



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**SUBKLİNİK ENDOMETRİTİSLİ İNEKLERDE İNTRAUTERİN ARI SÜTÜ
TEDAVİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

ALİ TEKÇE

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**Şanlıurfa
2024**



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**SUBKLİNİK ENDOMETRİTİSLİ İNEKLERDE İNTRAUTERİN ARI SÜTÜ
TEDAVİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

ALİ TEKÇE

**DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANA BİLİM DALI
Tez Danışmanı: Prof. Dr. ÖMER KORKMAZ**

**Şanlıurfa
2024**

TEZ ONAY SAYFASI

Jüri

İmza

ONAY

.....

(İmza)

VETERİNER DOĞUM VE JİNEKOLOJİ (DR) Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmamın ilk gününden itibaren başarılı olmam için üstün uğraşlar veren tez danışmanım Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Ömer KORKMAZ'a teşekkür ederim. Tezin oluşum sürecinde yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Abuzer Kafar ZONTURLU, Prof. Dr. Birten EMRE ve Doç. Dr. Tuğra AKKUŞ ile kürsüdeki çalışma arkadaşlarımla birlikte Lisansüstü öğrencilere minnetlerimi sunmayı borç bilirim. Ayrıca değerli Tut İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğündeki tüm arkadaşlarıma sonsuz minnettarlarımı sunarım. Hayatımın şekillenmesinde ve beni eğitim serüvenine tekrardan kazandıran canım eşim Emine TEKÇE ve biricik oğlum Onur Berken ile sevgili kızım Ömür Ela' ya sevgilerimi sunar ve bana karşı olan sonsuz emekleri için çok teşekkür ederim.

Veteriner Hekim Ali TEKÇE

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
1.1. İneklerde Subklinik Endometritis	2
1.1.1. Subklinik Endometritis Tanısı	2
1.1.2. Subklinik Endometritis Patolojisi	4
1.1.3. Subklinik Endometritis Tedavisi	4
1.2. Arı Sütü	6
1.2.1. Arı Sütünün Özellikleri ve Etkileri	10
1.2.2. Arı Sütünün Reprodüktif Sisteme Etkileri	14
1.2.3. Arı Sütünün Kullanım Alanları	20
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. İşletmenin Yeri ve Hayvan Temini	28
3.2. Hayvanların Rektal Muayeneleri ve Skorlamaları	29
3.3. Transrektal Ultrasonografik Görüntüleme	29
3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması	30
3.5. Kan Alma ve Progesteron Hormonu Seviyesi Ölçme	31
3.6. Sitolojik Örnek Alma ve İntrauterin Arı Sütü Uygulaması	32
3.7. Sitolojik Örneklerin Hazırlanması ve Boyanması	33
3.7.1. Giemsa Boyama	37
3.7.2. Papanicolaou Boyama	39
3.8. İstatistik	42
4. BULGULAR	44
4.1. Polimorfonükleer nötrofiller (PMN) Yüzdeleri	44
4.1.1. Giemsa Boyama	44
4.1.2. Papanicolaou Boyama	45
4.2. Korpus Lüteum Varlığı	47
4.3. Postpartum 21-25. ve 40-44. günlerde gruplardaki Serviks uteri çapları	48
4.4. Progesteron Değerleri	49
4.5. İlk Suni Tohumlama Günü	50
4.5.1. İlk Tohumlama Anı Folikül Çapı	51
4.5.2. İlk Suni Tohumlama Gebelik Oranı	52
4.5.3. Gebe Kalman Suni Tohumlama Sayısı	53
4.6. Uygulama Günlerinin Zamanına göre (21-25. ve 40-44. Günler) Bazı Parametrelerin Gruplar Arası Korelasyonu	54
4.6.1. Bakılan Parametrelerin Birbiri ile İlişkisi	59
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR	85
7. ÖNERİLER	87
KAYNAKLAR	88
ÖZGEÇMİŞ	104

ÖZET

DOKTORA TEZİ

SUBKLİNİK ENDOMETRİTİSLİ İNEKLERDE İNTRAUTERİN ARI SÜTÜ TEDAVİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ALİ TEKÇE

HARRAN ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANA BİLİM DALI

Tez Danışman: Prof. Dr. ÖMER KORKMAZ

Yıl: 2024, Sayfa : -8

Sunulan tez çalışmasının amacı ineklerde subklinik endometritis (SKE) tedavisinde intrauterin arı sütü uygulanabilirliğinin araştırılmasıdır. Bu amaçla Holstein ırkı 120 baş 3-4 yaşlı inek postpartum 21-25. günlerde sitobraş yöntemiyle sayılan nötrofil (PMN) yüzdesine göre SKE ve SKE olmayan (normal) iki gruba ayrıldı. Bu gruplar kendi içinde rastgele üç alt gruba ayrılan eşit iki grup olacak şekilde toplam altı grup oluşturuldu. Grup SKE Arı Sütüne (Grup SKEAS) sitolojiden bir gün sonra intrauterin olarak 200mg /20 mL arı sütü/serum fizyolojik, Grup SKE plasebo (Grup SKEP)'ya 20 mL serum fizyolojik uygulaması yapılırken Grup SKE kontrol (Grup SEK)'e ise hiçbir uygulama yapılmadı. SKE olmayan Grup Normal Arı Sütü (Grup NAS), Grup Normal Plasebo (Grup NAP) ve Grup Normal Kontrol (Grup NAK) de SKE gruplardaki aynı alt gruplarla aynı uygulamalar yapıldı. Çalışmadaki tüm grublardan 40-44. günlerde tekrar sitoloji örnekleri alındı. Postpartum 21-25. günlerde en yüksek PMN yüzdesi ($22,45\pm6,52$) plasebo uygulanan subklinik endometritisli grupta olduğu görüldü. Grup SKEAS ve SKEP'da 40-44. günde PMN'nin düştüğü ve aralarında anlamlı fark olmadığı fakat kontrol grubu ile ($P<0.05$) anlamlı fark olduğu görüldü. Giemsa ile Papanicolau boyama yöntemleri ile sayılan PMN hücrelerin birbirleri ile güçlü ($r=+0,983$) korelasyonu dikkati çekti. Nötrofil sayısı ile serviks uteri çapı ($r= +0,285$), ilk suni tohumlama günü ($r=+0,328$), gebelik başına düşen suni tohumlama sayısı ($r= +0,526$) arasında anlamlı bir pozitif korelasyon ve ilk suni tohumlamadaki gebelik sayısı ile ($r= -0,468$) negatif korelasyon ölçüldü. Sonuç olarak intrauterin arı sütü ve plasebo uygulanan subklinik endometritisli ineklerde kontrol grubuna göre nötrofil sayılarının düşüşü ile paralel bazı fertilité parametrelerinde olumlu yansıması olduğu kanaati oluşmuştur. Buna ek olarak 40-44. günde ölçülen en düşük PMN yüzdesinin ($8,20\pm3,99$) arı sütü uygulanan grupta ve bu değer diğer alt grublardaki düşüşe göre istatistiki olarak anlamlı görüldü. SKE pozitif gruplarda en yüksek ilk tohumlama gebelik oranı ($\% 45\pm0,21$) arı sütü grubunda olduğu ve istatistiksel farkın anlamlı olmadığı görüldü. Bu verilere dayanarak arı sütü ile serum fizyolojik uygulamasının SKE tedavisinde alternatif olabileceğini ortaya koymuştur.

ANAHTAR KELİMELER: Sitobraş, Arı Sütü, Subklinik Endometritis, İnek

ABSTRACT

DOCTORATE THESIS

INVESTIGATION OF INTRAUTERINE ROYAL JELLY TREATMENT IN COWS WITH SUBCLINICAL ENDOMETRITIS

ALİ TEKÇE

HARRAN UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Thesis Supervisor: Prof. Dr. ÖMER KORKMAZ

Year: 2024, Page : -8

The aim of the present thesis is to investigate the applicability of intrauterine royal jelly in the treatment of subclinical endometritis (SCE) in cows. For this purpose, 120 heads of Holstein breed, 3-4 years old cows were used postpartum between 21-25. According to the percentage of neutrophils (PMN) counted by the cytobranh method on the day, SCE and non-SCE (normal) were divided into two equal groups, which were randomly divided into three subgroups. One day after cytology, 200mg/20 mL royal jelly was administered intrauterinely to Group SCE Royal Jelly (Group SERJ), 20 mL physiological saline was administered to Group SCE Placebo (Group SKEP), while no application was made to Group SCE Control (Group SEC). The same practices were applied to the non-SCE Group Normal Royal Jelly (Group NRJ), Group Normal Placebo (Group NAP) and Group Normal Control (Group NC) with the same subgroups in the SCE groups 40-44 postpartum days from all groups in the study. Cytology samples were taken again on days. When we looked at the findings in our thesis, it was seen that the highest PMN percentage (22.45 ± 6.52) on postpartum days 21-25 was in the subclinical endometritis group that received placebo. It was observed that PMN decreased in Group SCERJ and SCEP in 40-44 days and there was no significant difference between them, but there was a significant difference with the control group ($P < 0.05$). A strong ($r = +0.983$) correlation of PMN cells counted with each other by Giemsa and Papanicolau staining methods was noted. A significant positive correlation was measured between the neutrophil count and the cervix uteri diameter ($r = +0.285$), the first day of artificial insemination ($r = +0.328$), the number of artificial inseminations per pregnancy ($r = +0.526$) and a negative correlation was measured with the number of pregnancies at the first artificial insemination ($r = -0.468$). As a result, it was concluded that cows with subclinical endometritis administered intrauterine royal jelly and placebo had positive effects on some fertility parameters in parallel with the decrease in neutrophil numbers compared to the control group. In addition, the lowest PMN percentage measured on day 40-44 (8.20 ± 3.99) was in the royal jelly group and this value was statistically significant compared to the decrease in other subgroups. In the SCE positive groups, the highest first insemination pregnancy rate ($\% 45 \pm 0.21$) was in the royal jelly group and the statistical difference was not significant. Based on these data, it was revealed that the application of royal jelly and physiological serum could be an alternative in the treatment of SCE.

KEYWORDS: Cytobranh, Royal Jelly, Subclenic Endometrit, Cow

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Arı sütü (Apan ve ark., 2021)	10
Şekil 3.1.	Tezin yürütüldüğü işletme	28
Şekil 3.2.	Giemsa boyamaların yapıldığı çiftlik labaratuvarı ve boyanan preparatlar	34
Şekil 3.3.	SKE teşhisi için Giemsa ile boyanmış bir preparat	34
Şekil 3.4.	Giemsa boyamada SKE teşhis edilmiş preparat, Sarı ok: PMN örnekleri	35
Şekil 3.5.	Giemsa boyamda SKE olmayan bir preparat	36
Şekil 3.6.	Giemza boyamda Subklinik endometritis olmayan başka bir preparat	37
Şekil 3.7.	Papanicolau boyamada SKE teşhisi, Sarı oklar: PMN örnekleri	38
Şekil 3.8.	Papanicolau boyamada PMN hücreleri	39
Şekil 3.9.	Papanicolau boyamada Subklinik Endometritis olmayan bir preperat	40
Şekil 3.10.	Nötrofiller ve nötrofille karıştırılan hücreler	41
Şekil 3.11.	Tam otomatik slayt ve lam boyama makinesinde Papanicolau boyama	42

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1.	Bal arılarının taksonomik sınıflandırılması (Michener, 2007)	7
Çizelge 1.2.	Arı sütü içeriği (Fratini ve ark., 2016)	9
Çizelge 1.3.	Arı sütünün aminoasit içeriği (Yoneshiro ve ark., 2018)	12
Çizelge 1.4.	Arı sütünün vitamin içeriği (Xue ve ark., 2017)	13
Çizelge 1.5.	IHC ve ISO arı sütü içeriği (Sabatini ve ark., 2009)	14
Çizelge 1.6.	Arı sütünün reproduktif sistemde etkileri (Hashem ve ark., 2021)	16
Çizelge 4.1.	Postpartum 21-25. ve 40-44. günlerdeki Giemsa boyama ile ölçülen PMN değerleri (%)	44
Çizelge 4.2.	Postpartum 21-25. ve 40-44. günlerdeki Papanicolaou boyama ile ölçülen PMN değerleri (%)	46
Çizelge 4.3.	Postpartum 21-25. ve 40-44. günlerde gruplardaki Korpus lüteum varlığı (%)	48
Çizelge 4.4.	Postpartum 21-25. ve 40-44. günlerde gruplardaki Serviks uteri çapları	49
Çizelge 4.5.	Postpartum 21-25. günler ile 40-44. günler de Progesteron değerleri	50
Çizelge 4.6.	Gruplar arası postpartum ilk suni tohumlama günü	51
Çizelge 4.7.	İlk tohumlama anındaki folikül çapı	52
Çizelge 4.8.	İlk suni tohumlamada gebe kalma oranı (%)	52
Çizelge 4.9.	Gebe kalınan suni tohumlama sayısı	54
Çizelge 4.10.	PMN yüzdelerinin gruplar arası farklı zamanlardaki korelasyonu	55
Çizelge 4.11.	Papanicolau boyama ile saptanan PMN yüzdelerinin gruplar arası farklı zamanlardaki korelasyonu	56
Çizelge 4.12.	Serviks uteri çaplarının gruplar arası farklı zamanlardaki korelasyonu	57
Çizelge 4.13.	Korpus lüteum varlığının gruplar arası farklı zamanlardaki korelasyonu	58
Çizelge 4.14.	Progesteron değerinin gruplar arası farklı zamanlardaki korelasyonu	59
Çizelge 4.15.	Bakılan parametrelerin birbiri ile korelasyon analizi	61

KISALTMALAR

NaAsO ₂	: Sodyum arsenit
10-HDA	: 10-Hidroksi-2-Dekanoik Asit
8-OHdG	: 8-Hidroksi-2-Deoksiguanozin
aa	: Amino-Asit
ATP	: Adenozin 3'-Trifosfat,
Bax	: Bcl-2-associated X protein
Bcl-2	: B-cell lymphoma gene-2
C	: C Vitamini
C 12/13	: Karbon/12-13' Izotopları
Ca	: Kalsiyum
CAT	: Katalaz
CIDR-G	: Kontrollü Dahili İlaç Salınımı
CL	: Korpus Luteum
cm	: Santimetre
Cu	: Bakır
D	: D Vitamini
dB	: Gerilim kazancı
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
E	: E Vitamini
eCG	: Gebe Kısırak Serum Gonadotropini
ER α , ER β	: Östrojen Alfa ve Beta Reseptörleri
Fe	: Demir
FSH	: Folikül Stimüle Hormon
FSHR	: FSH Reseptörleri
g/ml	: Gram/Mililitre
GH	: Büyüme Hormonu
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GPx	: Glutatyon Peroksidaz

GSH : Glutasyon

GST : Glutathione S-Transferase

GSTT1 : Glutathione S-TransferaseTheta 1

HeLa : Henrietta Lacks

HPG : Hipofarengeal Bezi

IgG : İmmünoglobülin G

IHC : Uluslararası Bal Komisyonu

IL : İnterlökün

ISO : Uluslararası Standardizasyon Örgütü

IVF : İn Vitro Fertilizasyon

KC : Karaciğer

KE : Klinik Endometritis

LDH : Laktat Dehidrogenaz

LH : Lüteinleştirici Hormon

LPO : Lipid Peroksidaz

LTD : Limited şirket

MCF-7 : Michigan Kanser Vakfı

MDA : Malonaldehit

Mg : Magnezyum

mg/kg : : Miligram/Kilogram

MHz : Megahertz

mm : Milimetre

MRJPs : Temel Arı Sütü Proteinleri

Na : Sodyum

NAK : Normal Kontrol

NAP : Normal Plasebo

NAS : Normal Arı Sütü

ng/ml : Nanogram ve Milimetre

NO : Nitrik Oksit

P : Fosfor

P4 : Progesteron

PAP : Papanicolaou

PCOS : Polikistik Ovaryan Sendrom

PGE : Prostaglandin E

PGF2 α : Prostaglandin 2 alfa

PH : Asitlik derecesi

PMN : Polimorfonükleer nötrofiller

Pp : Postpartum

PTU : Propiltiourasil

RJP : Arı Sütü Proteinleri

ROS : Reaktif Oksijen Radikalleri

SE : Subklinik Endometritis

SEK : Subklinik Endometritis Kontrol

SEP : Subklinik Endometritis Plasebo

SKE : Subklinik Endometritis

SKEAS : Subklinik Endometritis Arı Sütü

SOD : Süper oksit dismutaz

SPSS : Sosyal Bilimler İstatistik Paketi

TAC : Toplam Antioksidan Kapasitesi

TGF1-B : Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta 1

TMR : Toplam Karma Rasyon

TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa

Zn : Çinko

°C : Santigrat derece

μ g/ml : Mikrogram/Mililitre

1. GİRİŞ

Bütün canlılar için üreme olgusu gerek verim gerekse de hayatın devamlılığı konusunda temel teşkil etmektedir. Ancak nesillerin sürdürülmesi yerine birim canlıdan elde edilecek verimi arttırma hedefi üreme kavramında bazı olumsuzlukları da beraberinde getirmektedir. Hayvancılık sektöründe hem et hem de yavru verimleri yönünden beklenen hedefler sebebiyle yaşanan bu olumsuzluklar daha belirgin olmaktadır. Verim odaklı tesis edilen barınaklar, değiştirilen beslenme dinamikleri, azaltılan fiziksel aktivite ve bunlara ek olarak düzensiz kullanılan antibiyotikler ve ilaçlar üreme ile ilgili sorunları ileri boyutlara taşımaktadır. Son zamanlarda reproduktif hormonların yüksek dozda ve anormal sıklıkta kullanımı, endokrin ve reproduktif sistem üzerinde harabiyet oluşturmaktadır. Bütün bu olumsuz etkenlere rağmen fertilizasyonun gerçekleştiği süt sığırlarında ise uygun olmayan şartlar sonucunda embriyonik ve fetal hayatın devamlılığı ile sıkıntılar görülmektedir. Günümüz reproduktif veteriner hekimliğin üzerinde durduğu en büyük problem infertilitedir. Süt sığırı işletmelerinde en sık karşılaşılan infertilite problemi uterus enfeksiyonlarından subklinik endometritistir. Ciddi ekonomik kayıplara sebep olan bu problemin çözümüne yönelik çeşitli tedavi protokolleri kullanılmaktadır. Kullanılan protokollerden en sık tercih edilen uygulama olan antibiyotik ve hormon uygulamaları istenmeyen yan etkilere neden olmakta ve ayrıca kullanılan bu kimyasallar, oluşturduğu kalıntı problemi sebebiyle, dolaylı olarak insan sağlığını da tehdit etmektedir. Son yıllarda artan gıda ihtiyacını karşılamak için çiftlik hayvanlarında talep edilen verim artışını sağlayabilmek amacıyla infertilite tedavisinde kullanılan kimyasalların yol açtığı bu kalıntılar insanlarda da infertilitenin nedenlerinden biri olduğu bildirilmektedir. Yani çiftlik hayvanlarında infertiliteyi tedavi etmeyi amaçlarken dolaylı yoldan insanlarda fertilite problemine sebep olunduğu döngüsel bir problem ağı oluşmaktadır. Buradan hareketle gıda üretim alanında yer alan hayvanlarda yapılacak infertilite tedavi protokollerindeki her düzenleme hem verimi artıracak hem de insan ve hayvan sağlığında iyileşmelerin görüleceği bir yapıya dönüşecektir. Balarısı kolonilerinde, genç işçi arıların mandibular ve hipofarenks bezlerinden salgılanan arı sütü, son yıllarda özellikle beşeri hekimlikte infertilite tedavisi ve korunmasında kullanılmaktadır. Arı sütünün büyüme, immun mekanizma ve merkezi sinir sistemi üzerinde olumlu etkileri mevcuttur. Glikoz metabolizması ve antioksidatif etki gibi pek çok olayda rol oynadığı bilinmektedir. Diyabet ve kardiyovasküler bozukluk tedavisinde, östrojen salınımı ve spermatozoaların sayı ve kalitesinin artırılmasında, skatriks oluşumunu hızlandırmada kullanılmaktadır. Arı sütünün immünmodülatör, antimikrobiyel ile antineoplastik gibi birçok özelliği ile ön plana çıkmaktadır. Arı sütü, belirtilen

etkilerini içeriğindeki yağ asitleri ve fenolik bileşikler aracılığı ile göstermektedir. Tüm bu etkilerini çalışan araştırmacılar, ortaya konulan bir yan etkisinin bulunmaması, arı sütünü infertilitenin en büyük sebeplerinden biri olan subklinik endometritis tedavisinde kullanılan mevcut kimyasal maddelere alternatif olma yolunda oldukça iyi bir seçenek haline getirmektedir. Süt sığırı işletmelerinde giderek artan ve büyük ekonomik kayıplara yol açan infertilite ve infertilitenin en baskın sebebi olan subklinik endometritise karşı kullanılan tedavi protokollerinin olumsuzluklarına karşı arı sütünün subklinik endometritis tedavisinde intrauterin uygulanabilirliğinin araştırılması sunulan tez çalışmasının temel hedefidir. Deney hayvanlarında oral yoldan kullanımının etkili olduğu görülen çalışmalara dayanarak ineklerde arı sütünün subklinik endometritise etkisinin araştırılması amacıyla intrauterin kullanılması alanında ilk kez çalışılan bir konudur. Ayrıca antibiyotik kullanımının hem maliyetli hem de gıdalarda kalıntı sorunu oluşturması yönüyle düşünüldüğünde yapılan doktora çalışması antibiyotik direnci ile kalıntı sorunu ve bunlara bağlı olarak gelişen dirençli uterus enfeksiyonlarında arı sütünün intrauterin uygulanması ile çözüm yolu sunmaya adaydır.

1.1. İneklerde Subklinik Endometritis

İneklerde postpartum 21. günden sonra sistemik bir hastalık belirtisi görülmeden, ancak sitolojik yöntemlerle teşhis edilebilen, uterusun patojenik mikroorganizmalar ile kronik enfeksiyonu sonucu sadece endometriyal katının yangısı, “endometritis” olarak adlandırılır (Bonnett ve ark., 1991; BonDurant, 1999; Sheldon ve ark., 2006). Histolojik olarak, endometriyumun epitel bütünlüğün bozulması, lenfositlerin birikimi, yangı hücrelerinin infiltrasyonu, stroma ödemi ve vasküler kanlanma ile karakterizedir (Bonnett ve ark., 1991; BonDurant,1999). Yangının uterusun derin katmanlarına ulaşmaması sonucu, normal ineklerdeki uterus yapısına benzeyen endometritis, klinik (KE) ve subklinik (SKE) olarak ikiye ayrılır (Sheldon ve ark., 2006).SKE, süt sığırı işletmelerinde özellikle döl tutmayan inekler arasında en sık karşılaşılan uterus enfeksiyonudur (Barlund ve ark., 2008; Gilbert ve ark., 2005; Hammon ve ark., 2006; Kasimanickam ve ark., 2004). Retensiyo sekundinarum (Parkinson, 2001; Sandals ve ark., 1979), Metritis (Cheong ve ark., 2011), güç doğum (Prunner ve ark., 2014), doğumun uyarılması, ikizlik, ölü doğumlar (Dubuc ve ark., 2010; LeBlanc ve ark., 2002; Potter ve ark., 2010), düşük vücut kondisyon skoru (Dubuc ve ark., 2010; Senosy ve ark., 2012), metabolik hastalıklar (Fourichon ve ark., 2000; Roche, 2006), SKE görülme oranını artırır.

1.1.1. Subklinik Endometritis Tanısı

Subklinik Endometritis'te fertilité parametreleri bozulmuş olmasına rağmen klinik belirti görülmez. Patognomonik olarak tek veri uterus lümeninde sitoloji ile belirlenebilen yangı hücrelerinin mevcudiyetidir (Gilbert ve ark., 2005; Kasimanickam ve ark., 2004; Sheldon ve ark., 2006). Bu sebeple SKE tanısı reproduktif klinik muayene yöntemleri ile değil, histopatolojik ya da sitolojik olarak konulmaktadır (Gilbert ve ark., 2005; Kasimanickam ve ark., 2004; Sheldon ve ark., 2006; Sheldon ve ark., 2009). Sitolojide, uterus endometriyal hücrelere göre Polimorfonükleer nötrofiller (PMN) oranı belirlenmektedir (Wagener ve ark., 2017). Bu amaçla, uterustan düşük hacimli lavaj (Gilbert ve ark., 2005) ve sitobraş (Kasimanickam ve ark., 2004) teknikleri kullanılmaktadır. Her iki metod, minumum invazif kabul edilmekte hatta suni tohumlama sonrası birkaç saat içinde bile yapılsa gebelik oranlarına olumsuz etkisi olmayacağı bildirilmektedir (Kaufmann ve ark., 2009). Bu iki teknik birbirleri ile kıyaslandığında sitobraş yönteminin daha hızlı, kolay, bozulmuş hücreleri daha az sayıda içermesi sebebiyle daha güvenilir ve tutarlı olduğu bildirilmektedir (Kasimanickam ve ark., 2004). Uterus endometriyum hücrelerine göre PMN oranının SKE tanısında kabul edilen eşik değerleri doğumdan sonraki (PP) kaçınıcı günde değerlendirildiğine göre farklılık (%4-18) göstermektedir. Bu alanda yapılan çalışmalara bakıldığında; 20-33 ve 34-47. günlerde $> \%18$ ve $> \%10$ (Kasimanickam ve ark., 2004), 28-41. günlerde $> \%8$ (Barlund ve ark., 2008), 30-36 ve 53-59. günlerde $\geq \%6$ ve $\geq \%4$ (Dubuc ve ark., 2010), 18-38 ve 32-52. günlerde $> \%5$ (Plöntzke ve ark., 2010), 21-28 ve 35-42.günlerde $> \%18$ -8-5 ve $> \%10$ -8-5 (Barański ve ark., 2012), 21-27. günlerde $> \%18$ (Sens ve Heuwieser, 2013), 21-33, 34-47 ve 48-62. günlerde $> \%8$, $> \%6$, $> \%4$ (Madoz ve ark., 2013) olarak bildirilmektedir. En kabul gören eşik değeri postpartum 20 ile 33. günlerde $\%18$, 34 ile 47. günlerde ise $\%10$ düzeyidir. Belirtilen günlerde PMN oranının bu düzeyleri aşması halinde SKE olarak değerlendirilir (Sheldon ve ark., 2006). PMN oranına bakılarak SKE tanısı koyarken, örnek alındığı anda, östrüs siklus döneminin PMN'lerin uterusu infiltrasyonunda bir fark oluşturmadığı belirtilmektedir (Madoz ve ark., 2013). Bu yöntemde değerlendirilen PMN oranının artması ile gebelik oranlarının azaldığı (Barlund ve ark., 2008; Gilbert ve ark., 2005; McDougall, 2001) ve SKE tanısında sitolojik yöntemlerle PMN oranına göre değerlendirmenin en etkili yöntem olduğu bildirilmektedir (Palmer, 2014; Sheldon ve ark., 2006). Sitobraş dışındaki yöntemlere bakıldığında Klinik Endometritis (KE) tanısında sık kullanılan transrektal palpasyon yöntemiyle uterusun muayenesi tek başına bile yeterli olacak kadar ayırıcı tanı belirteçleri verirken (LeBlanc, 2008; Palmer, 2014), SKE tanısında bu muayene yöntemi işe yaramamaktadır (Földi ve ark., 2006). Transrektal ultrasonografi ile uterusun muayenesi ise özellikle endometriyum kalınlığının arttığı ve uterus sıvı birikiminin olduğu bazı SKE olgularında kullanılabileceği bildirilmektedir

(Kasimanickam ve ark., 2004; Purohit ve ark., 2013). Bu kanaatin aksine, veteriner klinik alanda her SKE vakasında, ultrasonografideki en önemli belirteç olan uterusu sıvı birikimi oluşmadığından veya tam tersi östrüs siklusuna bağlı uterusu kalınlaşma ve ödem görülebileceğinden ultrasonografi tek başına SKE tanısında kullanım alanı bulamamış olup bunun biyopsi ve sitobrush ile desteklenmesi gerekmektedir. Ultrasonografi ile ineklerde doğum sonrası uterus involusyonun görüntülediği çalışmalarda (Sutaria ve ark., 2014; Theodore ve ark., 2016), uterus ve serviks çaplarında küçülmeler belirtilmiş fakat ekojenitenin involusyon sürecindeki farklılığı net olarak ifade edilememiştir.

