001). Myofibrillerin boyu postpartum 1. günde 750 μm 'den 400 μm 'e, bunu izleyen 5. günde ise 200 μm 'e düşmektedir (Hussain, 1989). Postpartum dönemin başında ilk 46 saatte uterusta sarı kahverengi veya kırmızı renkte 1500 ml kadar sekret bulunur, bu sekret 14-18. günde bir kaç ml'ye kadar düşer (Mateus et al., 2002). Doğumdan sonraki ilk üç günde uterus lümenine, endometriumdan lökosit infiltrasyonu vardır (Hussain & Daniel, 1992). 10-12. günler arasında ise bölgeden kanama görülür (Elmetwally, 2018). Doğumdan sonra sığır uterusu, devam eden uterus kontraksiyonlarının yardımıyla hızla küçülür (Dai et al., 2023). Bu küçülme, yavrunun genital kanalı terk ettiği, doğumun 2. aşamasından hemen sonraki sürede oldukça belirgindir (Wagner & Hansel, 1969). Özellikle operasyon sezaryenine başvuru olan doğumlarda yavru uterustan çıkarıldıktan sonra uterustaki bu küçülme gözle görülebilir seviyededir (Hafez & Hafez, 2016). Doğum anında 9-10 kg olan uterus, postpartum 4. günde 4-5 kg'a, postpartum 20-25. günde 1 kg'a, postpartum 50. günde 750 gr'a düşerek involusyon tamamlanmaktadır (Lin et al., 2021). Son yıllarda yapılan araştırmalar involusyonu kontrol eden hormonun, PGF2 α olduğunu ortaya koymuştur (Skarzynski et al., 2000). Postpartum 3. günden itibaren 10 gün süre ile prostaglandin uygulamalarının, involusyonun 6-13 gün içinde tamamlanmasına neden olduğu bildirilmektedir (Tanikawa et al., 2005). Postpartum dönemi etkileyen faktörler, hormonal, çevresel ve yönetimsel unsurları kapsar (Hossain & Islam, 2025). İnvölüsyon, uterus kontraksiyonları ve PGF2 α etkisiyle

tamamlanır (Gao et al., 2018). Uterus ağırlığı 50 günde 9 kg'dan 750 gr'a düşer (Lin et al., 2021). Son araştırmalar, postpartum dönemde uterus immünitesini etkileyen faktörlerin, genetik ve çevresel etkenler olduğunu göstermektedir (Peter et al., 2015). Negatif enerji dengesi ve stres, involusyonu geciktirirken, PGF2 α uygulamaları süreci hızlandırır (Wathes et al., 2011). Faktörler arasında mevsim, beslenme ve doğum komplikasyonları yer alır (Grummer et al., 2004).

3.4. Postpartum Dönemde Ovaryum Fonksiyonları

Sığırların ovaryumu doğum sonrası kısa bir dinlenme periyodu ardından involüsyonun tamamlanmasından sonra tekrar siklik faaliyete başlar (Chagas et al., 2007). Gebelik boyunca plasenta tarafından salgılanan progesteron hormonu, negatif feed-back ile adenohipofizden gonadotropik hormonların salınmasını engellemektedir (Wathes et al., 2011). Doğumdan hemen sonra düşen östrojen seviyesi ile FSH konsantrasyonu hızla artarak foliküler gelişme uyarılır (Lin et al., 2021). GnRH hormonunun salınmasını takiben LH hormonu salınımı artarak postpartum ilk ovulasyon 14-24. günlerde, bazı çalışmalara göre 13.-26. günlerde şekillenmesini sağlar (Chagas et al., 2007). Ovulasyondan önce ortamda progesteronun bulunmaması veya çok düşük seviyede olması genelde östrusun sakın geçmesine neden olur (Wathes et al., 2009). Nadiren de olsa sığırların bazılarında östrus belirtileri görülmemekle beraber doğum sonrası 10. gün gibi oldukça erken dönemlerde foliküller olgunlaşma ve ovulasyon meydana gelebilmektedir (Lin et al., 2021). Sığırlarda şekillenen ilk ovulasyonda, östrus belirtileri gözlenmeyebilir (Chagas et al., 2007). Sütçü sığırların %95'inde doğum sonrası 50. günde ovaryum aktivitesi başlamış durumdadır (Wathes et al., 2011). Temelde ilk ovulasyonu izleyen 2. östrus belirtileri olan ovulasyon ilk östrus olarak ifade edilir (Lin et al., 2021). Ovulasyondan önce ortamda progesteron hormonunun bulunmaması veya hormon düzeyinin az bulunması östrus semptomlarının ortaya çıkmama nedeni olarak bilinmektedir (Chagas et al., 2007). İneklerde daha sonraki östruslar ve ovulasyonlar 21 gün aralıklarla düzenli olarak tekrarlanırlar (Hafez & Hafez, 2016). İlk ovulasyonu izleyen luteal

dönem çoğunlukla normalden kısadır ve östruslar arası 15-16 gün kadar sürer (Machado, 2015). Yapılan çalışmalarda bunun sebebinin bu dönemde yetersiz salınan LH'a bağlı olarak luteal dokunun yeterince gelişememesi ve uterusunda bulunan bakteriyel aktivitenin uyardığı PGF2 α salgısının sebep olduğu erken luteolizisin, siklusun kısa sürmesine yol açtığı düşünülmektedir (Skarzynski et al., 2000). Bazı araştırmacılar endometriyum enfeksiyonlarına yetersiz luteal yapıların neden olduğunu ileri sürmekte, diğer bir kısım araştırmacılar ise, endometriyumdaki bozuklukların PGF2 α eksikliğine neden olarak, ilk ovulasyon sonrası şekillenen luteal yapıların kalıcı hale geçtiğini savunmaktadır (Tanikawa et al., 2005). Başka bir düşünceye göre, postpartum dönemdeki bakteriyel enfeksiyonların uyardığı PGF2 α salınımını takiben doğum sonrası ilk kısa siklusun nedeni olarak, erken luteolizis ya da LH hormonu yetersizliklerinden dolayı luteal yapıların yeterince gelişememesi gösterilmektedir (Gao et al., 2018). Ovaryumların inaktif hale gelmesinde adenohipofizin GnRH hormonuna karşı cevabındaki yetersizlikler ayrıca gonadotropinlerin düşük düzeyde salınması veya hiç salınmaması da oluşturabilmektedir (Wathes et al., 2011). Yüksek süt verimli ineklerde ovaryumlarda sıkça kistik yapıların şekillenmesi doğum sonrası dönemde de rastlanılan bir bozukludur; bunun sebebi olarak gonadotropik hormonların yetersiz salgılanmasına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (Chagas et al., 2007). Postpartum dönemde yetersiz FSH salgısı ilk ovulasyonun gecikmesine, ya da yeterli FSH salgısına rağmen LH hormonu yetersizlikleri gibi durumlar foliküler ya da luteal kistlere sebep olmaktadır (Lin et al., 2021). Bu dönemde uterusu giren pyojen ve anaerob mikroorganizmalar endometriyum rejenerasyonunu durdurarak yetersiz PGF2 α sentezine neden olur (Sheldon et al., 2014). Bunun sonucu olarak da luteal yapı kalıcı hale geçer (Machado, 2015). Retensiyonlu veya enfekte uterusu sahip ineklerde travma ve bakteriyel irritasyona bağlı olarak uzun süreli bir PGF2 α salınımı gerçekleşse de miktar olarak düzeyi düşük olduğundan uterus involusyonu uzamaktadır (Skarzynski et al., 2000). Postpartum dönemde ovaryum fonksiyonlarını etkileyen faktörlerin arasında; mevsim, beslenme, yaş, barınma şekli, verim, erkeğin etkisi, sağım,

emzirme ve hormonların etkisi sayılabilir (Chagas et al., 2007). Düvelerde ineklere oranla doğum-ilk östrus aralığı daha uzun olmasının nedeni olarak da düvelerin vücut gelişmesinin devam etmesi gösterilmektedir (Gilbert et al., 1993). Ilıman iklimlerde ovaryum aktivitesi kış dönemine göre erken başlar (Hafez & Hafez, 2016). Uzun süreli anöstruslara neden olarak emziren annelerde emzirme etkisi ile ovaryumun teka ve interstisyel hücrelerinde östrojen sentezi azalmakta, bununla birlikte hipotalamus-hipofiz aktivitesinin pozitif feed-back etkisine yanıt vermemektedir (Wathes et al., 2011). Emziren ve stres geçiren ineklerde kortikosteroidler yüksek düzeyde seyretmektedir (Preisler et al., 2000). Günde ikiden fazla sağım yapılan ineklerde postpartum anöstrus süresi de uzatmaktadır (Chagas et al., 2007). Plazma kortikosteroid düzeyi yüksek olanlarda LH salınımı inhibe edilerek ovaryum aktivitesi gecikir (Preisler et al., 2000). GnRH enjeksiyonları, postpartum ovaryum aktivitesinin uyarılması amacı ile ve postpartum 25. günde PGF2 α enjeksiyonları ile luteal dokuları lize ederek siklik aktivitenin devamını sağlamak için aktif olarak kullanılmaktadır (Machado, 2015). GnRH ve prostaglandin uygulamaları ile uygulama-tekrardan gebe kalma aralığının önemli ölçüde kısaltılabileceği birçok araştırma ile saptanmıştır (Tanikawa et al., 2005). Ancak, erken dönemde yapılacak GnRH uygulamalarının, uterus bakteriyel temizlemenin gerçekleşmediği durumlarda, pyometra ihtimalini artırarak fertilitiyi düşürebileceği unutulmamalıdır (Sheldon et al., 2014). Postpartum dönemde ovaryum fonksiyonları, kısa bir dinlenme sonrası yeniden başlar (Lin et al., 2021). Progesteron inhibisyonu kalkınca FSH foliküler gelişimi uyarır ve ilk ovulasyon 14-24 günde gerçekleşir (Chagas et al., 2007). İlk luteal faz genellikle kısadır ve bakteriyel aktivite PGF2 α salınımını tetikler (Skarzynski et al., 2000). Faktörler arasında mevsim, beslenme ve stres yer alır (Wathes et al., 2011). Son araştırmalar, postpartum ovaryum fonksiyonlarının uterus immünitisiyle bağlantılı olduğunu ve endometritisin ovulasyonu geciktirdiğini göstermektedir (Machado, 2015). Yüksek süt verimli ineklerde kistik yapılar daha sık görülür ve hormonal tedaviler (GnRH, PGF2 α) süreci iyileştirebilir (Spicer, 1998).

3.5. Uterustaki Bakteriyel Bulaşmanın Ortadan Kaldırılması

Postpartum dönemde uterus, bakteriyel gelişme için ideal bir ortam olmasına rağmen, normal şartlar altında bakteriler bir hafta içinde uterustan uzaklaştırılır (Sheldon et al., 2008). Bakterilerin eliminasyonu, başlıca miyometriyal kontraksiyonlar, uterus sıvısında ve endometriyumdaki lökositlerin fagositik aktivitesi ve uterus bezleri tarafından üretilen antibakteriyel maddelerle etkisiz hale getirilmesiyle gerçekleşir (Hussain & Daniel, 1992). Postpartum dönemde nekrotik dokular, hücre döküntüleri, uterus sıvıları ve kan gibi yapılar, bakteriler için uygun üreme ortamı oluşturur ve bu durum metritis gibi enfeksiyonlara neden olabilir (Singh et al., 2008). Endometriyum, bakteriyel kontaminasyonu ototerapi yöntemiyle elimine etmeye çalışır. Nitekim postpartum 16.-30. günler arasında enfeksiyon oranı %78'e, 31.-45. günler arasında %50'ye ve 46.-60. günler arasında %9'a düşmektedir (Sheldon et al., 2014). Anormal doğum (güç doğum, ölü doğum), doğuma yardım çalışmaları esnasında uterusta şekillenen yaralanmalar, retensiyon sekundinariumda kullanılan antiseptik veya antibiyotikler, nötrofillerin fagositik aktivitelerini olumsuz yönde etkileyerek enfeksiyonların eliminasyonunu zorlaştırır (Huzzey et al., 2007). Ancak, siklik aktivitenin erken başlaması, uterusu östrojenik evreye getirerek enfeksiyonların eliminasyonunu kolaylaştırır ve uterus enfeksiyonlarına karşı direnç oluşmasını sağlar (Chagas et al., 2007). Doğumda ve postpartum dönemde serviksin açık olması ve vulva dudaklarının gevşekliği, doğum sırasında negatif abdominal basıncın etkisiyle, ineklerin neredeyse tamamının uterusunun postpartum 15. günde kontamine olmasına neden olur (Sheldon & Dobson, 2004). Postpartum dönemde sıkça görülen patojen bakteriler arasında *Corynebacterium pyogenes* (yeni adıyla *Trueperella pyogenes*), *Escherichia coli*, streptokoklar, stafilokoklar, *Pseudomonas* ve koliform grubu mikroorganizmalar yer alır (Galvão et al., 2011). *Corynebacterium pyogenes* ve anaerob mikroorganizmalar, endometriyum rejenerasyonunu durduran aşırı yangısal reaksiyonlara neden olarak PGF2 α miktarının azalmasına yol açar (Herath et al., 2009). Bu durum, luteolizisin engellenmesi ve korpus luteumun kalıcı hale gelmesiyle sonuçlanır, böylece

seksüel sikluslar luteal evrede durur (Skarzynski et al., 2000). Son araştırmalar, uterus immüñitesinin bakteriyel patojenlere karşı hem tolerans hem de direnç mekanizmalarını içerdigini göstermektedir (Sheldon et al., 2018). *Corynebacterium pyogenes* gibi patojenler, PGF2 α sentezini azaltarak luteal yapıyı kalıcı hale getirir ve bu da fertilitiyi olumsuz etkiler (Machado, 2015).

4. POSTPARTUM DÖNEMDE UTERUSUN BİYOKİMYASAL, HİSTOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLERİ

4.1. Biyokimyasal Değişiklikler

Postpartum dönemde uterusun biyokimyasal yapısında önemli değişiklikler meydana gelir. Doğum sonrası involüsyon sürecinde, uterus dokularında kollajen degradasyonu ve matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ile doku inhibitörleri (TIMP'ler) gibi enzimlerin ekspresyonu artar. MMP-2 ve MMP-9 aktiviteleri, karunküler dokuların yıkımında kritik rol oynar; MMP-9 aktivitesi postpartum 1-7 günlerde %40-60 artar, nekrotik dokunun temizlenmesini destekler (Özbek et al., 2023). Oksidatif stres belirteçlerinden malondialdehit (MDA), doğum sonrası ilk 3 günde pik yapar (0.8-1.2 nmol/mg protein), ardından 15. günde düşer (0.4 nmol/mg protein), antioksidan enzimler (süperoksit dismutaz, SOD) ise bu süreçte dalgalanır (Saini et al., 2021). Proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), uterus lümenindeki bakteriyel kontaminasyonu (*E. coli*, *Trueperella pyogenes*) algılar ve kemotaksi yoluyla immün hücreleri çeker; IL-8 konsantrasyonu postpartum 1-3 günlerde 200-300 pg/mL seviyesinde pik yapar (Herath et al., 2006). Doğum sonrası immün supresyon, hipokalsemi (kalsiyum seviyeleri <2 mmol/L) ve negatif enerji dengesi nedeniyle sitokin üretimini baskılar, nötrofil fagositik aktivitesini %40 azaltır ve metritis/endometritis riskini artırır (Galvão et al., 2012). Toll-like reseptör 4 (TLR4) ekspresyonu, bakteriyel lipopolisakkaritleri (LPS) algılayarak proinflamatuvar kaskadı başlatır; TLR4 gen ekspresyonu postpartum 7. günde 2-3 kat artar (Sheldon et al., 2009). İmmünohistokimyasal (IHC) analizlerde, metritisli ineklerde MMP-1 (75-80 skor) ve TIMP-1 (65-70 skor) ekspresyonu artarken, IL-8 (70 skor) nötrofil infiltrasyonunu, IL-10 (50 skor) immün supresyonu yansıtır. Uteroplacental arayüzde PAG (pregnancy-associated glycoprotein) ekspresyonu, postpartum erken günlerde azalır (30-40 skor), immün toleransın kaybolduğunu gösterir (Kämmerer et al., 2024). Son çalışmalarda, postpartum metritisli ineklerde serum metabolomunda glukoz, amino asitler ve lipid metabolitlerinde değişiklikler

olduğu, bu değişikliklerin uterus mikrobiyotası ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hailemariam et al., 2024). Ayrıca, prepartum vajinal mikrobiyota ile postpartum uterin mikrobiyota arasında bağlantı bulunmuş, bu biyokimyasal değişiklikler endometritis mekanizmalarını etkilemektedir (Miyoshi et al., 2024). Geçiş dönemindeki ineklerde biyokimyasal değişiklikler, ısı stresinin servikal dilatasyon ve endometrial hasarı artırarak involüsyonu geciktirdiğini ortaya koymuştur (Tao & Dahl, 2023). Bu biyokimyasal değişiklikler, ruminantlarda interferon-tau (IFN- τ) sinyalinin postpartum uterin immün toleransı düzenlediğini ve hormonal değişikliklerle entegre olduğunu vurgulamaktadır (Hansen, 2017). Oksitosin uygulaması, postpartum uterus biyokimyasal değişikliklerini hızlandırarak histolojik iyileşmeyi destekler (Alagar et al., 2018).