1.1.2. Subklinik Endometritis Patolojisi

Uterus savunmasına ait PMN'nin yanı sıra uterus lümeninde yangı esnasında hem direk bakteriyi lize edebilen hem de fagositozis aktivitesini arttıran immünoglobülin G (IgG) seviyesi artar. İneklerde uterusun savunma mekanizmasında endometriyumu kaplayan epitel hücreler uterusun fiziksel savunma mekanizmasının parçasıdır. Uterusa ulaşan mikroorganizmaların ilk karşılaştıkları yapılar olan epitel hücreler, ekstraselüler matriksi çevirmesi sebebiyle kritik öneme sahiptir (Wira ve ark., 2005). Epitel hücrelerde ayrıca immun yanıtta rol alan tümör nekroz faktör- α (TNF α), interleukinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) ve nitrik oksit gibi pek çok sitokin üretilir. Endometriyumdaki epitelizasyondan östrodiol hormonu sorumludur. Uterusta fonksiyon olarak tam ters etkiye sahip progesteron hâkimiyetinde uterus enfeksiyonlara karşı duyarlı olur (Azawi, 2008; Sheldon ve ark., 2006). Buna ek olarak, demir elementi de endometritis patogenesisinde rol oynamaktadır. Uterus dokusundaki demir, oksidatif stresi artırmakta ve hücre hasarına neden olmaktadır. Ayrıca ovaryum foliküller lezyon varlığında demir oranının normale göre çok yüksek olduğu bildirilmektedir (Wyatt ve ark., 2023). Endometritislerde bakteri yıkımlanmasını ya da uterus savunmasını artırmayı sağlayarak fertilité parametrelerini bozan yangıyı durdurmak için erken tanı ve tedavi üreme performansı için gerekliliği bildirilmektedir (Purohit ve ark., 2013).

1.1.3. Subklinik Endometritis Tedavisi

Reprodüktif veteriner klinik yaklaşım olarak SKE tedavisinde en yaygın kullanılan yöntemler intrauterin veya parenteral antibiyotikler ile prostaglandin F2 alfa (PGF2 α) ve analoglarının kullanımındır. Endometritislerde antibiyotiklerin paranteral uygulamaya göre intrauterin kullanımı endometriyumda daha yoğun ilaç konsantrasyonu ve genital dokuların derin katmanlarında daha sınırlı ilaç penetrasyonu sağlar (Purohit ve ark., 2013). İntrauterin antibiyotik seçeneklerinden

oksitetrasiklinler, geçmiş yıllarda en geleneksel yöntem olarak değerlendirilmekteydi. Ancak bu antibiyotiğe karşı çok yoğun direnç geliştiği ve sütte kalıntı problemine yol açtığı bildirilmektedir (Földi ve ark., 2006; Tan ve ark., 2007). Günümüzde oksitetrasiklinin yerine intrauterin kullanımı tavsiye edilen antibiyotiklerden sefalosporinlerden sefapirin benzatin, öne çıkmaktadır. Ancak zamanla yoğun olarak kullanılan sefapirin benzatine karşı da direnç problemi yaşanacağı olasıdır (Denis-Robichaud, 2015).SKE tedavisinde PGF2 α , luteolizisi ve östrüsü uyarıp östrojen düzeyini artırarak enfeksiyonun eliminasyonu sağlamak ile birlikte immun fonksiyonları, PMN'lerin fagosit aktivitesini, miyometriyal hareketliliği uyatarak mikroorganizma atılımı sağlamak amacıyla kullanım alanı bulmaktadır (Hirsbrunner ve ark., 2003). Ancak kalıntı riski oluşturmeyen PGF2 α ise subklinik endometritis tedavisinde etkisiz olduğu reproduktif performansı üzerine bir etkisinin olmadığı (Haimenl ve ark., 2013), hatta negatif etki oluşturduğu (Mejía ve Lacau-Mengido, 2005) belirtilmektedir.Süt inekçiliği işletmelerinde ciddi ekonomik kayıplara neden olan SKE tedavisinde kalıntı problemi oluşturmeyen, tedaviye direnç gelişmeyecek ve insan sağlığına olumsuz etkilere yol açmayacak kimyasal olmayan alternatif tedavi veya tedaviyi destekleyici yöntemleri ortaya çıkarmak son yıllarda bu alanda çalışan pek çok araştırmacının hedefi ve amacı olmuştur.Bal arısı kolonilerinde, genç işçi arıların ürettiği arı sütü, immünmodülatör (El- Nekeety ve ark., 2007) ve antioksidatif gibi metabolizma üzerinde pek çok olumlu etkisi bildirilmektedir. Son yıllarda sikatriks oluşumunu hızlandırmada, yaraların rejenerasyonunda kullanımı bildirilmektedir (Sofiabadi ve Samiee-Rad, 2020). Arı sütünün bu özelliği uterus endometriyel katının epitel bütünlüğünün bozulduğu, SKE'de tedavi edebilme potansiyelini düşündürmüştür. Yapılan literatür taramada ineklerde SKE tedavisinde intrauterin arı sütü uygulaması ile ilgili bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Ayrıca arı sütü ile ilgili çalışan araştırmacılar tarafından ortaya konulan bir yan etkisinin bulunmaması, çok geniş bir alanda kullanılan arı sütünü mevcut kimyasal maddelere alternatif olma yolunda oldukça iyi bir seçenek haline getirmektedir.Vajinal atrofilerde kullanılan östrojen içeren kremlere göre arı sütü katkılı kremlerin serviksde daha etkili olduğu ve bez aktivitesini daha çok arttırdığını ve arı sütünün hormon kullanımına göre yan etkilerinin daha az oldukları bildirilmektedir(Nappi ve Kokot-Kierepa, 2010). Arı sütünün vulva ve vajina üzerine olan etkisi artan östrojenik aktivite ile artan vaskularizasyon sayesinde vulva ve vajinada bulunan hem epitelyum hem de bez aktivitelerinin arttırmasıyla ortaya koyar. Vajinal epitelyumda yaptığı rejenerasyon ile servikal, vulval bezlerde yaptığı rejenerasyon ve aktivite artışları sayesinde vajinanın kurumasına dolayısıyla atrofiye olmasına engel olmaktadır (Bachmann ve Nevadunsky, 2000). Yapılan bir çalışmada (Bülbül ve ark., 2023), siklofosamid ile oluşturulan uterus ve ovaryum hasarının arı

sütü ile tedavi edilebildiği ayrıca vajina duvarında oluşan hasarların da ortadan kalktığı bildirilmektedir. Siklofosamid ile oluşturulan uterus hasarı arı sütünün oral uygulamasından sonra normal uterus boyutlarına ulaşarak uterustaki glanduler yapının tekrar işlev gösterdiği görülmektedir. Bu veriler, bizleri arı sütünün subklinik endometritiste tedavi seçeneği olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

1.2. Arı Sütü

Arılar neredeyse tüm dünyaya yayılım gösteren ve hayat döngüsünde eşsiz görevleri bulunan canlı türleridir. Sahara Çölü, Tropik Asya ile Antartika gibi bölgeler dışındaki tüm kıtalarda görülür (Danforth ve ark., 2013). Tür olarak 20.000 tür civarında bulunmakta olup kendi içlerinde 4.000'e yakın türle Andrenidae ailesi en büyük orana sahiptir. Arılar Hymenoptera takımına ait Apoidea üst ailesinin Apiformes bölümünü oluşturan böceklerdir (Tablo 1.2.1). Apis L. dışındaki türleri yabani özellik göstermektedir (Michener, 2007; Danforth ve ark., 2013). Bal arılarının anatomik yapısı kalın kitin tabakasından meydana gelen üç ana merkezden oluşup bu yapılar sırasıyla caput (baş), toraks (göğüs) ve karın (abdomen) kısımlarından oluşur. Baş kısmı simetrik olarak yerleşim gösteren bir çift göz ile “V” şeklinde bir çift hareketli antenleri bulundurmakta ve alın hizasında “Oselli” denilen üç basit göz bulunmaktadır (Özbakır ve Alişiroğlu, 2019). Göğüs bölümünde simetrik iki çift kanat ile üç çift ayak mevcuttur. Arıların uçuş, denge ve yürüme gibi tüm hareket unsurlarının bulunduğu kısımdır (Ma ve ark., 2015). Yedi bölümden oluşan, üreme ve sindirim gibi tüm hayati fonksiyonların şekillendiği, abdomen kısmında arıların kendilerini korumada kullandıkları iğne ve zehir torbası bulunmaktadır. Abdomenin alt kısmında (sterna) 12. ve 18. günlerde aktiflik gösterip yaşlandıkça pasif hale gelen, arı kovani ve bal üretiminde temel teşkil eden maddeyi üreten balmumu bezleri bulunur. Son halkanın üst tarafında “Nasanoff bezi” bulunur. Bu bezin salgıladığı feromonlar, kovanda düzenli hareketi sağlayıp kovan içi düzenin korunmasını sağlar (Schlipalius ve ark., 2008).

Çizelge 1.1. Bal arılarının taksonomik sınıflandırılması (Michener, 2007)

Grup Hayvan Türü	
Alem	Animalia
Şube	Arthropoda
Sınıf	Insecta
Takım	Hymenoptera (Zarcanatlılar): Karıncalar, Arılar, Eşekarıları, Testere sinekleri
Alt Takım	Aculeata: Arılar, Karıncalar, Diğer iğneli arılar
Üst aile	Anthophila (Apoidea)
Aile	Apidae: Marangoz arılar, Toprak arıları, Bombus arıları, Balarıları
Alt aile	Apinae: Sosyal arılar, oloni yaşamı
Kabile	Apini
Cins	Apis
Tür	Mellifera (Bal arısı)
Alt tür	Mellifera: siyah bal arısı, Ligustica: İtalyan arısı, Carnica: Karnivol arısı, Caucasica: Kafkas arısı, Ccutellata –Afrika arısı

Ana arı ovaryumlarının son kısımlarında bulunan germinatif epitelyumun ürettiği oositler, lateral ovidukt içerisinde iki günlük hareketlerinden sonra bu epitelyum tarafından üretilen besin maddeleri ile beslenerek kabuk oluşumunu tamamlayıp latero-medial harekete başlar (Akyol, 2015). Oositlerin medial oviduktan vajinaya göçü esnasında döllenme yapılması gerektiğinde “spermateka” denilen depoda bulunan spermatozoalar ile döllenip ana arı gözlerine veya işçi arı gözlerine eğer döllenme yapılmayacak ise de erkek arı gözlerine bırakılır. Daha önce işçi arılar tarafından bu gözler 5 mm işçi, 7 mm erkek arı 8-9 mm ana arı olacak şekilde hazırlanır. Hücre gözlerin erkek arı gözlerine bırakılan yumurtalar mitoz bölünme geçirerek erkek bireylere dönüşmesi ve bunların tekrardan mitoz bölünme ile

spermatozoa üretmesi neticesinde devam eden olaya “partenogenezis” denilmektedir. Dişi yumurtalar ise ilk üç günlük evrede arı sütü daha sonra ise bal ve nektarla beslenmelerine göre fertilite oranları değişmektedir. Eğer pupa evresine kadar yoğun arı sütü ile beslenme olursa, asit fosfataz enzim aktivasyonu yükselmesi sonucu, ovariol gelişimi sağlanacağından fertil ana arıya dönüşür. Ancak ilk üç günden sonra bal ve nektar ağırlıklı beslenildiği takdirde ise kısır işçi arılara dönüşmektedir (Katzav- Gozansky ve ark., 2001; Landim ve ark., 2002). Kısır işçi arılarda, kovanda ana arının yokluğunda eksilen feromon etkisi ile ovaryumlar aktifleşmeye başlar ve bunlarda yumurtlama dölsüz olmaktadır. Bu oositlerden gelişen erkek arılar normal ana tarafından üretilen erkek arılardan farklı olarak vücut ağırlıkları, semen hacimleri, ortalama spermatozoa sayısı ve spermatozoa konsantrasyonu düşük fakat spermatozoa hareketi ile bunların uzunlukları arasında belirgin bir fark yoktur (Gençer ve Kâhya, 2011). Ülkemizde her mevsimde bulunabilen çiçeklenme ve zengin flora yapısı sayesinde arıcılık ekonomik bir iş kolu haline gelmiş ve ülkenin tamamına yayılım göstermiştir. Her yıl artış gösteren kovan sayısı ile bal üretimi arıcılığın gelecekte de bir iş kolu olma özelliğini koruyacaktır. Koloni sayısı olarak 8,1 milyon koloni ile dünya çapında oldukça önemli sıralara yükselmiştir (Burucu ve Bal, 2017). Arı sütü, 5-15 günlük işçi arıların yutak bezlerinden salgılanan ve larvaların beslenmesinde kullanılan kendine has kokusu ve tadı olan zengin vitamin ve mineral içerikli beyaz krem renginde bir bileşiktir (Viuda-Martos ve ark., 2008). Arı sütü başka bir deyişle “Royal Jelly” arı kolonisinde bulunan 5-15 günlük genç işçi arıların nektar ve polen ile beslenmelerinden sonra hipofarengial ve mandibular bezlerden çeşitli enzimlerle sentezlediği doğal bir arı ürünüdür. Arılardan ilk salgılandığında süt daha sonra da jelimsi kıvam alarak petek gözlerine depolanır. Arı sütü içerik olarak mineraller (Mg, Ca, Na, K, P), proteinler, serbest aminoasitler, yağ asitleri, şekerler ve vitaminler (C, D, E, B) açısından oldukça zengin bir içeriğe sahip olup temelini proteinlerin oluşturduğu bir arı ürünüdür (Paola ve ark., 2014). Arı sütünün kimyasal içeriği aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Çizelge 1.2. Arı sütü içeriği (Fratini ve ark., 2016)

Arı Sütü İçeriği	Bileşimi (%)
Su	60-70
Karbonhidrat	11-23
Protein	9-18
Lipit	4-8
Mineral ve Vitamin	0,8-3

Arı sütü içerdiği yağ asiti olan 10-Hidroksi-2-Dekanoik asit (10-HDA) sayesinde foliküllojenesis, büyüme, gelişme, doku rejenerasyonu, anti-neoplastik etkisi ile kardiyovasküler etkilerinden dolayı hem arıların yaşamında hem de insan yaşamında eşsiz değerde bir arı ürünüdür (Fratini ve ark., 2016; Nakaya ve ark., 2007; Silici, 2009). Arı sütü, ana arı yumurtalarından çıkan 1-3 günlük işçi larvalar ile 1-8 günlük larva ile pupa evresindeki ana arı adayları olan larvaların ilk beslenmesindeki temel besin maddeleri olup koloni için hayati önem arz eder. Arı sütünün elde edilmesi ise ana arı üretim aşamalarından “yüksük” denilen larva ile arı sütünün yoğun bulunduğu arı gözlerinin sağılması ile 1-2 günlük larvaların aşılmasından 48-72 saat sonra yüksüklerdeki arı sütünün toplanması şeklindedir (Apan ve ark., 2021; Aslan ve Bayraktar, 1996; Karlıdağ ve Genç, 2011). Arı sütünün elde edildiği yüksükler aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Arı sütü (Apan ve ark., 2021)

Arı sütünün arılarda fertilizasyonun geri kazanılmasında kullanıldığı bilinmektedir. Kovanda ilk üç gün tüm dişi arılar, arı sütü ile beslenirken müstakbel ana arılar hariç diğer dişiler, dokuz gün boyunca bal ve polen ile beslenerek kısır işçi arılara dönüşürler. Fakat ana arı ölürse ve kolonide ana arıya dönüşebilecek bir günlük yumurta yok ise koloni bir işçi arıya arı sütü yedirerek bu kısır dişi işçi arının yumurtlamasını sağlar. Böylece fertilitesini kaybetmiş dişi arı fertilitesini geri kazanmış olur (Akyol, 2007; Uçar, 2018). Arı sütünün kendine has özelliği ise içerdiği 10-HDA bileşiminde yatmaktadır. 10-HDA'nın taze arı sütündeki değeri 1,4g/100 g dolayında iken liyofilize edilmiş arı sütünde ise 3,5g/100g dolayındadır. Bu yağ asitleri 8-10 karbonlu ve yüksek yoğunluktaki hidroksi ile dikarboksilik asittir (Akyol, 2015; Sabatini ve ark., 2009). 10-HDA'nın fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, genital organlarını geliştirdiği, arı kolonisinin büyüme gelişmesinden sorumlu olduğu, insanlarda metabolik etkilerinden kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde etkin rol oynadığı bildirilmektedir. İnsanlarda bu etkilerinin yanı sıra asıl olarak deride rejenerasyon sağladığı ve ultra-viole ışınlarına karşı koruma sağladığı belirtilmektedir (Uçar, 2018).

1.2.1. Arı Sütünün Özellikleri ve Etkileri

Arı sütü, işçi arıların ve kraliçe aday arıların larvalarını beslemede kullanılan bir ürün olduğundan arı sütü elde edilmesi bu aşamaların bozularak arı sütünün sağılması şeklinde olur. İlk olarak 8-9 mm çapında, 10 mm derinliğinde ve 1 mm kalınlıkta olacak şekilde bal mumu ile hazırlanıp çıta tabanlarına sıcak bal mumu ile

yapıştırılarak yüksükler hazırlanır. Akabinde 2-3 gün önceden anasız bırakılan kolonilerde işçi arılar tarafından oluşturulan doğal yüksükler uzaklaştırılarak verilecek yapay yüksüklerin kabulü sağlanmaya çalışılır. Kovan veya koloni hazırlandıktan sonra genetik olarak güçlü bir koloniden alınan günlük larvalar bire bir oranda arı sütü ve su ile sulandırılıp 1 damla damlatılan yüksük zeminine verilir. Akabinde ise başlangıç kolonisine verildikten sonra 24-36 saat içinde alınarak transfer odasında özel bir pens yardımı ile larvalar alınır. Alınan süre 36 saatten daha geç bir sürede yüksükler alınacak olursa hem arı sütünün miktarı hem de kalitesi düşecektir. Bundan dolayı süre geçişine dikkat edilmelidir(Karlıdağ ve Genç, 2011). Ortalama yüksük başına alınan arı sütü miktarı 148-281 mg arasında değişmekte olup bu oran ana arılı kolonilerde yapıldığında % 72.1 yüksük tutma ve 0,214g/koloni iken ana arısız kolonilerde ise % 88,2 ve miktar olarak da 0,263g/koloni olmaktadır. Arı sütünün miktarını etkileyen faktörlere bakıldığında genetik yapı ile larvanın yaşı çok önem arz etmekte ayrıca başlangıç kolonisindeki genç işçi arı varlığı ile arı kolonisinin beslenmesi ile de ilişkilidir (Jianke ve ark., 2000). Muhafaza şartları ise -170 °C’de 24 ay, -18 °’de 6 ay ve +4-5 °C’de 2 ay gibi farklı sıcaklık ve sürelerde depolanabilir veya muhafaza edilebilir. Ancak bu koşullar sağlanamadığı durumlarda ise bal ile karıştırılarak daha uzun sürede depolanırlar (Şahinler ve ark., 2004). Arı sütü jelatin karakterde, kendine has acımtırak tadı ve keskin kokusu olan işçi arılarca ilk yapıldığında süt kıvamında daha sonra petek gözlerinde olgunlaştırmasıyla koyu bir kıvam alan arı ürünüdür. Arı sütü oda sıcaklığı ile +5°C de buzdolabında bırakıldığında içerisinde bulunan su, enzimatik reaksiyonlar ve protein ile lipid yapısının bozulmasından kaynaklı olarak viskozitesini kaybeder (Ramadan ve Al-Ghamdi, 2012; Sabatini ve ark., 2009). Kimyasal içerik olarak ise %50-70 su, %9-18 protein, %7-18 karbonhidrat, %3-8 yağ ile mineraller, vitaminler ve polifenollerden oluşmaktadır. Karbonhidrat yoğunluğu ise %30’a kadar çıkmakta bu oranın %50-70 glikoz ile %90’a yakını ise fruktoz ve glikoz oluşturmakta diğer şekerler ise sükroz, maltoz gibi oligosakkaritlerden oluşmaktadır (Sabatini ve ark., 2009; Schmidt, 1997). Protein içeriği ise çeşitli aminoasitler ile peptid yapılı maddelerden oluşmakta ve temel olarak çözünür proteinler ile Temel Arı Sütü Proteinleri (MRJP) oluşturarak protein kısmının % 80 ihtiva ederler. MRJP, ovalbumin ile kazein gibi esansiyel aminoasitlerden oluşmakta ve kraliçe arının gelişiminde rol oynamaktadır. Arı sütünde bulunan peptidler C-terminal Tyr’a sahip antioksidan karakterde dipeptidler bulundurmaktadır (Cornara ve ark., 2017). Arı sütünde bulunan MRJP’ler tip-1, 2, 3 ve MRJP-9’a kadar sınıflandırılıp esansiyel aminoasitlerden oluşurlar. Adenozin, arı sütünde bulunan ve hücre uyarılmasında rol oynayan ekstraselüler kaynaklı ve Adenozin-Tri-Fosfat (ATP) oksidasyonu için doğal ürünü olan, canlı metabolizmada etkili değişimler sağlayan protein yapıda bir bileşiktir (Li ve ark.,2003. Arı sütünün

yağ içeriğinde, taze üründe % 3-8 oranında lipitler ve yağ asitleri bulunurken liyolifize edilenlerde ise % 15-30 oranında bulunmaktadır. Yağ içeriğinin temelini arı sütünün kendine has bileşikleri olan 10-HDDA oluşturmaktadır. Canlı metabolizma da etkili olan bu maddeler aynı zamanda arı sütünün kalitesini de yansıtmaktadır (Ramadan ve Al-Ghamdi, 2012). Mineral yoğunluğu olarak % 0,8-3 kül bulunmaktadır. Çoğunluğunu major mineraller denilen K, Ca, Na, Mg, Zn, Fe ve Cu mineralleri ve bunların haricindeki diğer mineraller ise homeostatik denge için tüm arı sütü örneklerinde eşdeğere yakın seyretmektedir (Stocker ve ark., 2005). Arı sütünde %60 oranında su içermekte ve %0,92 oranında ise aktiflik göstermektedir. Fakat içerisindeki bileşikler çözünmediği için heterojen bir yapı sergilemektedir (Fratini ve ark., 2016). Arı sütü vitamin açısından özellikle B grubu vitaminlerden oldukça zengin bir gıdadır. Arı sütündeki vitamin içeriği aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Çizelge 1.3. Arı sütünün aminoasit içeriği (Yoneshiro ve ark., 2018)

<i>Aminoasitler</i>	<i>Mg/100g</i>
<i>Aspartik asit</i>	6,88
<i>Metiyonin</i>	1,03
<i>Alanin</i>	1,21
<i>Glisin</i>	1,30
<i>Fenilalanin</i>	1,70
<i>Treonin</i>	1,72
<i>İsolösin</i>	1,84
<i>Histidin</i>	1,09
<i>Valin</i>	2,10
<i>Lisin</i>	3,50
<i>Serin</i>	2,31
<i>Tirosin</i>	1,66
<i>Lösin</i>	2,89
<i>Glutamik asit</i>	3,98

International Honey Commision (IHC) ve International Organisation For Standardisation (ISO)'ya göre bal içeriği standartize edilmiştir. Buna göre bal arısı kolonilerinde işçi arıların HPG (Hipo farengeal bez) bezleri ile üretilen ve dışarıdan herhangi bir madde eklenmemiş ürün olarak tanımlanan arı sütünün (105) ISO ve IHC tarafından yapılan standardizasyona göre arı sütü içeriğinin olması gereken asgari azami değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Çizelge 1.4. Arı sütünün vitamin içeriği (Xue ve ark., 2017)

<i>Vitamin</i>	<i>Mg/100g</i>
<i>Vit. A</i>	1.10
<i>Vit. E</i>	5.00
<i>Vit. B1</i>	2.06
<i>Vit. D</i>	0.2
<i>Vit. B2</i>	2.77
<i>Vit. B6</i>	11.90
<i>Vit. B12</i>	0.15
<i>Vit. B5</i>	52.80
<i>Niacin (PP)</i>	42.42
<i>Vit. C</i>	2.0
<i>Vit. B9</i>	0.40

Arı sütü içeriğindeki peptid ve proteinler sayesinde hücre içi reaksiyonlar sonucunda oluşan serbest oksijen radikalleri ile anyon ve hidroksil gruplarını ortadan kaldırır. Daha sonrasında ise hücre hasarını en aza indirerek antioksidan etkisini ortaya koyar(Uçar, 2018). Arı sütünün canlı metabolizmaya olan başlıca etkileri antihipotansif, vazodilatatif, dezenfektan etki ile büyüme, gelişme ve bağışıklık sistemini güçlendirme olarak sıralanabilir. Ayrıca antineoplastik, antiinflamatuvar, antioksidan, immunmodülatör, antihiperkolesterolemik etkileri ile yaraların rejenerasyonunu sağlar(Hattori ve ark., 2007; Uçar, 2018). Arı sütünün yan etkilerine baktığımızda ilk sırayı arıların bakım ve beslenmesi esnasında kullanılan böcek ilaçları (organik fosforlu ve organik klorlu) antibiyotikler (özellikle kloramfenikol) gibi maddelerin yol açacağı kalıntı problemi alır. Ayrıca içerisinde bulunan MRJP-1

ve MRJP-2'nin alerjen etkisinden dolayı bazı insanlarda kontakt dermatit ile astım ve anafilaksiye neden olabilmektedir(Uçar, 2018).

Çizelge 1.5. IHC ve ISO arı sütü içeriği (Sabatini ve ark., 2009)

ISO Standartları IHC Standartları				
İçerik(%)	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum
Nem	62	68	60	70
10-HDA	1,4		1,4	
Protein	11	18	9	18
Toplam Şeker	7	18	7	18
Fruktoz	2	9	3	13
Glikoz	2	9	4	8
Sakaroza	3		0,5	2
Erlöse	0,5			
Maltoz	1,5			
Maltotetrose	0,5			
Toplam Asitlik	30	53	30	60
Toplam Yağ	2	8	3	8
C13/C12 İzotop Oranı	29/20	29/14		
Kül			0,8	3
Furosine(mg/100gr)			50	

1.2.2. Arı Sütünün Reprodüktif Sisteme Etkileri

Arı sütünün reprodüktif sistem üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında koyunlar üzerinde yapılan çalışmaların başı çektiği görülmektedir. Bunlara örnek olarak yapılan çalışmalarda koyunlarda östrüs senkronizasyonlarını uyarmak ve düzenlemek amacıyla uygulanan intravaginal arı sütü ve progesteron uygulamaları sonucunda gebelik oranları, östrüs senkronizasyon

oranları ve gonadotropik hormon seviyelerinin artış gösterdiği bildirilmektedir (Husein ve Ghozlan, 2007). Yapılan bir başka çalışmada ise koyunlarda geçiş dönemi ve anöstrüs sezonlarında kullanılan arı sütünün östrüs uyarıları ve senkronizasyonlarını uyarmada yeterli olmadığı ortaya konmuştur (Kridli ve ark., 2003). Tavşanlarda yapılan çalışmada 100-200 mg arı sütünün rasyona katılmasından sonra fertilitenin artış gösterdiği ve embriyo gelişimine de katkı sağladığı ortaya konulmuştur (Pavel ve ark., 2011). Bu çalışmalara ek olarak tavuklarda arı sütü kullanımı sonrası yumurtadaki yavru canlılığının ve sayısının arttığı ve fertilite oranlarının yükseldiği rapor edilmektedir (Moghaddam ve ark., 2013). Yapılan bir başka çalışmada ise 6-8 aylık yaştaki Romanov ve Morkaraman ırkı dişi toklularda arı sütünün oral kullanımı sonrası arı sütü grubunda %20 oranında östrüs gösterme oranını arttırdığı görülmüştür. Ayrıca uygulama sonrası 3-5 gün de östrüs bulgularının görüldüğü ve 2.7 ortalama folikül sayısı ile tüm ovaryumlarda foliküllogenesis'in başladığını bildirmektedirler. Bu değerlerin intravajinal kullanımı sonrasında sırasıyla %13, 3-5 gün sonrası ve 3(üç) ortalama folikül sayısı ile tüm ovaryumlarda foliküllogenesis tespit ettiklerini bildirmektedirler (Şengül, 2016). Arı sütünün reproduktif doku ve sistemlerdeki etkileri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Çizelge 1.6. Arı sütünün reprodüktif sistemde etkileri (Hashem ve ark., 2021)

<i>Doku</i>	<i>Etki</i>
<i>Uterus</i>	Hacim ve ağırlıkta artış; Endometriyal rejenerasyon
<i>Hipofiz Bezi</i>	FSH ve LH seviyelerinde artış; Bez aktivitesinde yükseliş
<i>Ovaryum</i>	Olgun folikül ve CL sayısında artış; Kistik folikül sayısında azalış; Östrusun uyarılması; Foliküler gelişim artış; Östrojen ve Progesteron seviyesi artış
<i>Döllenme</i>	İlkine gebelik oranında artış; Fertilizasyonda artış
<i>Gebelik ve Yavru Sayısı</i>	Gebelik oranında artış; Bir batındaki yavru sayısında artış; Reprodüktif performansta artış
<i>İn Vitro Fertilizasyon</i>	Embriyo olgunlaşmasında artış; Blastosit sayı ve oranında artış; Apoptozis miktarında azalış; Embriyonun bölünmesinde artış; Glutathione (GSH) sentezinde artış; Gen oluşumunun artış

Yapılan çalışmada 6-8 haftalık, Wistar-albino ratlarda hipotiroid oluşturmak için kullanılan propiltiourasil (PTU) sonucu ovaryumdaki folikül tiplerinin birbirlerinden ayrılamadığı, granuloza ve teka hücre tabakalarındaki düzeninin kaybolduğu görülmüştür. Bu çalışmada arı sütü ile yapılan tedavi sonucunda ise unilaminar foliküllerin normal yapılarını koruduğu, foliküllerin birbirinden ayırt edilmesinin mümkün olduğu, fakat multilaminar primer ve sekonder foliküllerde ise granuloza hücrelerinde sitoplazma kaybı ve ödem ile çekirdek hasarının devam ettiği izlenmiştir. Ayrıca serbest oksidatif belirteci olan superoxide dismutase-1 (SOD-1) ve DNA hasar belirteci olan 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG)'nin immuno histokimyasal boyamada immün reaktivite vermesi de arı sütünün ovaryum dokusunda antioksidan etkili olduğu ve hücre hasarını azalttığı kanısını ortaya çıkarmıştır. Sonuç olarak çalışmada, PTU ilacının ovaryum dokusunda oluşturduğu hasarın arı sütü ile azaltılabileceği ve arı sütünün ovaryum dokusu üzerinde koruyucu etkili olduğu izlenimi ortaya çıkmıştır (Atlıtürk ve ark., 2018). Arı sütünün ovaryum

üzerindeki etkisini incelemek için yapılan bir başka çalışmada ise immature olan 30-35 gr ağırlığındaki ratlara 100, 200 ve 400 mg/kg oranında 14 gün boyunca adlibitum olarak arı sütü ile beslenme sonrası histo patolojik ve hormonal olarak incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda 200 mg/kg dozunda verdiği grupta diğer gruplardan daha yüksek oranda serumdaki östradiol, progesteron seviyesi ile ovaryum dokusundaki gelişme, primer ve sekonder folikül ile korpus lüteum sayısı artış en yüksek oranda nitrik oksit seviyesi de en az oran da bulunmuştur. Ayrıca 100 mg/kg grubunda bulunan ratlarda ise nitrik oksit miktarı ile graaf folikül sayısı en yüksek oranda tespit edilmiştir. Yapılan çalışmanın sonucunda arı sütünün ovaryum dokusunda olumlu etkilerinin olduğu, kullanılan yüksek dozların değil uygun değer düzeyinde daha etkili olduğu kanısını ortaya çıkmıştır (Ghanbari ve ark., 2018). Yapılan başka bir çalışmada ise Wistar-albino ratlarda 6-8 haftalık yaşlarda propiltiourasil (PTU) ile oluşturulan hipotiroidi sonucu tuba uterinada hasara yol açmışlardır. Akabinde yapılan adlibitum oral olarak 100 mg/kg/gün dozunda ve 30 günlük arı sütü tedavisinin ardından ilacın ovidukt üzerinde; epitelde yoğun bozulmalar, apikal yüzeyin farklılaşarak bozulduğu, kinosilyumların yapılarını kaybederek küt bir şekil aldığı tespit edilmiştir. Ayrıca dokuda bir bozulma ya da serbest oksijen ürünü olan maddeleri belirlemek amacıyla kullanılan SOD-1 ve DNA hasarının belirteci olan 8-OhdG'nin boyama esnasında tunika mukoza, muskularis ve serozanın tamamına yakınında immun reaktivite oluşturduğu tespit edilmiştir. Arı sütü ile yapılan tedavi sonucunda ise SOD-1 ve 8-OhdG tutulumlarının zayıfladığı, epitelyum hasarının azaltıldığı, epitelyum vakoulizasyonunun devam ettiği, genel olarak ilacın ovidukt üzerindeki hasar etkisinin giderildiği kanısına varılmıştır. Dolayısıyla arı sütünün ovidukt dokusunda antioksidan etkili olduğu ve yenilenme aşamasına da katkıda bulunduğu bildirmektedirler (Kayhan ve ark., 2018). Yapılan çalışmada ratlarda uterus dokusunun arı sütü ile olan ilişkisini incelemek amacıyla 6-8 haftalık Wistar albino ratlarda propiltiourasil (PTU) ile oluşturdukları hipotiroidi tedavisinin yan etkisi olarak hasar gören uterusların incelemesi sonucunda arı sütünün iyileştirici etkili olduğu kanısına varmışlardır. Bu iyileşme ise dokudaki SOD-1 ve 8-OhdG gibi oksidatif ürünler ile antikor-antijen kompleksi oluşturan antikorlar kullanılmış ve immünohistokimyasal boya ile boyanmıştır. Hipotiroidili dokularda reaktiflik gösteren boyanın arı sütü ile tedavide daha az olduğu ve arı sütünün antioksidan etkisi olduğu kanısına varılmış ve uterus dokusunda koruyucu etkili olduğu görülmüştür. Çalışmada, epitelyum tabakasında yüzey epiteli, bez epitelyum hücresi ve düz kas hücrelerinde oluşan hasarın arı sütü ile azalttığı ve uterus dokusundaki gelişime katkıda bulunduğunu bildirmektedirler (Kayhan ve ark., 2018). Ratlarda kronik immobilizasyonun neden olduğu uterus dokusundaki hasar ile hormonal düzensizliğin tedavisinde 50/100 ve 200 mg/kg dozlarında kullanılan arı

sütü ile tedavi edilen çalışmada ise tedavilerinin sonucunda kandaki östrojen, testosteron ve kortizol hormon seviyesinin azaldığı ve progesteron seviyesinin ise yükseldiği ortaya konulmuştur. Ayrıca immobilizasyonun uterus dokusunda oluşturduğu dejenerasyonun arı sütü ile giderildiği histopatolojik olarak da yenilenme gösterdiği uterus kornularında gelişme sağladığı bildirilmektedir (Nahavandi ve ark., 2014). İmmatür ratlar üzerinde yapılan çalışma sonucunda 100, 200 ve 400 mg/kg dozunda arı sütü ile yapılan beslemede 200 mg/kg dozunda yedirildiğinde uterus çapında ve ağırlığında artış olduğu uterus etkisinin ise doza bağımlı olmayıp ideal doza bağlı olduğu bildirmektedir (Ghanbari ve ark., 2018). Arı sütü, artan östrojenik aktivite ile paralel artan vaskülarizasyon sayesinde uterus dokusunun hem rejenerasyonun hem de aktivitelerinde artış sağlar. Bu etkisinin diğer reproduktif dokularda olduğu gibi serviks üzerinde de göstererek SOD-1 ile 8-OHdG gibi serbest oksidatif reaktörlerinin etkinliğini ve seviyelerini azaltarak olası hücre hasarını da önleyerek gerçekleştirmektedir (Kayhan ve ark., 2018). Bu etki arı sütünün içerdiği 10-HDA, falvonoidler ile fenolik bileşikler sayesinde sağladığı bildirilmektedir. Ayrıca Hela hücre kültürü olarak da bilinen insanlarda görülen serviks kanser hücrelerinden üretilen besi yerinde yapılan çalışmalarda arı sütünün fraksiyonları olan Royal Jelly protein (RJP30) ile RJP60 gruplarından RJP60'ın HeLa hücre kültürüne karşı sitotoksik aktivite gösterdiğini bu etkiyi ise 7 günlük kullanımdan sonra sağladığı görülmüştür. Bu etkisi sayesinde arı sütünün insanlarda rahim ağzı kanseri olarak da bilinen servikal karsinomlara karşı kullanılabilme potansiyelini düşünülmektedir (Uçar, 2018).

Arı sütü reproduktif sistemde oluşan tümörlerin oluşumunu TGF1-B (Transforming Growth Factor Beta 1) androjen reseptörleri bloke ederek engellediği bildirilmektedir. Buna ilaveten arı sütünün Hela hücre kültürü üzerine olan etkisi serviks dokusu üzerindeki etkinliğini de ortaya koyduğu kanaati oluşmuştur (Sobral ve ark., 2017). Arı sütünün insanlarda postmenapozal dönemde görülen servikal bezlerin aktivitelerindeki azalmaya bağlı olarak kuruyan ve atrofiye uğrayan vajina üzerinde yapılan çalışmalarda arı sütünün servikal bezlerin aktivitesini arttırdığı ve serviks yenilenmesini de gerçekleştirdiği bildirilmektedir (Seyyedi ve ark., 2016). Vajinal atrofilerde kullanılan östrojen içeren kremlere göre arı sütü katkılı kremlerin servikte daha etkili olduğu ve bez aktivitesini daha çok arttırdığını ve arı sütünün hormon kullanımına göre yan etkilerinin daha az oldukları bildirilmektedir. Arı sütünün vulva ve vajina üzerine olan etkisi artan östrojenik aktivite ile artan vaskülarizasyon sayesinde vulva ve vajinada bulunan hem epitelyum hem de bez aktivitelerinin arttırmasıyla ortaya koyar. İnsanlarda postmenapozal evrede görülen vajinal kuruluk, idrar inkontinasyonu, vajinal akıntı, tahriş, kızarıklık,

kuruluk, disparoni, epitelyum bütünlüğünün bozulması gibi birçok bozukluk şekillenmekte ve kadın yaşamında önemli mental bozukluklara yol açmaktadır (Poomalar ve Arounassalame, 2013). Bir çalışmada ise insanlarda yukarıda sayılan postmenapozal bozukluklar görülen kadınları iki gruba ayırdıkları ilk grubu östrojen katkılı ikinci grubu ise arı sütü katkılı vajinal krem ile tedavi edildiği ve elde etikleri sonuçlarda ise arı sütünün daha kısa sürede iyileşme sağladığı bildirilmektedirler (Seyyedi ve ark., 2016). Ayrıca arı sütü ile östrojen hormonu gibi kontrendikasyonları ortaya çıkarmadan tedavi ederek olup östrojenin mevcut yan etkilerinden korumaktadır (Mac Bride ve ark., 2010; Seyyedi ve ark., 2016; Shen ve ark., 2020). Arı sütünün oksidatif stresi azaltarak vajinal epitelyum, servikal ve vulva bez aktiviteleri ile artan kan akımını arttırması sayesinde rejenerasyon oranını en üst seviyelere çıkararak vulva ve vajinal atrofiyi ortadan kaldırdığı belirtilmektedir (Mac Bride ve ark., 2010). Liu ve arkadaşları (2020), immatur ratlara düzenli aralıklarla verilen arı sütünün pubertasa girişi hızlandırdığı, pubertasın daha iyi bir şekilde başladığı, ovaryan foliküllerin daha iyi bir şekilde geliştiğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca arı sütünün ovaryan kapasitede antioksidan etki sayesinde pubertas esnasında ovaryan havuzun oksidan maddelerden korunduğunu gözlemlemişlerdir. Arı sütü pubertasdaki bu etkisini içerdiği major arı sütü proteinleri sayesinde östrojen miktarını artırarak sağladığı ancak temel mekanizmanın çözülmesi için daha detaylı çalışmalar gerektiği bildirilmektedir (Shen ve ark., 2020). Arı sütü endokrin sistemde belirgin etkiler oluşturarak vücut homeostazisi için elverişli bir gıda olup bu belirgin etkilerini reproduktif sistemde de göstermektedir. İmmatür ratlara verilen farklı dozlarda arı sütünün ratlarda progesteron ve östradiol seviyelerini yükselttiği, ovaryum gelişimine katkı sağladığı ve antioksidan maddelerin seviyelerinde de yükseliş sağladığı görülmektedir (Ghanbari ve ark., 2018). Ayrıca ratlarda arı sütü kullanımından sonra uterus ile ovaryumdaki hormon reseptörlerinin arttığı bildirilmektedir (Shen ve ark., 2020). Arı sütü, uterusu östrojen alfa ve beta ($ER\alpha$, $ER\beta$) ile FSH (FSHR) ve progesteron reseptörlerini (PR), ovaryumda ise FSHR, $ER\beta$ ve PR reseptörlerini artırmaktadır. Reseptör sayısı ile orantılı olarak hormon seviyelerinde arttığı bildirilmektedir (Seven ve ark., 2014). Arı sütünün ovaryum üzerinde temelde iki etkisi vardır, ilki ovaryan kapasite de olarak bilinen ovaryan folikül havuzunun erken tükenmesini engelleyerek ovaryan yaşlanmayı önlemesidir. Bu etkisini hücresel solunumda hücre dışına atılan reaktif oksijen radikallerinin (ROS) oosit üzerindeki hasarını en aza indirerek oosit kaybı ve kalitesindeki azalmaya engel olarak gösterirler. Bu işlemi ise antioksidanlar olan glutathione (GSH), glutathione S-transferase (GST), Glutathione S-Transferase Theta 1 (GSTT1), Bax ve Bcl-2 ile sağlarlar. Arı sütü ROS'ların elimine edilmesinde, antioksidanların miktarını artırarak hücresel hasarı en aza indirerek sağlar. Bir diğer

etkisi ise yine ovaryen kapasite denilen folikül havuzunun hormonal yetmezliklerden dolayı çok kısa sürede tükenmesini engelleyerek oluşturur. Bu işlevi ise folikül havuzunun tükenmesini engelleyen inhibin ve östrojen hormon miktarını yükselterek FSH ile LH hormonlarının seviyelerini baskılayarak folikül havuzunun belirli bir şekilde tükenmesini sağlayıp fertilité parametrelerinin gereken aralıkta olmasını sağlar (Stângaciu ve ark., 2015).

1.2.3. Arı Sütünün Kullanım Alanları

Arı sütü, metabolizmada eşsiz etkilere sahip olmasının yanı sıra nöro modülatör etki ile de öne çıkmaktadır. Örneğin arı sütünde bulunan 10-HDA'nın yapı olarak omega-3 yağ asidi, dokosahekzenoikasite benzer şekilde etki etmesinden ötürü Parkinson gibi hastalıklarda kullanılabileceği öne sürülmektedir (Husein ve ark., 1999). Ayrıca arı sütünden elde edilen sentetik 2-dekanoik asit etil esterinin medulla spinalisde oluşturulan hasara karşı etkili olduğu bu sayede omurga hasarlarında da kullanılması yönünde elverişli olduğu ortaya konulmuştur. Bir başka nöronal etki ise tartrazin ile yapılan nörotoksikasyona karşı kullanılan arı sütünün bu maddenin karaciğer ve beyin üzerindeki olumsuz etkileri azalttığı da görülmüştür. (Mohamed ve ark., 2015). Bu etkileri ek olarak arı sütünün afrodizyak etkisi, antidiyabetik, antineoplastik, antiinflamatuvar, antihiperkolesterolemik, antibakteriyel, antiaging, immunomodulator, vazodilatatif etkileri ile büyüme ve gelişme üzerine olan etkileri de çalışılmıştır. Ayrıca üreme sağlığında yaygın kullanım alanı ile kısırlık tedavilerinde oldukça yaygın olarak tüketilmekte ve erkek kısırlığında da etkili olmaktadır. Bunun yanı sıra da yaşlanmayı azaltıcı etkisi sayesinde kozmetik sanayisinde de yoğun bir kullanım alanı bulduğu bildirilmektedir (Uçar, 2018). Arı sütü son zamanlarda artan kısırlıkların tedavilerinde oldukça yaygın kullanılan invitro fertilizasyon (IVF) teknolojisinde kullanım alanı bulmaktadır. Bu medyumlara alınan oositlerin hem daha uzun süreli yaşamasını hem de spermatozoa ile döllenme endeksini artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Erkek kısırlığında ise testislerde meydana gelen hasara karşı kullanım alanı bulmakta ve elverişli çözümler de alınmaktadır (Abdulnabi ve Daham, 2021). Yapılan çalışmalarda spermanın saklanması için dondurma esnasında medyuma katılan arı sütü sayesinde spermada daha az bozukluk olduğu ve fertilizasyon oranının daha fazla korunduğu ortaya konulmuştur (Temamoğulları ve ark., 2006). Üretilen embriyoların ise besi yerinde bekletildikleri esnada arı sütü ilavesi sonucu canlılıklarını hem daha fazla korudukları hem de gelişmelerini daha iyi bir şekilde geliştirdikleri ortaya konulmuştur. Oluşan blastosistlerin yaşam ömürlerinin de yüksek olduğu ve ikiye bölünme aşamalarının daha iyi gerçekleştiği ortaya konulmuştur. Embriyonal

gelişmede görülen apoptozisin de arı sütü kullanımına bağlı olarak azalan oksidan maddelere oranla azaldığı ve canlılık devam süresinin artış sağladığı görülmüştür (Yusuf ve ark., 2018). Deney hayvanlarda yapılan çalışmalarda premenapozal ve postmenapozal evreler oluşturulduğunda üreme sisteminin en az hasarla bu evreyi geçirdiği ve hayat kalitesinin de arttığı ortaya konulmuş ve insanlarda menapoz evrelerinde de yaygın kullanım alanı bulmuştur (Ab Hamid ve ark., 2020). Arı sütünün hayvanlarda başlıca kullanımı bal arıları üzerinde olmaktadır. Bal arıları arı sütünü larva evresinde ana arı adaylarına yedirerek hem onların daha sağlıklı olmasını hem de daha kaliteli ve fazla sayıda yumurta üretmesini sağlarlar. Ayrıca kolonide ana arı öldüğü zaman yerine geçen işçi ana arıya arı sütü yedirerek onun tekrar fertil bir özellik kazanarak yumurtlamasını sağlarlar. Ancak işçi ana arılardaki temel sorun spermateca ve reproduktif dokular sertleşen kitin katmanından dolayı erkek arılarla çiftleşmeye engel olduğu için sadece dölsüz yumurta üretmeleridir. Bu dölsüz yumurtalardan çıkan arılar ise daha küçük boyuttaki erkek bireylere dönüşürler. Bu bireyler kolonide sayıca fazlalaştıkları zaman, sürekli beslenme ihtiyacı ve kolonide genç işçi arı eksikliğinden dolayı kovanda erkekleşme olarak da bilinen geri dönüşü olmayan bir yola girerek koloninin açlıktan ölmesine neden olurlar (Yusuf ve ark., 2018). Arı sütünün canlılarda kullanım alanları içerdiği maddelerin etki alanlarına göre değişmektedir. Buna ilk örnek ise yüksek kollajen içeriği sayesinde kıkırdak ve membran gelişimini sağlamasıdır. Lipit içeriği sayesinde ise enerji metabolizmasının düzenlenmesini, kalsiyum içeriği sayesinde kas-kemik sistemi üzerinde etkisini, selenyum içeriği sayesinde kas sistemi ile homeopatik sistem üzerindeki etkisi ve son olarak da yüksek Potasyum içeriği sayesinde sinir sistemi ile kas sistemini muntazam şekilde geliştirmesidir (Stângaciu ve ark., 2015).

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Arı sütü Veteriner Hekimlik alanında kısıtlı çalışma alanı bulmuş; özellikle tezimizin konusu ile ilgili ineklerde ve subklinik endometritis tedavisinde ya da intrauterin uygulanabilirliği ile ilgili taramalarda çok az sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Arı sütü ile ilgili başka disiplinlerde ve konularda tezimizin hipotezine kaynak teşkil edecek bilimsel çalışmalar bu başlık altında değerlendirilecektir. Arı sütü etkisini hem içerdiği antioksidanlar hem de hücre yenilenmesinde gösterdiği kendine has etkileri ile ortaya koymaktadır. Arı sütünün insanlardaki etkileri pre ve postmenapozal sorunları en aza indirmesi sebebiyle ileride beşerî hekimlikte de daha derin yer edineceği belirtilmektedir (Ab Hamid ve ark., 2020). Arı sütü oosit medyumları ile oral kullanım açısından oldukça geniş ölçekte çalışma alanı bulmuş fakat uterus ve diğer dokular ile direkt temasının sonuçlarının araştırıldığı çalışmalar kısıtlıdır. Bunun başlıca nedenleri arı sütünden kaynaklanabilecek bir alerjik durumun henüz bilinmiyor olması ve bu bileşiğin içerik olarak yoğun fosfolipid yapısı kaynaklı kullanım olarak kısıtlayıcı nedenler olabileceği düşüncesidir. Belirli olarak koyun, keçi, at, sığır ve pet hayvanlarında kullanım alanı bulmakta fakat koyunda kullanımı çok daha geniş olmaktadır. Arı sütünün koyunlarda östrüs senkronizasyonu amacıyla kullanılabileceğini ve hem siklusları düzelttiğini hem de gebelik oranlarını arttırdıklarını bildirmektedirler (Husein ve ark., 2006). Koyunlarda yapılan başka bir çalışmada ise arı sütü ve progesteron birlikte kullanımında daha verimli olduklarını ayrıca arı sütünün senkronizasyon için kullanılan sentetik hormonlara alternatif oluşturabileceğini böylelikle bu hormonların kullanımlarının sınırlandırılabilceğini belirtmektedirler(Gimenez-Diaz ve ark., 2015). Bir başka çalışmada ise koyun oositlerinin bulunduğu medyuma arı sütünü belirli oranlar olan kontrol, (2,5), 5, 10, 20 ve 40 mg/mL oranlarında eklediklerinde 10 mg/ mL dozunda blastosist gelişiminin arttığı görülmüştür. Ayrıca apoptotik hücre sayısında azalma olduğu, kümülüs hücre sayısında artış ile embriyonun gelişiminde, oosit bölünmesinde ve maturasyonda artış olduğu belirtilmektedir (Amiri ve ark., 2016). Koyunlarda yapılan bir çalışmada (Huseyin ve ark., 2006), intravajinal CIDR-G uygulaması ile beraber arı sütünün hem oral hem de kas içi uygulamaları yapılmıştır. 3 ile 6 yaşları arasında ivesi koyunlarında yapılan çalışmada toplamda 3 gr arı sütü 12 gün içinde hem kapsül hem de enjekteable halde dilüe edilerek uygulanmış her iki uygulamada da progesteron seviyeleri ile östrüs ve gebelik oranları üzerinde istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmemiştir. Koyunlarda 7-8 aylık Romanov ve Morkaraman ırklarından elde edilen melez kuzular üzerinde yapılan çalışmada oral ve uterus içi arı sütü uygulamaları sonucu östrüs %20 ve %13 oranında artışı saptamışlardır.

Kontrol grubunda ise östrüs aktivite artışı görülmemiştir. Bunların haricinde arı sütünün oral ve uterus içi kullanımında herhangi bir alerjik durum belirtilmemektedir(Şengül ve ark., 2021). Akkaraman ırkı koyunlarda fertilité parametrelerini izlemek için koyunlara hem vajinal sünger hem de oral yoldan arı sütü verilmesi sonucunda arı sütünün yalnız başına kullanıldığı grup ile kontrol grubu arasında belirgin ve anlamlı fark olduğu ve progesteron yokluğunda arı sütünün bir alternatif olabileceği bildirilmektedir (Atabay ve ark., 2012). Keçilerde yapılan çalışmalara baktığımızda koyunlar kadar yoğun olmasa da uterus içi ve oral kullanımları mevcuttur. Keçiler üzerinde yapılan bir çalışmada 2,5, 5 ve 10 mg/ mL dozda arı sütünü keçi oositlerinin bulunduğu medyuma kattıklarında koyun oosit medyumuna katılan arı sütüne benzer etki ortaya konmuştur. Keçilerdeki etkisi ise GSH içeriğinde artışa, apoptotik gen ekspresyonunda azalmaya dolayısıyla blastosist apoptozisinde azalmaya neden olarak oosit ve embriyo oranını artırmıştır. Uygulama dozları arasında belirgin bir fark olmamakla beraber kontrol grubuna kıyasla arı sütü etkinliği ortaya konmuştur(Veshkini ve ark., 2018). Keçilerde 5 mg/ mL oranında invitro medyumuna arı sütü katılması sonucu keçi oositlerinde gen ekspresyonu yolu ile blastosistlerde apoptozisin azaldığı, glutatyon oranı ve embriyo gelişimi ile olgunlaşmasını arttırdığı belirtilmektedir (Veshkini ve ark., 2018). Arı sütünün sığır oosit medyumuna katıldıktan sonra 5 mg/ mL ile 10 mg/ mL oranlarında etkili olduğu ancak 10 mg/ mL dozda inek oositlerinin olgunlaşması ve canlılık oranları ile olgunlaştıktan sonraki canlılık sürelerinde daha etkili olduğu bildirilmektedir (Abdulnabi ve Daham, 2021). Arı sütünün yara dokusundaki iyileşmeye etkisinin araştırıldığı çalışmada arı sütünün metabolik lipid seviyelerinde değişiklik oluşturup sfingolipit miktarındaki yükseliş sayesinde fibroblastların yara dokusuna ulaşmasını hızlandırdığı ve pul tarzında dökülen deri yaralarında iyileştirmeyi desteklediği bildirilmektedir(Kim ve ark., 2010). Bir başka çalışmada ise mide mukozasındaki asetik asit kaynaklı oluşan yaralarda arı sütünün rejeneratif etkili olduğu belirtilmektedir(Sofiabadi ve Samiee-Rad, 2020). Arı sütündeki 10-HDA'nın *Caenorhabditis elegans*larda (ipliksi solucan) termal ve oksidatif etkilere karşı direnci geliştirdikleri bildirilmektedir (Honda ve ark., 2015). Ayrıca arı sütünün deriyi ultraviole ışınlarının zararlı etkilerinden koruduğu, derideki fibroblast ve keratitleri geliştirdiği ve dolayısı ile yaşlanma karşıtı olduğu belirtilmektedir (Park ve ark., 2011). Arı sütünün bu etkisini deride bulan dönüştürücü büyüme faktörünün (TGF1-B) sentezini arttırarak fibroblast aktivitesini arttırması kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (Koya-Miyata ve ark., 2004; Park ve ark., 2011). Karaciğer hasarındaki etkisine bakıldığı bir çalışmada ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan karaciğer hasarından sonra 16 gün boyunca 100 mg/kg oranında oral yoldan arı sütü verilmiştir. Akabinde ilacın karaciğer dokusu üzerinde oluşturduğu toksik etkinin

azaldığı ve dokunun rejenerasyon sürecine girdiğini ve arı sütünün karaciğer dokusunu koruduğu ve güçlü anti oksidan etkiye sahip olduğu görülmüştür (Annaç ve ark., 2020). Arı sütünün immun modülatör etkisinin Nitrik oksit (NO) ve malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH) gibi serbest oksijen radikallerinin seviyesini düşüren antioksidanlar olan süperoksitdismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon S transferaz (GST) miktarını artırması kaynaklı olduğu bildirilmektedir (El-Nekeety ve ark., 2007).Yapılan bir çalışmada (Callı ve ark., 2008), deney grubu olan ratların kulak zarlarında oluşturdukları tahribatı arı sütü ile giderilmeye çalışılmıştır. Yaptıkları çalışma sonucunda 3 ay boyunca arı sütü verilen ratlarda otoendoskop ile yapılan muayenelerde kulak zarlarının iyileşmesinin daha hızlı olduğu ve arı sütünün içerdiği bağ doku sayesinde bu etkiyi sağladığını bildirilmektedir. Ratlarda cisplatin ile oluşturulan testis hasarına karşı kullanılan arı sütünün etkinliğini araştırıldığı bir çalışmada (Silici ve ark., 2009), hasardan sonra azalan sperm motilitesi, yoğunluğu, prostat, seminal vezikül ve epididimis gibi bezlerin ağırlıklarının arı sütü ile tekrardan arttığı ve arı sütünün cisplatinin spermiyotoksik etkisini azalttığı bildirilmektedir. Ayrıca teke spermasına %0,5-0,75 oranlarında katılan arı sütünün akrozom defekt oranını azalttığını ve sperm motilitesini arttırdığı bildirilmektedir (Alcay ve ark., 2017). Arı sütünün antimikrobiyal aktivitesi ile ilgili yapılan bir çalışmada (Boukraâ ve ark., 2008), *Staphylococcus aureus* gibi penisilinlere oldukça dirençli olan bakterinin arı sütü ile baskılandığı bildirilmektedir. *Saccharomyces cerevisiae* mayası kullanılarak yapılan çalışmada oluşan hücre hasarı sonucunda arı sütü ile yapılan tedavide arı sütünün intraselüler oksidasyonu azalttığı ve güçlü bir antioksidan olduğuna değinilmektedir (Jamnik ve ark., 2007). Arı sütünün sinir sistemine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise arı sütünden elde edilen sentetik-2 dekonik asit etil esterinin hasarlı spinal kordun dejenerasyonuna katkıda bulunduğu ve sinir harabiyeti üzerinde arı sütünün etkili olabileceği kanaatini belirtmişlerdir(Hirakawa ve ark., 2010). Arı sütünün yaşlı insanlarda demans olarak bilinen Alzheimer tedavisinde destekleyici olarak kullanılabilirliğinin araştırıldığı klinik çalışmalar devam etmektedir. Arı sütünün insanlarda fiziksel ve zihinsel aktivitelerde artış olduğu, vücut ağırlık artışı ile iştahsızlığın azalmaya başladığını belirtilen bir çalışmada 6 ay sürede insanlara verilen arı sütünün kan metabolizması ile üretimi olan eritropoezis üzerinde ve paralelinde zihinsel aktivite artışının gözlemlendiği bildirilmektedir(Morita ve ark., 2012). Arı sütünün tip-2 diyabet hastalarında kan glikoz seviyesini baskıladığı ve glikoz toleransını sağladığı da bildirilmektedir(Yoshida ve ark., 2017). Arı sütünün Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7) üzerinde yapılan çalışmalarda östradiol ile uyarılan hücre farklılaşmasının baskıladığı ve bisfenol varlığında artan bu farklılaşmayı bisfenol aktivitesini baskılaması sonucu azalttıklarını