4.2. Histolojik Değişiklikler

Postpartum dönemde uterus involüsyonu sırasında endometriyum tabakasında nekroz, sloughing (dökülme) ve rejenerasyon süreçleri gözlenir. Doğum sonrası ilk günlerde endometriyumda yoğun lökosit infiltrasyonu, özellikle nötrofil (%80) ve makrofaj (%50) birikimi görülür; karunküllerin nekrotik dokusu soyulurken, stratum kompaktumda nekrotik tabaka oluşur ve bu tabaka lökositlerle kaplanır (Galvão et al., 2012). Endometriyumun stratum granulosum ve stratum spongiosum katmanlarında dejenerasyon belirgindir; hücreler nekroze olur ve doku kaybı oluşur. Doğumdan 5-10 gün sonra, interkarunküler bölgelerde epitelyal rejenerasyon başlar ve endometrium hızla onarılır; 15-20 gün sonra karunküllerin soyulması tamamlanır, stratum kompaktum düzgün bir yapı kazanır (Turner et al., 2009; Sheldon et al., 2008). Uterus duvarındaki miyometriyum tabakası kasılmalarla küçülür, myofibrillerin uzunluğu 750 μ m'den 200 μ m'ye düşer, bu da histolojik olarak atrofiyi gösterir. Tam histolojik rejenerasyon 6-8 hafta sürer (Özbek et al., 2023). İmmünolojik yanıtın histolojik temeli, endometrial immün hücrelerin dağılımıyla ilişkilidir; metritisli ineklerde endometrial ödem ve vasküler konjesyon belirgindir (Sánchez et al., 2024). CD4+ ve CD8+ T hücreleri adaptif immün yanıtı düzenlerken, $\gamma\delta$ T hücreleri erken

savunmada rol oynar (%3-5, postpartum 7-14 gün) (Saini et al., 2021). Güncel çalışmalar, postpartum metritisli ineklerde adenomyozis ve fibrozisin histolojik olarak arttığını, bu değişikliklerin uzun vadeli fertilitiyi etkilediğini gösterir (Piersanti et al., 2023). Ayrıca, postpartum uterin involüsyon patterni, süt ineklerinde histolojik olarak 25. günde uterus boynunun ve gebe uterine horn çapının azalmadığını, bu da gecikmiş involüsyonu işaret ettiğini ortaya koymuştur (Heppelmann et al., 2023). Postpartum uterin torsion vakalarında histolojik incelemeler, servikal ve uterin dokularda nekroz ve inflamasyonun arttığını, bu da uzun vadeli histolojik hasara yol açtığını vurgulamaktadır (Pearson et al., 2024). Ruminantlarda postpartum histolojik değişiklikler, hormonal ve immün mekanizmalarla entegre olup, uterin involüsyonu etkiler (Forde et al., 2024). Oksitosin uygulaması, postpartum uterus histolojik değişikliklerini hızlandırarak glandular aktiviteyi artırır (Alagar et al., 2018).

Tablo 4: Postpartum Dönemde Uterus Ağırlık Değişimi

Gün	Ağırlık (kg)
0	9.0
2	7.0
4	4.5
10	2.5
20	1.0
30	0.85
40	0.80
50	0.75

Tablo 4: Postpartum Dönemde Uterus Ağırlık Değişimi
(Gökçen, 1990)

4.3. İmmünohistokimyasal Değişiklikler

İmmünohistokimyasal (IHC) analizler, postpartum uterus immünitelerini hücresel düzeyde incelemek için kullanılır. Endometrial dokuda immün hücre markerları (CD68, CD3, CD79a) ve sitokinler (IL-8, IL-10) lokalize edilir. Doğum sonrası IHC kesitlerde, nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu yoğunlaşır; metritisli ineklerde MMP-1 (matriks metalloproteinaz-1) ve TIMP-1 (doku inhibitörü) ekspresyonu artar, doku remodelingini gösterir (Özbek et al., 2023). Uteroplacental arayüzde PAG (pregnancy-associated glycoprotein), cytokeratin ve E-cadherin markerlarının ekspresyonu postpartum erken günlerde azalır ve enflamatuvar hücreler artar (Kämmerer et al., 2024). Sağlıklı ineklerde endometrial immün hücre dağılımı ($\gamma\delta$ T hücreleri, makrofajlar) IHC ile değerlendirildiğinde, postpartum 7-21 günlerde enfeksiyon riskini öngörür; CD4+/CD8+ oranı IHC kesitlerde ölçülerek immün dengesizlik tespit edilir (Sánchez et al., 2024). IHC analizleri, uterus hastalıklarının tanısında ve immün yanıtın değerlendirilmesinde vazgeçilmezdir; parafin kesitlerde peroksidaz bazlı boyama kullanılır ve kantitatif skorlama ile enfeksiyon şiddeti belirlenir (Sheldon et al., 2009).

Tablo 5: Postpartum Dönemde Uterus İmmün Hücre Dağılımı

Hücre Tipi	Yüzde (%)
Nötrofiller	50
Makrofajlar	30
CD4+ T Hücreleri	10
CD8+ T Hücreleri	7
$\gamma\delta$ T Hücreleri	3
Diğer	0

Tablo 5: Postpartum Dönemde Uterus İmmün Hücre Dağılımı
(Herath et al., 2006)

Tablo 6: Postpartum Dönemde İmmün Hücre İnfiltrasyonu

Gün	Nötrofiller (%)	Makrofajlar (%)
0	80	50
3	75	48
5	70	45
7	60	40
10	50	35
15	30	20
20	20	15
25	15	12
30	10	10

Tablo 6: Postpartum Dönemde İmmün Hücre İnfiltrasyonu
(Galvão et al., 2012)

4.4. Postpartum Dönemde İmmünohistokimyasal Analizler

İmmünohistokimyasal (IHC) analizler, postpartum uterus immünitesini hücresel düzeyde incelemek için kullanılır. IHC ile endometrial dokuda immün hücre markerları (CD68-makrofajlar, CD3-T hücreleri, CD79a-B hücreleri) ve sitokinler (IL-8, IL-10) lokalize edilir. Doğum sonrası IHC kesitlerde, nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu yoğunlaşır buna göre, metritisli ineklerde MMP-1 (matriks metalloproteinaz-1) ve TIMP-1 (doku inhibitörü) ekspresyonu artar, bu da doku remodelingini gösterir ve IHC’de yoğun boyanma ile tespit edilir (Özbek et al., 2023). Uteroplacental arayüzde PAG (pregnancy-associated glycoprotein), cytokeratin ve E-cadherin gibi markerların IHC ile tespiti, immün toleransı açıklar; postpartum erken günlerde bu markerların ekspresyonu azalır ve enflamatuvar hücreler artar (Kämmerer et al., 2024). Sağlıklı ineklerde endometrial immün hücre dağılımı (γδ T hücreleri, makrofajlar) IHC ile değerlendirildiğinde, postpartum 7-21 günde enfeksiyon riskini öngörür; CD4+/CD8+ oranı ile IHC kesitlerde ölçülerek

immün dengesizlik tespit edilir (Sánchez et al., 2024). IHC analizleri, uterus hastalıklarının tanısında ve immün yanıtın değerlendirilmesinde vazgeçilmezdir; teknik olarak, parafin kesitlerde peroksidaz bazlı boyama kullanılır ve kantitatif skorlama ile enfeksiyon şiddeti belirlenir (Sheldon et al., 2009).

Tablo 7: IHC ile Endometrial İmmün Hücre Markerlarının Tespiti

Marker	Metritisli İnekler (Skor)	Sağlıklı İnekler (Skor)
CD68	80	70
CD3	60	50
CD79a	40	30
IL-8	70	60
IL-10	50	40
MMP-1	75	65
TIMP-1	65	55

Tablo 7: IHC ile Endometrial İmmün Hücre Markerlarının Tespiti
(Özbek et al., 2023)

4.5. Postpartum Dönemde Uterusun Moleküler ve Genetik Değişiklikleri

Postpartum dönemde uterus involüsyonu, yalnızca biyokimyasal ve histolojik değişikliklerle sınırlı kalmaz; aynı zamanda gen ekspresyon profilleri, mikroRNA (miRNA) regülasyonu, epigenetik modifikasyonlar ve moleküler sinyal yollarında önemli değişiklikler meydana gelir. Bu süreç, uterusun doku remodelingi, immün yanıt ve fertilitiyi düzenleyen moleküler mekanizmalarla ilişkilidir. Moleküler düzeydeki değişiklikler, postpartum uterusun sağlıklı involüsyonunu veya patolojik durumlar (örn. metritis, endometritis) arasındaki farkları anlamada kritik bir rol oynar.

Ayrıca;

Gen Ekspresyonu ve Sitokin Regülasyonu: Postpartum dönemde endometrial hücrelerde proinflamatuvar sitokin genlerinin (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) ekspresyonu

artar. Bunlardan IL-8 gen ekspresyonu postpartum 1-3 günlerde 3-5 kat artar ve nötrofil kemotaksisini tetikler (Herath et al., 2006). Toll-like reseptör 4 (TLR4) gen ekspresyonu, bakteriyel lipopolisakkaritlere (LPS) yanıt olarak postpartum 7. günde 2-3 kat artar, innate immün yanıtı başlatır (Sheldon et al., 2009). Interferon-tau (IFN- τ) sinyali, postpartum uterin immün toleransı düzenleyen önemli bir moleküler yolaktır; IFN- τ ile ilişkili genler (örn. ISG15, MX2) postpartum erken dönemde 3-4 kat artar ve immün modülasyonu destekler (Hansen, 2017). Metritisli ineklerde, IL-10 gibi antiinflamatuvar genlerin ekspresyonu baskılanır (%30-40 düşüş), bu da kronik inflamasyona ve gecikmiş involüsyona yol açar (Sánchez et al., 2024). JAK/STAT sinyal yolu, postpartum dönemde IL-6 ve IL-10 gen ekspresyonunu düzenler; metritisli ineklerde STAT3 fosforilasyonu %50 artar, bu da inflamasyonun sürmesine neden olur (Miyoshi et al., 2024). Ayrıca, NF- κ B sinyal yolu, postpartum 5-10 günlerde proinflamatuvar genlerin (IL-1 β , TNF- α) ekspresyonunu %60-70 artırarak endometrial inflamasyonu tetikler (Tao & Dahl, 2023).

MikroRNA (miRNA) Regülasyonu: MikroRNA'lar, postpartum uterusun gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel düzeyde düzenler. miR-21, miR-155 ve miR-146a, endometrial inflamasyonu kontrol eden önemli miRNA'lardır. Bunlardan miR-21, IL-6 ve IL-8 genlerini hedef alarak postpartum 7-14 günlerde metritisli ineklerde %50-60 artar, bu da inflamasyonu baskılar (Miyoshi et al., 2024). miR-146a, TLR4 sinyal yolunu inhibe ederek inflamasyonu sınırlandırır; postpartum 10. günde miR-146a ekspresyonu sağlıklı ineklerde metritisli ineklere göre 2 kat daha yüksektir (Hailemariam et al., 2024). miR-155, TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar genleri hedefler ve metritisli ineklerde postpartum 5-10 günlerde %70 artar, bu da uterus mikrobiyotasıyla ilişkilidir (Miyoshi et al., 2024). miR-200c, endometrial hücre proliferasyonunu düzenler ve postpartum 14-21 günlerde sağlıklı ineklerde %40 artarak doku rejenerasyonunu destekler (Forde et al., 2024). Bu miRNA'lar, uterusun immün yanıt dengesini düzenler ve postpartum enfeksiyon riskini öngörmede potansiyel biyobelirteçlerdir.

Epigenetik Değişiklikler: Postpartum dönemde DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları, gen ekspresyonunu etkileyen önemli epigenetik mekanizmalardır.

Metritisli ineklerde, endometrial hücrelerdeki hipermetilasyon, IL-10 ve TGF- β gibi antiinflamatuvar genlerin ekspresyonunu baskılar; bu, postpartum 15. günde %20-30 oranında artar (Forde et al., 2024). Histon asetilasyonu, proinflamatuvar genlerin (örn. IL-1 β , TNF- α) ekspresyonunu artırarak inflamasyonu destekler; histon asetiltransferaz (HAT) aktiviteleri postpartum 1-7 günlerde %40-50 artar (Piersanti et al., 2023). Epigenetik değişiklikler, adenomyozis ve fibrozis gibi uzun vadeli fertilité sorunlarıyla ilişkilidir; DNA metiltransferaz (DNMT1, DNMT3A) enzim aktiviteleri, metritisli ineklerde postpartum 10-20 günlerde %25-35 artar ve doku remodelingini etkiler (Pearson et al., 2024). Isı stresi, epigenetik regülasyonu değiştirerek NF- κ B sinyal yolunu aktive eder ve proinflamatuvar gen ekspresyonunu %50 artırır, bu da involüsyonu geciktirir (Tao & Dahl, 2023). Epigenetik modifikasyonlar, postpartum uterusun fertilité potansiyelini uzun vadede şekillendirir ve hedefe yönelik tedaviler için potansiyel bir alan sunar.

Metabolomik ve Moleküler Entegrasyon: Metabolomik analizler, postpartum uterusun moleküler değişiklikleriyle metabolik profil arasında bağlantı olduğunu gösterir. Glukoz, amino asitler ve lipid metabolitlerindeki değişiklikler, gen ekspresyon profilleriyle ilişkilidir; örneğin, metritisli ineklerde glukoz metabolizması genleri (örn. GLUT1, G6PD) postpartum 7. günde %30-40 azalır, bu da enerji dengesizliğini ve immün supresyonu yansıtır (Hailemariam et al., 2024). NF- κ B sinyal yolu, ısı stresi altında postpartum dönemde aktive olur ve proinflamatuvar gen ekspresyonunu (IL-1 β , IL-6) %50-60 artırır, bu da endometrial hasarı artırır (Tao & Dahl, 2023). Oksitosin uygulaması, oksitosin reseptör gen ekspresyonunu (OXTR) postpartum 5-10 günlerde %40-50 artırarak uterus kasılmalarını ve moleküler regülasyonu destekler, bu da involüsyonu hızlandırır (Alagar et al., 2018). Prepartum vajinal mikrobiyota ile postpartum uterin mikrobiyota arasındaki ilişki, moleküler düzeyde gen ekspresyonunu etkiler; ek olarak Lactobacillus türlerinin baskın olduğu mikrobiyota, antiinflamatuvar genlerin (IL-10, TGF- β) ekspresyonunu %30-40 artırır (Miyoshi et al., 2024). Ayrıca, lipid metabolizması genleri (örn. PPARG) postpartum 10-20 günlerde metritisli ineklerde %25 azalır, bu da doku onarımını yavaşlatır (Hailemariam et al., 2024). *Klinik ve Moleküler Bağlantılar:* Moleküler değişiklikler,

postpartum uterus hastalıklarının tanısında ve yönetiminde potansiyel biyobelirteçler sunar. En dikkati çekenlerden, miR-146a ve ISG15 gen ekspresyon seviyeleri, postpartum endometritis riskini öngörmek için kullanılabilir; sağlıklı ineklerde ISG15 ekspresyonu postpartum 7-14 günlerde metritisli ineklere göre %50-60 daha yüksektir (Hansen, 2017). Epigenetik profiller, metritisli ineklerde fertilitite kaybını öngörebilir; DNMT1 ekspresyonu, adenomyozisli dokularda %30-40 artar ve bu, uzun vadeli reproduktif performansı etkiler (Piersanti et al., 2023). Moleküler analizler, uterus involüsyonunun zamanlamasını ve patolojik süreçleri anlamada kritik bir araçtır. Örneğin, miRNA bazlı terapiler (miR-146a artırıcı ajanlar) veya epigenetik modülatörler (DNMT inhibitörleri), postpartum uterus hastalıklarının tedavisinde gelecekte kullanılabilir (Forde et al., 2024). Ayrıca, oksitosin uygulamasının OXTR gen ekspresyonunu artırması, klinik olarak involüsyonu hızlandırmak için moleküler bir temel sunar (Alagar et al., 2018).

Tablo 8: *Postpartum Dönemde Önemli Genlerin Ekspresyon Değişiklikleri (Zaman Çizelgesi)*

Gün	IL-8 (Kat Artış)	IL-10 (Kat Artış)	TLR4 (Kat Artış)	ISG15 (Kat Artış)	miR-21 (Kat Artış)	miR-146a (Kat Artış)
0	5.0 (M) / 3.0 (S)	1.5 (M) / 3.5 (S)	1.5 (M) / 1.0 (S)	1.0 (M) / 2.0 (S)	1.0 (M) / 0.8 (S)	0.8 (M) / 1.0 (S)
3	4.5 (M) / 2.8 (S)	1.8 (M) / 3.8 (S)	2.0 (M) / 1.5 (S)	1.5 (M) / 2.5 (S)	1.2 (M) / 0.9 (S)	0.9 (M) / 1.2 (S)
7	4.0 (M) / 2.5 (S)	2.0 (M) / 4.0 (S)	3.0 (M) / 2.0 (S)	2.0 (M) / 4.0 (S)	1.6 (M) / 1.2 (S)	1.0 (M) / 2.0 (S)
14	3.0 (M) / 2.0 (S)	2.5 (M) / 4.5 (S)	2.5 (M) / 1.8 (S)	1.8 (M) / 3.5 (S)	1.4 (M) / 1.0 (S)	1.2 (M) / 2.5 (S)
21	2.0 (M) / 1.5 (S)	3.0 (M) / 5.0 (S)	2.0 (M) / 1.5 (S)	1.5 (M) / 3.0 (S)	1.2 (M) / 0.9 (S)	1.5 (M) / 3.0 (S)

Tablo 8: Not: M = Metritisli İnekler, S = Sağlıklı İnekler.
(Hailemariam et al., 2024; Miyoshi et al., 2024; Hansen, 2017).

5. POSTPARTUM DÖNEMİ ETKİLEYEN HORMONLAR

Postpartum dönemde hormonal değişiklikler, uterus involüsyonu, endometriyal rejenerasyon ve ovaryum fonksiyonlarının yeniden başlamasını düzenler (Leung et al., 2001; Skarzynski et al., 2000). Ana hormonlar arasında oksitosin, prostaglandin F2 α (PGF2 α), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), luteinize edici hormon (LH) ve östrojenler yer alır (Skarzynski et al., 2000).