bildirmektedirler(Ahmadi ve ark., 2020; Çelik ve Şahin, 2020). Arı sütünün gebelik üzerine etkilerinin yapıldığı araştırmalarda, kısa süreli ve değişken sayısının sınırlı olması dolayısıyla kuluçkaya yatırılan tavuk yumurtaları üzerinde daha çok yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmada kuluçkadaki döller yumurtalara kuluçkanın 7. günü arı sütü ve arı sütü ile antibiyotik uygulaması yaparak sonuçları gözlemlemişlerdir. Kuluçkada ve kuluçkadan sonraki evrede embriyo gelişiminin arttığı, civcivlerin vücut ağırlıklarının arttığı, kuluçkadan çıkan yavru sayısında artış sağladıkları, civcivlerin iç organlarındaki ağırlık artışlarının olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak civcivlerdeki GnRH seviyesinde istenilen yükselme için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğu FSH ile LH seviyelerinde ise istenilen artışın sağlandığını bildirmektedirler. Antibiyotikli grup ile arı sütü grubu arasında belirgin fark olmamasına rağmen kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark olduğu kaydedilmiştir(Moghaddam ve ark., 2013).Tavuk yumurtalarını kuluçkalara aldıktan sonra arı sütü ve antibiyotik ile tek veya kombine yapılan uygulamalarda civciv ağırlıkları, embriyonik gelişmeleri ile folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH) seviyelerinin yükseldiği ve civciv büyümesine katkıda bulunduğu belirtmektedir (Moghaddom ve ark.,2013). Yapılan invitro fertilizasyon çalışmasında ise arı sütünün emriyonun ikiye bölünmesinde, blastosist oranında, embriyonun olgunlaşmasında, embriyodan büyüme hormonu (GH) sekresyonunda artış sağladıklarını bildirmektedirler. Ayrıca arı sütünün, gebelikte implantasyon oranını, artırarak yavrulama sayısını arttırdığını ve üreme performansını yükselttiklerini ortaya koymuşlardır. Bu çalışmalar sayesinde arı sütünün pubertas ve pubertas öncesi gelişmelere olumlu katkı sağladığı görülmüştür(Hashem ve ark., 2021). Yapılan başka bir invitro çalışmada sığır oosit ve embriyo medyumuna eklenen arı sütünün oosit olgunlaşması ile blastosist gelişimini nasıl etkilediğini takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda tersiyer kümülüs hücre sayısında azalma olduğu, Metafaz II deki hücre sayısını etkilemediği, bölünme oranı üzerinde bir etkilerinin olmadığı belirtilmektedir(Onal, 2023). Koyunlarda yapılan invitro çalışmada invitro medyumuna 10 mg/ mL oranında katılan arı sütü sayesinde blastosist formasyonunda gelişim sağlandığı, cumulus hücrelerindeki apoptozisin azaldığı ve oositin yaşam kalitesinin arttığı izlenmiştir(Amiri ve ark., 2016). Yapılan benzer çalışmada koyunlardan elde edilen oositlerin serumda arı sütü ile karıştırılması sonucu koyun oositlerinin canlılığıve invitro olgunlaşmasının daha hızlı ve daha sağlıklı bir şekilde olduğu gözlenmektedir(Abd-Allah, 2012).Bıldırcınlara yedirilen arı sütünün bacak, böbrek, göğüs ile karaciğer dokusundaki yağların oranını arttırdığı ve arı sütünün bıldırcınlarda lipit metabolizmasını düzenlediği bildirilmektedir(Seven ve ark., 2014). Arı sütünün metabolizma üzerindeki etkileri nitekim reproduktif sistem üzerinde de görülmekte ve hem erkek hem de dişi bireylerde meydana gelen enfektif

veya non-enfektif hasarların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu etkisini ise içerdiği 10-HDA, flavonodler, lipitler, serbest yağ asitleri ile çeşitli vitamin ve mineral kompozisyonları sayesinde gösterirler (Ramadan ve Al-Ghamdi, 2012). Ratlara bir hafta boyunca verilen arı sütünün spermatozoa yoğunluğu ile motilitesini arttırdığı, anormal spermatozoa sayısını azalttığını ortaya koyarak arı sütünün sperma kalitesine olumlu yönde katkı yaptığı ortaya konulmuştur (Temamoğulları ve ark., 2006). Ratlarda cisplatin ile oluşturulan testis hasarına karşı 50/100 mg/kg dozlarda verilen arı sütünün öncelikle spermatozoa yoğunluğu ile motilitesinin arttığını daha sonra ise üreme bezleri olan testis ve diğer eklenti bezlerinde meydana gelen ağırlık kayıplarının ortadan kalktığı yapılan çalışma ile ortaya konmuştur. Ayrıca cisplatinin spermiyotoksik etkisinin azaltarak testistlerde fonksiyonel işlemlerin devam ettiğini bildirmektedirler (Silici ve ark., 2009). Teke spermasına eklenen %0,5 ile %075 oranındaki arı sütünün DNA fregmantasyonlarında belirgin bir düzeltme sağlamadığı fakat defektli spermatozoa yoğunluğunun azaldığı ve sperma yoğunluğunun ise arttığını bildirmektedirler (Alcay ve ark., 2017). Ayrıca arı sütünün gösterdiği etki sadece sperma üzerinde olmayıp siklofosamid ile oluşturulan prostat hasarına karşı da etkili olduğu belirtilmektedir (Abdel-Hafez ve ark., 2017). Erkek ratlara verilen nikotin ile spermatozoa üzerinde DNA hasarı oluşturulduğunda embriyo kayıpları, invitro fertilizasyon kaybı, kromatin kaybı, motilite ve canlılık kaybı, malonaldehit artışı gibi hasarlara karşı arı sütü aracılığıyla invitro fertilizasyon, DNA hasarı ve embriyo kayıplarına karşı etkili olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca lipit peroksidasyonunu da azalttığı ortaya konularak arı sütünün erkek üreme sistemi üzerinde potansiyel bir koruyucu olduğunu bildirmektedir (Azad ve ark., 2018). Ratlarda oluşturulan Polikistik Ovaryan Sendrom (PCOS)'a karşı 200 mg/kg/gün 4 hafta boyunca oral yoldan yaptıkları uygulama sonrası PCOS hastalığının oluşturduğu reproduktif parametrelerde oluşan bozuklukların giderildiğini yapılan çalışma ile ortaya konmuştur. Ek olarak arı sütü grubunda glutatyon peroksidaz ile malonaldehit aktivasyonunun arttığı, östrojen, LH ve testosteron miktarının azaldığını belirtmektedirler (Ab Hamid, 2020). Arı sütü deneysel olarak oluşturulan PCOS hastalarına karşı alınan olumlu cevap insanlarda kullanılması için ilk adımı oluşturmuştur. Ayrıca arı sütünün premature ovaryan yetmezliğe karşı kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar ise hala gizemini korumaktadır. Arı sütü ratlarda oluşturulan PCOS olgularında FSH, malonaldehit (MDA), total antioksidan kapasitesi (TAC) seviyesinde artışa LH, testosteron, östrojen seviyelerinde ise düşmeye neden olmaktadır. Ayrıca folikül kist olgularında ortaya çıkan foliküllerin çaplarında ise düşmeye neden olarak insanlarda çok önemli bir sorun olan PCOS olgularında çözüm yolu olabileceği bildirilmektedir (Yusuf ve ark., 2018). Arı sütünün veteriner klinik alanındaki bilimsel çalışmalarda, koyun ve keçilerde kullanım yoğunluğu ve

etkinliği oldukça yaygın olmakla beraber artan tüketim ihtiyacının karşılanması amacıyla süt sığırcılığında infertilitenin giderilmesi amacıyla da yapılacak çalışmaların sonuçlarına göre bu alanda tedavi amaçlı kullanımı düşünülmektedir. Kullanılan antibiyotikler geri dönüşümsüz kalıntı sorununa yol açmakla kalmayıp her geçen gün artan bakteri direncini de ortaya çıkarmaktadır. Bu başlık altında sunulan bilimsel çalışmalara bakıldığında, genç işçi arıların bal arısı kolonilerinde ürettiği arı sütünün antimikrobiyel, immünmodülatör ve antioksidatif gibi metabolizma üzerinde pek çok olumlu etkisi bildirilmektedir. Ayrıca sikatriks oluşumunu hızlandırmada, yaraların rejenerasyonunda kullanımı da bildirilmektedir. Ayrıca koyunlarda yapılan intrauterin arı sütü uygulamalarında herhangi bir alerjik reaksiyon ya da olumsuz bir durum bildirilmemektedir. Arı sütünün bu özellikleri göz önünde alındığında ineklerde uterus endometriyel katın epitel bütünlüğünün bozulduğu, subklinik endometritisin tedavisinde kullanılabile potansiyeli oluşmuştur. Yapılan literatür taramada ineklerde subklinik endometritisin tedavisinde intrauterin arı sütü uygulaması ile ilgili bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Ayrıca arı sütü ile ilgili çalışan araştırmacılar tarafından ortaya konulan bir yan etkisinin bulunmaması, çok geniş bir alanda kullanılan arı sütünü mevcut kimyasal maddelere alternatif olma yolunda oldukça iyi bir seçenek haline getirmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. İşletmenin Yeri ve Hayvan Temini

Sunulan tez çalışması Makro Hayvancılık ve Süt Ürünleri Anonim Şirketi isimli, TR020000829231 işletme kayıt numarasına sahip inek çiftliğinde 15.05.2023-02.03.2024 tarihleri arasında yapıldı (şekil 3.1). İşletme Adıyaman İli Gölbaşı ilçesinde faaliyet gösteren Enlem(X)=37,756 ve Boylam(Y)=38,279 koordinatlarında yer alan içerisinde 750 baş sağmal hayvanı bulunan Holstein ırkı hayvan yetiştiriciliği yapılan ari bir süt sığırcı işletmesidir.



Şekil 3.1. Tezin yürütüldüğü işletme

Çalışmada en az bir kere doğum yapmış, 3-4 yaş aralığında, vajinoskopi ile yapılan muayenelerde vulva, vajina ve servikste herhangi bir patolojik bulguya ve akıntıya rastlanılmamış, transrektal ultrasonografi ile yapılan genital organ muayenelerde herhangi bir reproduktif problemi bulunmayan, sağlıklı ve rastgele seçilmiş toplam 120 baş Holstein ırkı inek kullanıldı. Toplam karışık rasyon (TMR) denilen hayvanların yüksek verimli olması için ideal yem karışımları ile beslenildiği ve bir örnek yönetim altında tutulan ineklerden, SKE insidensini arttırdığı bilinen geçmiş prognozunda prolapsus vajina, abortus, operasyon sezaryen, güç doğum,

prolapsus uteri, klinik hipokalsemi, retensiyo sekundinarum, ikizlik gibi problemleri olanlar çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışmada kullanılan inekler ortalama 38 litre süt verimli inekler olup günde 3 kez ve 8'er saatlik arayla sağım yapıldı. Ayrıca bir örneklik oluşturmak ve olası negatif enerji dengesinde olan inekleri çalışmamızdan uzak tutmak için Ferguson ve ark. (1994) bildirdikleri skorum sistemine göre vücut kondüsyon skoru ≥ 3 ve $\leq 3,5$ aralığında bulunan hayvanlar çalışmaya dâhil edildi. Uygulama süresince hayvan kayıpları ile hayvan satışlarının olabileceği ihtimaller hesaplanarak çalışmaya uygun 120 hayvan ile birlikte ve her gruba 4 baş inek eklenerek toplam 24 baş hayvan ile birlikte 144 hayvan tez çalışması için hazırlandı. Çalışmada östrüs tespitleri bakıcıların gözlemlerine bakılarak hayvanların birbirlerine atlama veya aşım hareketleri görüldükten sonra akabinde yapılan rektal ve vajinal muayene ile tespit edildi.

3.2. Hayvanların Rektal Muayeneleri ve Skorlamaları

Çalışmaya dâhil edilen ineklerin uterus değerlendirilmesi postpartum 14 ve 21. gün aralığında, rektal muayene yöntemi ile Scully ve arkadaşlarının (2013) bildirdiği gibi gerçekleştirildi. Bu yöntemde kornu uterilerin gebelik öncesi durumunda ve pelvik kanal içinde palpe edilmesi Skor 0 (involusyon tamamlanmış), kornuların pelvik çatı içinde ama gebeliğin gerçekleştiği kornu uteri, pelvik çatıdan bir miktar sarkmış ise Skor 1 ve kornu uteriler pelvik çatı içinde değilse Skor 2 olarak değerlendirilerek kaydedildi. Postpartum 21. gündeki muayenede skor 0 olarak değerlendirilmeyen inekler involusyonun tamamlanmadığı, yani klinik olarak tespit edilebilen bir endometritis varlığı söz konusu olabileceği düşünülerek hipotezimiz gereği çalışmaya dâhil edilmedi. Rektal muayenelerin yapılacağı 21-25. günlerde eş zamanlı olarak Metrichek (Simcro®, Yeni Zelanda) ile vajinal akıntının muayenesi yapıldı (Pleticha ve ark., 2009). Bu muayenede klinik endometritis teşhis edilen ve/veya akıntıda kötü kokunun varlığı klinik endometritis olarak değerlendirilen hayvanlar çalışmaya dâhil edilmedi. Uygulamaya alınan hayvanlarda gözle görülmeyen ancak vajinal muayene esnasında ortaya çıkan vajinal yırtıklar, lezyonlar ve yaralanmalar gibi durumları olan hayvanlar çalışmadan çıkarıldı (Pedersen ve ark., 2013).

3.3. Transrektal Ultrasonografik Görüntüleme

Tez çalışmasında ovaryum aktivitesi ve fonksiyonel yapılar ile uterusun involusyon durumu veya patolojisi için rektal muayene yöntemi ile reproduktif organların muayeneleri tamamlandıktan sonra sağlıklı ve çalışmaya uygun hayvanlara ultrasonografik muayeneler yapıldı. Çalışmada her inekten sitoloji için

smear alınma gününde, sitobraş uygulamasından önce, kornu uteri görüntülemeleri için B mod, linear prob, transrektal ultrasonografi (Hasvet 838, Providian Medical Equipment LLC, Highland Heights, Ohio, United States) ile muayene yapıldı. Aynı uygulamada ayrıca serviks uteri çapı ayrıca ovaryumda mevcut folikül ve korpus lüteum varlığı tespit edilerek varsa dominant folikülün çapı ölçüldü. Çalışma süresince muayene yapan kişinin aynı araştırmacı olmasına ve ultrasonografi cihazının ayarları standart (7.9 cm derinlik, 6.5 MHz, 0.83 MI ve 70 dB-gain) olmasına özen gösterildi(Polat ve ark.,2015).

3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması

Sunulan tez çalışmasında materyal olarak kullanılan inekler öncelikle sitolojik muayene sonrası subklinik endometritis teşhisi olan ve subklinik endometritis negatif diye iki ana gruba ayrıldı. Bu gruplar, daha hızlı sonuç veren Giemsa boyama tekniğinden yararlanılarak en kabul gören eşik değer olan postpartum 20 ile 24. günlerde % 18, 40 ile 45. günlerde ise %10 Polimorfonükleer nötrofiller oranı temel eşik değeri referans alınarak oluşturuldu. Bu iki ana grubun her biri; kendi içinde intrauterin arı sütü uygulanacak, plasebo uygulanacak ve hiçbir uygulamanın yapılmayacağı kontrol grubu olarak rastgele seçilen deneklerin yer alacağı üç alt gruba ayrıldı. Buna göre çalışmada karşılaştırılmaların yapılacağı 6(altı) grup aşağıdaki şekilde adlandırıldı. Subklinik endometritis pozitif inekler için:

1.Grup: Subklinik Endometritis Arı Sütü (Grup SKEAS, n=20): Postpartum 21-25. gün aralığında yapılan sitolojik muayenede subklinik endometritis olduğu tespit edilen bu gruptaki ineklere, sitolojiden bir gün sonra intrauterin olarak 200 mg/20 mL arı sütü uygulaması yapıldı. Akabinde iki hafta sonra postpartum 40-44. günlerde sitolojik değerlendirme için tekrar örnek alındı. İkinci örnek alımına kadar hayvanın hareketleri ile vulva ve vajinada görülebilecek eksudat, prulent akıntı, kanama, çara ve benzeri olgular kontrol edilerek kayıt edildi.

2.Grup: Subklinik Endometritis Plasebo (Grup SKEP, n=20): Postpartum 21-25. gün aralığında yapılan sitolojik muayenede subklinik endometritis olduğu tespit edilen bu gruptaki ineklere, sitolojiden bir gün sonra intrauterin olarak plasebo amaçlı 39,7 °C 20 mL serum fizyolojik uygulaması yapıldı. İki hafta sonra postpartum 40-44. günlerde sitolojik değerlendirme için tekrar örnek alındı. Bu arada vulva ve vajinada görülebilecek bulgular ve hayvanın genel sağlık durumu kontrol edildi.

3.Grup: Subklinik Endometritis Kontrol (Grup SEK, n=20): Postpartum

21-25. gün aralığında yapılan sitolojik muayenede subklinik endometritis olduğu tespit edilen bu gruptaki ineklere, hiçbir uygulama yapılmadı. İki hafta sonra postpartum 40-44. günlerde sitolojik değerlendirme için tekrar örnek alındı. İki örnek alımı arasında denekler genel ve ürogenital sistem açısından sağlık durumları gözlemlendi. Subklinik endometritis negatif inekler için:

4.Grup: Normal Arı Sütü (Grup NAS, n=20): Postpartum 21-25. gün aralığında yapılan sitolojik muayenede subklinik endometritis tespit edilmeyen bu gruptaki sağlıklı ineklere, sitolojiden bir gün sonra intrauterin olarak 200 mg/20 mL arı sütü uygulaması yapıldı.

5.Grup: Normal Plasebo (Grup NAP, n=20): Postpartum 21-25. gün aralığında yapılan sitolojik muayenede subklinik endometritis olmadığı anlaşılan bu gruptaki sağlıklı ineklere, sitolojiden bir gün sonra intrauterin olarak plasebo amaçlı 39,7 °C 20 mL serum fizyolojik uygulaması yapıldı. İki hafta sonra postpartum 40-44. günlerde sitolojik değerlendirme için tekrar örnek alındı. İkinci örnek alınana kadar hayvan kontrol altında tutuldu.

6.Grup: Normal Kontrol (Grup NAK, n=20): Postpartum 21-25. gün aralığında yapılan sitolojik muayenede subklinik endometritis tespit edilmeyen bu gruptaki sağlıklı ineklere, hiçbir uygulama yapılmadı. Sunulan tez çalışmasında kullanılan hayvanlar dışında 24 baş hayvanda herhangi bir olumsuzluğa karşı yedek tutuldu. Çalışma boyunca sindirim problemleri yaşayan 3 hayvanın çalışma dışı bırakılması bu yedek deneklerin gruplara dâhil edilmesi sayesinde herhangi bir aksama görülmedi. Bu yedek denekler, özellikle de tecrübe gerektiren boyama ve sitobrush işlemler için ilk başta 7 baş hayvan örneğinin de tecrübe edinilmek amacıyla kullanılması sayesinde çalışma verilerinde tecrübe kaynaklı herhangi bir olumsuzluğa yol açmaması sağlanmıştır. Çalışma grubuna dâhil edilen denekler dışındaki yedek deneklerden elde edilen veriler çalışmaya dâhil edilmeyip sadece tecrübe kaynaklı hataları minimize etmek için kullanıldı.

3.5. Kan Alma ve Progesteron Hormonu Seviyesi Ölçme

Çalışmada sitoloji için örnek alındığı ve aynı zamanda ultrasonografik görüntü kayıtlarının yapıldığı günlerde kan progesteron seviyelerini ölçebilmek için kan örnekleri alındı. Kan alma işlemi, mümkün olduğunca hayvanları strese sokmadan, antikoagülsüz vakumlu tüplere (Vacuette, Grainer Bio-One,) holder yardımı ile vena jugularis eksternadan alındı. En kısa sürede, soğuk zincir ile, çiftlik

içinde kurulmuş olan labaratuvara getirilen kan tüplerin 3000 devir, 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumları tek kullanımlık transpipetler aracılığıyla 1,5 mL ikişer adet ayrı eppendorf tüplerine alındı. Toplanan serumlar, -20 °C'de en fazla bir ay içinde progesteron ölçümleri yapılması için saklandı(Basarab ve ark.,2020). Progesteron ölçümü için kalibrasyon işlemleri gerçekleştirilmiş Radio Immuno Assay yönteminin kullanıldığı cihazda (20-20-20 kuyucuklu Gama Counter cihazı), ticari test kiti (Beckman Coulter/UniCelDxI800, Acces Immunoassay Systeem, IM1188) kullanılarak yapıldı. Elde edilen sonuçlar kaydedildi(Basarab ve ark.,2020).

3.6. Sitolojik Örnek Alma ve İntrauterin Arı Sütü Uygulaması

Sunulan tez çalışmasında kullanılan arı sütü, Diyarbakır Arıcılar Birliği Başkanlığı gözetiminde Kayapınar (Enlem(X)=37.91337 ve Boylam(Y)=40.08412, Diyarbakır, Türkiye) ilçesinde Tarım ve Orman Müdürlüğünce kayıt altında tutulan ve kayıtlı ana arı üretimi yapan yaklaşık 1000 kovanlık bir işletmede üretildi. Arı sütü ana arı üretimi esnasında üretimi yapılan ve ana arı beslenmesinde kullanılan temel gıda olduğundan üretim fazlası olan 0,2 gr/yüksük oranında her kovanda yaklaşık olarak 3 gram kadar elde edildi. Bir sezonda en fazla 4 kez üretim yapılması sağlanarak ve bir kovandan en fazla 10 yüksük takılması dikkat edilerek ortalama kovan verimleri 12 gram/kovan olacak şekilde arı sütü elde edildi. Bu durumda hem üretim azlığı hem de üretim sezonunu göz önünde tutularak çalışmada taze arı sütü kullanıldı. Kullanılan arı sütünün temel kalite belirteci olan 10- HDA değeri arı sütü elde ettiğimiz işletme tarafından alanında yetkili resmi bir kurum olan Karadeniz Teknik Üniversitesi'ne analiz ettirildi. Daha sonra (10-hidroksi- 2-dekenoik asit değeri % 4.05, Ph'ı 3.80, su oranı %71) alınan sonuçlar doğrultusunda arı sütü Beyçeri arıcılık fabrikasında (06, 980, Kahramankazan, Ankara, Türkiye) işlendi. Sterilizasyon işlemleri tamamlandıktan sonra kullanıma hazır halde soğuk zincir kurallarına uygun olarak çiftlikte kurulan laboratuvara getirildi. Çalışmada intrauterin arı sütü uygulanacak gruplara dâhil edilmiş ineklere postpartum 21-25. gün aralığında yapılan sitolojik muayeneyi takip eden gün tek doz intrauterin uygulama yapıldı. Sitolojik örnek alındıktan sonra uterus içerisinde meydana gelebilecek herhangi bir hasarın arı sütüne zarar vermesini önlemek amacıyla arı sütü 24 saat sonra intrauterin verildi. Bu uygulama ise intrauterin katater yardımıyla 200 mg arı sütü 39,7 °C de bulunan 20 mL serum fizyolojik içerisinde çözündürülen eriyiğin uterus içine zerki ile gerçekleştirildi. Yardımcı bir veteriner hekim ile hayvanın zaptı rapta alınmasından sonra uygulama mümkün olduğunca yavaş kontrollü bir şekilde gerçekleştirildi(Mattice ve ark., 2022). İntrauterin arı sütü uygulamasının yapıldığı gruplarda, ineklerde arı sütünün alerjik karakter taşıyabilme

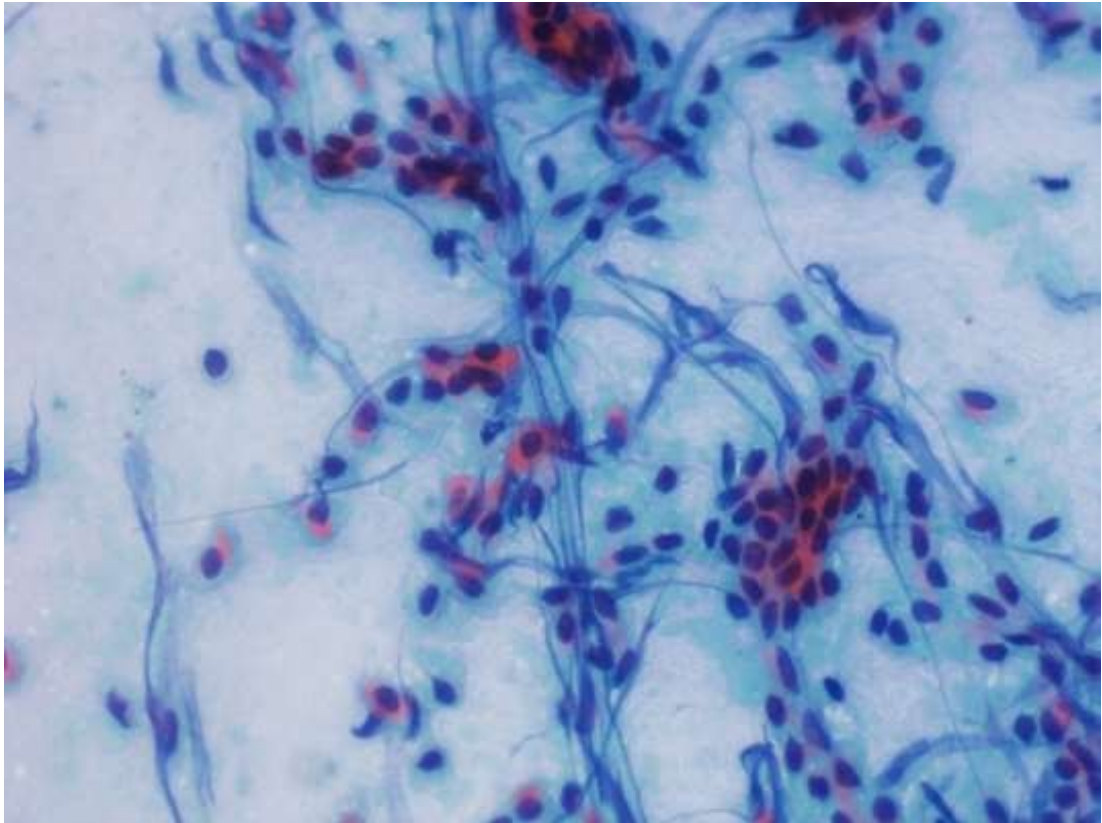
özelliğinin bilinmesi göz önünde tutularak, 24 saat boyunca gözetim altında tutuldu. Takip eden 72 saatlik süreçte 24 saate bir kez toplam üç defa transrektal ultrasonografi ile uterus muayeneleri yapılarak herhangi bir sıvı veya eksudat birikimi olup olmadığı kontrol edildi.

3.7. Sitolojik Örneklerin Hazırlanması ve Boyanması

Gruplara dâhil edilen tüm ineklerden Postpartum 21-25. gün ve postpartum 40-44. gün aralıklarında olmak üzere iki kez uterus endometriyumlarından sitobraş (Plasti-med®, İstanbul, Türkiye) ile sitolojik örnekler alındı (Kasimanickam ve ark., 2004). Bu yöntemde örnek alabilmek için yeterli uzunluğa erişmesi amacıyla iki adet sitobraş aseptik şartlarda uç uca birleştirilip ideal uzunluk olan 43,74 cm elde edildi (Chacher, 2018; Islam ve ark., 2019). Serviksten geçebilmek ve kontaminasyonları engelleyebilmek için en dışta rektal eldiven geçirilen koruyucu kılıf takılmış suni tohumlama pistolesinden faydalanıldı. Bu sayede hem dışkı kontaminasyonu hem de pistula kılıfının uterusu aseptik olarak giriş yapması sağlandı. Rektal muayenede gaita boşaltıldıktan ve serviks elle sabitlendikten sonra mümkün olduğu kadar antisepsisi sağlanan vulva dudakları steril eldiven takmış bir yardımcı tarafından aralandıktan sonra servikse (ostium uteri eksternum) ulaştırılıp pistole eldiveni içten yırtarak serviks boyunca ilerletildi. Serviks geçildikten sonra sitobraş kılıftan endometriyuma temas edinceye kadar ilerletildi. Bu aşamada sitobraş saat yönünde tam tur (360 derece) çevrilerek kılıf içerisine geri konulup uterustan çıkarıldı. Bu esnada sitobrush vajina ve serviks dokusu ile temasının olmaması ve epitel dokudan hücre temasının olmaması için hayvan zaptıraptı sağlanarak çalışma yürütüldü. Bu sayede uterus dokusu ile vajina epiteli ve vajinada bulunan eksudatın kontaminasyonu engellendi. Ayrıca uterusu vulva vajinal yoldan gelebilecek yangı etkenlerini ekarte etmek için işlemlere başlamadan önce ortalama 5 ineğe yetecek kadar % 2'lik 20 litre povidon iyot solüsyonu hazırlanarak işlem öncesi vulvalar yıkandı. Bu sayede hem yangı oluşması engellendi hem de postpartum dönemde bulunan hayvanların hassas uterus ortamı kontrol altına alınmış oldu. Akabinde ise sitobrush ineğin bilgilerinin ve tarihin yazıldığı lam (Sail Brand, Şangay, Çin) üzerine döndürülerek sürülüp ve havada kurutularak koruyucu kapta boyamanın yapılacağı merkeze getirildi. Çiftlikte kurulan laboratuvarında numunelerin ısı, ışık, nem ve benzeri bütün dış etkenlerden en az maruz kalacak şekilde ve en kısa sürede boyanması ve sürecin devamlılığı sağlandı.

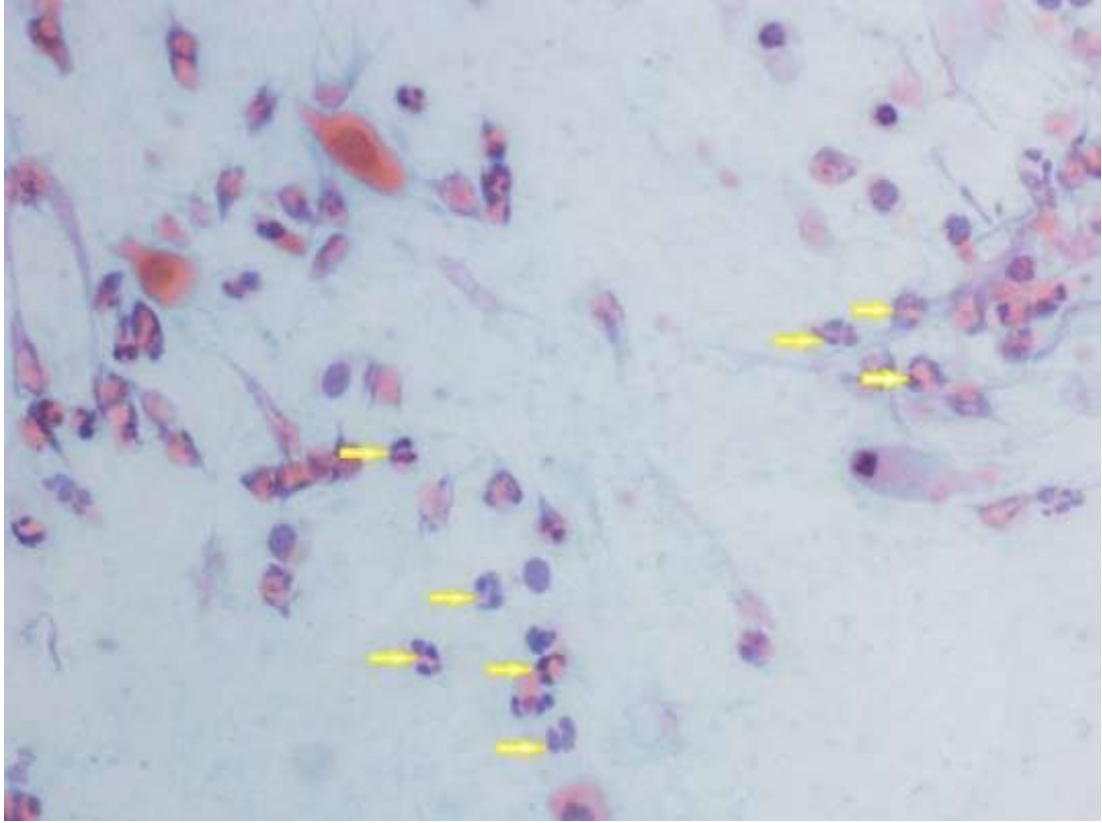


Şekil 3.2. Giemsa boyamalarının yapıldığı çiftlik laboratuvarı ve boyanan preparatlar



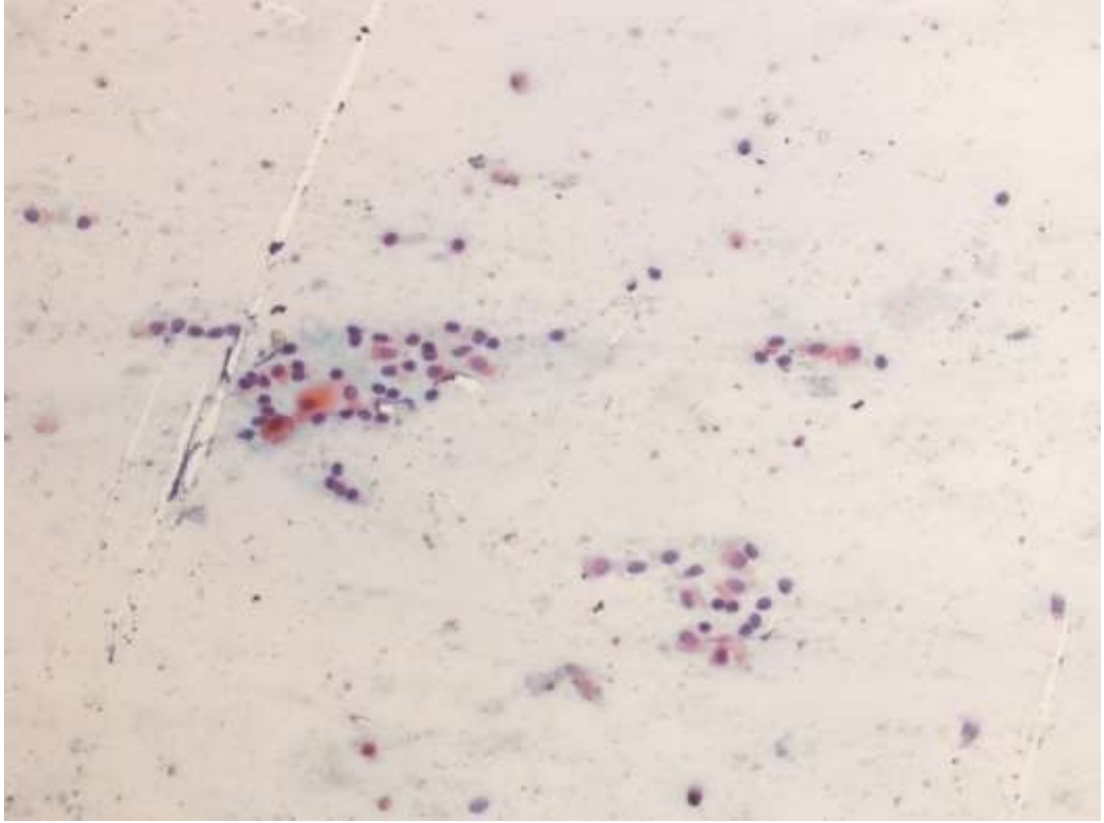
Şekil 3.3. SKE teşhisi için Giemsa ile boyanmış bir preparat

Kuruyan lam üzerindeki sürüntü örnekleri en kısa zamanda değerlendirilmek üzere %70 alkol ile sabitlendi. Dış ortamlardan korunarak en kısa sürede laboratuvarda kurumaya bırakılarak boyamaya hazırlandı. Değerlendirme için Wright-Giemsa yöntemi ile boyanan preparatlar ışık mikroskobu yardımı endometriyal epitel, PMN ve skuamöz hücrelerden en az 100 hücre sayılarak değerlendirildi(Barlund ve ark.,2008)Postpartum 21-25. günlerde PMN oranının $> \%18$ 40-44. günlerde PMN oranının $> \%10$ olması durumunda SKE olarak kabul edildi(Sheldon ve ark.,2006).



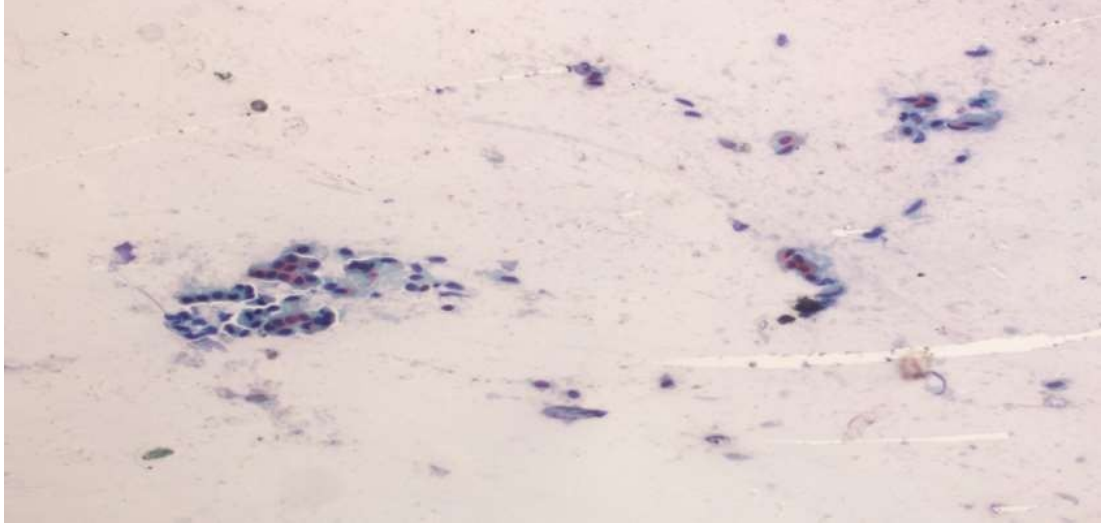
Şekil 3.4. Giemsa boyamada SKE teşhis edilmiş preparat, Sarı ok: PMN örnekleri

Hayvanların gruplandırılması sürüntü örneklerinden 21-25. gün PMN oranına göre subklinik endometritis teşhisi konularak subklinik endometritis ya da normal/sağlıklı olarak deneklerin iki alt gruba ayrılması sağlandı.



Şekil 3.5. Giemsa boyamda SKE olmayan bir preparat

Boyamalarda ilk başta Giemsa boyama yöntemi kullanıldı. Bu boyama yöntemi daha pratik ve hızlı olmasından dolayı grupların sınıflandırılmasında kullanıldı. İlerleyen zamanda aynı denekten eş zamanlı alınan yedek ikinci sürüntü örnekleri hücre yoğunluk ve yüzdelerinin detaylı hesaplanması amacıyla Papanicolaou (PAP) boyaması yapılarak verilerin nicel özellikleri güçlendirildi. PAP boyama tekniği ile 21-25. gün PMN yüzdesine göre alınan subklinik endometritisli ya da subklinik endometritis olmadığı yönünde karar verildi. Bunun sonucunda postpartum 40-44. gündeki PMN yüzde oranına göre oluşan veriler teyit edildi(Bayram ve ark.,2019).

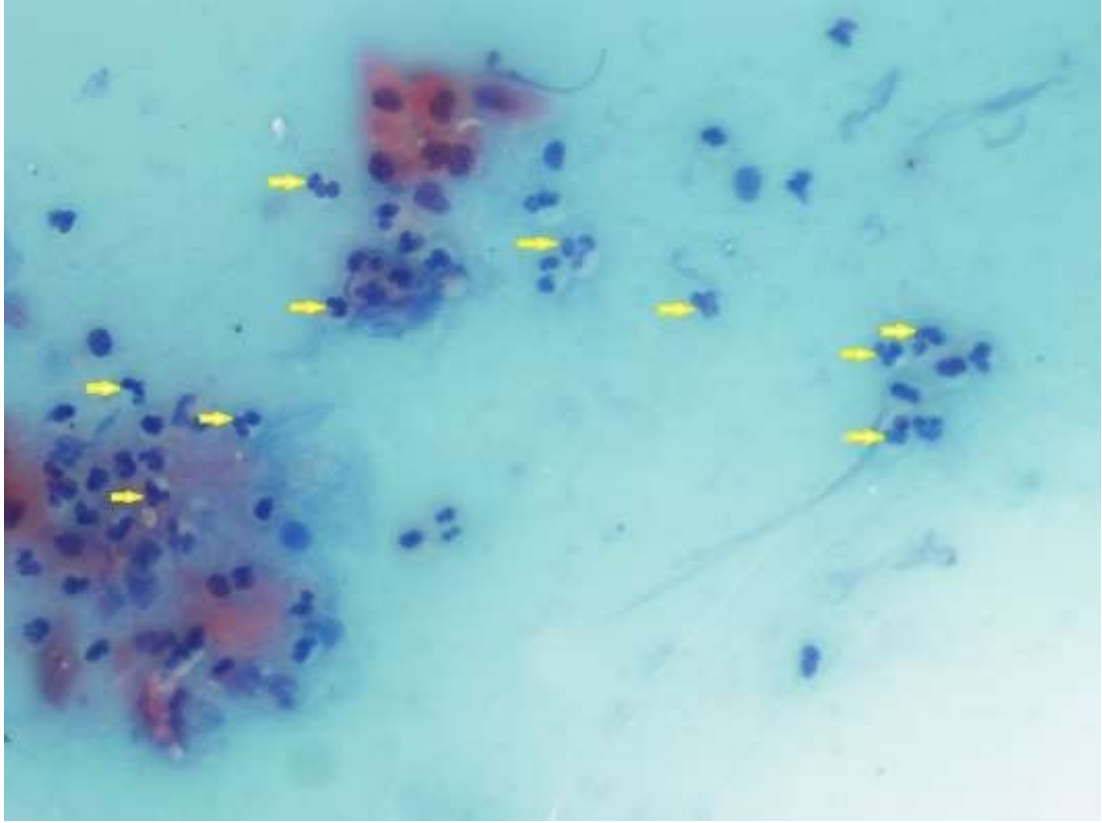


Şekil 3.6. Giemza boyamda Subklinik endometritis olmayan başka bir preparat

3.7.1. Giemsa Boyama

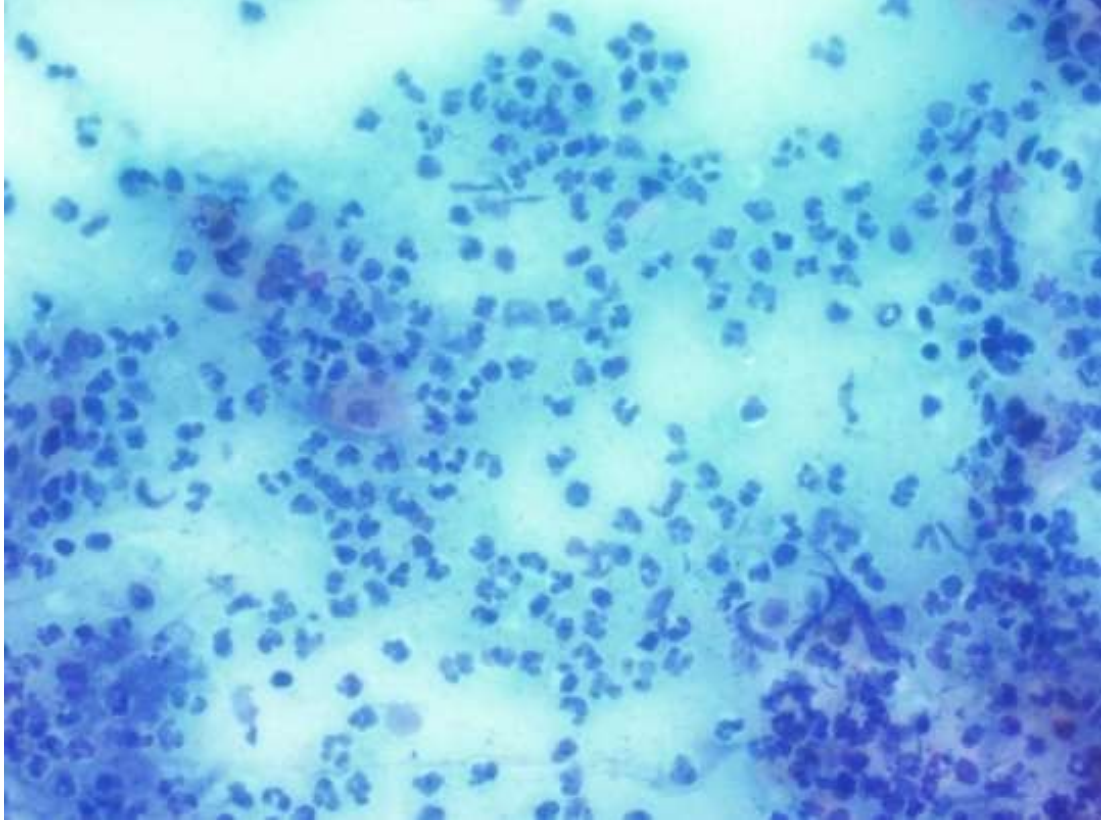
Genellikle hücre ve doku boyamasında kullanılmakta olan bu boyama metodu, sunulan çalışmada Polimorfonükleer nütrofillerin boyanmasında kullanılarak SKE teşhisi konulması amaçlanmıştır. Öncelikle her bir lam preparatı için 5 mL distile su ile 0,5 mL Giemsa solüsyonu homojenize edilerek hazırlandı. Uterustan alınan sürüntü, lama sitobrush yardımıyla sürülerek lam hazırlandı. Sürüntünün olduğu lam ise aşağıdaki sıra ile işlemlere tabi tutuldu(Bayram ve ark.,2019).

- 1.Sürüntü preparat hızlıca hazırlanıp havada kurutuldu(10-15 dk.).
- 2.Metil alkol ile fiksasyon yapıldı.
- 3.Kısık su ile yıkandı.
- 4.Giemsa solusyonunda bekletildi(30-45 dk.).
- 5.Kısık suda tekrar yıkandı.
- 6.Havada kurutuldu(10-15dk.).
- 7.İmmersiyon objektifi 100 lük büyütmede incelendi.



Şekil 3.7. Papanicolau boyamada SKE teşhisi, Sarı oklar: PMN örnekleri

Anlık yapılan Giemsa boyama sonrası her bir denekten alınan iki örneğe Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji/Patoloji Laboratuvarında bulunan tam otomatik slayt lam boyama cihazında (Tissue-Tek Prisma® Plus Automated Slide Stainer, Standard Configuration, 6170,H&E,PAP) Papanicolaou boyamaya yöntemi uygulandı. Bunun temel amacı PAP ile Giemsa boyama arasında sonuçlarda bir farklılık olup olmadığı anlamak ve verilerin doğruluğu teyit edildi. Postpartum 21-25. gün, Polimorfonükleer Nötrofillerin sayısında bakılarak %18 ile 40-44. gün %10 kontrolü yapılarak SKE olan ve olmayan grupların ayrımları yapıldı.



Şekil 3.8. Papanicolaou boyamada PMN hücreleri

3.7.2. Papanicolaou Boyama

Bu boyama yönteminde, hücre çekirdekleri hem daha renkli hem de hücreler daha detaylı ayrılabilirdikleri için hücre sayımları daha düzenli yapılmaktadır. Böylece Giemsa boyamada elde edilen sonuçların kontrol edilmesini ve çalışmanın daha istikrarlı olmasını imkân sağlanmıştır. Boyama aşamaları aşağıda belirtildiği gibi otomatik makinede sıralı şekilde yapıldı (Bayram ve ark., 2019).

1). Lamlar öncelikle 96°-80°-70°-50°'lik oranlarda etil alkolden sırasıyla geçirilip distile suya alındı.

2). Hematoksilen boyası ile çekirdekler 2 dakika boyunca boyandı.

3). Lamlar suya konularak yıkandı ve lamdaki fazla boya asit alkolde temizlendi.

4). % 4 lük amonyaklı suda renk karartılması yapıldı.

5). 50°-70°-80°-96°'lik derecelerdeki etil alkollerden geçirildikten sonra Orange G boyasında 2 dakika tutuldu.

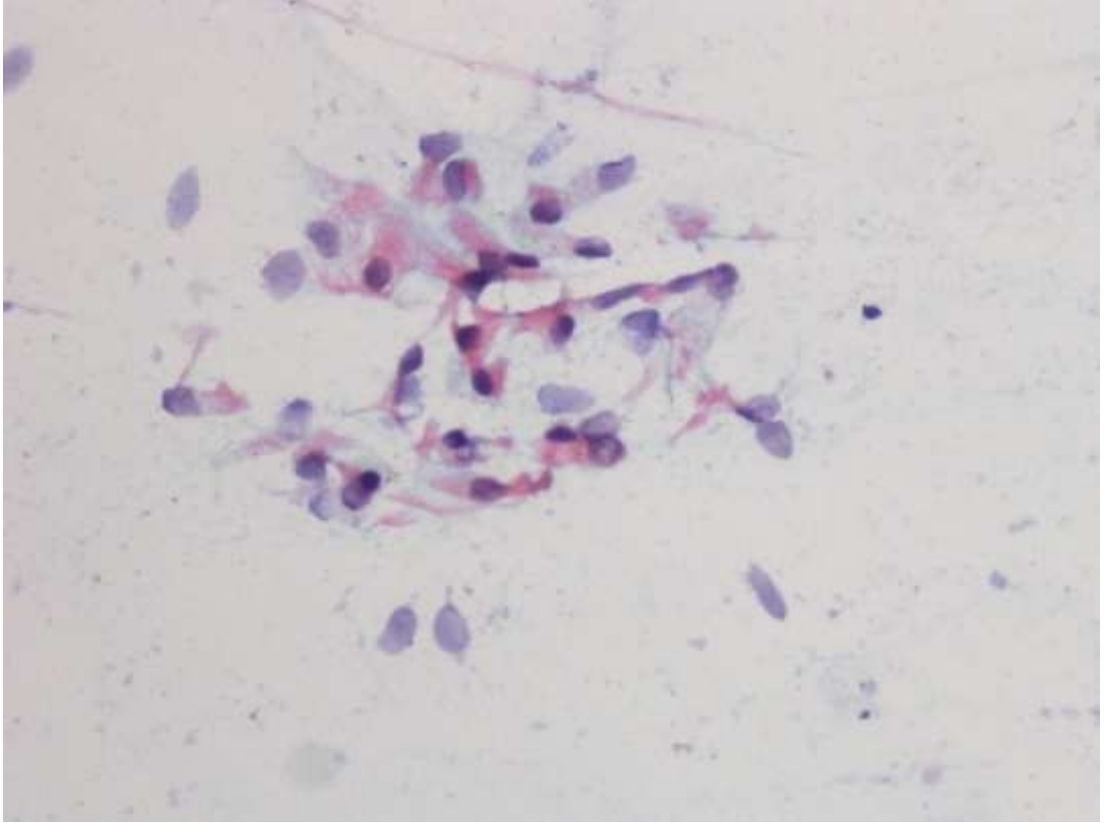
6).İki ayrı 96 °'lik etil alkollerden geçirildi.

7).5 dakika boyunca EA-65 boya solüsyonunda tutuldu.

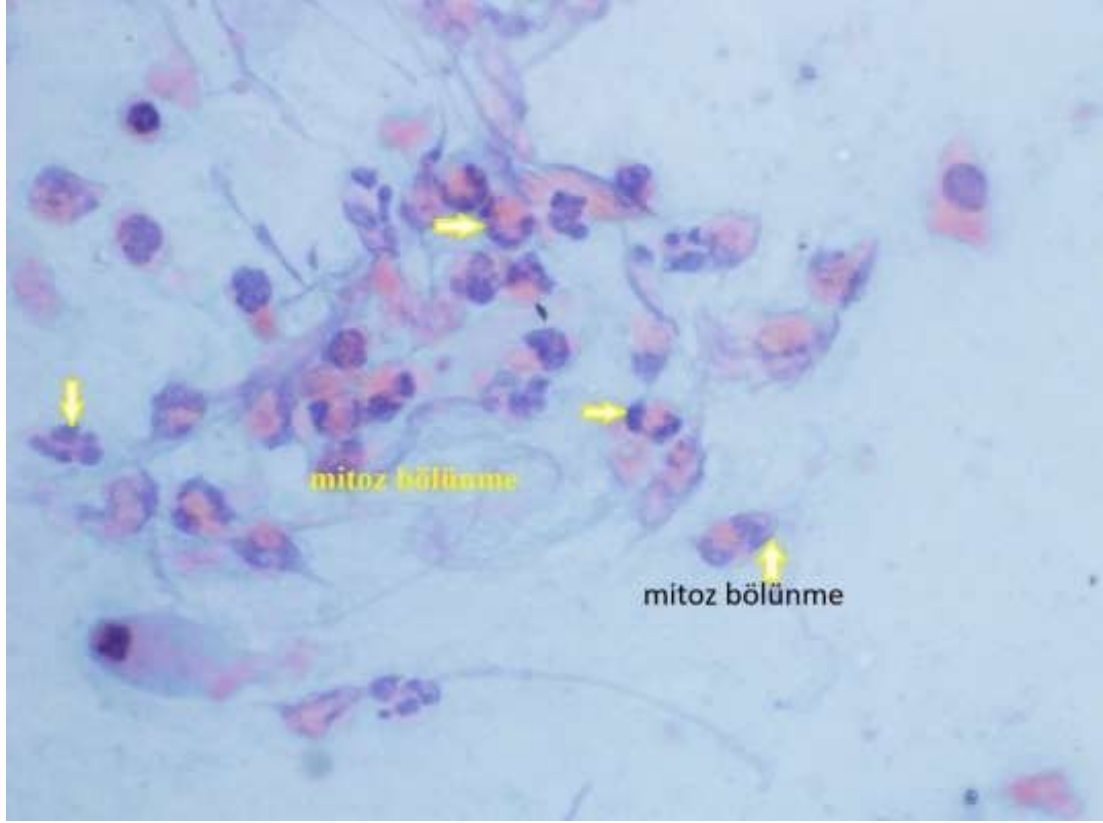
8).Dört ayrı 96 °'lik etil alkollerden geçirildi.

9).İki ayrı aseton sıvısında yıkandı.

10).Tekrar iki farklı ksilolden geçirildikten sonra preparatlar kapatma solüsyonu ile kapatıldı.



Şekil 3.9. Papanicolau boyamada Subklinik Endometritis olmayan bir preperat



Şekil 3.10. Nötrofiller ve nötrofile karıştırılan hücreler

Bütün bu aşamalardan geçirildikten sonra kuruyan lamalar ışık mikroskopunda 40 ve 100'lük derecelerde bakılarak PMN hücre yüzdelik yoğunluğu sayımı yapıldı. PAP boyası ile boyanmış preparatlarda grupların ayırt edilmesi amacıyla aşağıda belirtilen formüle uygun olarak 10 ayrı alanda sayılan Polimorfonükleer nötrofillerin sayıları milimetrik hesaplanarak toplandı ve yüzdeleri alındı. Formül $10 \text{ saha} \times \text{toplam hücre sayısı} / 100$ olarak hesaplamalarda kullanıldı.