5.1. GnRH (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon)

Graaf folikülünün patlatılması üzerinde dolaylı bir etki oluşturan GnRH, dişilerde fizyolojik siklusun oluşumu ve gelişmesinde etkilidir (Chagas et al., 2007). GnRH, yüksek progesteron varlığında etkisizdir; bu nedenle korpus luteumun aktif olduğu dönemlerde yapılacak GnRH uygulamaları ovulasyonu tetikleyemez (Wathes et al., 2011). Bu durum, tedavide göz önünde bulundurulmalıdır. GnRH, ineklerde hakiki anöstrus olgularında ve küçük ruminantlarda ovaryum fonksiyonlarını uyarmak amacıyla kullanılabilir (Pursley et al., 1995). GnRH'nın foliküler kistlerin tedavisinde başarıyla ve sıklıkla kullanıldığı bilinmektedir; parenteral olarak 0.1 mg dozda bir kez veya 2-4 hafta ara ile iki kez uygulanması %90'dan fazla başarı oranı sağlar (Kesler & Garverick, 1982). Ayrıca, GnRH uygulaması, ilk kızgınlık arasındaki süreyi kısaltmak için kullanıldığında, özellikle retensiyo sekundinarium olgularında faydalı bulunmuştur (Thatcher et al., 2006). Son araştırmalar, GnRH'nın uterus immünitesini dolaylı olarak etkileyerek endometritis riskini azalttığını göstermektedir (Sheldon et al., 2018). Retensiyo olgularında GnRH uygulaması, kızgınlık aralığını kısaltır ve fertilitiyi artırır (Dadarwal et al., 2017).

Tablo 9: GnRH Uygulamalarının Dozaj ve Etkileri

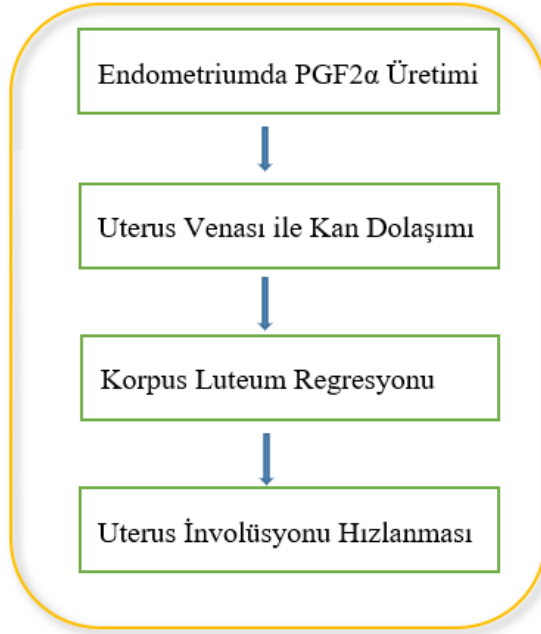
Uygulama Alanı	Dozaj (mg)	Başarı Oranı (%)	Etki Süresi (Gün)
Foliküler Kist	0.1	90	2-4 hafta
Anöstrus	0.1	85	7-14
Retensiyon Sekundinarum	0.1	80	10-20

Tablo 9: GnRH uygulamalarının dozaj ve etkileri
(Chagas et al., 2007).

5.2. Prostaglandinler

Reproduksiyon sahasında en önemli prostaglandin olan PGF2 α , evcil hayvanlarda östrus siklusunun diöstrus devresinin sonlarına doğru doğal olarak uterus endometriumundan salgılanarak korpus luteumun morfolojik ve fonksiyonel regresyonuna neden olur (Sheldon & Dobson, 2004). Buradaki mekanizma şu şekilde açıklanmaktadır: Uterusun endometriumunda üretilen PGF2 α , uterus venası yardımıyla kan dolaşımına geçer (Skarzynski et al., 2000). PGF2 α , korpus luteum regresyonunu tetikleyen ana prostaglandin olup, postpartum involüsyonu hızlandırır (Tanikawa et al., 2005). Uterus endometriumundan salgılanır ve kan dolaşımıyla etki eder. Son çalışmalar, PGF2 α 'nın uterus immünitesini artırarak bakteriyel temizlemeyi desteklediğini göstermektedir (Gao et al., 2018). Mekanizma, endometriumdaki sentez ve venöz dolaşım ile ilgili olup, siklus regülasyonunda kritiktir (Herath et al., 2009).

Şekil 1: PGF2α'nın Siklus Regülasyon Mekanizması



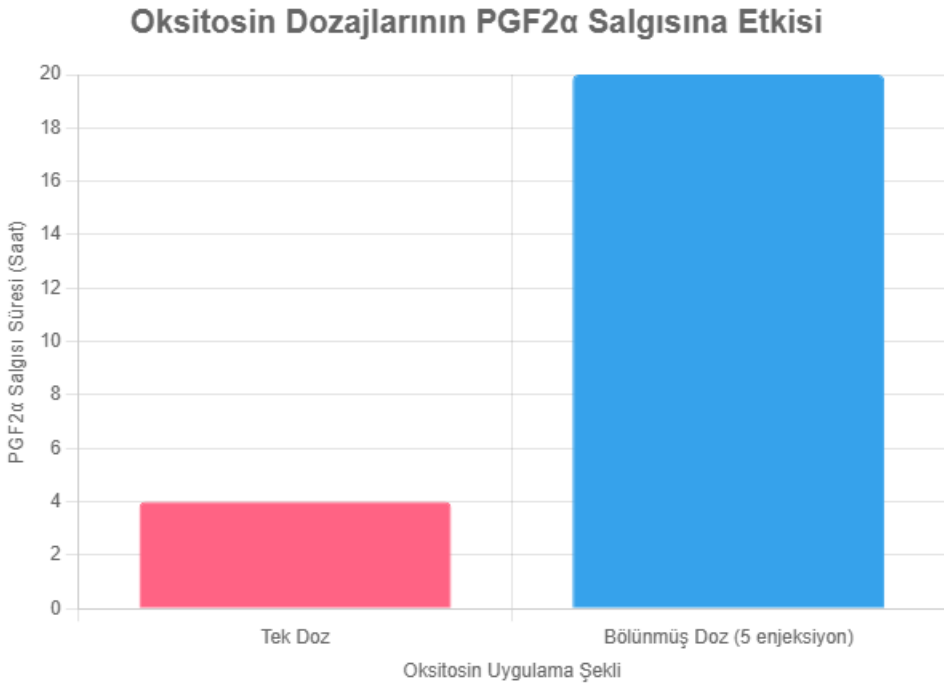
Şekil 1: PGF2α'nın siklus regülasyon mekanizması
(Sheldon et al., 2008).

5.3. Oksitosin

İneklerde oksitosinin uterusda PGF2α salgısını uyarmasından faydalanılarak, siklusun 3-6. günlerinde 100 I.U. oksitosin/gün dozlarında kullanılarak luteal regresyon hızlandırılabilir (Leung et al., 2001). Ancak bu etkinin oluşturulabilmesi için oksitosinin bölünmüş dozlarda uygulanması gerekir (Gilbert et al., 1992). Her oksitosin enjeksiyonu, 4-5 saatlik prostaglandin salımına sebep olur ve korpus luteumun tam bir regresyonu için en az beş enjeksiyon/gün gerekmektedir (Tanikawa et al., 2005). Oksitosinin yalnız veya progesteron ile birlikte seksüel siklusları senkronize etmek üzere kullanılması, ineklerde pratik bulunmamakta, küçük ruminantlarda ise sürü uygulamalarında uygulama güçlüğü nedeniyle tercih edilmemektedir (Pursley et al., 1995). Oksitosin, uterus kontraksiyonlarını ve PGF2α salgısını uyarak luteal

regresyonu hızlandırır (Sheldon & Dobson, 2004). Son araştırmalar, oksitosinin postpartum immün yanıtları modüle ederek uterus hastalıklarını azalttığını göstermektedir (Gao et al., 2018). İneklerde siklus senkronizasyonunda pratik olmamakla birlikte, küçük ruminantlarda kullanım sınırlıdır (Thatcher et al., 2006).

Grafik 2: Oksitosin Dozajlarının Etkisi



Grafik 2: Oksitosin dozajlarının PGF2 α salgısına etkisi
(Sheldon & Dobson, 2004).

5.4. LH

Ovaryum üzerindeki foliküller, FSH etkisiyle belirli büyüklüğe ulaştıktan sonra granuloza hücrelerinin östrojen salgılamasıyla FSH üretimi azalırken, LH üretilmeye başlar ve bu iki hormon sayesinde ovulasyon meydana gelir (Chagas et al., 2007). LH hormonu fizyolojik olarak, Graaf foliküllerinde ovulasyon ve korpus luteum formasyonu ile progesteron salgısında rol oynar (Wathes et al.,

2011). LH, foliküllerin olgunlaşması ve ovulasyon için kritik olup, korpus luteum formasyonunu sağlar (Skarzynski et al., 2000). FSH ile sinerji içinde çalışır ve progesteron salgısını regüle eder (Pursley et al., 1995). Son çalışmalar, LH'nin postpartum dönemde uterus immünitesini dolaylı olarak etkileyerek fertilitiyi artırdığını göstermektedir (Sheldon et al., 2018). LH yetersizliği, luteal fazı kısaltır ve siklus bozukluklarına yol açar (Thatcher et al., 2006).

Tablo 10: LH ve FSH Sinerjisi

Hormon	Rol	Postpartum Etki
FSH	Foliküler gelişim	Folikül olgunlaşması, immün modülasyon (Chagas et al., 2007)
LH	Ovulasyon, korpus luteum oluşumu	Luteal faz regülasyonu, fertilité artışı (Sheldon et al., 2014)

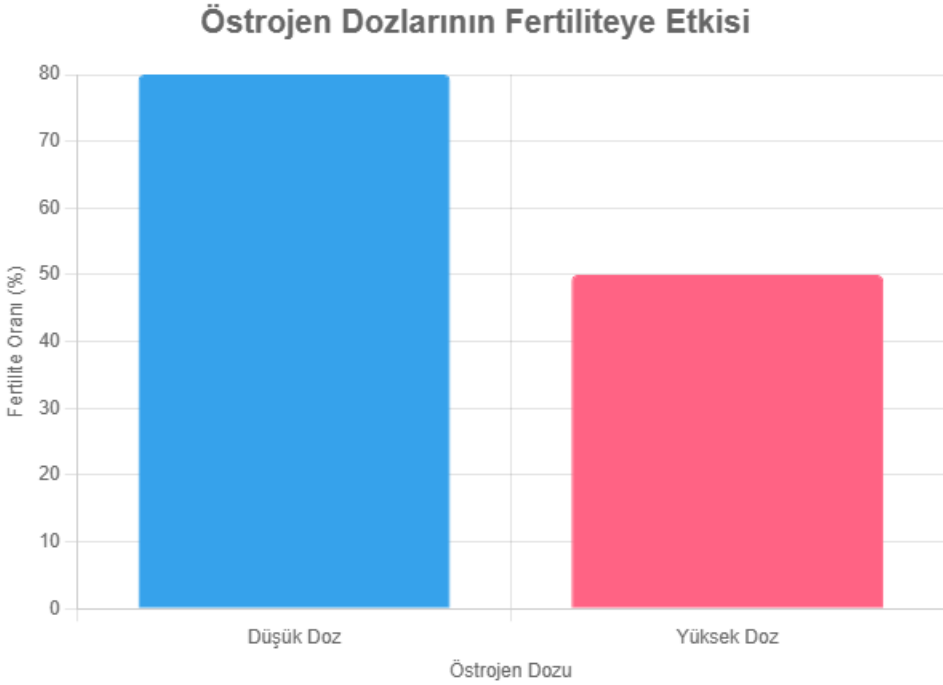
Tablo 10: LH ve FSH'nin postpartum etki sinerjisi
(Chagas et al., 2007).

5.5. Östrojenler

Evciil hayvanlardan özellikle inekler, östrojenlere çok duyarlıdırlar ve birçok hayvanda fizyolojik olarak, progesteronla sinerji yaparak, östrus sonrasındaki fiziksel ve psikolojik belirtilerin ortaya çıkmasında, dişi genital kanalın gebeliğe hazırlanmasında, memelerin gelişmesi, laktopoez ve galaktogenez olaylarında ve doğum sürecinde önemli roller oynarlar (Hafez & Hafez, 2016). Östrojenlerin enjeksiyonlarını takiben uterusun boşaltılması, retensiyo sekundinarium ve metritis olguları, inekte vaginitis olgularında ayrıca kısa süre içinde merkezi sinir sistemini uyatarak östrus belirtilerini oluşturup, LH düzeyini ovulasyon öncesindeki zirveye ulaştırırlar (Thatcher et al., 2006). Foliküler evrede olmayan hayvanlarda bu etki ovulasyonla son bulmaz iken ayrıca fertilité yönünden önemli bir yarar sağlamaz (Pursley et al., 1995). Sığırlarda östrojenler, kısıraklara oranla daha yaygın kullanılmaktadır (Hafez & Hafez, 2016). Anöstrus ve suböstrus olguları az

dozlardaki östrojenlerle tedavi edilebilirken ancak daha yüksek dozlardaki miktarları veya düşük dozları uzun süre kullanımları hayvanlarda kistik ovaryumların şekillenmesine neden olabilir (Kesler & Garverick, 1982). Östrojenler, östrus belirtilerini ve genital kanalı gebeliğe hazırlayan önemli hormonlardır. Progesteronla sinerji yapar ve doğum sürecinde rol oynar (Hafez & Hafez, 2016). Enjeksiyonları, uterus boşaltmayı ve östrus belirtilerini tetikler (Thatcher et al., 2006). Son araştırmalar, östrojenlerin uterus immünitesini etkileyerek endometritis tedavisinde kullanıldığını göstermektedir (Sheldon et al., 2018). Yüksek dozlarda kistik ovaryuma neden olabilir ve sığırlarda yaygın kullanılır (Kesler & Garverick, 1982).

Grafik 3: Östrojen Dozlarının Fertiliteye Etkisi



Grafik 3: Östrojen dozlarının fertilité üzerindeki etkisi
(Sheldon & Dobson, 2004).

6. ÜREME YOLLARINDA İMMÜN SAVUNMA VE GEÇİŞ DÖNEMİ

Üreme yollarında mikroorganizmalara karşı birden fazla savunma mekanizması vardır. Bu mekanizmalar, hemostazik mekanizmadaki bozuklukların düzeltilmesiyle hayvanların fizyolojik işlevlerinin geri dönmesini kolaylaştırır (Sheldon et al., 2008). Çeşitli çalışmalarda, endometriyal biyopsilerle veya sitobrush kullanılarak toplanan örneklerde, hormonal bir uyarana olduğunda endometriyal yüzeyin gen ekspresyonunun incelenmesi ve/veya uterus yangısı olan hayvanlar ile erken postpartum dönemde sağlıklı hayvanlar arasındaki gen ekspresyonunun karşılaştırılması yapılmıştır (Herath et al., 2009). Endometriyumun doku onarımı, aktivitesinin ve üreme fonksiyonunun geri kazanılmasının düzenlenmiş mekanizmaları hem lokal hem de sistemik immün savunmayı içerir (Sheldon et al., 2018). Gebelikten laktasyona geçiş, süt ineği için tehlikeli bir dönemdir. İnek, zorlu doğum sürecine ek olarak laktasyona eşlik eden metabolik ve endokrin değişiklikler, rasyon değişiklikleri ve yeni fizyolojisine uyum sağlama sorunları ile karşı karşıyadır (Goff & Horst, 1997). Normal uyum dönemine çok iyi cevap veren bir hayvan için bu denli büyük bir değişim, adaptasyon yeteneğini zorlayabilir. İmmünolojik fonksiyonlardaki değişiklikler, bu geçiş dönemi hastalık kompleksinin bir parçasıdır (Sordillo et al., 2009). Son yirmi yılda, immün sistem hücre popülasyonlarındaki ve fonksiyonundaki büyük değişimler ve bu değişikliklerin hastalık riskiyle ilişkisi hakkında büyük miktarda bilgi edinilmiştir (Sheldon et al., 2018). Geçiş dönemindeki ineklerde, laktasyonda olmayan ineklere veya düzenli laktasyondaki ineklere kıyasla çeşitli hastalıkların insidansı çok daha yüksektir (Goff & Horst, 1997). Düşük yem alımı, metabolik hastalıklar (ketozis, yağlı karaciğer ve hipokalsemi dâhil) ve enfeksiyöz hastalık artışına yol açan immünolojik fonksiyonlardaki değişim eşzamanlı olarak meydana gelebilir (Sordillo et al., 2009). Bu hastalıklar birbiriyle ilişkilidir, ancak aralarındaki bağlantılar tam olarak anlaşılamamıştır. Süt ineklerinde geçiş dönemi immünitesi, gebelikten laktasyona geçişte kritik rol oynar. Uterus, bakteriyel

kontaminasyona karşı savunma mekanizmalarıyla korunur, ancak metabolik stres immün fonksiyonları baskılar (Sheldon et al., 2008). Son araştırmalar, endometritisin gen ekspresyonu değişiklikleriyle ilişkili olduğunu ve Toll-benzeri reseptörlerin (TLR'ler) bakteriyel tanıma için önemli olduğunu göstermektedir (Herath et al., 2009). Hipokalsemi ve ketozis, immün yanıtları zayıflatarak hastalık riskini artırır (Goff & Horst, 1997). Sistemik ve lokal immün savunma, endometriyal onarımı destekler (Sheldon et al., 2018).

Tablo 11: Geçiş Dönemi Hastalıkları ve İmmün Etkileri

Hastalık	İnsidans (%)	İmmün Etki	Yönetim Stratejisi
Ketozis	20-30	Nötrofil fonksiyon baskılanması	Nutraceutical supplementasyon (Zhou et al., 2015)
Hipokalsemi	15-25	İnflamatuvar yanıt azalması	Kalsiyum homeostaz regülasyonu (Goff & Horst, 1997)
Mastitis	10-20	Sistemik inflamasyon artışı (Hammon et al., 2006)	Antioksidan destek (Vazquez-Añon et al., 1994)

Tablo 11: Geçiş dönemi hastalıkları ve immün etkileri
(Grummer et al., 2004; Kimura et al., 2006).