Bütün bu aşamalardan geçirildikten sonra kuruyan lamalar ışık mikroskopunda 40 ve 100'lük derecelerde bakılarak PMN hücre yüzdelik yoğunluğu sayımı yapıldı. PAP boyası ile boyanmış preparatlarda grupların ayırt edilmesi amacıyla aşağıda belirtilen formüle uygun olarak 10 ayrı alanda sayılan Polimorfonükleer nötrofillerin sayıları milimetrik hesaplanarak toplandı ve yüzdeleri alındı. Formül $10 \text{ saha} \times \text{toplam hücre sayısı} / 100$ olarak hesaplamalarda kullanıldı.



Şekil 3.11. Tam otomatik slayt ve lam boyama makinesinde Papanicolau boyama

3.8. İstatistik

Çalışmada bakılan parametreler ile serviks ve folikül çapı bağımlı değişken olarak kabul edilecektir. İneklerin 21-25. günler, 40-44. günlere ait sitoloji ile sayılan hücre sayıları bağımsız değişken olarak kabul edildi. Gruplar arası istatistiki olarak farkın anlamlılığı için $P < 0,05$ değeri eşik olarak kabul edildi. İstatistiksel ölçümler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statisticus paket programında (IBM SPSS Statistics 24.0) gerçekleştirildi. Polimorfonükleer nötrofiller hücre sayılarının hem aynı grupta birinci ve ikinci örnek alınan zamanlardaki hem de gruplar arasındaki değerinin farklılığın ölçümü, One Way-ANOVA analizi (Post-hoc

Duncan testi) yapılarak gerçekleştirildi. Aynı şekilde Korpus lüteum varlığı ve progesteron hormonu arasındaki farklılık da aynı analiz yöntemi ile ölçüldü. Ayrıca grupların PMN hücre sayısı, serviks çapı, korpus lüteum varlığı ve progesteron hormonu seviyesinin zamana bağlı değişimi, eşleştirilmiş örneklem t-testi (Paired-Sample T-Test) ile ölçülmüştür. Postpartum40-44. günlerde elde edilen folikül çapı, bundan sonraki süreçte ilk suni tohumlama günü, ilk suni tohumlama sonucu gebe kalma oranları ve gebe kalınan suni tohumlama sayılarının gruplar arasındaki karşılaştırılması One-Way ANOVA Analizi (Post-hoc Duncan) ile değerlendirilmiştir. One-Way ANOVA Analizi ve Gruplar arası farklılıkları belirlemek için Tukey testi ile 20-25. günlerde PMN hücreleri, kornu çapı, korpus lüteum varlığı, progesteron hormonu seviyelerinin ölçümü gerçekleştirilmiştir. PMN hücre oranı ve fertilite parametreleri arasındaki korelasyon Pearson Korelasyon analizi ile gerçekleştirildi(Rahman ve Muktedir, M.G.,2021).

4. BULGULAR

4.1. Polimorfonükleer nötrofiller (PMN) Yüzdeleri

4.1.1. Giemsa Boyama

Sunulan doktora tez çalışmasında postpartum 21-25. ve 40-44. günlerde tüm gruplardan intrauterin sitobraş ile alınan sürüntü sonrası Giemsa boyama ile yüzde olarak ölçülen PMN değerleri tabloda sunulmaktadır.

Çizelge 4.1. Postpartum 21-25. ve 40-44. günlerdeki Giemsa boyama ile ölçülen PMN değerleri (%)

GRUP	Giemsa Boyama	ile Ölçülen PMN (%)
	21-25. gün	40-44. gün
Grup 1 (SKEAS)	22,75±4,94 ^a	8,20±4,02 ^{b,c}
Grup 2 (SKEP)	22,10±5,60 ^a	9,20±4,43 ^b
Grup 3 (SEK)	21,65±4,84 ^a	15,10±6,20 ^a
Grup 4 (NAS)	8,25±3,63 ^b	6,05±2,42 ^c
Grup 5 (NAP)	9,25±2,88 ^b	7,45±2,37 ^{b,c}
Grup 6 (NAK)	9,40±3,93 ^b	6,90±2,40 ^{b,c}

PMN: Polimorfonükleer nötrofiller, Grup 1: Subklinik Endometritis Arı Sütü, Grup 2: Subklinik Endometritis Plasebo, Grup 3: Subklinik Endometritis Kontrol, Grup 4: Normal Arı Sütü, Grup 5: Normal Plasebo, Grup 6: Normal Kontrol. Aynı sütun ve satırlarda farklı harflerde istatistiki olarak fark anlamlıdır (P<0,05).

Tablodaki verilere bakıldığında postpartum 21-25. günlerde ölçülen en yüksek PMN yüzdesi (22,75±4,94) arı sütü uygulanan subklinik endometritisli grupta olduğu görülmektedir. Plasebo uygulanan ve kontrol grubu olan subklinik endometritisli gruplarda ise bu yüksek değere çok yakın PMN yüzdeleri ölçülmüştür (sırası ile 22,10±5,60 ve 21,65±4,84). Subklinik endometritis gruplarının kendi aralarında PMN yüzde açısından istatistiki olarak fark ölçülemez iken subklinik endometritis olmayan alt grupların her biriyle (Grup NAS, Grup NAP ve Grup NAK) önemli bir istatistiki fark ölçülmektedir (P<0,05). Postpartum 21-25. günde ölçülen en düşük PMN yüzdesi de subklinik endometritis olmayan ama arı sütü uygulanan Grup NAS'da ölçülmüştür (8,25±3,63). Postpartum 40-44. günlerde gruplarda ölçülen PMN yüzdesine bakıldığında 21-25. günlerdekine benzer, yüksek kaydedilen değerlerin subklinik endometritisli gruplarda olduğu görülmektedir. Bunlardan Grup

SEK (15,10±6,20), PMN yüzdesi ile en yüksek ölçülen değerdir. Postpartum 20-24. günlerdeki ölçümlere benzer subklinik endometritisli olmayan gruplarda düşük ölçülen PMN yüzdelerinden en düşük Grup NAS'da (6,05±2,42) kaydedilmektedir. Bu gün aralığında da benzer şekilde tüm subklinik endometritisli gruplar ile subklinik endometritisli olmayan gruplar arasında PMN yüzdeleri istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0,05$). Sunulan tez çalışmasının bulgularında Giemsa boyama yöntemi ile ölçülen PMN yüzdeleri değerlerin günlere göre gruplar arasındaki farkına bakıldığında hem subklinik endometritisli alt gruplarda hem de subklinik endometritisli olmayan alt gruplarda 21-25. gün ölçülen yüzdelerine göre 40-44. günde çok önemli bir şekilde düştüğü görülmektedir. Bir grup hariç diğerlerinde; günlere göre PMN yüzdeleri farkın istatistiki açıdan anlamlı olduğu görülmektedir ($P<0,05$). Ancak subklinik endometritisli gruplardan Grup SEK'de 21-25. gün PMN ile 40-44. gün PMN arasında istatistiki açıdan fark anlamlı bulunmamıştır.

4.1.2. Papanicolaou Boyama

Çalışmada postpartum 21-25. ve 40-44. günlerde tüm gruplardan intrauterin sitobraş ile alınan sürüntü sonrası Papanicolaou boyama yöntemi ile yüzde olarak ölçülen PMN değerleri sunulmaktadır.

Çizelge 4.2. Postpartum 21-25. ve 40-44. günlerdeki Papanicolaou boyama ile ölçülen PMN değerleri (%)

GRUP	1.Evre PAP boya	2.Evre PAP boya
	21-25. gün	40-44. gün
Grup 1 (SKEAS)	22,40±5,80 ^a	8,20±3,99 ^{b,c}
Grup 2 (SKEP)	22,45±6,52 ^a	9,50±4,64 ^b
Grup 3 (SEK)	22,25±5,22 ^a	15,65±6,43 ^a
Grup 4 (NAS)	8,65±3,66 ^b	6,20±2,17 ^c
Grup 5 (NAP)	9,50±3,17 ^b	7,65±2,21 ^{b,c}
Grup 6 (NAK)	9,65±3,87 ^b	7,15±2,23 ^{b,c}

PMN: Polimorfonükleer nötrofiller, Grup 1: Subklinik Endometritis Arı Sütü, Grup 2: Subklinik Endometritis Plasebo, Grup 3: Subklinik Endometritis Kontrol, Grup 4: Normal Arı Sütü, Grup 5: Normal Plasebo, Grup 6: Normal Kontrol. Aynı sütun ve satırlarda farklı harflerde istatistiki olarak fark anlamlıdır (P<0,05).

Papanicolaou boyama yöntemi sonucu ölçülen PMN yüzdelere bakıldığında, tamamıyla Giemsa boyama sonrası değerler arasında bir paralellik hatta benzerlik dikkat çekmektedir. Bu boyama yöntemi sonrası ölçümlerde 21-25. günlerde ölçülen en yüksek PMN yüzdesi (22,45±6,52) plasebo uygulanan subklinik endometritisli grupta olduğu görülmektedir. Arı sütü uygulanan (22,40±5,80) ve kontrol grubu (22,25±5,22) olan subklinik endometritisli gruplarda ise bu yüksek değere çok yakın PMN yüzdeleri ölçülmüştür. Subklinik endometritis gruplarının kendi aralarında PMN yüzdesi açısından istatistiki olarak fark ölçülemez iken; Giemsa boyamadaki sonuçlara benzer bir şekilde subklinik endometritis olmayan alt grupların her biriyle (Grup NAS, Grup NAP ve Grup NAK) istatistiki olarak farkın anlamlı olduğu görülmektedir (P<0,05). Postpartum 21-25. günde ölçülen en düşük PMN yüzdesi de subklinik endometritis olmayan alt gruplardan Grup NAS'da ölçülmüştür (8,65±3,66). Postpartum 40-44. günlerde gruplarda ölçülen Papanicolaou boyama sonrası PMN yüzdesine bakıldığında yine benzer şekilde yüksek kaydedilen değerlerin subklinik endometritisli gruplarda olduğu görülmektedir. Bu boyama yönteminde de Giemsa boyama yöntemindeki sonuçlar gibi 40-44. günde Grup SEK, (15,65±6,43) PMN yüzdesi ile en yüksek ölçülen değer olarak kaydedilmiştir. Bu gün aralığında PMN yüzdelерinden düşük ölçülen

subklinik endometritisli olmayan gruplarda en düşük Grup NAS'da ($6,20 \pm 2,17$) ölçülmüştür. Papanicolaou boyama yapılan 40-44. gün aralığında tüm subklinik endometritisli gruplar kendi içinde PMN yüzdesi bakımından farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($P < 0,05$). Subklinik endometritis olmayan alt gruplardan arı sütü uygulanan Grup NAS'ın kendi grubundaki diğer plasebo ve kontrol gruplarına göre PMN yüzdesinin anlamlı olarak daha düşük ölçülmesi dikkat çekmektedir ($P < 0,05$). Hipotezi destekleyen temel bulgu, subklinik endometritisli gruplardan 40-44. günde ölçülen en düşük PMN yüzdesinin ($8,20 \pm 3,99$) arı sütü uygulanan grupta olmasıdır. Bu değer plasebo uygulanan ($9,50 \pm 4,64$) ve kontrol gruplarındaki ($15,65 \pm 6,43$) 40-44. günlerde ikinci kez sayılan PMN yüzdesine göre istatistiki olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu görülmektedir ($P < 0,05$). Her grubun 21-25. ve 40-44. günlerdeki PMN yüzde değerlerinin anlamlı olan istatistiki farklılıklara bakıldığında neredeyse tüm grupların 40-44. gün ikinci PMN yüzde ölçümleri anlamlı olarak düştüğü görülmektedir ($P < 0,05$). Bu boyama yönteminde de Giemsa boyamadakine benzer şekilde sadece subklinik endometritisli görülmüş ancak hiçbir şey uygulanmayan kontrol grubunda 21-25. güne göre 40-44. gün PMN yüzdelerindeki düşüşünde herhangi bir istatistiki anlam görülmemiştir.

4.2. Korpus Lüteum Varlığı

Sunulan tez çalışmasında ovaryum aktivitesi açısından fikir vermesi amacıyla 21-25. ve 40-44. gün aralıklarında örnek alınırken transrektal ultrasonografi ile tespit edilen korpus lüteum varlığının her grup için farklı zamanlardaki değerleri verilmiştir. Çalışmada 21-25. günlerde tespit edilen en yüksek lüteal yapı varlığı (%60) normal arı sütü grubunda olduğu görülmektedir. Subklinik endometritisli plasebo uygulanan grup ise korpus lüteum varlığı bakımından (%20) en düşük oranda görülmektedir. Ancak korpus lüteum varlığı bakımından en düşük ve en yüksek ölçülen iki grubun birbirleri dışında gruplarda 20-25. günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışma sonrasında 40-44. günlerde korpus lüteum varlığının hemen tüm gruplarda arttığı (şekil 4.4) ve en yüksek lüteal yapı varlığının (%65) subklinik kontrol grubunda olduğu görülmektedir. Subklinik endometritisli olmayan gruplarda ise en yüksek korpus lüteum varlığı Grup 6 (%45) da izlendi. Korpus lüteum varlığı bakımından 20-25. günler ile 40-44. günlerde her iki grupta artışlar gözlemlendiği halde istatistiksel olarak sadece Grup 2 ve 3 arasında farkın anlamlı olduğu görüldü.

Çizelge 4.3. Postpartum 21-25. ve 40-44. günlerde gruplardaki Korpus lüteum varlığı (%)

GRUP	CL	
	20-25. gün	40-44. gün
Grup 1 (SKEAS)	30a, b	35a,b
Grup 2 (SKEP)	20 ^b	30 ^b
Grup 3 (SEK)	35a, b	65 ^a
Grup 4 (NAS)	60 ^a	35a,b
Grup 5 (NAP)	30a, b	40a, b
Grup 6 (NAK)	30a, b	45a,b

Grup 1: Subklinik Endometritis Arı Sütü, Grup 2: Subklinik Endometritis Plasebo, Grup 3: Subklinik endometritis Kontrol, Grup 4: Normal Arı Sütü, Grup 5: Normal Plasebo, Grup 6: Normal Kontrol. Aynı sütun ve satırlarda farklı harflerde istatistiki olarak fark anlamlıdır (P<0,05).

4.3. Postpartum 21-25. ve 40-44. günlerde gruplardaki Serviks uteri çapları

Çizelge 4.4. Postpartum 21-25. ve 40-44. günlerde gruplardaki Serviks uteri çapları

GRUP	Serviks Uteri Çapı (mm)	
	21-25. gün	40-44. gün
Grup 1 (SKEAS)	2,02±0,30 ^a	1,70±0,29 ^{a,b}
Grup 2 (SKEP)	2,08±0,32 ^a	1,71±0,26 ^a
Grup 3 (SEK)	2,09±0,18 ^a	1,77±0,14 ^a
Grup 4 (NAS)	1,82±0,27 ^b	1,52±0,31 ^b
Grup 5 (NAP)	1,95±0,32 ^{a,b}	1,62±0,32 ^{a,b}
Grup 6 (NAK)	1,93±0,24 ^{a,b}	1,68±0,22 ^{a,b}

Grup 1: Subklinik Endometritis Arı Sütü, Grup 2: Subklinik Endometritis Plasebo, Grup 3: Subklinik endometritis Kontrol, Grup 4: Normal Arı Sütü, Grup 5: Normal Plasebo, Grup 6: Normal Kontrol. Aynı sütun ve satırlarda farklı harflerde istatistiki olarak fark anlamlıdır (P<0,05).

Sunulan tez çalışmasında involusyon süreci hakkında fikir vermesi açısından 21-25. ve 40-44. gün aralıklarında, örnek alınırken, ultrasonografi cihazı ile ölçülen postpartum serviks uteri çaplarının (cm), her grup için bu iki farklı zamanlardaki değerleri verilmektedir (Islam ve ark., 2019). Çalışmada, 21-25. günlerde ölçülen en yüksek serviks çapının (2,09±0,18) subklinik endometritisli kontrol grubunda olduğu görülmektedir. Arı sütü (2,02±0,30) ve plasebo uygulanan (2,08±0,32) subklinik endometritisli gruplarda ise bu değere çok yakın çap değerleri ölçülmüştür. İstatistiki olarak da bu üç grupta serviks çapı yönünden fark gözlenmemiştir. Bunun tam tersi bu grupların subklinik endometritis olmayan alt grupların her biriyle de (Grup NAS, Grup NAP ve Grup NAK) istatistiki olarak farkın anlamlı olduğu görülmemektedir (P<0,05). Postpartum 21-25 günde ölçülen en düşük çap değeri de subklinik endometritis olmayan alt gruplardan Grup NAS'da ölçülmüştür (1,82±0,27). Postpartum 40-44. günlerde serviks uteri çapı her grupta 20-25. ve 40-44. günlerde subklinik endometritis ile endometritis olmayan gruplarda serviks uteri çapı yönünden sadece arı sütü uygulanan subklinik endometritisli grupta istatistiksel olarak fark anlamlı ölçülmüştür (P<0,05).

4.4. Progesteron Değerleri

Sunulan tez çalışmasında lüteal gelişim ve korpus luteum varlığı hakkında

fikir vermesi açısından 21-25. ve 40-44. gün aralıklarında alınan kan örneklerinden ölçülen progesteron değerinin (ng/mL) her grup için bu iki farklı zamanlardaki değerleri tablo 4.5 de verilmektedir. Çalışma gruplarında 21-25. günlerde ölçülen progesteron değerleri ($0,66 \pm 1,11$) ile ($1,27 \pm 1,84$) birim olup gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemektedir. Progesteron değeri 40-44. günlerde en yüksek değere subklinik endometritis kontrol ($1,70 \pm 4,54$) grubunda, en düşük değere ise subklinik endometritisli plasebo grubunda ($0,81 \pm 0,68$) birim ve subklinik endometritis olmayan plasebo grubunda ($0,82 \pm 0,68$) rastlanmaktadır. Çalışmada 40-44. günlerde en yüksek progesteron değerinin ölçüldüğü grup ile en düşük ölçülen gruplar arasında istatistiksel olarak fark anlamlı görülmemiştir ($P < 0,05$).

Çizelge 4.5. Postpartum 21-25. günler ile 40-44. günler de Progesteron değerleri

Grup	Progesteron (ng/mL)	
	21-25. gün	40-44. gün
Grup 1 (SKEAS)	$0,89 \pm 1,04$	$1,11 \pm 1,21^{a,b}$
Grup 2 (SKEP)	$0,66 \pm 1,11$	$0,81 \pm 0,68^b$
Grup 3 (SEK)	$1,27 \pm 1,84$	$1,70 \pm 4,54^a$
Grup 4 (NAS)	$1,25 \pm 1,11$	$0,93 \pm 1,23^{a,b}$
Grup 5 (NAP)	$0,67 \pm 0,56$	$0,82 \pm 0,68^b$
Grup 6 (NAK)	$0,81 \pm 1,26$	$1,30 \pm 1,24^{a,b}$

Grup 1: Subklinik Endometritis Arı Sütü, Grup 2: Subklinik Endometritis Plasebo, Grup 3: Subklinik endometritis Kontrol, Grup 4: Normal Arı Sütü, Grup 5: Normal Plasebo, Grup 6: Normal Kontrol. Aynı sütun ve satırlarda farklı harflerde istatistiki olarak fark anlamlıdır ($P < 0,05$).

4.5. İlk Suni Tohumlama Günü

Çizelge 4.6. Gruplar arası postpartum ilk suni tohumlama günü

Grup	Postpartum İlk Suni Tohumlama Günü
Grup 1 (SKEAS)	65,50±2,73
Grup 2 (SKEP)	70,55±2,72
Grup 3 (SEK)	71,75±2,53
Grup 4 (NAS)	63,10±2,68
Grup 5 (NAP)	69,70±3,57
Grup 6 (NAK)	65,75±3,19

Grup 1: Subklinik Endometritis Arı Sütü, Grup 2: Subklinik Endometritis Plasebo, Grup 3: Subklinik endometritis Kontrol, Grup 4: Normal Arı Sütü, Grup 5: Normal Plasebo, Grup 6: Normal Kontrol. Aynı sütun ve satırlarda farklı harflerde istatistiki olarak fark anlamlıdır (P<0,05).

4.5.1. İlk Tohumlama Anı Folikül Çapı

Çalışmamızda tüm gruplarda postpartum İlk tohumlama anındaki ortalama folikül çapları verilmiştir. En yüksek folikül çapının (1,73±0,17) ile plasebo uygulanan subklinik endometritisli grupta, en düşüğün ise yine subklinik endometritisli grubun (1,10±0,14) ile kontrol alt grubunda olduğu ve ilk tohumlama anı folikül çapı yönünden sadece bu iki grupta istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunduğu görülmektedir.

Çizelge 4.7. İlk tohumlama anındaki folikül çapı

Grup	İlk Tohumlama Anındaki Folikül çapı(mm)
Grup 1 (SKEAS)	1,51±0,15 ^{a,b}
Grup 2 (SKEP)	1,73±0,17 ^a
Grup 3 (SEK)	1,10±0,14 ^b
Grup 4 (NAS)	1,56±0,14 ^{a,b}
Grup 5 (NAP)	1,49±0,16 ^{a,b}
Grup 6 (NAK)	1,27±0,15 ^{a,b}

Grup 1: Subklinik Endometritis Arı Sütü, Grup 2: Subklinik Endometritis Plasebo, Grup 3: Subklinik endometritis Kontrol, Grup 4: Normal Arı Sütü, Grup 5: Normal Plasebo, Grup 6: Normal Kontrol. Aynı sütun ve satırlarda farklı harflerde istatistiki olarak fark anlamlıdır (P<0,05).

4.5.2. İlk Suni Tohumlama Gebelik Oranı

Çalışmada tüm gruplarda postpartum ilk tohumlama sonrası elde edilen gebelik oranları tabloda verilmiştir.

Çizelge 4.8. İlk suni tohumlamada gebe kalma oranı (%)

Grup	İlk Suni Tohumlamada Gebelik Oranı
Grup 1 (SKEAS)	45±0,21 ^{a,b}
Grup 2 (SKEP)	30±0,08 ^{a,b}
Grup 3 (SEK)	20±0,01 ^b
Grup 4 (NAS)	40±0,16 ^{a,b}
Grup 5 (NAP)	55±0,31 ^a
Grup 6 (NAK)	45±0,21 ^{a,b}

Grup 1: Subklinik Endometritis Arı Sütü, Grup 2: Subklinik Endometritis Plasebo, Grup 3: Subklinik endometritis Kontrol, Grup 4: Normal Arı Sütü, Grup 5: Normal Plasebo, Grup 6: Normal Kontrol. Aynı sütun ve satırlarda farklı harflerde istatistiki olarak fark anlamlıdır (P<0,05).

Fertilite açısından önem arz eden bu parametre yönünden bulgular incelendiğinde en yüksek oran subklinik endometritis olmayan ve plasebo uygulanan grupta görülmüştür ($55\pm0,31$). Bu oran, subklinik endometritisli ve hiçbir uygulama yapılmayan grupta ($\% 20\pm0,01$)'e düşmüştür ve bu iki grup arasındaki ilk tohumlamada gebe kalma oranları arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı ölçülmüştür ($P<0,05$). Subklinik endometritisli gruplarda en yüksek gebelik oranı ($\% 45\pm0,21$) ile arı sütü uygulanan grupta bulunmuştur. Bu oran tezimizin hipotezini destekleyen bir bulgu olması açısından önem arz etmektedir. Çünkü bu grupta elde edilen gebelik yüzdesi, subklinik endometritisli olmayan gruplardan arı sütü uygulanan ($\% 40\pm0,16$), plasebo uygulanan ($\% 55\pm0,31$) ve kontrol grubu ($\%45\pm0,21$) gebelik oranları ile istatistiksel açıdan fark olmadığı dikkat çekmektedir.

4.5.3. Gebe Kalınan Suni Tohumlama Sayısı

Sunulan doktora tez çalışmasında tüm gruplarda postpartum kaçınıcı suni tohumlama uygulaması sonrası gebe kaldığı tabloda verilmiştir. Gebelik başına düşen tohumlama sayısına bakıldığında en yüksek değer beklendiği gibi ($3,5\pm0,35$) tohumlama ile subklinik endometritisli ve hiçbir şey uygulanmamış kontrol grubunda hesaplanmıştır. Bu sayı ile subklinik endometritisli olmayan tüm alt gruplardaki tohumlama sayısı arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı ölçülmüştür ($P<0,05$). Ancak subklinik endometritis olsa bile arı sütü uygulanan ya da plasebo uygulanan gruplarda gebelik başına düşen tohumlama sayısı yönünden subklinik endometritis olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu da tezin hipotezini güçlendiren bir bulgu olarak dikkat çekmektedir.

Çizelge 4.9. Gebe kalınan suni tohumlama sayısı

Gebe Kalınan Suni Tohumlama Sayıları	Grup
Grup 1 (SKEAS)	2,55±0,34 ^{a,b}
Grup 2 (SKEP)	2,85±0,32 ^{a,b}
Grup 3 (SEK)	3,5±0,35 ^a
Grup 4 (NAS)	2,4±0,27 ^b
Grup 5 (NAP)	2,35±0,33 ^b
Grup 6 (NAK)	2,45±0,35 ^b

Grup1: Subklinik Endometritis Arı Sütü, Grup 2: Subklinik Endometritis Plasebo, Grup 3: Subklinik endometritis Kontrol, Grup 4: Normal Arı Sütü, Grup 5: Normal Plasebo, Grup 6: Normal Kontrol. Aynı sütun ve satırlarda farklı harflerde istatistiki olarak fark anlamlıdır (P<0,05).

4.6. Uygulama Günlerinin Zamanına göre (21-25. ve 40-44. Günler) Bazı Parametrelerin Gruplar Arası Korelasyonu

Sunulan tez çalışmasında, gruplar arasında Polimorfonükleer nötrofiller yüzdelерinin (Giemsa Boyama ile) 21-25. gün ve 40-44. güne göre korelasyonu verilmiştir. Gruplar arasında Papanicolaou boyama ile Polimorfonükleer nötrofiller yüzdelерinin 21-25. gün ve 40-44. güne göre korelasyonu sunulmuştur. Çalışmadaki gruplar arasında serviks uteri çaplarının (mm) 21-25. gün ve 40-44. güne göre korelasyonu verilmiştir. Sunulan tez çalışmasında gruplar arasında korpus lüteum varlığının 21-25. Gün ve 40-44. güne göre korelasyonu verilmiştir. Gruplar arasında progesteron değeri (ng/mL) 21-25. gün ve 40-44. güne göre korelasyonu verilmiştir.