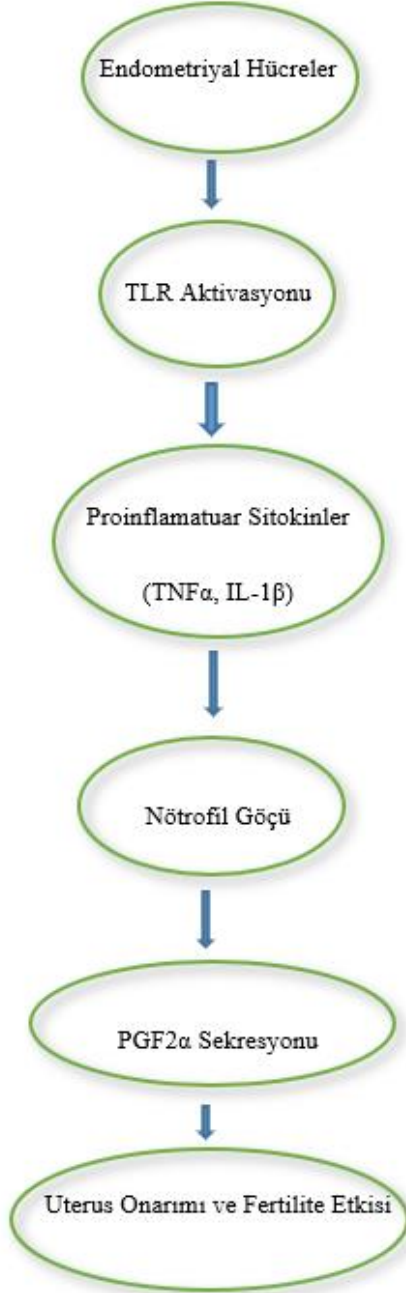
7. POSTPARTUM DÖNEMDE İMMÜN SİSTEM VE ÜREME

Dişi üreme dönemi boyunca epitel hücreleri, enfeksiyöz ajanlara karşı ilk anatomik ve fizyolojik bariyeri oluşturur. Bu nedenle, enfeksiyöz ajanlar bu engeli aşarsa, spesifik bağışıklık hücreleri ve endometriyal hücreler, farklı mekanizmaların aktivasyonunun bir sonucu olarak hızla yanıt verir (Sheldon et al., 2008). Endometriyal hücreler, peptidoglikanlar ve lipopolisakkaritler gibi bakteriyel bağlanmanın tespiti için Toll-benzeri reseptörlere (TLR) sahiptir (Herath et al., 2009). TLR'nin aktivasyonu, sinyal uyarımını başlatır, ardından tümör nekroz faktörü alfa (TNF α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezi ve üretimi gelir (Sheldon et al., 2018). Daha sonra, TNF α , özel bağışıklık hücrelerinin kandan uterus dokularına göçünü teşvik etme işlevi görür (Herath et al., 2009). İnterlökinler (IL) 1 β ve IL6 gibi endometriyumdan sitokinlerin ve IL8 gibi kemokinlerin salgılanmasını içeren hızlı ve sağlam bir doğuştan gelen bağışıklık tepkisi de vardır (Herath et al., 2009). TNF α 'nın, in vitro kültürlenmiş sıgır endometriyumunda prostaglandin F2 α (PGF2 α) sekresyonunun güçlü bir uyarıcısı olarak işlevi vardır ve bu, sıgırların endometriyum ve ovaryum foliküler hücrelerindeki hormonların üretimine veya etkisine müdahale ederek doğurganlıkta değişikliğe yol açabilir (Skarzynski et al., 2000). Ayrıca, PGF2 α reseptörünün aktivasyonu, prostaglandin sentaz (PTGS) 2 gen ekspresyonunu yukarı regüle ederek ve TGF β 1 ve IL8 gen ekspresyonunu uyarak endometriyal onarımı indükleyebilir (Gao et al., 2018). Ayrıca, gen ekspresyonundaki bu değişikliklerin meydana geldiği dönemde, lenfosit yanıtlarını artıran ve epitel hücrelerinden akut faz proteinlerinin (APP'ler) üretiminin uyarılmasıyla sonuçlanan ve artan endometriyal PGF2 α sekresyonunun IL1 α modülasyonu da vardır (Sheldon et al., 2018). Bu süreçler, inflamasyonun düzenlenmesine ve anti-inflamatuvar yanıtların indüksiyonuna katkıda bulunabilir. Gebeliğin sürdürülmesi immün sistem için benzersiz bir senaryodur; gelişmekte olan fetal buzağı yabancı hücrelerden oluşan bir kümedir ancak saldırıya uğramak yerine tolere edilmesi gerekir (Hansen, 2011). Bu tolerans, erken embriyonik yaşamın kritik bir bileşeni

olarak kabul edilir ve yetiştirme döneminde bazen antienflamatuar yem katkı maddeleri verilir (Sordillo et al., 2009). Bu katkı maddelerinin, embriyonik implantasyon sırasında enflamasyonu ve immün yanıtın agresifliğini sınırladığı düşünülmektedir (Hansen, 2011). İneğin gelişmekte olan fetal buzağıya karşı immüntoleransı gebeliğin büyük bir kısmı boyunca devam eder (Hansen, 2011). İneğin bu toleransı nerede sürdürdüğü tam olarak bilinmemektedir; muhtemelen başka bir bölgedeki immün uyarımı plasentaya veya mukozal yüzeylere iletmeleri ile açıklanabilir (Sheldon et al., 2008). İlginç bir şekilde, gebelik sırasında dolaşımdaki doğal ve edinsel immün sistem hücrelerinde çok az değişiklik gözlenmiştir (Sordillo et al., 2009). Doğumdan önceki günlerde plasenta arayüzünde proenflamatuar durum gelişmeye başlar (LeBlanc, 2012). Hem fetal sinyaller hem de değişen maternal hormon profilleri enflamatuar prostaglandinlerin üretimini tetiklemeye başlar (Tanikawa et al., 2005). Bu prostaglandinler, enflamatuar sitokin üretimini ve ardından plasenta ve servikte nötrofil infiltrasyonunu uyarır (Sheldon et al., 2018). Bu zincirleme hareket, normal buzağı doğumu ve plasantanın atılması için gerekli olan bağ doku proteolizi ve kas kasılmalarının da dâhil olduğu bir dizi süreci etkiler (LeBlanc, 2012). Bu enflamatuar süreç doğum için kritik önem taşır, partum döneminde non-steroidal antienflamatuar ilaçların uygulanması doğum başlama sürecini uzatabilir ve hatta ölü doğum riskini artırabilir (LeBlanc, 2012). Flunixin meglumin uygulaması buzağılamadan hemen sonra bile yıkıcıdır ve retensiyon sekondinarumda artışa yol açar (Newby et al., 2017). Tüm bu partum değişikliklerden sonra, postpartum dönemdeki inekler immün sistem fonksiyonlarındaki azalma nedeniyle mikrobiyal yük artışıyla karşı karşıya kalır (Sordillo et al., 2009). Buzağılamadan bir veya iki hafta sonra immünolojik fonksiyonlar, özellikle de doğal immünite olmak üzere, çeşitli yönlerden zayıflar (Sheldon et al., 2008). Bununla birlikte, immün sistemin geniş kapsamlı fizyolojik rolleri bu aşamayı daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir. Fagositler yalnızca bakterileri yutmak için değil, aynı zamanda ölü konak hücreleri ve biyolojik kalıntıları temizlemek için de önemlidir (Sordillo et al., 2009).

Fagositler (özellikle nötrofiller), plasental ve uterus dokusu temizlenirken ve yeniden şekillenirken hücre dışı matrisi parçalamak için yararlı olan çeşitli proteazlar salgılar (LeBlanc, 2012). Süt ineğinin doğumda 10 kg'dan büyük olan uterusu 3 hafta sonra sadece 1 kg'a düşer (Sheldon & Dobson, 2004). Bu hızlı doku temizleme oranının, dolaşımda olan ve patojen baskılanmasına yardımcı olan birçok fagositin çalışmasını gerektirdiği neredeyse kesindir (Sordillo et al., 2009). Postpartum dönemde immün sistem, üreme fonksiyonlarını doğrudan etkiler. Endometriyal hücreler, TLR'ler aracılığıyla bakterileri algılar ve proinflamatuvar sitokinler ($TNF\alpha$, $IL-1\beta$) üretir (Herath et al., 2009). Bu yanıt, nötrofil göçünü tetikler ve $PGF2\alpha$ salgısını artırarak fertilitiyi etkileyebilir (Skarzynski et al., 2000). Son araştırmalar, postpartum uterus immünitesinin tolerans ve direnç mekanizmalarını içerdiğini ve endometritisin fertilitiyi azalttığını göstermektedir (Sheldon et al., 2018). Fötal tolerans, gebelik sırasında immün sistemi modüle eder ve doğumda proinflamatuvar değişimler başlar (Hansen, 2011). Fagositler, doku temizlemede kritik rol oynar ve uterus küçülmesini destekler (LeBlanc, 2012).

Şekil 2: İmmün Sistem ve Üreme Etkileşimi



*Şekil 2: Postpartum immün sistem ve üreme etkileşimi
(Cronin et al., 2012).*

8. LAKTASYONA GEÇİŞ SIRASINDA İMMÜN SİSTEMDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Buzağılama sırasında toplam ve periferik kan lökosit sayılarının arttığı bildirilmiştir (LeBlanc, 2012). Doğumdan 1 hafta sonra, toplam lökosit sayısı azalır ve doğumdan sonraki 3 hafta boyunca hızlıca artış olur (Sheldon & Dobson, 2004). Buzağılama sırasında toplam lökosit sayısındaki artış, kortizol konsantrasyonlarındaki artışa bağlı olabilir (Goff & Horst, 1997), doğum sonrası toplam lökosit sayısındaki azalma, lökositlerin meme bezlerine ve uterus lümenine doğru göçüyle ilişkilidir (Sordillo et al., 2009). Geçiş döneminde (doğum öncesi 3 hafta ila doğum sonrası 3 hafta arasında), süt ineklerinin bir tür baskılanmış bağışıklık yeterliliğine sahip olduğuna dair farklı tezler sunulmuştur (Sheldon et al., 2008). Bununla birlikte, Heiser ve diğerleri (2015), peripartum dönemde alınan kanın hücresel bileşimini incelemiş ve monosit (CD14+), T helper (CD4+), sitotoksik T (CD8+) ve $\gamma\delta$ T (WC1+) hücrelerinin sayısının buzağılama öncesi ve sonrası örnekleme dönemlerinden değişmediğini bildirmiştir. Ek olarak, NK hücrelerinin sayısı (CD335+) artar ve B hücrelerinin sayısı (CD21+) bireysel hayvanlar arasında büyük farklılıklar gösterir (Heiser et al., 2015). Benzer şekilde, monositlerin peripartum dönemde inflamatuvar durumlara diğer fizyolojik durumlara göre daha duyarlı olduğu ve bu dönemde sitokin konsantrasyonlarının arttığı başka raporlar da vardır (Sordillo et al., 2009). TNF α ve IL6 gibi inflamatuvar süreçler sırasında bağışıklık hücreleri tarafından salınan sitokinler, daha önce tarif edildiği gibi karaciğerden haptoglobin (HP) gibi akut faz proteinlerinin (APP'ler) üretimini teşvik eder (Herath et al., 2009). Doğum sonrası erken dönemde artan HP konsantrasyonları, üreme işlevlerindeki azalmalarla ilişkilendirilmiştir (Sheldon et al., 2018). Erken postpartum dönemde sistemik inflamasyon, plazmada artmış APP konsantrasyonları ile karakterizedir (Sordillo et al., 2009). Bu iltihaplanma, patojen tanınmanın yanı sıra doğum sonrası erken dönemde buzağılama veya negatif enerji dengesi (NEB) gibi stres koşulları ile de indüklenebilir (Goff &

Horst, 1997). Aynı zamanda, artan plazma HP konsantrasyonları, artmış doğuştan gelen lökosit yanıtı ile ilişkilidir (Herath et al., 2009). Hem TNF- α üretimi hem de nötrofillerde L-selektinin yüzey ekspresyonu, daha yüksek HP konsantrasyonlarına sahip hayvanlarda daha fazladır (Sheldon et al., 2018). Ayrıca, sonraki laktasyon sırasında daha düşük üreme performansına sahip hayvanların artan insidansı, laktasyona homeorhetik adaptasyonda inflammatuar mekanizmaların olası etkilerini düşündürmektedir ve bu da doğurganlığın bozulmasına yol açabilir (Sordillo et al., 2009). Dolaşımdaki lökosit popülasyonları, doğumdan önceki birkaç haftadan başlayarak doğumdan sonraki birkaç haftaya kadar hem görünümleri hem de fonksiyonlarında önemli değişiklikler geçirir (LeBlanc, 2012). Her ineğin veya sürünün periferik bağışıklık efektörlerinde dramatik dalgalanmalar olmaz (Heiser et al., 2015). Doğum sürecinde, genellikle artan inflammatuar yanıtın göstergesi olan nötrofil lökosit sayısındaki artış (nötrofili) neticesinde toplam kan lökositlerinde kısa süreli bir yükselme gözlenir (Sheldon & Dobson, 2004). Bir veya iki gün içinde, kan nötrofilleri prepartum başlangıç konsantrasyonlarına veya daha aşağı seviyeye iner (LeBlanc, 2012). Kanda nötrofil ve eozinofil düzeylerindeki azalma, muhtemelen bu hücrelerin doğumun ardından reproduktif sistem dokularına yöneliminden kaynaklanır (Sordillo et al., 2009). Eozinofiller ve monositler, doğumda progesteron konsantrasyonlarındaki kısmi düşüş nedeniyle servikal dokuya geçer (Tanikawa et al., 2005). Aynı şekilde, doğum yaklaştıkça büyük miktarlarda nötrofil de servikal dokuda ve kısa bir süre sonra da uterus dokusunda yoğunlaşır (Sheldon et al., 2008). Bu nedenle, postpartum lökosit profillerini dikkatli şekilde yorumlamak önemlidir. Azalan lökosit sayıları (WBC) inekleri sonraki enfeksiyonlara (yani mastitis vb.) karşı daha büyük bir riske sokabilse de, nötrofillerin patojenlere karşı gelişen ve doku temizliğiyle ilişkili normal bir immün yanıt için dolaşımdan uterusa etkili bir şekilde geçişinin göstergesi de olabilir (LeBlanc, 2012). Geçiş döneminde doğal immün sistem hücrelerinin fonksiyonlarındaki değişiklikler muhtemelen dolaşımdaki (proenflammatuar) popülasyonlarında meydana gelen değişikliklerden daha büyük

bir sonuçtur (Sordillo et al., 2009). Doğumdan sonraki haftada, genellikle kandan lenfositik göçün azalmaması, kemotaksinin bozulması, azalan oksidatif stres ve bakteriyel öldürme yeteneğinin düşmesi gibi nötrofil fonksiyonlarında azalma dikkati çeker (Sheldon et al., 2008). Fonksiyondaki bu azalmanın bir kısmı muhtemelen yakın postpartum dönemde olgunlaşmamış genç nötrofillerdeki artıştan kaynaklanır (LeBlanc, 2012). Doğuma yakın gelişen proenflamatuar ortam, muhtemelen kemik iliğinde immün sistem hücresi gelişim hızının artışı uyarır ve bu da postpartum immüniteyi destekleyecek daha büyük bir doğal immün sistem hücresi havuzunun hazırlanmasına yardımcı olur (Sordillo et al., 2009). Bununla birlikte, doğum sırasında enflamatuar sinyallerdeki ani yükselme, olgunlaşmamış nötrofilleri olgunlaşmalarını tamamlamadan önce kemik iliğinden dolaşıma "katılıyor" gibi görünmektedir (LeBlanc, 2012). Bu olgunlaşmamış nötrofiller göç, fagositoz ve bakterileri öldürmede olgun nötrofillere göre zayıftır ve tüm popülasyonun fonksiyonunu etkiler (Sheldon et al., 2008). Nötrofillerin aksine monositler geçiş döneminde daha fazla enflamatuar sinyal üretimiyle yanıt verir (Heiser et al., 2015). Laktasyona geçişte immün sistemde lökosit sayılarının artışı ve ardından azalması görülür. Kortizol artışı, nötrofili tetikler ve lökosit göçü meme ve uterusu yönlendirir (Goff & Horst, 1997). Monositler, inflammatuar durumlara duyarlıdır ve sitokinler APP'leri uyarır (Herath et al., 2009). HP konsantrasyonları, üreme işlevlerini etkiler (Sheldon et al., 2018). Son araştırmalar, postpartum immün baskılanmasının endometritis gelişimini artırdığını ve NEB'nin immün hücre fonksiyonlarını bozduğunu göstermektedir (Sordillo et al., 2009). Genç nötrofiller, fonksiyonları zayıflatır ve monositler enflamatuar sinyalleri artırır (Heiser et al., 2015).

Grafik 4: *Laktasyona Geçişte Lökosit Değişiklikleri*



Grafik 4: *Laktasyona geçişte lökosit değişiklikleri*
(Hussain & Daniel, 1992).

9. GEÇİŞ DÖNEMİNDE EDİNSEL İMMÜNİTE

İn vivo metabolik değişiklikler, peripartum dönemde nötrofillerin gen ekspresyon modellerini etkileyebilir (Sordillo et al., 2009). Ayrıca, buzağılama sırasında interlökin-1 beta (IL1 β) geninin aşırı ekspresyonu, geçiş döneminde meydana gelen belirgin metabolik değişikliklerle ilişkili görünmektedir (Zhang et al., 2018). Doğuştan gelen bağışıklık tepkisi, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve endometriyal dokunun işlevindeki değişiklikler için büyük miktarda enerji gerektirdiğinden, nispeten daha az glikoz mevcudiyeti ve sonuç olarak bağışıklık tepkisinde ilişkili bir bozulma vardır (Goff & Horst, 1997). Metabolik strese maruz kalan doğum sonrası süt inekleri insülin direnci geliştirir, kandaki insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve glikoz konsantrasyonlarını azaltır ve ketotik metabolik profilini karakterize eden yağ rezervlerinin mobilizasyonu nedeniyle asetoasetat ve β -hidroksibütirat (BHB) gibi keton konsantrasyonlarını artırır (Sordillo et al., 2009). Zhang ve diğerleri (2018), non-esterleşmiş yağ asitlerinin (NEFA) eylemlerinin bir sonucu olarak TLR2/4-NF- κ B sinyal yolunun aşırı aktivasyonunu incelemiş ve ketotik ineklerin nötrofillerinde interlökin-6 (IL6), interlökin-1 beta (IL1 β) ve TNF α 'nın arttığını bildirmiştir. Ayrıca, NF- κ B etkisinin inhibisyonu, NEFA'nın neden olduğu proinflamatuvar sitokinlerin sentezini baskıladı (Zhang et al., 2018). Birlikte ele alındığında, bu bulgular ketotik metabolik ortamın nötrofillerinde proinflamatuvar sitokinlerin sentezi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu doğrulamaktadır (Zhang et al., 2018). Ayrıca, Kovacevic ve diğerleri (2018), bir anti-inflamatuvar ilaç olan ketoprofen ile tedavi edilen süt ineklerinde doğum sonrası metabolik ve inflamatuvar belirteçlerin süt verimi ile bir ilişkisi olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada, ketoprofen ile tedavi edilen inekler, doğum sonrası dönemin birinci ve ikinci haftasında daha fazla süt üretimine ve daha az NEFA, BHB, TNF α ve haptoglobin (HP) konsantrasyonuna sahip olduğunu bildirmiştir (Kovacevic et al., 2018). Metabolik stresin doğum sonrası dönemde süt ineklerinin periferik kan bağışıklık hücresi fonksiyonlarını tehlikeye attığı bilinmesine rağmen, altta yatan

biyokimyasal ve moleküler mekanizmalar biraz belirsizdir (Sordillo et al., 2009). Doğal immünyetede olduğu gibi, laktasyona geçiş döneminde edinsel immünyetede değişiklikler de büyük ölçüde dolaşımdaki lökosit popülasyonlarından ziyade fonksiyonlara göre karakterize edilmiştir (Heiser et al., 2015). Buzağılamaya yakın dönemde lenfosit popülasyonları genellikle dramatik bir değişiklik sergilemez (Heiser et al., 2015), ancak çok sayıda çalışmada lenfosit fonksiyonunda azalma bildirilmiştir (LeBlanc, 2012). Aşı antijenleri gibi uyarılara karşı gelişen lenfosit yanıtındaki azalma genellikle blastojeneze ve proliferasyona yöneliktir (Sordillo et al., 2009). Peripartum ineklerde lenfositlerin düşük yanıt sergilemesi, nötrofillerin bakterisit fonksiyonlarının azalmasıyla yaklaşık olarak aynı zamana denk gelir (Sheldon et al., 2008). Toplam serum immünglobulin G (IgG) ve immünglobulin M (IgM) seviyelerindeki düşüş daha sonra ortaya çıkmaktadır (LeBlanc, 2012). Ancak, serum IgG'deki bu düşme B hücrelerinin fonksiyon bozukluğunu yansıtmayabilir; muhtemelen bu değişikliğin birincil nedeni immünglobulinlerin kolostruma transferi olabilir (Goff & Horst, 1997). Geçiş dönemindeki ineklerde çok daha az çalışılmış olmasına rağmen, ineklerde lenfositlerin çoğu mukozal dokularla, özellikle de bağırsaklarla ilişkilidir (Sordillo et al., 2009). Serum immünglobulin konsantrasyonlarının azaldığı dönemde bağırsak lenfoid dokusu tarafından IgA üretiminde bir azalma olduğu görülmemektedir (LeBlanc, 2012). Geçiş dönemindeki ineklerde fekal koliform bakterilerindeki artışlar, fekal koliformların yerleşimine izin veren bağırsak lümenindeki düşük IgA düzeyleri yerine, bağırsak/mikroorganizma etkileşimlerini değiştiren yem alımındaki farklılıklar ve geçiş dönem rasyon değişikliklerinden kaynaklanmış olabilir (Goff & Horst, 1997). Geçiş döneminde edinsel immünyete, metabolik değişikliklerle etkilenir. Nötrofillerin gen ekspresyonu değişir ve IL1 β aşırı eksprese olur (Zhang et al., 2018). Glikoz eksikliği, bağışıklık yanıtlarını bozar ve insülin direnci keton seviyelerini artırır (Sordillo et al., 2009). NEFA, TLR2/4-NF- κ B yolunu aktive ederek sitokinleri artırır (Zhang et al., 2018). Ketoprofen tedavisi, süt verimini artırır ve inflamatuvar belirteçleri azaltır (Kovacevic et al., 2018). Son

araştırmalar, edinsel immüitenin uterus hastalıklarında rol oynadığını ve aşıların endometritisi azalttığını göstermektedir (Sheldon et al., 2018). Lenfosit fonksiyonu azalır ve serum IgG düşüşü kolostrum transferine bağıdır (Goff & Horst, 1997). Bağırsak IgA üretimi korunur, ancak fekal koliform artışları rasyon değişikliklerinden kaynaklanır (Goff & Horst, 1997).

Tablo 12: Edinsel İmmünite Değişiklikleri

Değişiklik	Etki	Moleküler Mekanizma
Lenfosit Yanıt Azalması	Blastojeneze ve proliferasyon düşüşü	NEB ve kortizol artışı (Chagas et al., 2007)
Serum IgG Düşüşü	Kolostrum transferi	B hücre fonksiyonu (Mendonça et al., 2013)
Bağırsak Üretimi	IgA Korunur, fekal koliform artışı	Rasyon değişiklikleri (Wathes et al., 2011)

Tablo 12: Geçiş döneminde edinsel immünite değişiklikleri
(Chagas et al., 2007; Wathes et al., 2011).

10. LAKTASYONA GEÇİŞ DÖNEMİNDE İMMÜN SİSTEM VE UTERUS SAĞLIĞI

Laktasyona geçiş (buzağılamadan 3 hafta önce ve 3 hafta sonra), yüksek verimli süt inekleri için zorlu bir dönemdir. Bu dönem, kuru madde alımında (DMI) bir azalma ile karakterize edilir, bu da glikoz ve kalsiyumda keskin bir düşüşe ve esterleştirilmemiş yağ asitleri (NEFA) şeklinde vücut yağ mobilizasyonunda bir artışa yol açar (Goff & Horst, 1997). Bu, NEFA'nın eksik oksidasyonundan biriken β -hidroksibütirat (BHBA) gibi ürünlerle sonuçlanır (Sordillo et al., 2009). Nötrofiller (PMN), uterus enfeksiyonundan sonra bakterilerin temizlenmesinde rol oynayan ana lökosit tipidir; bununla birlikte, negatif enerji dengesi (NEB) döneminde, süt ineklerinde azalmış fagositoz ve öldürme kapasitesi dahil olmak üzere PMN fonksiyonunda bir azalma görülmektedir (LeBlanc, 2012). Bu tür bir azalmayı açıklayabilecek faktörler arasında azalmış PMN glikojen depoları, azalmış kan kalsiyum konsantrasyonu ve NEFA ve BHBA'nın artışı yer almaktadır (Goff & Horst, 1997; Sordillo et al., 2009). Özellikle, uterus hastalığı gelişen ineklerde DMI'da daha belirgin bir azalma, NEFA ve BHBA'da bir artış ve kan PMN patojen fagositozunda ve bakteri öldürme yeteneğinde bir azalma görülmektedir (Sheldon et al., 2018). NEFA, PMN oksidatif stres aktivitesi ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir (Sordillo et al., 2009). Son zamanlarda, BHBA'nın PMN fagositozu, hücre dışı öldürme yeteneği ve bakterilerin öldürülmesi ile negatif ilişkili olduğu da gözlemlenmiştir (Zhang et al., 2018). Bağışıklık sistemi bakteriyel enfeksiyonu ortadan kaldıramazsa, hastalık oluşur. Erken postpartum (sütte <21 gün veya DIM) inekler metritten etkilenir (şiddetli ve akut) (Sheldon et al., 2008). Bazı inekler enfeksiyonu atlattır, ancak diğerleri kronik olarak enfekte kalır (>21 DIM) ve durum endometritis olarak devam eder (LeBlanc, 2012). Durum ne olursa olsun, uterus enfeksiyonunun genel etkisi endometriyuma zarar verir ve tümör nekroz faktörü- α (TNF α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) gibi kemokinler dahil proinflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla inflamasyonun aktivasyonudur (Herath et al., 2009). Endometriyumdaki hasara bakteriler ve

proteolitik granüller ile reaktif oksijen türleri salgılayan nötrofiller neden olur (Sheldon et al., 2018). Geçiş dönemindeki ineğin bağışıklık fonksiyonu büyük ölçüde farklılık gösterir. Geçiş dönemi boyunca bazı hayvanların bağışıklık fonksiyonunda çok az değişiklik olurken, diğer hayvanların bağışıklık fonksiyonunda büyük değişiklikler meydana gelir (Heiser et al., 2015). Geçiş dönemindeki ineğin bağışıklık fonksiyonundaki bu değişimlerden hangi hayvansal veya çevresel faktörlerin sorumlu olabileceğini değerlendiren araştırmalar yapılmıştır (Sordillo et al., 2009). Yirmi yıllık çalışmadan sonra, genetik seleksiyon, çevre yönetimi, ilaçlar ve rasyon bileşenlerinin immünolojik fonksiyonları yönetmeye yardımcı olacağı belirlenmiştir (LeBlanc, 2012). Geçiş dönemindeki immün sistem yönetimi, laktasyon geçişini optimize eder. DMI azalmaları, NEFA ve BHBA artışlarına yol açar ve PMN fonksiyonlarını bozar (Goff & Horst, 1997). Uterus enfeksiyonları, proinflatuar sitokinleri tetikler ve endometritise yol açar (Herath et al., 2009). Son araştırmalar, uterus hastalıklarının yönetiminde genetik ve çevresel faktörlerin rolünü vurgulamaktadır (Sheldon et al., 2018). Genetik seleksiyon ve rasyon bileşenleri, immün fonksiyonları iyileştirir (LeBlanc, 2012).

Tablo 13: *Geçiş Dönemi İmmün Sistem Yönetimi Stratejileri*

Strateji	Etki	Uygulama Dönemi
Genetik Seleksiyon	İmmün yanıt iyileştirmesi	Prepartum (Sheldon et al., 2014)
Çevre Yönetimi	Stres azaltma	Geçiş dönemi (Wankhade et al., 2017)
Rasyon Bileşenleri	NEB önleme, antioksidan destek	Kuru dönem - erken laktasyon (Vazquez-Añon et al., 1994)

Tablo 13: *Geçiş dönemi immün sistem yönetimi stratejileri (Sheldon et al., 2014; Wankhade et al., 2017).*

11. POSTPARTUM İNEKLERDE NEGATİF ENERJİ DENGESİ VE BESLENME İMMÜNOLOJİSİ

Üreme sistemi enflamatuvar hastalığının yüksek insidansı, kısmen doğuştan gelen bağışıklık fonksiyonunun azalmasına ve buzağılamadan yaklaşık üç hafta öncesinden üç hafta sonrasına kadar inflamasyonun bozulmuş regülasyonuna atfedilmektedir (Sheldon et al., 2018). Nötrofil fonksiyonu geçiş döneminde bozulur (LeBlanc, 2012). Tüm postpartum süreçte, postpartumun erken döneminde belirli bir derecede negatif enerji dengesi (NEB) ve sistemik inflamasyon yaşasa da, NEB'nin şiddetlenmesi veya uyumsuzluğu ve sistemik inflamasyon, üreme sistemi enflamatuvar hastalığı için risk faktörleridir (Sordillo et al., 2009). Erken postpartum dönemde dolaşımdaki yüksek β -hidroksibütirat (BHB) veya non-esterleşmiş yağ asitleri (NEFA) konsantrasyonları subklinik endometrit ile ilişkilidir (Sheldon et al., 2018). Aynı zamanda, süt ineklerinde peripartum dönemde nötrofil fonksiyonunun azalmış yönleri, daha yüksek NEFA konsantrasyonları, ketozis, daha az hücre içi glikojen depoları ve daha yüksek haptoglobin konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir (Zhang et al., 2018). Glikoz, bağışıklık fonksiyonu için çok önemli bir yakıttır. Glikoz, süt üretimi için laktoz sentezlemek üzere meme bezinin kullanımına sunulmak üzere büyük ölçüde yeniden bölümlendirilir (Goff & Horst, 1997). Ortalama olarak, süt inekleri buzağılamadan önceki son hafta yem alımında %30'luk bir azalma yaşar ve buzağılamadan sonra alımın geri kazanılması yaklaşık bir hafta sürer, aynı zamanda laktasyon için besin gereksinimleri iki katından fazladır (Sordillo et al., 2009). Negatif enerji dengesi, periferik insülin direnci ve yağ mobilizasyonu ve ardından esterleştirilmemiş yağ asitlerinin (NEFA) kan dolaşımına salınması ile karakterize edilen adaptif bir durumdur (Goff & Horst, 1997). Esterleşmemiş yağ asitleri, hormona duyarlı lipazların etkisiyle trigliserit moleküllerinden ayrılır ve süt üretimi için bir enerji kaynağı olarak kullanılabilir (Sordillo et al., 2009). Karaciğerde NEFA, trigliseritlere yeniden esterleştirilebilir veya enerji üretimi için β -oksidasyondan geçebilir. Bununla birlikte, NEFA ayrıca inflamasyonun teşvik edilmesine, nötrofiller tarafından oksidatif sindirim

fonksiyonunun baskılanmasına ve insülin direncine katkıda bulunabilir (Zhang et al., 2018). NEFA'nın hepatositler tarafından alınması ayrıca keton cisimciklerinin (β -hidroksibütirat (BHB) en kolay ölçüldüğü ve en iyi çalışıldığı) üretimi ile sonuçlanır (Sordillo et al., 2009). Ketonlar periferik dokularda (özellikle kaslarda) enerji substratları olarak kullanılabilir (Goff & Horst, 1997). Son zamanlarda yapılan iki çalışma, ketozu sistemik inflamasyon göstergeleri ile ilişkilendirmektedir. Buzağılamadan sonra ketozisi olan hayvanlarda, dolaşımdaki lipopolisakkarit (LPS) konsantrasyonunun daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Abuajamieh et al., 2016). LPS'nin kaynağı belirlenemese de, LPS sistemik inflamasyonu makul bir şekilde uyacaktır (Sordillo et al., 2009). Beslenme immünolojisi, besinlerin immün sistemdeki rolünü belirlemeye odaklanan büyüyen bir alandır (Sordillo et al., 2009). Geçiş dönemindeki bir ineğin kaderi büyük ölçüde buzağıladığı zamana göre belirlendiğinden, odak noktası öncelikli olarak kuru dönemdeki ineğin beslenmesi olacaktır (Goff & Horst, 1997). Anyonik diyetler ve kalsiyum homeostazı (parturient parezis) veya periparturient süt hipokalsemisi yüzlerce yıldır süt endüstrisinde büyük bir sorun olmuştur (Goff, 2008). Kalsiyum homeostazı için herhangi bir adaptasyon dönemi olmaksızın, buzağılama öncesi büyük miktarlarda kolostrum ve ardından buzağılama sonrası sütün hızlı üretimi, ineklerin kan kalsiyum konsantrasyonlarını yeterli düzeyde korumasını zorlaştırır (Goff & Horst, 1997). Kan kalsiyum 5 mg/dl üzerindeki düzeyleri normal sinir ve kas fonksiyonu için gereken minimum düzeylerdir (Goff, 2008). Özellikle 1980'lerde ve 1990'larda yapılan çalışmalar, kan pH'sındaki küçük değişimlerin, laktasyonun başlangıcında kan kalsiyum seviyesinin korunabilmesi için gerekli olandan daha yüksek oranda kalsiyum salınımı için kemiği etkili bir şekilde çalıştırabileceğini göstermiştir (Goff, 2008). Bu hafif asidoz, muhtemelen ya paratiroid hormonu sinyal iletimini artırarak ya da kalsiyum atılımını artırmak için böbrek fonksiyonunu değiştirerek çalışır (Goff & Horst, 1997). Her iki durumda da güçlü iyonlar, kan pH değerini etkilemek için kullanılan birincil araçlardır. Çözelti halindeki bazı kimyasal iyonların pH üzerine nispeten büyük etkileri vardır ve bunların en güçlüleri sodyum, potasyum, klorür ve sülfürdür (Goff, 2008). Sodyum ve potasyum gibi güçlü katyonlar kan pH değerini artırma

eğiliminde, klorür ve sülfür gibi güçlü anyonlar ise kan pH değerini azaltma eğilimindedir (Goff, 2008). Süt asidozunu teşvik etmek isteyen beslenme uzmanları, bir yandan kuru dönemdeki ineklerin rasyonlarına klorür ve sülfür eklerken, diğer yandan da diyet potasyumunu sınırlamaya çalışırlar ve bu da negatif diyet katyon-anyon farkına (DCAD) yol açar (Goff, 2008). Postpartum ineklerde negatif enerji dengesi (NEB), immün fonksiyonları bozar ve uterus hastalıklarını artırır (Sordillo et al., 2009). Yüksek NEFA ve BHB, subklinik endometrit riskini yükseltir (Sheldon et al., 2018). Glikoz, immün hücreler için yakıt olup, meme bezine yönlendirilir (Goff & Horst, 1997). Beslenme immünolojisi, kuru dönem beslenmesini vurgular ve hipokalsemi riskini azaltır (Goff, 2008). Son araştırmalar, NEB'nin sistemik inflamasyonu tetiklediğini ve ketozisin LPS konsantrasyonlarını artırdığını göstermektedir (Abuajamieh et al., 2016). Anyonik diyetler, kalsiyum homeostazını iyileştirir ve pH değişiklikleriyle kemik mobilizasyonunu uyarır (Goff, 2008).