Çizelge 4.10. PMN yüzdelerinin gruplar arası farklı zamanlardaki korelasyonu

<i>Değişken</i>	<i>Grup</i>	<i>Karşılaştırılan Gruplar</i>	<i>20-25.gün P değeri</i>	<i>40-44.gün P değeri</i>
PMN	Grup 1	Grup 2	0,997	0,965
		Grup 3	0,969	0,000*
		Grup 4	0,000*	0,508
		Grup 5	0,000*	0,990
		Grup 6	0,000*	0,899
	Grup 2	Grup 3	1,000	0,000*
		Grup 4	0,000*	0,118
		Grup 5	0,000*	0,716
		Grup 6	0,000*	0,430
	Grup 3	Grup 4	0,000*	0,000*
		Grup 5	0,000*	0,000*
		Grup 6	0,000*	0,000*
	Grup 4	Grup 5	0,979	0,866
		Grup 6	0,962	0,983
	Grup 5	Grup 6	1,000	0,998

Çizelge 4.11. Papanicolau boyama ile saptanan PMN yüzdelерinin gruplar arası farklı zamanlardaki korelasyonu

<i>Değişken</i>	Grup	Karşılaştırıl n Gruplar	20-25.gün P değeri	40-44.gün P değeri
<i>Papanicolau Boyama ile PMN Yüzdesi</i>	Grup 1	Grup 2	1,000	0,903
		Grup 3	1,000	0,000*
		Grup 4	0,000*	0,095
		Grup 5	0,000*	0,675
		Grup 6	0,000*	0,417
	Grup 2	Grup 3	1,000	0,000*
		Grup 4	0,000*	0,095
		Grup 5	0,000*	0,675
		Grup 6	0,000*	0,417
	Grup 3	Grup 4	0,000*	0,000*
		Grup 5	0,000*	0,000*
		Grup 6	0,000*	0,000*
	Grup 4	Grup 5	0,994	0,853
		Grup 6	0,987	0,973
	Grup 5	Grup 6	1,000	0,999

Çizelge 4.12. Serviks uteri çaplarının gruplar arası farklı zamanlardaki korelasyonu

<i>Değişken</i>	Grup	Karşılaştırılma n Gruplar	20-25.gün P değeri	40-44.gün P değeri
<i>Serviks Uteri Çapı (mm)</i>	Grup 1	Grup 2	0,976	1,000
		Grup 3	0,956	0,979
		Grup 4	0,232	0,295
		Grup 5	0,976	0,929
		Grup 6	0,907	1,000
	Grup 2	Grup 3	1,000	0,979
		Grup 4	0,041*	0,237
		Grup 5	0,673	0,888
		Grup 6	0,487	1,000
	Grup 3	Grup 4	0,030*	0,045*
		Grup 5	0,600	0,470
		Grup 6	0,415	0,910
	Grup 4	Grup 5	0,673	0,864
		Grup 6	0,836	0,970
	Grup 5	Grup 6	1,000	0,970

Çizelge 4.13. Korpus lüteum varlığının gruplar arası farklı zamanlardaki korelasyonu

Değişken	Grup	Karşılaştırılma n Gruplar	20-25.gün P değeri	40-44.gün P değeri
CL Varlığı	Grup 1	Grup 2	0,985	1,000
		Grup 3	0,999	0,391
		Grup 4	0,338	1,000
		Grup 5	1,000	1,000
		Grup 6	1,000	0,987
	Grup 2	Grup 3	0,914	0,224
		Grup 4	0,085	1,000
		Grup 5	0,985	0,987
		Grup 6	0,985	0,928
	Grup 3	Grup 4	0,546	0,391
		Grup 5	0,999	0,596
		Grup 6	0,999	0,792
	Grup 4	Grup 5	0,338	1,000
		Grup 6	0,338	0,987
	Grup 5	Grup 6	1,000	1,000

Çizelge 4.14. Progesteron değerinin gruplar arası farklı zamanlardaki korelasyonu

<i>Değişken</i>	<i>Grup</i>	<i>Karşılaştırılma n Gruplar</i>	<i>20-25.gün P değeri</i>	<i>40-44.gün P değeri</i>
		Grup 2	0,991	0,964
	Grup 1	Grup 3	0,922	0,569
		Grup 4	0,937	0,996
		Grup 5	0,992	0,968
<i>Progesteron</i>		Grup 6	1,000	0,994
<i>(ng/ml)</i>		Grup 3	0,610	0,144
	Grup 2	Grup 4	0,643	1,000
		Grup 5	1,000	1,000
		Grup 6	0,999	0,751
	Grup 3	Grup 4	1,000	0,273
		Grup 5	0,617	0,150
		Grup 6	0,834	0,879
	Grup 4	Grup 5	0,650	1,000
		Grup 6	0,857	0,903
	Grup 5	Grup 6	0,999	0,762

4.6.1. Bakılan Parametrelerin Birbiri ile İlişkisi

Tüm parametrelerin (Giemsa ve Papanicolau boyamada ölçülen Polimorfonükleer nötrofiller yüzdesi, serviks uteri çapı, korpus lüteum varlığı, progesteron değeri, folikül çapı, ilk suni tohumlama günü, ilk tohumlamada gebe kalma oranı ve gebelik başına düşen tohumlama sayısı) birbirleri ile olan korelasyonu tablo daverilmiştir. Sunulan tabloda Polimorfonükleer nötrofiller hücrelerin Giemsa ve Papanicolau boyama yöntemleri ile sayılması sonucunda kaydedilen değerlerin birbirleri ile çok güçlü istatistiksel anlamla ölçülen pozitif yönlü ($r = +0,983$) korelasyon dikkati çekmektedir. Tezimizde istatistiki olarak da en yüksek derecede anlamlı korelasyon bu iki boyama yöntemi ile ölçülen nötrofil hücrelerin yüzdeleri arasında ölçülmüştür. Serviks uteri çapının hem Giemsa

boyamada nötrofil sayısı ile ($r = +0,285$) hem de Papanicolau boyamada nötrofil sayıları ($r = +0,280$) ile birbirine çok yakın ölçülen istatistiki olarak pozitif yöndeki korelasyon paralel olarak diğer ölçümlerde de gözlenmiştir. Örneğin Giemsa ve Papanicolau boyamadaki nötrofil yüzdeleri sırasıyla korpus lüteum varlığı ($r = +0,193 / 0,198$), ilk suni tohumlama günü ($r = +0,328 / 0,326$), gebelik başına düşen suni tohumlama sayısı ($r = +0,526 / 0,523$) arasında anlamlı bir pozitif korelasyon ölçülmüştür. Bunların tersine nötrofil sayısı ile (Giemsa ve Papanicolau boyama) folikül çapı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon ölçülmüştür ($r = -0,192 / 0,209$). Giemsa ve Papanicolaou boyama yöntemi kullanarak sayılan nötrofil sayısı arttıkça serviks uterusun çapının arttığı, korpus lüteum varlığının arttığı, ilk suni tohumlama günü ve gebelik başına düşen tohumlama sayısının arttığı anlaşılmaktadır. Tam tersi ise folikül çapının azaldığı görülmektedir. Tezdeki verilerin korelasyon analizinde korpus lüteum varlığının arttıkça progesteron hormon seviyesi pozitif anlamlı bir ($r = +0,675$) korelasyon ölçülmüştür. Beklenildiği gibi folikül çapı ile hem progesteron düzeyi ($r = -0,614$) hem de paralelinde korpus lüteum varlığı ($r = -0,719$) arasında çok güçlü negatif anlamlı bir korelasyon ölçülmüştür.

Çizelge 4.15. Bakılan parametrelerin birbiri ile korelasyon analizi

	PP	SUÇ	CL	P4	FÇ	İST	İTG	GST
PG	0,983* *	0,285* *	0,193* *	0,170	-0,192 *	0,328* *	-0,478 **	0,526* *
	0,000	0,002	0,035	0,063	0,035	0,000	0,000	0,000
PP	1	0,280* *	0,198* *	0,171	-0,209 *	0,326* *	-0,468 **	0,523* *
		0,002	0,030	0,061	0,022	0,000	0,000	0,000
SUÇ		1	0,12	-0,17	0,010	-0,064	-0,109	0,012
			0,900	0,855	0,916	0,485	0,236	0,893
CL			1	0,675* *	-0,719 **	0,060	-0,055	0,134
				0,000	0,000	0,514	0,552	0,143
P				1	-0,614 **	0,045	-0,010	0,026
					0,000	0,626	0,912	0,775
FÇ					1	-0,168	0,082	-0,161
						0,067	0,371	0,079
İST						1	-0,230 *	0,274* *
							0,011	0,002
İTG							1	-0,816 **
								0,000

5. TARTIŞMA

İnfertilite yüzyılın temel sorunu olmakta ve bilimsel çalışmaların neredeyse tamamına yakının oluşturmaktadır. İnfertilite en çok ise süt sığırlarında şekillenmekte bu olgu ise bilimi ilaç veya ilaç benzeri maddelere itmektedir. Bunlardan en çok bilineni arı sütü olup infertilitedeki etkileri oldukça merak uyandırmaktadır. Arı sütü hem gıda hem ilaç niteliğini taşıyan eşsiz bir bileşiktir. Neredeyse bütün dokularda rejenerasyon özelliği sağlayan bu bileşim canlı metabolizmada antienflamatuar etkiden antineoplastik etkiye kadar oldukça geniş tedavi yelpazesine sahiptir. Ancak arı sütünün kullanım yolu, dozu ve etki süresi ile ilgili şu ana kadar yapılan çalışmalar hala yetersizliğini korumaktadır. Arı sütü birçok hayvanda ve bu canlıların birçok dokusunda meydana gelen hasarların tedavisinde kullanılabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Ratlarda uterus dokusunda siklofosfamid hasarı yapıldıktan sonra arı sütü ile tedavi edilen bir çalışmada (Bülbül ve ark., 2023) oluşan uterus hasarının azaldığını ve benzer şekilde Atılürk ve ark.(2018), ise ratlarda Propiltiourasil (PTU) ile oluşturulan uterus, tuba uterine ve ovaryum hasarını arı sütü ile tedavi edilebileceğini bildirmektedirler. Rejenerasyonun çok zor olduğu sinir sistemi üzerinde yapılan bir çalışma olarak Aslan ve ark.(2012) tavşanların omurgasında oluşturulan sinir hasarının arı sütü ile tedavisinden sonra olumlu sonuçların izledikleri söylenebilir. Hirakawa ve ark.(2010) ise spinal kord hasarı oluşturulan ratlarda arı sütünün oral uygulamasıyla lipid peroksidasyonu ve apoptotik hücrelerin azalması tedavi sürecinin hızlandığını bildirmektedirler. You ve ark.(2019) Alzheimer hastalığının tedavisinde arı sütü kullandıkları ve olumlu sonuçlarını, ratlarda adlibitum arı sütü ile beslenmede amiloid birikimine yol açan kimyasal maddelerin arı sütü ile azaltılabileceğini ortaya koyarak arı sütünün Alzhemir’da ki gibi vücutta amyloid- β (A β) birikimine yol açan durumlarda alternatif gıda olabileceğini ispatlamışlardır. Arı sütü ile ilgili özellikle tek tırnaklılar ile pet hayvanlarında çalışmalar çok az olup daha çok koyun ve keçi üzerinde yoğunlaşma göstermiştir. Koyunlarda intravajinal, intravenöz ve intramuskuler kullanımları mevcut olup arı ürünlerinden şüphe edilen alerjik durumların bu yollardan uygulanmasından sonra herhangi bir olumsuzluk ortaya çıkmamıştır(Husein ve Kridli, 2002). Keçilerde ise koyun kadar yoğun olmasa da benzer intravajinal kullanımları mevcut olup görülen etkiler ise koyunlardakine benzer olmuştur (Ramirez ve Cervantes, 2018). Ratlarda endometritiste arı sütünün etkinliğini ortaya koyan çalışmalarda (Cai ve ark., 2024; Lefebvre ve ark., 2022; Liu ve ark., 2024; Önal, 2023) ise bu hasarı nasıl ortadan kaldırdığı ise net olmamakta birlikte arı sütünün antienflamatuar ve rejeneratif özelliklerinden kaynaklı olarak endometritisi tedavi ettiği kanaatleri öne çıkmaktadır. Uterus yangılarında yürütülen

bahsi geçen çalışmalar sunulan tezin hipotezine kaynaklık etmiştir. Böylece ineklerde ilk defa arı sütü intrauterin olarak kullanılmıştır. Tez çalışmasında da intrauterin arı sütü uygulanan hiçbir inekte daha önceki benzer çalışmalarla bildirildiği gibi herhangi bir alerjik reaksiyon gözlemlenmemiştir. Bülbül ve ark.(2023), siklofosamid (CP) kullanımları sonucu rat uteruslarında oluşan endometritis benzeri durumu arı sütünün oral yolla tedavisi sonucu uterus epitel dejenerasyonu, bez dejenerasyonu, endometrial ödem ile endometriyumda oluşan fibrozisin azaldığını istatistiki olarak anlamlı derecede saptadıklarını bildirmektedirler. Benzer başka çalışmada (Atlıtürk ve ark., 2012) arı sütünün reproduktif dokularda rejeneratif etkili olduğu belirtilmektedir. Bu ve buna benzer birçok çalışma sayesinde arı sütünün farklı dokularda olumlu sonuç vermesi sunulan tezin planlama aşamasında uterusu arı sütü kaynaklı oluşabilecek herhangi bir olumsuzlukla ilgili tereddütleri azaltmış, çalışmada arı sütünün süt sığırlarında doku içinde kullanılabileceği yönünde destekleyici fikir sunmuştur. Süt veya besi sığırlarında yapılan çalışmalar ise daha çok invitro çalışmalar olup oral veya intrauterin kullanımları mevcut değildir. Süt sığırlarında uterus hastalıklarını tedavi edebilmek amacıyla arı sütünün intrauterin kullanımına ait herhangi bir çalışma mevcut olmamasından kaynaklı bu konu, araştırılmaya ve konuyla ilgili hipotezler geliştirmeye özelliğine sahip nitelik kazanmıştır. Subklinik endometritis hastalığının arı sütü ile tedavisini araştırmak amacıyla ratlarda çalışmalar mevcut olup ineklerde ise daha çok hormon ve antibiyotikler ile tedavi yoluna gidildiği çalışmalar bulunmaktadır(Demirel ve ark.,2019).Sunulan tez, arı sütünün intrauterin uygulamada subklinik endometritisdeki etkinliğini ortaya koymak ve alınan sonuca göre kullanılan yoğun antibiyotiklerin yerine geçmesi için öncü bir çalışma olmak amacıyla arı sütünün bu ilaçların kullanımının yerini alabileceği hipotezinden yola çıkarak yürütülmüştür. Süt sığırlarında arı sütü etkinliğini saptamak ve subklinik endometritis varlığında tedavi başarısını ortaya koymak için yapılan bu çalışmada PMN hücre yoğunluğunun saptanması için Giemsa ve PAP boyama yöntemi kullanılmıştır. Kullanılan iki boyama tekniğinin amacı çalışmada temel ölçüt olan PMN hücre sayımında kontrol mekanizmasının sağlanmasıdır. Elde edilen ilk gözlemlerde her ne kadar PAP boyama ve Giemsa boyamada sayılan PMN hücreleri sayısal değer olarak birbirleri ile çok yüksek ilişkide olsa da bu aşamada hücreleri tanıma bakımından PAP boyamanın çok daha kolaylık sağlaması olmuştur. Bunun sebebi olarak da bu yöntemde, hücre çekirdekleri daha renkli ve de hücreler daha detaylı ayrılabilirdiklerinden hücre sayımının daha iyi yapılabilmesi kaynaklıdır. Bu olumlu etkinin sebebi de bu boyama yönteminin aşamalarında Hematoksilen ve Orange G gibi iki ayrı boyanın kullanılması ile amonyaklı suda renk karartılmasının yapılması işlemlerinin daha net görüntü elde edilmesine sebep olduğu kanaati

olumuştur. Giemsa boyama ise aşamaları çok daha az ve sadece bir tek yöntemle ismini veren Giemsa boyasının kullanılması Papanicolau boyama yönteminde göre daha net olmayan bir görüntü elde edilmesine sebep olmaktadır. Tezimizden verilere göre de Papanicolau ile neredeyse aynı oranda sonuç veren bir boyama yöntemi olduğu sonucunu elde etmemiz bu düşüncemizi güçlendirmektedir. Ayrıca sunulan tezde boyama yöntemlerinin her ikisinde de bazı hücrelerin PMN hücreleri karışabileceğini fark edildiğinden dolayı PMN hücrelerinin sayımında çok dikkatli olunması gerektiği özellikle hücrelerin mitoz bölünmeleri esnasında boyamada hücre çekirdeğinin PMN hücrelerin karakteristik görüntüsünü benzeyeceği (Şekil 3.10) yanlıgısına düşülmemesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Mitoz bölünmedeki hücrelerin çekirdeklerine dikkatli bakıldığında PMN'deki gibi birleşik ama çoklu yapıda olmayıp tamamen ayrı olduğunu gözlemlendi. Çalışmada Giemsa boyamada 20-25. günlerde SKE'in saptandığı gruplarda PMN oranı %22 civarında görüldü. Postpartum 20-25. günlerde ölçülen PMN düzeyinin pozitif gruplarda en yüksek olduğu grup arı sütü ve en düşük seyrettiği kontrol grubunda PMN yüzdelerinin herhangi bir uygulama ile ilişkileri olmamaktadır. Bunun temel nedeni ise grup seçimlerinin rastgele yapıldığı ve hücre sayısının varlığını göstergesidir. SKE olmayan gruplarda en yüksek değer 20-25. günlerde negatif kontrol grubu, en düşük değer ise negatif arı sütü grubu olmuştur. Pozitif gruplarda olduğu gibi negatif gruplarda da PMN sayısı hayvanda saptanan hücre sayısı olup sadece gruplandırma amacı ile saptanmıştır. Çalışmada grupların 40-44. günlerde PMN değerleri, süt ineklerine arı sütü ve serum fizyolojik uygulandıktan sonra bu maddelerin uterus dokusundaki etkinliklerini belirteceğinden dolayı oldukça önem taşımaktadır. İlk olarak SKE'li gruplarda en yüksek PMN değeri kontrol grubunda belirlenmiştir. İkinci en yüksek değer ise serum fizyolojik uygulanan plasebo grubunda ölçülmüştür. PMN düzeyinin 40-44 günlerdeki değerlerinin pozitif gruplarda en yüksek kontrol grubunda izlenmesi arı sütü ile serum fizyolojik uygulamasının subklinik endometritiste uterus dokusunda iyileştirme sağladığını ortaya koymuştur. Beceriklisoy ve ark.(2006), yaptıkları çalışmada kısırak uterusunun serum fizyolojik ile yıkanmasından sonra kısıraklarda siklus aktivasyonu sağladığı ve infertiliteyi azalttığını bildirmektedirler. Sunulan çalışmada ise serum fizyolojik uygulamasının PMN değerlerini düşürmesi, serum fizyolojinin kısırak endometriyumundaki rejenerasyonu ile paralel bir bulgudur. Bu çalışmada uygulanan serum fizyolojinin kısırakların uterusunda oluşturduğu mekanik etki sonucu siklus hareketlerini uyardığı ve östrojen salgısını artırarak uterus kasılmalarını artırdığı belirtilmektedir. Buna benzer etkinin inrauterin olarak süt sığırlarına uygulanan serum fizyolojik ile benzer etkinin olduğu düşünülmektedir. İntrauterin arı sütünün uterustaki PMN değerinde sağladığı düşüşün olası sebepleri için Husein ve Kridli, (2002) yaptıkları çalışmada

İvesi koyunlarına arı sütünün oral ve kas içi uygulaması sonucu progesteronla desteklendiğinde östrüs siklusunda gelişmeye katkı sağladığı görüldü. Çalışmada ineklerde ilk kez intrauterin arı sütü uygulaması olduğu için eş düşen çalışmalarda bildirilen hipotezlerle karşılaştırma yapmayı olanaksızlaştırmaktadır. Fakat küçük ruminantlarda yapılan uygulamalar incelendiğinde uterusu olumlu etkili gelişmeler sağladığı söylenebilir. Örnek olarak Husein ve Haddad (2006) koyunlar üzerinde yaptıkları çalışma da intravajinal arı sütü, eCG ve CIDR-G uygulamaları sonucunda arı sütü uygulamasından sonra hem gebelik hem de kuzulama oranını yükselttiğini bildirilmektedir. Bu çalışmadan yola çıkarak arı sütü ve serum fizyolojik uygulaması sonucu tezdeki PMN değerlerindeki düşüşün dolayısı ile infertilite sebebi olan endometritis iyileşmesinin bu çalışma verisi ile fertilite açısından uyduğu görülmektedir. Kaya ve Şimşek yaptıkları çalışmada (2024), ratlarda sodyum arsenit (NaAsO_2) toksikasyonuna karşı arı sütü kullandıklarında bağışıklık hücrelerinin (nötrofil granülosit) sayıca arttığını ve toksikasyonu azalttığını bildirmektedirler. Arı sütü, süt sığırlarında endometritis durumlarında bu çalışmada olduğu gibi benzer etki gösterip enfeksiyon olgusunu ortadan kaldırdıktan sonra kaybolan enfeksiyonla paralel PMN sayısını düşürdüğü düşüncesi de oluşmuştur. Farahani ve ark.(2021) ratlarda yaptıkları çalışmada endometriyumda oluşturulan hasarı arı sütü ile giderildiğini ve endometritis kaynaklı olan ağrının azaldığını ortaya koymuşlardır. Arı sütü endometritis tedavisinde kullanıldığında SKE pozitif grupta PMN hücre sayısını düşürmesi sunulan çalışmalar ile paralellik göstermektedir. Çalışmada hem SKE olan hem de SKE olmayan grupta uygulanan intrauterin arı sütüne takiben PMN düşüşünün bir sebebi olarak da Bülbül ve ark.(2023) yaptıkları çalışmada ratlara arı sütü ve siklofosamid adlıbitum beslenmesinde arı sütü grubunda endometriyumda oluşturduğu rejenerasyon ve endometriyumda gözlenen histopatolojik iyileşmelere bildirmesi ile açıklanabilir. Arı sütünün uterus endometriyumunda oluşturduğu rejenerasyon ile endometritis bertaraf edilmiş ya da SKE yoksa involusyon sürecindeki uterus endometriyumun rejenerasyonu hızlanmış dolayısı ile PMN sayısının düşmüş olabileceği öngörülmektedir. Özetle arı sütünün hem SKE grubunda tedavi edici hem de SKE olmayan grupta endometriyel rejenerasyonu hızlandırıcı etkide olabileceği kanaati oluşmuştur. Anılan çalışmada (Bülbül ve ark., 2023), arı sütünün uterus endometriyumunda oluşan bez hasarı, epitel nekrozunu, miyometriyumdaki dejenerasyonu istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığını histopatolojik olarak ortaya görüntülemeleri bu kanaati güçlendirmektedir. Arı sütünün SKE olmayan grupta yaptığı rejenerasyon Bülbül ve ark.(2023) arı sütü grubundakilerine benzer etki sağladığı ve ratlarda oluşturduğu etkinin benzerini süt ineklerinde intrauterin yolla elde edilebildiğini ortaya koymuştur. Tysseling ve ark. (1998) yaptıkları çalışmada uterus endometriyumundan

salgılanan oksitosinin uterus venası aracılığıyla endometriyumdan PGF2 alfa salgılanmasını uyardığı ve ovaryumda siklusların yeniden başlamasını sağladığı hipotezini ortaya atmışlardır. Bu hipotezden yola çıkarak SKE olmayan gruplarda serum fizyolojik uygulaması sonucu endometriyum epitelinden oksitosin salgılandığını bu hormonun endometriyumdan PGF2α salgısını uyardığını bunun ise ovaryumda lüteal yapıları sonlandırarak östrojen salgılattığı söylenebilir. Östrojen uyarımı sonucu endometriyumda vaskülarizasyonun arttığı uterus enfeksiyonlarının veya endometriyumdaki inovulasyonun hızlandığı söylenebilir. Böylece yapılan çalışmada serum fizyolojinin SKE olmayan gruptaki PMN’de düşüş sağlamasının nedeni serum fizyolojinin sağlıklı endometriyumda oksitosin salgılanmasını uyardığı ve lüteal evrenin son bulup foliküler evreye geçildiği söylenebilir (Tysseling ve ark., 1998). Ancak serum fizyolojik uygulaması pozitif ve negatif gruplarda PMN değerini düşürmesine rağmen arı sütünde görülen etkiye göre yetersiz kalmıştır. Bunun temel nedeni endometritis ve sağlıklı uterus ortamında uygulanan serum fizyolojinin oksitosin salgılanmasında arı sütü kadar etkili olmadığı, arı sütünün uterus endometriyumunda oksitosin uyarımı ve endometriyum rejenerasyonunu daha fazla aktive ettiği düşünülmektedir. Arı sütünün koyun ve keçilerde intravajinal ve intramuskuler kullanılması sonucunda uterus ve ovaryum dokusunda rejenerasyon sağladığı çalışmalar bu sonuçları destekler niteliktedir (Husein ve Kridli, 2002; Husein ve Haddad, 2006; Ramirez ve Cervantes, 2018;). Postpartum 21-25. günlerde hayvanlar rastgele seçilip herhangi bir işlem yapılmadığı için aralarındaki farkın bir önemi bulunmamakta ve her iki grubun da PMN yüzdesinin >%18 olmasından dolayı herhangi bir sorun oluşmamaktadır. Arı sütü uygulanan grup ($22,40 \pm 5,80$) ve kontrol grubu ($22,25 \pm 5,22$) olan subklinik endometritisli gruplarda ise bu yüksek değere çok yakın PMN yüzdeleri ölçülmüş olup bu değerler subklinik endometritiste elde edilen PMN değerini karşılamaktadır. Postpartum 21-25. günde ölçülen en düşük PMN yüzdesi de subklinik endometritis olmayan alt gruplardan Grup NAS’da ölçülmüştür ($8,65 \pm 3,66$). Bu ilk zaman diliminde arı sütü ile serum fizyolojinin etkinliğinden bahsetmek mümkün olmamakla birlikte grupların belirlenmesi ve hayvanların seçilmesinde düzenli bir çalışma olduğunu ortaya koymaktadır. Postpartum 40-44. günlerde gruplarda ölçülen Papanicolaou boyama sonrası PMN yüzdesine bakıldığında yine benzer şekilde yüksek kaydedilen değerlerin Subklinik endometritisli gruplarda olduğu görülmekte ve Giemsa ya bir örneklik olmaktadır. PAP boyama ile Giemsa boyama yöntemi sonuçları 40-44. günde Grup SEK ($15,65 \pm 6,43$) PMN yüzdesi ile en yüksek ölçülen değer olarak kaydedilmiştir. PAP boyamada 40-44. günlerde elde edilen PMN hücre değerleri en düşük olarak Grup NAS’da ($6,20 \pm 2,17$) ölçülmüştür. Papanicola boyama yapılan 40-44. gün aralığında tüm subklinik endometritisli gruplar kendi içinde PMN yüzdesi bakımından farkları

istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($P<0,05$). Subklinik endometritis olmayan alt gruplardan arı sütü uygulanan Grup NAS'nin kendi grubundaki diğer plasebo ve kontrol gruplarına göre PMN yüzdesinin anlamlı olarak daha düşük ölçülmesi dikkat çekmektedir ($P<0,05$). Burada Giemsa boyama verilerine paralel olarak PAP boyamada elde edilen verilerin benzer olması dolayısıyla arı sütü subklinik endometritis tedavisinde kullanılabilirliğinin daha nicel sonuç elde edilen bir boyama yöntemi sonucundaki veriler ile teyit edilmiş olmaktadır. Üstelik hızlı karar verilmesini sağlayan Polimorfonükleer nötrofiller hücrelerinin Giemsa ile Papanicolau boyama yöntemleri ile sayılması sonucunda kaydedilen değerlerin birbirleri ile çok güçlü istatistiksel anlamlar ölçülen pozitif yönlü ($r= +0,983$) korelasyon ve $p<0,05$ istatistik değeri de dikkati çekmektedir. Tezdeki istatistiksel olarak da en yüksek anlamlı korelasyon bu iki boyama yöntemi ile ölçülen nötrofil hücrelerin yüzdeleri arasında ölçülmüştür. Papanicolau boyama yöntemi sonucu ölçülen PMN yüzdeliklere bakıldığında tamamıyla Giemsa boyama sonrası değerlerle arasında benzerlik çalışmada Giemsa boyama esas alınarak yapılan gruplandırmanın doğru bir şekilde tamamlandığını ve çalışmada verilerin kalitatif nitelik taşıdığını göstermektedir. Tezin hipotezine yönelik en temel bulgu, Subklinik Endometritisli gruplardan 40-44. günlerde ölçülen en düşük PMN yüzdesinin ($8,20\pm3,99$) arı sütü uygulanan grupta olmasıdır. PAP boyamada PMN hücre değerleri SKEP grubunda ($9,50\pm4,64$) ve SEK grubunda ise PMN değeri ($15,65\pm6,43$) elde edilmiştir. Her grubun 21-25. ve 40-44. günlerdeki PMN yüzde değerlerinin istatistiklere bakıldığında neredeyse tüm grupların 40-44. gün ikinci PMN yüzde ölçümleri anlamlı olarak düştüğü görülmektedir ($P<0,05$). Grup NAP'da PMN değeri ($7,65\pm2,21$) elde edilen değer ile Grup NAK' da PMN değeri ($7,15\pm2,23$) arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Gruplara bakıldığında 20-25. günlerde en yüksek servik uteri çapı ($2,09\pm0,18$) değeri ile SEK grubu olduğu görülmektedir. En düşük değeri ise ($2,08\pm0,32$) düzeyi ile NAP grubunda izlenmektedir. Bu değerlere bakıldığında subklinik endometritis gruplarda var olan enfeksiyon olgusundan kaynaklı serviks uteri çapı daha büyük olmaktadır. Seyyedi ve ark. (2016) yaptıkları çalışmada menapoz gösteren kadınlarda vajina epiteli ile endometriyumda epitel dokuda hasar, bez inaktivasyonu, vajinal kuruluk, miyometriyal atrofiler ike serviks dokusunda da benzer etkiler gördüklerini servikte bulunan goblet hücrelerinden salgılanan sıvının vajinada nemlendirmeye yetmediğini ve buna bağlı olarak vajinal kuruluk izlediklerini belirtmişlerdir. Ancak arı sütü içeren kremin intravajinal kullanımı sonucu arı sütünün içindeki östrojen ile arı sütünün ovaryum üzerinde oluşturduğu foliküler aktivasyon sonucu salgılattığı östrojen miktarını arttırdığını görmüşlerdir (Mishima, ve ark., 2005). Bununla birlikte artan östrüjenin etkisi ve arı sütünün