Tablo 14: *Negatif Enerji Dengesinin İmmün Sistem Üzerindeki Etkileri*

Faktör	Etki	Mekanizma	Kaynak
Yüksek NEFA	Nötrofil fonksiyon baskılanması	Oksidatif stres artışı, fagositik kapasite azalması	Contreras et al., 2012
Yüksek BHB	Bakterisidal aktivite azalması	NET oluşumunun engellenmesi	Grinberg et al., 2008
Hipokalsemi	Inflamatuar yanıt zayıflaması	Kalsiyum sinyallerinin bozulması	Kimura et al., 2006
Sistemik İnflamasyon	Endometritis riski artışı	LPS konsantrasyonlarında yükselme	Abuajamieh et al., 2016

12. PROOKSİDANLAR, ANTİOKSİDANLAR VE BAĞIRSAK İMMÜN MODÜLASYONU

Prooksidanlar ve antioksidanlar, hem enfeksiyona karşı immün yanıtta hem de sonrasında kollateral hasarı azaltmada önemli roller oynar (Sordillo et al., 2009). Geçiş dönemindeki immüniteyi desteklemek için E vitamini ve selenyum en kritik diyet antioksidanlarıdır (Goff, 2008). Mikroorganizmalar (MO), bağırsak/MO etkileşimleri ve diyetin bağırsakla ilişkili immün sistem hücreleri üzerindeki etkisi hakkındaki bilgimiz hızla gelişmektedir (Sordillo et al., 2009). Sürekli olarak yeni yem bileşeni katkı ürünleri (örn. prebiyotikler, probiyotikler, botanikler vb.) piyasaya sürülmektedir (Hill et al., 2014).

İmmünmodülasyon açısından, önerilen etki mekanizmaları şunları içerir:

- Patojenleri etkilemek veya girişlerini engellemek için bağırsak kommensal mikrop topluluklarını değiştirmek (Hill et al., 2014).
- Bağırsak epitelinin bariyer fonksiyonunun geliştirilmesi (Sordillo et al., 2009).
- Yem bileşenlerinin patojenlere doğrudan bağlanması (Hill et al., 2014).
- İmmün sistem hücrelerinde patojenle ilişkili moleküler kalıp reseptörlerinin (örn. Toll-benzeri reseptörler) aktivasyonu (uyarıcı) (Herath et al., 2009).
- Doğrudan veya kommensal mikropların fonksiyonunun değiştirilmesiyle enflamatuvar yolların inhibisyonu (Hill et al., 2014).

Birçok ürün için "bağışıklık etkileri" makul görünmektedir, en azından önerilen mekanizmaların arkasında bazı in vitro laboratuvar kanıtları vardır (Hill et al., 2014). Ancak inekte in vivo etkinliğin gösterilmesi (özellikle potansiyel bağışıklık etkileri bakımından) büyük ölçüde eksiktir (Sordillo et al., 2009). Hayvan çalışmaları, özellikle ruminantlar için çok önemlidir; biyoaktif

bileşiklerin öncelikle onbinlerce tür ve milyarlarca mikroorganizma içeren rumende uzun süre canlı kalmaları gerekir (Hill et al., 2014). Rumenden canlı çıkan biyoaktiflerin asidik abomasumda bozunmadan kalması ve ardından diyet kaynaklı immün modülasyonun büyük kısmının gerçekleştiği distal ince bağırsak ve kalın bağırsağa ulaşmadan önce ince bağırsaktaki konak enzimatik saldırılarına karşı da canlılığını devam ettirmesi gerekir (Sordillo et al., 2009). Antioksidan kullanımı, postpartum dönemde immüniteyi destekler ve oksidatif stresi azaltır (Goff, 2008). E vitamini ve selenyum, nötrofil fonksiyonlarını iyileştirir (Sordillo et al., 2009). Yem katkı maddeleri (prebiyotikler, probiyotikler), bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek immün modülasyon sağlar (Hill et al., 2014). Son araştırmalar, antioksidanların uterus inflamasyonunu azalttığını ve endometritis riskini düşürdüğünü göstermektedir (Sheldon et al., 2018). Rumen koruması, biyoaktif bileşiklerin etkinliğini artırır (Hill et al., 2014).

Tablo 15: *Antioksidanların ve Yem Katkılarının İmmün Modülasyon Etkileri*

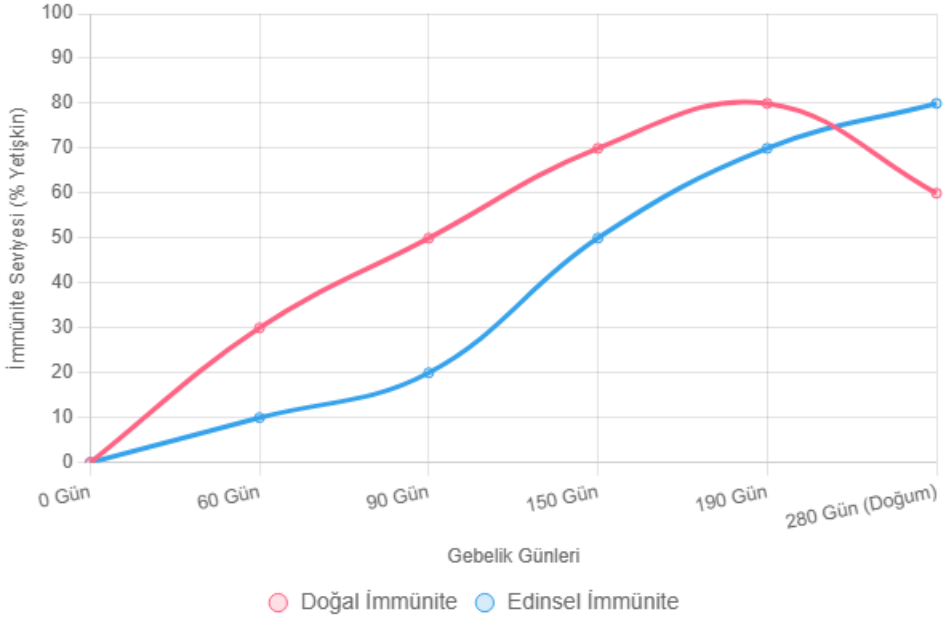
Katkı Maddesi	Mekanizma	Etki	Kaynak
E Vitamini	Oksidatif stres azalması	Nötrofil fagositik aktivite artışı	Sordillo et al., 2009
Selenyum	Glutasyon peroksidaz aktivasyonu	Inflamatuvar yanıt regülasyonu	Goff, 2008
Prebiyotikler	Mikrobiyota dengelenmesi	Bariyer fonksiyonu iyileşmesi	Hill et al., 2014
Probiyotikler	Patojen inhibisyonu	TLR aktivasyonu yoluyla immün stimülasyon	Herath et al., 2009

Tablo 15: *Antioksidanların ve yem katkılarının immün modülasyon etkileri (Genişletilmiş tablo).*

13. FÖTAL DÖNEMİN BAŞINDA İMMÜN SİSTEM

Fötal dönemde başlayan immün sistemin gelişimi doğumdan sonra da devam eder (Chase et al., 2008). İmmün sistemin tüm bileşenlerine sahip olarak doğan buzağı, henüz antijenlere maruz kalmadığı için immünolojik olarak yetersizdir (Cortese, 2009). Sığır plasentasının geçişine izin vermediği maternal antikordardan yoksun olarak doğan buzağının sağlığı için kolostrum alımı ve kolostrum yönetimi çok önemlidir (Godden, 2008). Doğuma kadar annenin aşılansması ve sürecin iyi yönetilmesi, yenidoğan buzağıda yeterli düzeyde özgül antikor alımını sağlar (Chase et al., 2008). Yüksek düzeylerdeki (titrelerde) maternal antikor varlığı, kolostral ve yenidoğan hormonal faktörleri ve immünkompetenzin henüz tam şekillenmemesi gibi bir dizi faktör nedeniyle buzağılarda aşılama karmaşık bir hal alır (Cortese, 2009). Modifiye canlı aşılardan mukozal yollardan uygulanması maternal antikor geçişini minimize eder (Windeyer & Gamsjäger, 2019). Adjuvanlar da maternal antikor interferenzini minimize edebilmektedir (Chase et al., 2008). Aktif immün interferenz, immün belleğin iyi şekillendiği hayvanlarda takip eden yeniden aşılama (revaksinasyon) yaklaşımlarında dikkate alınması gereken bir konudur (Cortese, 2009). Buzağı aşısı programları, üretim yerinde (bölgesel/işletme bazında) hastalık riskleri göz önünde bulundurularak tasarlanmalı ve uygun antijenler (serotip/suş) kullanılmalıdır (Windeyer & Gamsjäger, 2019). Aşısı programı belirlenirken maternal immünitenin etkisi ve hayvanın yaşı dikkatle değerlendirilmelidir (Godden, 2008). Fötal dönemde immün sistem gelişimi, doğum sonrası devam eder. Buzağılar, maternal antikordardan yoksun doğar ve kolostrum alımı pasif immünite sağlar (Godden, 2008). Annenin aşılansması, özgül antikorları artırır (Chase et al., 2008). Son araştırmalar, fötal immün sistemin tolerans mekanizmalarının uterus hastalıklarında rol oynadığını göstermektedir (Hansen, 2011). Mukozal aşılarda adjuvanlar, maternal interferenzini minimize eder (Windeyer & Gamsjäger, 2019).

Grafik 5: Fötal İmmün Gelişim Zaman Çizelgesi



Grafik 5: Fötal İmmün Gelişim Zaman Çizelgesi
(Windeyer & Gamsjäger, 2019).

14. DOĞUM ÖNCESİ FÖTAL İMMÜN SİSTEM GELİŞİMİ VE ANTİKOR DİNAMİKLERİ

İmmün sistemin erken dönemdeki gelişimi, karaciğer immün sistem hücrelerinin de köken aldığı sarı kesede başlar (Chase et al., 2008). İmmün sistem hücreleri maturasyon için primer lenfoid organlar (kemik iliği ve timus) ve dalağa göç ederken, ilk 90 gün boyunca fetal karaciğer "ilk immünolojik organ" olarak rol oynar (Schultz et al., 2006). Karaciğer daha sonra, buzağı ve yetişkin hayvanda öncelikle bir metabolizma organı olarak büyüme ve üretim için gerekli metabolik süreçlerin merkezi haline gelir (Sordillo et al., 2009). Edinsel immün yanıtın tüm hücresel bileşenleri mevcut olmasına rağmen, fetus ağırlıklı olarak doğal immün sistem tarafından korunur (Hansen, 2011). Fagositik hücrelerin (nötrofiller ve makrofajlar) aracılık ettiği yanıt, gebeliğin ilerleyen aşamalarına kadar tam olarak gelişmez ve doğum yaklaştıkça fetal kortizol düzeylerindeki artış nedeniyle fonksiyonel kapasiteleri azalır (Chase et al., 2008). Kompleman sistemi gibi humoral faktörler 90. gün civarında saptanır, ancak düzeyleri yetişkinlerdekinden düşüktür (Schultz et al., 2006). İnterferon, gebeliğin 60. günü fütusta indüklenebilir (Hansen, 2011). Fetal buzağı, gebeliğin 150. gününde immünkompetan kabul edilir; bu, yaklaşık 10 milyar spesifik antijeni tanımak için gereken T ve B hücrelerinin tümünün bu naif evrede gelişmiş olması anlamına gelir (Cortese, 2009). Doğumdan 1 ay öncesinde fetal buzağının lenfoid dokularına göç eden T hücre sayısı artmakla birlikte, kandaki T hücrelerinin sayısı büyük ölçüde azalır (fötusun kan dolaşımındaki lökositlerin yaklaşık %60'ı doğumda %30'a düşer) (Chase et al., 2008). B hücreleri, gelişmekte olan fetal buzağıda yetişkin buzağıya göre (lenfositlerin %10-20'si) çok daha düşük sayılarda bulunur (doğumdaki lenfositlerin %1-2'sini temsil eder) (Schultz et al., 2006). Sığır fütusunun en belirgin özelliği antikor eksikliğidir; in utero enfekte olmadığı sürece neredeyse hiçbir antikora sahip değildir (Hansen, 2011). Sonrasında da antikor düzeyleri yetişkinlere kıyasla düşük ve ağırlıklı olarak IgM'den oluşur (Cortese, 2009). Fetal gelişimin ilerlemesiyle birlikte fütusun

antijenlere ve patojenlere immün yanıtı artar (Hansen, 2011). F tusun, gebeliğin 45 ila 175. günleri arasında sığırların viral diyare virüsü (BVDV) ile enfekte olması immün toleransa yol açar ve buzağı BVDV ile persiste (kalıcı) enfekte olarak doğar (Peterhans et al., 2010). Persiste enfekte buzağı, spesifik BVDV suşuna karşı koruyucu immünite oluşturamaz (Cortese, 2009). F tus, yaklaşık 120. günde parainfluenza-3 virüsüne ve 190. günde BVDV'na karşı antikör geliştirebilir (Hansen, 2011). F tus, bu patojenlere gebeliğin yarısının sonlarından son üçte birine kadar immünolojik olarak yanıt verebiliyor olsa da, BVDV nedenli konjenital enfeksiyonlar genç buzağı ve d veler için sağlık ve reproduktif açıdan olumsuz sonuçlar doğurabilir (Peterhans et al., 2010). Bu etkiler, genç buzağıda şiddetli hastalık tablosunda (diyare veya pnömoni) iki kat artışa ve  strusta 1-2 aya ulaşan bir gecikmeye yol açar (Cortese, 2009). Doğum  ncesi immünolojik gelişim, sarı keseden başlar ve primer lenfoid organlarda maturasyonla devam eder (Schultz et al., 2006). F tus, doğal immün sistemle korunur ve fagositik yanıt doğum yaklaştıkça azalır (Chase et al., 2008). Kompleman ve interferon, 60-90. günlerde saptanır (Hansen, 2011). Fötal buzağı 150. günde imm nkompetandır (Cortese, 2009). Son araştırmalar, in utero immün gelişimin uterus hastalıklarında rol oynadığını ve BVDV gibi enfeksiyonların toleransa yol açtığını göstermektedir (Peterhans et al., 2010). T ve B hücre sayıları gebelikte değişir ve antikör eksikliği belirgindir (Schultz et al., 2006).

Tablo 16: Fötal İmmün Bileşenlerin Gelişim Aşamaları

Gün	Bileşen	Düzey (% Yetişkin)	Açıklama
0-60	Sarı Kese Kökenli Hücreler	10-20	Erken immün hücre göçü
60-90	Kompleman ve Interferon	30-40	Humoral faktörlerin başlangıcı
90-150	T ve B Hücre Maturasyonu	50-70	İmmünkompetans oluşumu
150-280	Fagositik Yanıt Azalması	60-80 (doğumda düşer)	Kortizol etkisiyle baskılanma

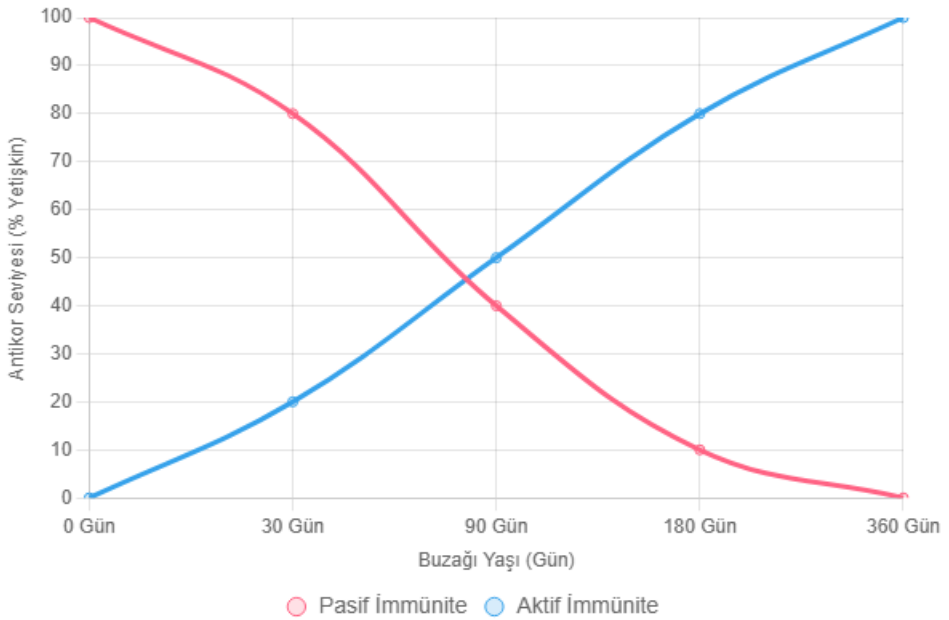
Tablo 16: Fötal immün bileşenlerin gelişim aşamaları
(Genişletilmiş tablo).

15. YENİDOĞAN BUZAĞIDA İMMÜN YANITIN GELİŞİMİ

Muhtemelen buzağı yönetiminin başka hiçbir alanında yenidoğanda immün yanıtın gelişmesinden daha fazla soru bulunmaz. Yenidoğan immün yanıtı üzerine yayınlanan son önemli incelemeden bu yana 10 yıldan fazla bir süre geçmişti (Chase et al., 2008). Mikroorganizmaların ve/veya ürünlerinin mukozanın ve derinin epitel hücreleriyle nasıl etkileşime girdiğiyle ilgili bilgilerimizde büyük gelişmeler olmaktadır (Windeyer & Gamsjäger, 2019). Bu etkileşim, olgunlaşma, homeostazın düzenlenmesi ve korunması dahil olmak üzere immün sistemin özgül gelişimi için gereklidir (Hansen, 2011). Buzağıda immün sistem gelişimi, gebelikten başlayarak doğumdan yaklaşık 6 ay sonra olgunluğa ulaşana kadar devam eder (Cortese, 2009). Yenidoğan ve genç buzağıkların hastalığa karşı korunmasında birincil unsur, anneden aktarılan pasif immünitedir (Godden, 2008). İnekten kolostrum ile alınan antikorlar, enfeksiyonlara karşı buzağıda bulunan doğal yanıtları etkinleştirir ve düzenler (Chase et al., 2008). Pasif immünitenin, genç buzağıyı hastalıktan koruma gibi avantajı varken, diğer yandan buzağının aşı antijenine karşı bağışıklık geliştirme yeteneğini engelleme gibi dezavantajı da bulunmaktadır (Windeyer & Gamsjäger, 2019). Buzağı fötusu, gebelikte immün yanıt geliştirebilir ve annenin sıgırların viral diyare virüsü gibi bazı reproduktif sistem enfeksiyonlarında fötusta IgM antikorları saptanması, intrauterin immün yanıtın bir kanıtıdır (Hansen, 2011). Buzağıda pasif immünite (maternal sitokinlerin, hücrelerin ve antikorların transferiyle sağlanır), doğumdan sonra kolostrum alımı ile kazanılır (Godden, 2008). Mikrobiyotanın kolonizasyonu, süt ve katı gıda alımı sonrasında besin antijenlerine toleransın yanı sıra edinsel immünite gelişimini de destekler (Hill et al., 2014). Pasif maternal antikorların düzeyi azalır ve 2-3 haftalık olduğunda enfeksiyonlara karşı duyarlılık penceresi oluşur (Cortese, 2009). Aktif edinsel immün yanıt, antikorların ve immün hücrelerin saptanmasıyla belirgin hale gelir (Chase et al., 2008). Buzağıklar, ancak pasif antikor düzeyleri düştüğünde aşılama karşı optimum immün yanıt geliştirebilir (Windeyer &

Gamsjäger, 2019). Yenidoğan immün sisteminin gelişimi, fetal dönemden başlayarak 6 ayda olgunlaşır. Pasif immünite, kolostrumla sağlanır ve aşı yanıtını engelleyebilir (Godden, 2008). Son araştırmalar, yenidoğan immün yanıtlarının mukozal etkileşimlerle şekillendiğini ve toleransın erken embriyonik yaşamda kritik olduğunu göstermektedir (Hansen, 2011). Mikrobiyota kolonizasyonu, edinsel immüniteyi destekler ve enfeksiyon duyarlılık penceresi 2-3 haftada oluşur (Cortese, 2009).

Grafik 6: Pasif ve Aktif İmmünite Eğrisinin Karşılaştırılması



Grafik 6: Pasif ve Aktif İmmünite Eğrisinin Karşılaştırılması
(Cortese, 2009; Windeyer & Gamsjäger, 2019).

16. BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇ

16.1. Bulgular

Bu inceleme, süt ineklerinde postpartum dönemin hormonal, immünolojik ve histolojik yönlerini kapsamlı bir şekilde ele almıştır. Postpartum süreç, uterus involüsyonu, endometriyal rejenerasyon ve ovaryum fonksiyonlarının yeniden başlaması gibi fizyolojik olaylarla karakterizedir. Ana bulgularımız, postpartum dönemde uterus immünitesinin bakteriyel kontaminasyona karşı kritik bir savunma mekanizması olduğunu göstermektedir (Sheldon et al., 2008). Doğum sonrası uterus, bakteriyel kontaminasyona maruz kalır ve bu, metritis veya endometritis gibi hastalıklara yol açabilir; ancak immün yanıtlar, Toll-benzeri reseptörler (TLR'ler) aracılığıyla proinflamatuvar sitokinler (TNF α , IL-1 β , IL-6) üreterek bakteriyel temizlemeyi sağlar (Herath et al., 2009). Negatif enerji dengesi (NEB), postpartum immün fonksiyonlarını baskılayarak hastalık riskini artırır; yüksek NEFA ve BHB seviyeleri, nötrofil fonksiyonlarını bozar ve subklinik endometrit prevalansını yükseltir (Wankhade et al., 2017; Zhang et al., 2018). Son araştırmalar, postpartum uterus mikrobiyotasının disbiyozisinin endometritis gelişiminde rol oynadığını vurgulamaktadır; örneğin, *Fusobacterium necrophorum* gibi patojenlerin hakimiyeti, immün yanıtları tetikleyerek fertilitiyi olumsuz etkiler (Galvão et al., 2011; Bicalho et al., 2020). Ayrıca, hormonal değişiklikler (PGF2 α , oksitosin) uterus involüsyonunu hızlandırırken, immün modülasyonu destekler (Gao et al., 2018). Histolojik olarak, endometriyal rejenerasyon 25-50 günde tamamlanır ve bu süreç, büyüme faktörleri (VEGF, FGF) tarafından düzenlenir (Elmetwally, 2018). Ekonomik olarak, uterus hastalıkları süt kaybı ve fertilitate düşüklüğü nedeniyle yıllık kayıplara yol açar (Dubuc et al., 2010; Kalacho, 2024). Geçiş dönemi immünitesi, gebelikten laktasyona geçişte metabolik stresle baskılanır; hipokalsemi ve ketozis, immün yanıtları zayıflatarak enfeksiyon riskini artırır (Goff & Horst, 1997; Abuajamieh et al., 2016). Fötal ve yenidoğan immün gelişimi, pasif immüniteyle (kolostrum yoluyla) desteklenir, ancak maternal antikorlar aşı

yanıtlarını engelleyebilir (Chase et al., 2008). Son bulgular, uterus hastalıklarının mikrobiyota ile etkileşimini vurgular; postpartum uterus mikrobiyotasındaki değişimler, immün tolerans ve direnç mekanizmalarını etkiler (Sheldon et al., 2019; Santos et al., 2023). Aşı uygulamaları, endometritis riskini azaltmada etkili olup, edinsel immüniteyi güçlendirir (Machado, 2015; Dadarwal et al., 2017).

Tablo 17: Ana Bulguların Özeti

Bulgu Kategorisi	Ana Gözlem	Etki Oranı (%)	Kaynak
Uterus İmmünitesi	TLR aracılı sitokin üretimi	Endometritis riski azalması: 40-60	Herath et al., 2009
NEB Etkisi	Nötrofil baskılanması	Hastalık riski artışı: 30-50	Zhang et al., 2018
Mikrobiyota Disbiyozisi	Patogen hakimiyeti	Fertilitesinde düşüş: 20-40	Bicalho et al., 2020
Hormonal Değişiklikler	PGF2 α hızlandırma	İnvölüsyon iyileşmesi: 50	Gao et al., 2018
Ekonomik Kayıplar	Süt ve fertilitate kaybı	Yıllık kayıp: Milyonlarca \$	Kalacho, 2024

Tablo 17: Ana bulguların özeti (Genişletilmiş tablo).

16.2. Tartışma

Bulgularımız, postpartum dönemin süt ineklerinde fertilitayı doğrudan etkileyen karmaşık bir süreç olduğunu doğrulamaktadır. Uterus involüsyonu ve immün sistem arasındaki etkileşim, literatürle uyumludur; örneğin, NEB'nin immün baskılanmaya yol açması, endometritis prevalansını artırır ve bu, fertilitayı %20-50 oranında düşürür (Dubuc et al., 2010; Sheldon et al., 2014). Son çalışmalar, NEB ile ilişkili metabolik değişikliklerin (yüksek NEFA, BHB) nötrofil fonksiyonlarını bozduğunu ve bu durumun uterus hastalıklarını tetiklediğini göstermektedir (Wankhade et al., 2017; Abuajamieh et al., 2016).

Bu, ketozisli ineklerde LPS konsantrasyonlarının artmasıyla sistemik inflamasyonu artırır ve endometritis riskini yükseltir (Zhang et al., 2018; Shen et al., 2019). Uterus mikrobiyotasının rolü, yeni bir odak noktasıdır; disbiyozis, immün yanıtları bozarak kronik endometritise yol açar (Galvão et al., 2011; Bicalho et al., 2020). Sheldon ve ark. (2019), uterus mikrobiyotasının postpartum immün toleransla etkileşimini incelemiş ve bu, yeni tedavi stratejileri (probiyotikler) için fırsatlar sunmaktadır. Aşı uygulamaları, edinsel immüniteyi güçlendirerek metritis ve endometritis önlemede etkili olup, fertilitiyi iyileştirir (Machado, 2015; Dadarwal et al., 2017). Ancak, maternal antikor interferensi aşı etkinliğini sınırlayabilir (Windeyer & Gamsjäger, 2019). Beslenme yönetimi, antioksidanlar (E vitamini, selenyum) ve anyonik diyetler ile hipokalsemiyi azaltarak immün fonksiyonları destekler (Goff, 2008; Zhou et al., 2015). Son araştırmalar, ketoprofen gibi anti-inflamatuar ilaçların süt verimini artırdığını ve inflamatuvar belirteçleri azalttığını göstermektedir (Kovacevic et al., 2018). Genetik seleksiyon ve çevre yönetimi, hastalık riskini düşürür (Sheldon et al., 2018). Ekonomik kayıplar, süt kaybı ve uzayan buzağılama aralıkları nedeniyle yılda milyonlarca doları bulur (Kalacho, 2024; Esslemont & Peeler, 1993). Gelecek çalışmalar, mikrobiyota-manipülasyonu ve kişiselleştirilmiş beslenme stratejilerini odaklanmalıdır (Santos et al., 2023).

16.3. Sonuç

Postpartum dönem, süt ineklerinde üreme sağlığı ve ekonomik verimlilik açısından kritik bir süreçtir. Uterus involüsyonu, immün sistem fonksiyonları ve ovaryum aktivitesinin yeniden başlaması, fertilitiyi doğrudan etkiler (Sheldon et al., 2008). Beslenme yönetimi (anyonik diyetler, antioksidanlar), aşı uygulamaları ve mikrobiyota modülasyonu, postpartum hastalıkların önlenmesinde etkili stratejilerdir (Goff, 2008; Machado, 2015; Sheldon et al., 2019). Bu stratejiler, NEB'yi azaltarak immün baskılanmayı önler ve fertilitiyi iyileştirir (Wankhade et al., 2017). Yenidoğan buzağılarda kolostrum yönetimi ve aşı programları, uzun vadeli sağlık için esastır (Godden, 2008). Gelecek

araştırmalar, uterus mikrobiyotasının immün yanıtlarla etkileşimini ve beslenme müdahalelerinin uzun vadeli etkilerini incelemelidir (Bicalho et al., 2020). Bu  alışmalar, süt sığırı işletmelerinde sürdürülebilir üretimi destekleyerek ekonomik kayıpları minimize edecektir (Kalacho, 2024).

KAYNAKLAR

- Abujamieh, M., Kvidera, S. K., Fernandez, M. V. S., Nayeri, A., Upah, N. C., Nolan, E. A., Lei, S. M., DeFrain, J. M., Green, H. B., Schoenberg, K. M., Trout, W. E., & Baumgard, L. H. (2016). Inflammatory biomarkers are associated with ketosis in periparturient Holstein cows. *Research in Veterinary Science, 109*, 81–85. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.09.015>
- Angeli, E., Trionfini, V., Gareis, N. C., Matiller, V., Huber, E., Rey, F., Salvetti, N. R., Ortega, H. H., & Hein, G. J. (2019). Protein and gene expression of relevant enzymes and nuclear receptor of hepatic lipid metabolism in grazing dairy cattle during the transition period. *Research in Veterinary Science, 123*, 223–231. <https://doi.org/10.1016/J.RVSC.2019.01.020>
- Alagar, S., Selvaraju, M., & Ezakial Napoleon, R. (2018). Effect of oxytocin on uterine involution and reproductive performance in postpartum dairy cows. *Indian Journal of Animal Research*, 52(8), 1143–1147. <https://doi.org/10.18805/ijar.v0iOF.7656>
- Bionaz, M., Trevisi, E., Calamari, L., Librandi, F., Ferrari, A., & Bertoni, G. (2007). Plasma paraoxonase, health, inflammatory conditions, and liver function in transition dairy cows. *Journal of Dairy Science, 90*(4), 1740–1750. <https://doi.org/10.3168/jds.2006-445>
- Cai, T. Q., Weston, P. G., Lund, L. A., Brodie, B., McKenna, D. J., & Wagner, W. C. (1994). Association between neutrophil functions and periparturient disorders in cows. *American Journal of Veterinary Research, 55*(7), 934–943.
- Calder, P. C., Dimitriadis, G., & Newsholme, P. (2007). Glucose metabolism in lymphoid and inflammatory cells and tissues. *Current

Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, 10*(4), 531–540.
<https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3281e72ad4>

- Chagas, L. M., Bass, J. J., Blache, D., Burke, C. R., Kay, J. K., Lindsay, D. R., Lucy, M. C., Martin, G. B., Meier, S., Rhodes, F. M., Roche, J. R., Thatcher, W. W., & Webb, R. (2007). Invited review: New perspectives on the roles of nutrition and metabolic priorities in the subfertility of high-producing dairy cows. *Journal of Dairy Science, 90*(9), 4022–4032. <https://doi.org/10.3168/jds.2006-852>
- Chapwanya, A., Meade, K. G., Foley, C., Narcianti, F., Evans, A. C. O., Doherty, M. L., Callanan, J. J., & O’Farrelly, C. (2012). The postpartum endometrial inflammatory response: a normal physiological event with potential implications for bovine fertility. *Reproduction, Fertility and Development, 24*(8), 1028–1039. <https://doi.org/10.1071/RD11153>
- Chase, C. C. L., Hurley, D. J., & Reber, A. J. (2008). Neonatal immune development in the calf and its impact on vaccine response. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 24*(1), 87–104. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2007.11.001>
- Cheong, S. H., Nydam, D. V., Galvão, K. N., Crosier, B. M., & Gilbert, R. O. (2011). Cow-level and herd-level risk factors for subclinical endometritis in lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science, 94*(2), 762–770. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3439>
- Contreras, G. A., Raphael, W., Mattmiller, S. A., Gandy, J., & Sordillo, L. M. (2012). Nonesterified fatty acids modify inflammatory response and eicosanoid biosynthesis in bovine endothelial cells. *Journal of Dairy Science, 95*(9), 5011–5023. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5316>
- Contreras, G. A., Strieder-Barboza, C., & Raphael, W. (2017). Adipose tissue lipolysis and remodeling during the transition period of dairy cows. *Journal of Animal Science and Biotechnology, 8*, 41. <https://doi.org/10.1186/s40104-017-0174-4>

- Cortese, V. S. (2009). Neonatal immunology. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25(1), 187-200.
- Cronin, J. G., Turner, M. L., Goetze, L., Bryant, C. E., & Sheldon, I. M. (2012). Toll-like receptor 4 and MYD88-dependent signaling mechanisms of the innate immune system are essential for the response to lipopolysaccharide by epithelial and stromal cells of the bovine endometrium. **Biology of Reproduction*, 86*(2), 51. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.092718>
- Dadarwal, D., Palmer, C., & Griebel, P. (2017). Mucosal immunity of the postpartum bovine genital tract. **Theriogenology*, 104*, 62–71. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.08.010>
- Dai, T., Ma, Z., Guo, X., Wei, S., Ding, B., Ma, Y., & Dan, X. (2023). Study on the pattern of postpartum uterine involution in dairy cows. **Animals*, 13*(23), 3693. <https://doi.org/10.3390/ani13233693>
- De Koster, J., Nelli, R. K., Strieder-Barboza, C., de Souza, J., Lock, A. L., & Contreras, G. A. (2018). The contribution of hormone sensitive lipase to adipose tissue lipolysis and its regulation by insulin in periparturient dairy cows. **Scientific Reports*, 8*, 13378. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31582-4>
- Dubuc, J., Duffield, T. F., Leslie, K. E., Walton, J. S., & LeBlanc, S. J. (2010). Risk factors for postpartum uterine diseases in dairy cows. **Journal of Dairy Science*, 93*(12), 5764–5771. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3429>
- Elmetwally, M. A. (2018). Uterine involution and ovarian activity in postpartum Holstein dairy cows. A review. **Journal of Veterinary Healthcare*, 1*(4), 29–40. <https://doi.org/10.14302/issn.2575-1212.jvhc-18-2447>
- Esslemont, R. J., & Peeler, E. J. (1993). The scope for raising margins in dairy herds by improving fertility and health. *British Veterinary Journal*, 149(6), 537–547.

- Farney, J. K., Mamedova, L. K., Coetzee, J. F., KuKanich, B., Sordillo, L. M., Stoakes, S. K., Minton, J. E., Hollis, L. C., & Bradford, B. J. (2013). Anti-inflammatory salicylate treatment alters the metabolic adaptations to lactation in dairy cattle. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 305*(2), R110–R117. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00137.2013>
- Forde, N., Beltman, M. E., & Lonergan, P. (2024). Postpartum uterine involution and its impact on fertility in dairy cows. *Theriogenology*, 214, 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.10.012>
- Galvão, K. N., Flaminio, M. J. B. F., Brittin, S. B., Sper, R., Fraga, M., Caixeta, L., Ricci, A., Guard, C. L., Butler, W. R., & Gilbert, R. O. (2010). Association between uterine disease and indicators of neutrophil and systemic energy status in lactating Holstein cows. **Journal of Dairy Science*, 93*(7), 2926–2937. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2551>
- Galvão, K. N., Santos, N. R., Galvão, J. S., & Gilbert, R. O. (2011). Association between endometritis and endometrial cytokine expression in postpartum Holstein cows. **Theriogenology*, 76*(2), 290–299. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2011.02.006>
- Galvão, K. N., Flaminio, M. J., Brittin, S. B., Sper, R., Fraga, M., Caixeta, L. S., Ricci, A., Guard, C. L., Butler, W. R., & Gilbert, R. O. (2012). Association between uterine disease and indicators of neutrophil and systemic energy status in lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 95(4), 1798-1810. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4999>
- Gao, L., Gao, R., Mao, W., Liu, B., Zhang, S., Tahala, D., Fu, C., Shen, Y., Wu, J., Deng, Y., Li, Q., & Cao, J. (2018). PTGFR activation promotes the expression of PTGS-2 and growth factors via activation of the PKC signaling pathway in bovine endometrial epithelial cells. **Animal Reproduction Science*, 199*, 30–39. <https://doi.org/10.1016/J.ANIREPROSCI.2018.10.003>

- Gilbert, R. O., Gröhn, Y. T., Miller, P. M., & Hoffman, D. J. (1993). Effect of parity on periparturient neutrophil function in dairy cows. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 36(1), 75–82. [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(93\)90008-C](https://doi.org/10.1016/0165-2427(93)90008-C)
- Godden, S. M., Lombard, J. E., & Woolums, A. R. (2019). Colostrum management for dairy calves. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 35*(3), 535–556. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2019.07.005>
- Goff, J. P., & Horst, R. L. (1997). Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. **Journal of Dairy Science*, 80*(7), 1260–1268. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(97\)76055-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(97)76055-7)
- Gökçen, H. (1990). Evcil hayvanlarda seksüel sikluslar. In E. Alaçam (Ed.), *Theriogenoloji* (pp. 33-38). Medisan Yayınevi.
- Grinberg, N., Elazar, S., Rosenshine, I., & Shpigel, N. Y. (2008). Beta-hydroxybutyrate abrogates formation of bovine neutrophil extracellular traps and bactericidal activity against mammary pathogenic *Escherichia coli*. **Infection and Immunity*, 76*(6), 2802–2807. <https://doi.org/10.1128/IAI.00051-08>
- Grummer, R. R., Mashek, D. G., & Hayirli, A. (2004). Dry matter intake and energy balance in the transition period. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 20*(3), 447–470. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2004.06.002>
- Guadagnin, A. R., Fehlberg, L. K., Thomas, B., Sugimoto, Y., Shinzato, I., & Cardoso, F. C. (2022). Effect of feeding rumen-protected lysine through the transition period on postpartum uterine health of dairy cows. **Journal of Dairy Science*, 105*(9), 7805–7819. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-21951>
- Hafez, E. S. E., & Hafez, B. (2016). **Reproduction in Farm Animals** (7th ed.). Wiley-Blackwell.

- Hailemariam, D., Zhang, G., Wang, Z., & Loor, J. J. (2024). Metabolomic profiling of serum and uterine tissue in dairy cows with postpartum endometritis. *Journal of Dairy Science*, 107(2), 1234-1245. <https://doi.org/10.3168/jds.2023-23678>
- Hansen, P. J. (2011). The immunology of the bovine fetus and neonate. *Animal Reproduction Science*, 123(3-4), 149-155.
- Hansen, P. J. (2017). Immunological aspects of pregnancy and postpartum uterine health in ruminants. *Animal Reproduction Science*, 182, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2017.05.002>
- Hammon, D. S., Evjen, I. M., Dhiman, T. R., Goff, J. P., & Walters, J. L. (2006). Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 113*(1-2), 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2006.03.022>
- Heiser, A., McCarthy, A., Wedlock, N., Meier, S., Kay, J., Walker, C., Crookenden, M. A., Mitchell, M. D., Morgan, S., Watkins, K., Loor, J. J., & Roche, J. R. (2015). Grazing dairy cows had decreased interferon- γ , tumor necrosis factor, and interleukin-17, and increased expression of interleukin-10 during the first week after calving. *Journal of Dairy Science*, 98*(2), 937–946. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8494>
- Heppelmann, M., Krach, K., & Schmicke, M. (2023). Ultrasonographic and histological evaluation of postpartum uterine involution in dairy cows. *Reproduction in Domestic Animals*, 58(1), 134-142. <https://doi.org/10.1111/rda.14267>
- Herath, S., Lilly, S. T., Santos, N. R., Gilbert, R. O., Goetze, L., Bryant, C. E., White, J. O., Cronin, J., & Sheldon, I. M. (2009). Expression of genes associated with immunity in the endometrium of cattle with disparate postpartum uterine disease and fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 7*, 55. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-7-55>
- 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. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1113>

- Hiss, S., Mielenz, M., Bruckmaier, R. M., & Sauerwein, H. (2004). Haptoglobin concentrations in blood and milk after endotoxin challenge and quantification of mammary Hp mRNA expression. **Journal of Dairy Science*, 87*(11), 3778–3784. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73516-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73516-X)
- Hoebe, D., Heyneman, R., & Burvenich, C. (1997). Elevated levels of beta-hydroxybutyric acid in periparturient cows and in vitro effect on respiratory burst activity of bovine neutrophils. **Veterinary Immunology and Immunopathology*, 58*(2), 165–170. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(97\)00091-3](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(97)00091-3)
- Hossain, E., & Islam, S. (2025). Rapid post-uterine involution in dairy cows: Mechanisms, dietary strategies, and impact on postpartum recovery. **Emerging Trends in Metabolites*, 2*(2). <https://doi.org/10.54393/etm.v2i2.213403>
- Hussain, A. M. (1989). Bovine uterine defense mechanisms: A review. **Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 36*(9), 641–651. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.1989.tb00660.x>
- Hussain, A. M., & Daniel, R. C. W. (1992). Phagocytosis by uterine fluid and blood neutrophils and hematological changes in postpartum cows following normal and abnormal parturition. **Theriogenology*, 37*(6), 1253–1267. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(92\)90181-P](https://doi.org/10.1016/0093-691X(92)90181-P)
- Huzzey, J. M., Veira, D. M., Weary, D. M., & von Keyserlingk, M. A. G. (2007). Prepartum behavior and dry matter intake identify dairy cows at risk for metritis. **Journal of Dairy Science*, 90*(7), 3220–3233. <https://doi.org/10.3168/jds.2006-807>
- Kalacho, N. D. (2024). Postpartum uterine diseases; diagnostic approaches and management in farm animals: A review. **Med Discoveries*, 3*(1), 1103. <https://doi.org/10.31579/2768-0487/116>

- Kämmerer, U., Von Wolff, M., & Markert, U. R. (2024). Immunohistochemical examination of the uteroplacental interface of normal and pathological bovine placentas. *Reproduction in Domestic Animals*, 59(2), e14532. <https://doi.org/10.1111/rda.14532>
- Kehrli, M. E., Nonnecke, B. J., & Roth, J. A. (1989). Alterations in bovine neutrophil function during the periparturient period. *American Journal of Veterinary Research*, 50*(2), 207–214.
- Kim, I. H., Na, K. J., & Yang, M. P. (2005). Immune responses during the peripartum period in dairy cows with postpartum endometritis. *Journal of Reproduction and Development*, 51*(6), 757–764. <https://doi.org/10.1262/jrd.17036>
- Kimura, K., Reinhardt, T. A., & Goff, J. P. (2006). Parturition and hypocalcemia blunts calcium signals in immune cells of dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 89*(7), 2588–2595. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72335-8](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72335-8)
- Kovacevic, Z., Stojanovic, D., Cincovic, M., Belic, B., Davidov, I., Plavska, N., & Radinovic, M. (2018). Association of metabolic and inflammatory markers with milk yield in postpartum dairy cows treated with ketoprofen. *Pol. J. Vet. Sci.*, 21*(2), 325–331. <https://doi.org/10.24425/122600>
- Kvidera, S. K., Horst, E. A., Abuajamieh, M., Mayorga, E. J., Fernandez, M. V. S., & Baumgard, L. H. (2017). Glucose requirements of an activated immune system in lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 100*(3), 2360–2374. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12009>
- LeBlanc, S. J. (2012). Interactions of metabolism, inflammation, and reproductive tract health in the postpartum period in dairy cattle. *Reproduction in Domestic Animals*, 47*(Suppl. 5), 18–30. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2012.02109.x>
- Leung, S. T., Cheng, Z., Sheldrick, E. L., Derecka, K., Flint, A. P. F., & Wathes, D. C. (2001). The effects of lipopolysaccharide and interleukins-1 α , -2 and -6 on oxytocin receptor expression and prostaglandin production

in bovine endometrium. *Journal of Endocrinology, 168*(3), 497–508.
<https://doi.org/10.1677/joe.0.1680497>

- Lin, Y., Yang, H., Ahmad, M. J., Yang, Y., Yang, W., Riaz, H., Abulaiti, A., Zhang, S., Yang, L., & Hua, G. (2021). Postpartum uterine involution and embryonic development pattern in Chinese Holstein dairy cows. *Frontiers in Veterinary Science, 7*, 604729. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.604729>
- Machado, V. S. (2015). New insights into postpartum uterine diseases of dairy cows (Doctoral dissertation). Cornell University. <https://hdl.handle.net/1813/40734>
- Mateus, L., Lopes Da Costa, L., Carvalho, H., Serra, P., & Silva, J. R. (2002). Blood and intrauterine leukocyte profile and function in dairy cows that spontaneously recovered from postpartum endometritis. *Reproduction in Domestic Animals, 37*(3), 176–180. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0531.2002.00351.x>
- McCarthy, M. M., Yasui, T., Felipe, M. J. B., Overton, T. R. (2016). Associations between the degree of early lactation inflammation and performance, metabolism, and immune function in dairy cows. *Journal of Dairy Science, 99*(1), 680–700. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9694>
- Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature, 454*(7203), 428–435. <https://doi.org/10.1038/nature07201>
- Mendonça, L. G. D., Litherland, N. B., Lucy, M. C., Keisler, D. H., Ballou, M. A., Hansen, L. B., & Chebel, R. C. (2013). Comparison of innate immune responses and somatotrophic axis components of Holstein and Montbéliarde-sired crossbred dairy cows during the transition period. *Journal of Dairy Science, 96*(6), 3588–3598. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5804>
- Miyoshi, M., Sakatani, M., & Takahashi, M. (2024). Relationship between prepartum vaginal microbiota and postpartum uterine health in dairy cows.

Journal of Dairy Science, 107(3), 1890-1900.
<https://doi.org/10.3168/jds.2023-23845>

- Nightingale, C. R., Sellers, M. D., & Ballou, M. A. (2015). Elevated plasma haptoglobin concentrations following parturition are associated with elevated leukocyte responses and decreased subsequent reproductive efficiency in multiparous Holstein dairy cows. *Veterinary Immunology and Immunopathology, 164*(3-4), 16–23.
<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2014.12.016>
- Özbek, M., Kaya, S., & Bayraktar, M. (2023). Histopathological evaluation of uterine structure and immunohistochemical examination of MMP-1 and TIMP-1 in cows recovered from metritis. Research in Veterinary Science, 157, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2023.02.003>
- Pearson, L. J., Weems, Y., & Stevenson, J. S. (2024). Histological and molecular changes in the postpartum uterus following uterine torsion in dairy cows. Theriogenology, 215, 22-30.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.11.008>
- Peter, S., Michel, G., Hahn, A., Ibrahim, M., Jung, M., Einspanier, R., & Gabler, C. (2015). Puerperal influence of bovine uterine health status on the mRNA expression of pro-inflammatory factors. *Journal of Physiology and Pharmacology, 66*(3), 449–462.
- Peterhans, E., Bachofen, C., Stalder, H., & Schweizer, M. (2010). BVDV infection in bovine fetuses: Implications for immunotolerance and immunopathology. Veterinary Microbiology, 142(1–2), 90–98.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.09.035>
- Piersanti, R. L., Horlock, A. D., & Santos, J. E. P. (2023). Histological and molecular markers of adenomyosis and fibrosis in postpartum dairy cows with uterine disease. Theriogenology, 198, 45-53.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.12.015>
- Pires, J. A. A., Pescara, J. B., & Grummer, R. R. (2007). Reduction of plasma NEFA concentration by nicotinic acid enhances the response to

insulin in feed-restricted Holstein cows. *Journal of Dairy Science, 90*(10), 4635–4642. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0350>

- Praxitelous, A., Katsoulos, P. D., Tsaousioti, A., Brozos, C., Schmicke, M., Boscós, C. M., & Tsousis, G. (2023). Comparison of uterine involution and the resumption of ovarian cyclicity between lame and sound Holstein cows. *Animals, 13*(23), 3645. <https://doi.org/10.3390/ani13233645>
- Preisler, M. T., Weber, P. S. D., Tempelman, R. J., Erskine, R. J., Hunt, H., & Burton, J. L. (2000). Glucocorticoid receptor down-regulation in neutrophils of periparturient cows. *American Journal of Veterinary Research, 61*(1), 14–19. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.14>
- Saini, R., Prince, N. R., Riggs, D. W., Singh, R., Garr, L., Geltser, J., & Agarwal, C. (2021). Bovine immunology: Implications for dairy cattle. *Frontiers in Immunology*, 12, 643206. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.643206>
- Sánchez, J., Passaro, C., & Forde, N. (2024). Endometrial distribution of bovine immune cells in relation to days to first service in dairy cows. *Theriogenology*, 216, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.12.001>
- Sheldon, I. M., Dobson, H. (2004). Postpartum uterine health in cattle. *Animal Reproduction Science, 82–83*, 295–306. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2004.04.006>
- Sheldon, I. M., Williams, E. J., Miller, A. N., Nash, D. M., & Herath, S. (2008). Uterine diseases in cattle after parturition. *Veterinary Journal*, 176(1), 115-121. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.006>
- Sheldon, I. M., Noakes, D. E., Rycroft, A. N., Pfeiffer, D. U., & Dobson, H. (2009). Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle. *Reproduction*, 137(6), 837-845. <https://doi.org/10.1530/REP-08-0310>

- Sheldon, I. M., Cronin, J. G., Healey, G. D., Gabler, C., Heuwieser, W., Streyl, D., Bromfield, J. J., Miyamoto, A., Fergani, C., & Dobson, H. (2014). Innate immunity and inflammation of the bovine female reproductive tract in health and disease. **Reproduction*, 148*(3), R41–R51. <https://doi.org/10.1530/REP-14-0163>
- Sheldon, I. M., Cronin, J. G., Pospiech, M., & Turner, M. L. (2018). Symposium review: Mechanisms linking metabolic stress with innate immunity in the endometrium. **Journal of Dairy Science*, 101*(4), 3655–3664. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13135>
- Shen, T., Li, X., Loor, J. J., Zhu, Y., Du, X., Wang, X., Xing, D., Shi, Z., Fang, Z., Li, X., & Liu, G. (2019). Hepatic nuclear factor kappa B signaling pathway and NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome is over-activated in ketotic dairy cows. **Journal of Dairy Science*, 102*(11), 10554–10563. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16729>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.02.003>
- Skarzynski, D. J., Miyamoto, Y., & Okuda, K. (2000). Production of prostaglandin f(2alpha) by cultured bovine endometrial cells in response to tumor necrosis factor alpha: cell type specificity and intracellular mechanisms. **Biology of Reproduction*, 62*(5), 1116–1120.
- Sordillo, L. M., Pighetti, G. M., & Davis, M. R. (1995). Enhanced production of bovine tumor necrosis factor-alpha during the periparturient period. **Veterinary Immunology and Immunopathology*, 49*(3), 263–270. [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(95\)05465-0](https://doi.org/10.1016/0165-2427(95)05465-0)
- Spicer, L. J. (1998). Tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibits steroidogenesis of bovine ovarian granulosa and thecal cells in vitro: involvement of TNF- α receptors. **Endocrine*, 8*(2), 109–116. <https://doi.org/10.1385/ENDO:8:2:109>

- Tanikawa, M., Acosta, T. J., Fukui, T., Murakami, S., Korzekwa, A., Skarzynski, D. J., Piotrowska, K. K., Park, C. K., & Okuda, K. (2005). Regulation of prostaglandin synthesis by interleukin-1alpha in bovine endometrium during the estrous cycle. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 78*(1-4), 279–290. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2005.09.003>
- Tao, S., & Dahl, G. E. (2023). Impact of heat stress on postpartum uterine health and reproductive performance in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 106(4), 2890-2902. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22845>
- Turner, M. L., Cronin, J. G., Healey, G. D., & Sheldon, I. M. (2009). Histopathological and molecular evaluation of Holstein-Friesian cows postpartum: Toward an improved understanding of uterine innate immunity. *Theriogenology*, 71(9), 1396-1407. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2009.01.015>
- Turner, M. L., Cronin, J. G., Healey, G. D., & Sheldon, I. M. (2014). Epithelial and stromal cells of bovine endometrium have roles in innate immunity and initiate inflammatory responses to bacterial lipopeptides in vitro via Toll-like receptors TLR2, TLR1, and TLR6. **Endocrinology*, 155*(4), 1453–1465. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1822>
- Vazquez-Añon, M., Bertics, S., Luck, M., Grummer, R. R., & Pinheiro, J. (1994). Peripartum liver triglyceride and plasma metabolites in dairy cows. **Journal of Dairy Science*, 77*(6), 1521–1528. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(94\)77094-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(94)77094-9)
- Wagner, W. C., & Hansel, W. (1969). Reproductive physiology of the post partum cow. I. Clinical and histological findings. **Journal of Reproduction and Fertility*, 18*(3), 493–500.
- Wathes, D. C., Cheng, Z., Chowdhury, W., Fenwick, M. A., Fitzpatrick, R., Morris, D. G., Patton, J., & Murphy, J. J. (2009). Negative energy balance alters global gene expression and immune responses in the uterus

of postpartum dairy cows. *Physiological Genomics, 39*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00064.2009>

- Wathes, D. C., Cheng, Z., Fenwick, M. A., Fitzpatrick, R., & Patton, J. (2011). Influence of energy balance on the somatotrophic axis and matrix metalloproteinase expression in the endometrium of the postpartum dairy cow. *Reproduction, 141*(2), 269–281. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0177>
- Windeyer, M. C., & Gamsjäger, L. (2019). Vaccinating calves in the face of maternal antibodies. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 35(3), 557-573.
- Windeyer, M. C., & Gamsjäger, L. (2019). Vaccinating Calves in the Face of Maternal Antibodies: Challenges and Opportunities. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 35(3), 465-479. [doi:10.1016/j.cvfa.2019.07.001](https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2019.07.001)
- Zhang, Y., Li, X., Zhang, H., Zhao, Z., Peng, Z., Wang, Z., Liu, G., & Li, X. (2018). Non-esterified fatty acids Over-activate the TLR2/4-NF-Kb signaling pathway to increase inflammatory cytokine synthesis in neutrophils from ketotic cows. *Cellular Physiology and Biochemistry, 48*(2), 827–837. <https://doi.org/10.1159/000491913>
- Zhou, Z., Bu, D. P., Vailati Riboni, M., Khan, M. J., Graugnard, D. E., Luo, J., Cardoso, F. C., & Looor, J. J. (2015). Prepartal dietary energy level affects peripartal bovine blood neutrophil metabolic, antioxidant, and inflammatory gene expression. *Journal of Dairy Science, 98*(8), 5492–5505. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8811>