yüksek immunmodölatör, rejeneratif, skatrizan, antiinflamatuvar etkilerinin birleşmesiyle yüksek derecede skatrizan etki sağladığı ve rejenerasyon ile bez aktivasyonunda ilerleme sağlayarak sıvı salgılanmasını sağlayarak vajinal kuruluğu engellediğini ayrıca miyometriumdaki atrofileri de azalttığını tespit etmişlerdir (Aydın ve ark., 2021; Matsushita ve ark., 2021; Mishima, ve ark., 2005; Sharif ve ark., 2019). Ancak arı sütü süt sığırlarında intrauterin yolla uygulandığında serviks uteride yeterli aktivasyonu sağlamamasının nedenlerinden birinin arı sütünün diğer canlılarda vajinal krem şeklinde uygulandığında dokuda daha uzun süre ve miktarda kalması kanaatidir. Diğer durum ise intrauterin serum fizyolojik ile dilüe edilen arı sütünün kornuların ve corpus uteri bölgesinde yoğunlaşabileceği ve serviks dokusunda yeterli penetrasyon sağlamadığı ihtimalidir. Buna rağmen Tysseling ve ark.(1998), açıkladığı oksitosin-PGF2 α ve foliküler dinamizm hipotezinde serum fizyolojinin uterus dokusundan oksitosin salgılanmasını başlatarak serviks dokusunu iyileştirdiği varsayımıdır. Burada başlayan foliküler aktivasyon neticesinde serviks inovulasyonu hızlanacak ve serviks arı sütü uygulamasına göre çok daha hızlı rejenere olacağı kanaati uyanmıştır. Çalışmamızda ölçülen 21-25. günlerde serviks uteri çapının SKE olanlarda olmayanlara göre daha yüksek değerde olması arı sütü ve serum fizyolojik uygulamaları ile ilgisi bulunmayıp tamamen subklinik endometritis varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir. SKE olmayan gruplar ile 40-44. gün sağlıklı gelişim gösteren hayvanlardaki serviks uteri çaplarına yakın değerde olmaları sayesinde hayvanların gruplandırılmasında bir örneklik ve çalışmanın hayvan seçimi ile tasarlanmasında uyum olduğu kanaati ortaya çıkmıştır. Subklinik endometritis varlığında uterusdaki toksinler sebebiyle ovaryumda lüteal yapının kalıcı hale geçtiği ve bu kalıcı Korpus Lüteumlardan salgılanan progesteronun tesiri ile uterusda düşük vaskularizasyon olduğu bildirilmektedir (Sheldon ve ark., 2002). Bundan dolayı subklinik endometritiste inovulasyon süreci gecikmektedir. Çalışmada serviks uteri çapları anılan çalışmadaki bahsedilen bu mekanizma kapsamında olduğu uyumlu veriler elde edilmiştir. Süt sığırlarında 40-44. günlerde pozitif gruplarda en yüksek serviks çapı (1,77 $\pm$ 0,14) SEK grubunda olduğu en düşük değerin ise (1,52 $\pm$ 0,31) NAS grubunda olduğu ortaya konulmuştur. Bunun temelinde ise arı sütünün rejeneratif etkisinden dolayı serviks uteri involusyonunu hızlandırdığı ve ayrıca arı sütünün ovaryum aktivitelerini düzenleyerek dolaylı yoldan uterusda vaskülerizasyonu arttırmış olabileceği düşüncesi oluşmuştur. Seyyedi ve ark.(2016), vajina duvarı üzerinde yaptıkları çalışmada izlenen epitel hasarı ve östrojen etkisi düşünüldüğünde arı sütünün serviks dokusunda da rejenerasyon sağladığı ve serviks uterinin involüsyonunu hızlandırdığı düşünülebilir. Hasan ve ark.(2021), serviks kökenli hücre tümörü olan Hela Hücre Kültürü'nde yaptıkları çalışmada 0,03 mg arı sütünün medyuma katılması sonucu Hela Hücre kültüründe bulunan neoplastik

hücreler üzerinde antineoplastik etki sağlayarak metastazik hücrelerde $16.65\% \pm 4.80$ oranında inhibisyon sağladığı çalışma örnek olarak verilebilir. Yapılan çalışmada intrauterin arı sütü verilmesinden sonra sağlıklı serviks uteri üzerinde yeterli etkinlik sağladığı ve involüsyonu hızlandırdığından dolayı arı sütü tedavi protokollerine alınabileceği varsayımı oluşmuştur. Arı sütü serviks dokusundan köken alan tümör hücrelerine etki ettiği gibi subklinik endometritisli serviks dokusunda etkinlik gösterdiği ihtimalinden bahsedilebilir. Yapılan çalışmada 40-44. günlerde negatif gruplar izlendiğinde serviks çaplarının sağlıklı hayvanlardakine benzer oranda küçülme gösterdiği ve arı sütünün subklinik endometritisli serviks dokusunda da rejenerasyon sağladığı görülmüştür. Seyedi ve ark.(2016) yaptıkları çalışmada menapoz gösteren kadınlarda vajina epiteli ile endometriyumda epitel dokuda hasarın olduğu ve serviks doku ile endometriyumda bulunan bezlerde dejenerasyona bağlı olarak vajinada kuruluk oluştuğunu ispatlamışlardır. Bu hasarların arı sütü içeren kremler kullanıldığında serviks dokusu ile endometriyumdaki bezlerde rejenerasyon sağladığı buna bağlı olarak serviks dokusundan çok miktarda sıvı salgılandığını böylece vajina kuruluğa bağlı oluşan hasarın azaldığını tespit etmişlerdir. Hem ovaryum aktivasyonu sonucu salınan östrojen hem de arı sütü içerdiği östrojen her iki etki sonucu menapoz geçiren kadınlarda önemli derecede iyileşme sağladıklarını bildirmektedirler. Aydın ve ark.(2021) yaptıkları çalışmada, arı sütü uygulaması sonucu serviks dokusunda yaptığı rejenerasyon menapoz geçiren kadınlarda arı sütünün yaptığı etkiye benzetilebilir. Uygulama sonucunda uterustan dışarı atılan arı sütünün bir kısmı vajina duvarındaki östrojenik etkisinden kaynaklı olarak serviks dokusunda iyileşmeye ve ovaryum aktivasyonu sağladığı çalışmalara bakılarak söylenebilir (Aydın ve ark., 2021; Matsushita ve ark., 2021; Sharif ve ark., 2019). Bu çalışmalardan elde edilen değerlerde arı sütünün subklinik endometritisli serviks dokusunda yeterli düzeyde etkinlik sağladığı yapılan çalışmanın sonucunda tek doz arı sütünün negatif veya sağlıklı uterus dokusunda involüsyonu hızlandırdığı bu etkiyi subklinik endometritisli uterus da yaptığı elde edilen değerlerden düşünülebilir. Arı sütünün yangılı uterus ortamında etkili, sağlıklı uterus üzerinde ise çok daha etkili olduğu elde edilen istatistiki anlamlı sonuçlarla akla gelebilecek başka bir düşüncedir. Bu çalışmada 40-44. günlerde pozitif gruplar arasında istatistiksel farkın anlamlı olması sayesinde arı sütünün ve serum fizyolojiğe göre serviks dokusunda çok daha fazla rejenerasyon sağladığı ve involüsyon sürecini hızlandırdığı söylenebilir. Buradan yola çıkarak arı sütü SKE olan hayvanlarda involüsyonda etkili olmayan hayvanlarda daha da etkili olabileceği kanaati oluşmuştur. Çalışmada doğumdan sonra 40-44. günlerdeki korpus luteum varlığı ise en düşük değeri %30 ile SKEP en yüksek değeri ise %65 oranı ile SEK grubunda

olduğu ortaya konmuştur. Aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olması sayesinde serum fizyolojik uygulamasının korpus lüteum varlığını etkilediği düşünülebilir. Beam ve Butler yaptıkları çalışmada (1997) endometriyumda bulunan yangı sonucu endometriyum epitelinde fosfolipaz A2 aracılığı ile PGF2 α 'nı PGE'ye dönüşmesi sonucu ovaryumdaki lüteal yapının kalıcılığı uzadığı ve Korpus Lüteumların hem süresi hem de büyüklüklerinde artışa veya stabiliteye neden olduğu bildirilmektedir. Ancak intrauterin serum fizyolojik uygulamasında endometriyumda bir takım değişiklikler olduğu bilinmektedir. Cengiz ve ark.(2022) serum fizyolojik uygulamasından sonra uterus pH değişikliği sonucu epitelin önce döküldüğü sonra yeniden şekillendiği, gelişen epitel hücrelerden PGF2 α sentezi sonucu ovaryumdaki kalıcı korpus lüteumları sonlandırabileceğini bildirmektedirler. Aynı kanaatle çalışmada serum fizyolojik uygulamasının korpus lüteumlar üzerinde etkili olduğu düşünülebilir. Arı sütü grubunda korpus lüteum varlığının %35 değerini elde edilmesi sonucu arı sütünün korpus lüteum varlığını serum fizyolojik kullanımına kıyasla daha az katkı sağladığı ancak istatistiksel olarak farkın bulunmaması nedeniyle herhangi bir etki sağlamadığı düşünülebilir. Ancak denek sayısının daha çok olduğu aynı yöntem ile başka bir çalışma tasarlandığında denek sayısına bağlı istatistiksel olarak anlamlı fark bulma ihtimali ortaya çıkacaktır. Sunulan çalışmada ise serum fizyolojik kullanımının subklinik endometritis varlığında tedavi başarısı gösterdiği düşünülebilir. Negatif gruplara bakıldığında ise aralarında istatistiksel olarak bir farkın olmamasından kaynaklı olarak arı sütü ve serum fizyolojik uygulamasının sağlıklı uterus dokusunda korpus lüteum varlığına herhangi bir katkı sağlamadığı görülmüştür. Husein ve ark.(2007) koyunlarda arı sütü ile eCG kullanılmasından sonra her iki tedavide de gebelik ve kuzulama sayısında artışı sağladıklarını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmaya bakıldığında arı sütünün kas içi uygulandığı, buna rağmen ovaryum üzerinde foliküler gelişmeye daha sonra gebeliklere dönüşen yapıların devamlılığını sağlayan korpus lüteum yapılarının oluşmasını hızlandırdığı düşünülebilir. Fakat çalışmada süt sığırlarında ilk defa uygulanan intrauterin arı sütünün kontrol grubuna göre korpus lüteum varlığında daha az etki sağlaması nedeniyle ilk olarak arı sütünün uterus dokusundan yeterli miktarda emilip ovaryum da istenilen etkiyi göstermediği kuşkusunu akla getirmektedir. Ancak korpus lüteumun siklus döngüsünde lüteal dönemde varlık gösterdiği foliküler fazda zaten korpus lüteum oluşmayacağı için tüm bu mekanizmalardan bağımsız bu grupta foliküler fazın daha sık denk gelmesi ihtimali de göz ardı edilmemelidir. Bu şüpheler ancak istatistiki olarak farkın anlamlı çıkması ile düşünülmez. Bunun içinde çok yüksek sayıda deneklerle çalışmanın yapılması gerekliliğini doğrulamaktadır. Dolayısıyla arı sütünün süt sığırlarında lüteal yapılarını geliştirmesi amacıyla kas içi veya oral kullanımı yapılacak başka çalışmalar ile elde edilecek sonuçlarla bu kuşku

giderilebilir. Ghanbari ve ark.(2018) yılında ratlarda yaptıkları çalışmada 100, 200 ve 400 mg/kg dozda intraperitoneal uygulama sonucunda korpus lüteum sayılarının arttığı ve yapılarının geliştiğini bildirmektedir. Burada intraperitoneal olarak uygulanan arı sütü çok hızlı emilip karaciğer detoksifikasyona uğradıktan sonra vücutta yararlı bileşiklere dönüşmesi sonucu arı sütü etkinliği çok daha fazla oranda ortaya çıktığı belirtilmektedir. Bu bilgi süt sığırlarında intrauterin olarak uygulanan arı sütü etkinliğini göstermek için karaciğerde alt bileşiklerine dönüşmesi ve bu bileşiklerinin ovaryum dokusunda yeterli etkinliği sağlamadığı ihtimalini ortaya çıkarmıştır. Çalışmada 20-25. günlerde süt sığırlarının postpartum süreci olduğu için korpus lüteum yapılarının gelişmediği dolayısıyla progesteron hormonu değerlerinin de düşük düzeyde seyrettiği söylenebilmektedir. Çalışmada 20-25. günlerde pozitif gruplarda en düşük progesteron değeri ($0,66 \pm 1,11$) ile SKEP grubunda en yüksek değeri ($1,27 \pm 1,84$) ile de SEK grubunda elde edilmiştir. Negatif gruplarda ise en düşük değer ($0,67 \pm 0,56$) NAP grubunda en yüksek değer ($1,25 \pm 1,11$) de NAS grubunda elde edilmiş olup istatistiksel olarak herhangi bir anlam ifade etmemektedir. Beam ve Butler yaptıkları çalışmada (1997) endometritis sonucu endometriyum epitelinde fosfolipaz A2 aracılığı ile PGF2 α üretimi yerine PGE sentezine dönüşmesi sonucu ovaryumdaki lüteal yapının lize olması engellenerek, korpus lüteumların hem süresi hem de büyüklüklerinde kalıcı durum oluşur. Bu nedenle SKEAS grubu ile SEK gruplarında progesteron ve bununla doğru orantılı olarak korpus lüteum yapıları daha fazla miktarda görülmektedir. Ancak intrauterin yolla uygulanan serum fizyolojinin endometriyum duvarından salgılanan oksitosininin daha sonrasında epitel dokudan PGF2 α salgılatması, bunun ovaryum arterine diapedez aracılığıyla ovaryumda kalıcı korpus lüteumları sonlandırmasını sağlandığından dolayı serum fizyolojik uygulaması arı sütünden çok daha etkili olduğu düşünülebilir. Tezdeki verilerin korelasyon analizinde korpus lüteum varlığının arttıkça progesteron hormon seviyesi pozitif anlamlı bir ($r=+0,675$) korelasyon ölçülmüştür. SEK grubunda progesteron hormonunun arı sütü ve serum fizyolojik gruplarından daha yüksek çıkmasında etkili olan bir diğer neden ise arı sütü uygulaması sonucu serum fizyolojik kadar olmasa da endometriyumda bir miktar uyarım sağladığı ve PGF2 α sentezini artırabileceği kanaati uyanmıştır. Yapılan çalışmalarda 40-44. günlerde en yüksek progesteron değerinin ($1,70 \pm 4,54$) SEK grubunda en düşük değer ($0,81 \pm 0,68$) ise SKEP grubunda elde edilmesi sonucu gruplar arasındaki istatistik değeri, korpus lüteum grubunda elde edilen istatistiklere benzerlik görülmüştür. Bu benzerlik doğal bir sürecin sonu olmakta çünkü vücuttaki dokularda progesteron korpus lüteumlardan salgılanmaktadır. Bu her iki değerde elde edilen istatistiklerin birbirine yakın olması yapılan çalışmada kan serumlarında ölçülen progesteron değerleri ile ultrasonografik muayenelerde ölçülen

korpus lüteum yapılarında ölçümlerin doğru bir şekilde yapıldığını göstermektedir. Arı sütünün uygulandığı SKE pozitif ve negatif gruplarda progesteron değerlerinin ilk 20-25.günlerde yüksek değerde görülmesi foliküler gelişmeye bağlı olarak oluşur. Postpartum 10-14. günlerde görülen ilk FSH piki sayesinde 17-24. günlerde anovulasyonsuz ovulasyon şekillenmesi sonucu oluşan korpus lüteumlardan salgılanan progesterondan kaynaklanmaktadır. İkinci siklus ise postpartum ilk 3 haftada şekillendiği zaman ovulasyon ise postpartum 40-44. günlere denk gelmekte dolayısıyla progesteron değerlerindeki yükselişin arı sütünün etkinliği ile ilgisi bulunmamakta doğal sürecin bir parçası olmaktadır. Postpartum 20-25. günlerde uygulanan arı sütü siklus faaliyetlerini geliştirdiği ve 30-35. günlerde östrüs siklusunun başladığı ve postpartum 40-44. günlerde diöstrüs evresinde bulunduğundan progesteron seviyesi yükseldiği görülmüştür. Kısaca özetlemek gerekirse arı sütü SKE olan ve SKE olmayan gruplarda foliküler aktivasyonu uyardığı postpartum ilk ve ikinci ovulasyonu sağlayarak postpartum 20-25. günler ile 40-44. günlerde diöstrüs evresi olduğu kanaati uyandırmıştır (Opsomer ve ark., 2000). Postpartum ilk suni tohumlama günü süt sığırlarında ideal sınır 40-44. günlerde başlangıç sayılmakta ve ilk gebelik kontrolünün ise tohumlama veya aşımından bir ay sonra olması idealdir (Rhodes ve ark., 2002). Kısaca ilk östrüsta gebeliğin sağlanması istenilen olgu olup süt sığırlarında yapılan bu çalışmada istenilen düzeyde elde edilememiştir. Ghanbari ve ark.(2018), yaptıkları çalışmada ratlara intraperitoneal olarak verilen arı sütü 200 mg/kg dozda primordiyal, sekonder folikül ile korpus lüteum yapılarında ise 100 mg/kg dozda istatistiksel olarak anlamlı fark elde etmişlerdir. Bu etkiden yola çıkarak postpartum ilk 40-44. günlerde uygulanan arı sütünün endometriyumda oluşturduğu rejenerasyon ve akabinde uyardığı foliküler aktivasyon ratlarda yapılan çalışmaya benzetilebilir. Tüm gruplarda postpartum 20-25.günlerde ölçülen progesteron değerleri arasındaki istatistiksel farkın olmaması foliküler aktivasyonun yeniden başladığı evre olup postpartum 10-14. günde ilk FSH pikinden sonra meydana gelen kalıcı korpus lüteum yapılarından kaynaklanabilir. Bu etkilerden dolayı 40-44. günlerde elde edilen progesteron değerleri çok daha elverişli sonuçlar verebilir. Varsayılan durum ise oral ile vajinal yolla kullanım esnasında kanda yeterli yoğunluğa ulaştığı, karaciğerde alt bileşikler olan flavolonidlerin daha etkili olabileceğidir. Yapılan çalışmada foliküler gelişmelere bakıldığında SKE pozitif grupta ($1,51 \pm 0,15$) ile SKE negatif grup değerleri ($1,56 \pm 0,14$) elde edilmiştir. En yüksek değer ise SKEP grubunda ($1,73 \pm 0,17$) en düşük değer ise ($1,10 \pm 0,14$) ile SEK grubu olmuştur. Elmetwally ve ark. (2020) de yaptıkları çalışmada gebelik başına düşen tohumlama sayısı kontrol grubunda (2,2) iken gentamisin ile PGF2 α 'nın birlikte serum fizyolojik grubunda ise (1,93) ile en düşük değerde olmuştur. Burada arı sütü ile gentamisin

etkinlikleri kıyaslandığında ilk olarak, arı sütünün yetersiz kaldığı ikinci husus ise gentamisin'in yalnız olarak kullanıldığı grupta (2,06) elde edilmesi PGF2 α da gerekliliğini ortaya koymuştur. Kısaca arı sütü kullanılırken bir doz PGF2 α kullanılması sonuçların gentamisin de olduğu gibi farklı elde edilebileceğini ortaya koymaktadır. Bundan dolayı yapılan çalışmanın tekrardan farklı doz ve farklı zaman dilimlerinde yapılabileceği varsayımı ortaya çıkmıştır. Ahmadi ve ark.(2007) süt ineklerinde serum fizyolojik ile birlikte PGF2 α kullanılmasından sonra implantasyon oranı ile gebeliklerin devamlılığına bakıldığında serum fizyolojik ve PGF2 α 'ın çok etkili olmadığı ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ortaya konmuştur. Dolayısıyla arı sütü her ne kadar tek başına etkili olmamışsa da PGF2 α 'nın da etkinliği de tartışılmalıdır. Kısaca özetlemek gerekirse arı sütü tek başına bazı açılardan yeterli etki göstermediği aksine serum fizyolojik uygulamasında foliküler gelişimin daha etkili olduğu dolayısıyla endometriyumda endojen prostaglandin sentezini arttırdığı yönünde de düşünülebilir. Artan endojen prostaglandin sentezi ovaryumdaki kalıcı lüteal yapıların sonlanmasına ve foliküler gelişimin diğer gruplara göre daha çok geliştiği ortaya atılabilir. Endojen prostaglandinler kas içi uygulanan ekzojen türevlerine göre hem daha çok etkili hem de daha kısa sürede etki gösterdiğinden dolayı postpartum kalıcı lüteal yapıların sonlandırılıp ovaryumda gelişmeleri başlatıp progesteron etkisini ortadan kaldırıp, östrojen etkisi altına alarak foliküler aktiviteyi başlatabilir. Arı sütü bu etkiyi sağlamada yetersiz olduğu için serum fizyolojik uygulamasında foliküler dinamiklerin arttırılması ile bu anlamlı istatistiki sonuçlar elde edilmiş olabileceği ortaya atılmıştır. Subklinik Endometritisli süt sığırlarında ilk suni tohumlamada gebe kalma oranı en yüksek olan grup (45 $\pm$ 0,21) değer ile SKEAS olurken, ilk tohumlama anındaki folikül çapı (1,73 $\pm$ 0,17) ise SKEP grubu olmuştur. En düşük değerler ise her iki parametre için de SEK grubu olmuş ve serum fizyolojik ile arı sütünün subklinik endometritisli uterus ortamında rejenerasyon sağlayabileceğini düşündürmektedir. Serum fizyolojik ile yapılan intrauterin uygulama sonucu foliküler gelişim, endojen kaynaklı prostaglandinler tarafından serum fizyolojik grubunda uyarmı sağlayabileceği görülmektedir. İlk suni tohumlamadaki gebelik oranı, foliküler gelişim ile doğru orantılı olarak serum fizyolojinin etkinliği ortaya konmuştur. Serum fizyolojik SKEP grubunda yangılı endometritis ortamında yeterli aktivasyonu sağlayarak foliküler gelişimde istatistiki olarak anlamlı fark oluşturmuştur. Ancak ilk suni tohumlamadaki gebelik oranı NAP grubunda etkili fark oluşturmuştur. Buradaki en büyük varsayım ise subklinik endometritiste artan foliküler aktiviteden sonra uterusu implantasyon için gelen embriyonun kaybı olabileceğidir. Fakat NAP grubunda serum fizyolojinin endometriyumda yeterli aktivasyonu sağlayamamasının nedenlerine bakıldığında en olası durum yangı ile

birlikte ortaya çıkan prostaglandinler ile serum fizyolojik tarafından endometriyumdan salgılanan prostaglandinlerin her iki durumda da salgılanan PGF2 α miktarının yeterli miktarda olmamasından ve uyarım sağlayamamasından kaynaklanabileceği kanaati oluşmuştur. Yani süt sığırlarında serum fizyolojik 20 mL dozda foliküler aktiviteyi uyarmada yetersiz kaldığı söylenebilir. Arı sütü de hem foliküler aktivasyonu hem de gebelik oranını arttırmış olsa bile serum fizyolojik de etkili görülmüş ve istatistiksel olarak fark anlamlı ölçülmüştür. Arı sütü ovaryan aktiviteyi serum fizyolojik kadar uyarmayıp daha çok endometriyumda oluşturduğu rejenerasyon ile implantasyon için hazırlayıcı ortam sağlamış olabilir kanaati oluşmuştur. Fakat ilk suni tohumlama gününe bakıldığında arı sütü ile serum fizyolojik de istenilen etki görülmemiş daha çok foliküler gelişim üzerinde etkinlik sağladıkları görülmüştür. Subklinik endometritisli gruplarda arı sütü foliküler aktiviteyi serum fizyolojik kadar uyaramadığı halde gebelik oranının daha yüksek olmasının altında yatan temel neden embriyonik ölümler olabileceğini düşündürmüştür. Lopes ve ark.(2007) gebelik oranları ile foliküler gelişimin orantılı olduğunu fakat erken ve geç embriyonik ölümler ile foliküler gelişimlerin arasında bir ilişki saptamadıklarını ortaya koymuşlardır. Ancak korpus luteum yapıları ile erken ve geç embriyonik ölümler arasında anlamlı bir ilişki saptamış ve luteal gelişimin gebeliğin devamı için etkili olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Yapılan çalışmada ise en düşük korpus luteum varlığı (% 30) oran ile SKEP grubu olmuş buna ek olarak ortalama progesteron değeri de (0,81 $\pm$ 0,68) en düşük SKEP grubunda izlenmiştir. Burada anlaşılan durum ise foliküler gelişimde her iki serum fizyolojik grubunda artış sağlanmış ancak luteal yapılara dönüşüp progesteron sentezini sağlamada yetersiz etki sağlayabileceği ortaya çıkmıştır. SEK grubu incelendiğinde luteal yapılar ile progesteron (% 65) ve (1,70 $\pm$ 4,54) değerleri ile en yüksek gruplar olmuşlardır. Ancak SEK grubu foliküler gelişimde en düşük (1,10 $\pm$ 0,14) değerde izlenmiş ve luteal yapılar ile ters orantı görülmüştür. SKEAS grubu incelendiğinde ise luteal yapılar ile progesteron (%35) ve (1,11 $\pm$ 1,21) değerleri ile SEK grubundan sonraki sırada yer almıştır. Arı sütünün foliküler gelişmeyi serum fizyolojik kadar sağlamamış olsa bile oluşan graaf folikülden meydana gelen korpus luteumların gebeliğin devamlılığında daha etkili olduğunu ancak gebelik oluşması ve devamında uterusun sağlıklı olması ve serum fizyolojik ile yapılan uyarım neticesinde en yüksek gebeliğin elde edilebileceği kanaati oluşmuştur. Bu verileri toplamak gerekirse arı sütünün intrauterin uygulaması sonucu foliküler aktiviteyi serum fizyolojik kadar sağlamasa bile süt ineklerinde gebelik oranını artırarak subklinik endometritise bağlı oluşan infertiliteyi azaltarak tedaviye yardımcı olduğu kannati oluşmuştur. Arı sütü subklinik endometritisli gruplarda ilk tohumlamadaki gebelik oranı açısından yüksek değerler elde edilmiş fakat istatistiki olarak anlamlı değildir. Fakat negatif veya

sağlıklı uterus dokusunda serum fizyolojik arı sütünden istatistik olarak anlamlı olacak şekilde ilk suni tohumlamada gebelik oranını anlamlı derecede yükselttiği ortaya konmuştur. Yapılan çalışmada Bülbül ve ark.(2023) verileri ile uyuşan etkiler görülmüş ancak foliküler gelişim serum fizyolojik grubuna göre daha az olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada ortaya çıkan tablo arı sütü hem sağlıklı hem de subklinik endometritis görülen uterus endometriyumundan kana geçişlerin sınırlı olabileceği dolayısıyla ovaryumda istenilen etkiyi sağlamadığı kanısını oluşturmuştur. Serum fizyolojinin ise endometriyumdan salgılanan endojen prostaglandinler aracılığı ile ovaryumdaki kalıcı lüteal yapıları ortadan kaldırarak ovaryumdaki folikülogenezisi uyardığı düşündürmüştür. Buradan hareketle subklinik endometritisli gruplarda döllenme sonrası uterusu ulaşan embriyonun arı sütü tarafından rejenerasyonu sağlanan endometriyuma implante olarak erken veya geç embriyonik ölümlere maruz kalmadığı düşünülebilir. Arı sütü endometritisli uterus ortamının rejenerasyonunu sağlayarak oluşan gebeliğin devamlılığını sağladığından kuşkulana bilinir. Ancak negatif ya da sağlıklı uterus ortamında arı sütü istenilen etkiyi göstermede serum fizyolojik kadar olamamıştır. Yapılan çalışmada ortaya atılmak istenilen ve savunulan temel olgu serum fizyolojinin sağlıklı uterus ortamında endojen prostaglandinleri uyarmada etkili olduğu arı sütünün ise subklinik endometritiste endometriyum hasarını azaltarak implantasyon oranını artırdığı olgusudur. Diğer temel olgu ise arı sütünün endometriyumdan kana geçişin sınırlı olduğu ve istenilen etki için karaciğerde detoksifiye olması ve alt flavonoidlere dönüşmesi gerekliliğidir. Arı sütü ratlarda oral yolla veya periton içi kullanım ile koyun ve keçilerde intra-vajinal yolla kullanımı esnasında vajinal duvardan emilimi sağlanmış ve kandaki etki değerine ulaşmıştır. Bu etkiler neticesinde ovaryum ve uterus da intrauterin yolla kullanıma göre daha etkili olabileceği varsayımı ortaya çıkmıştır. Arı sütünün subklinik endometritiste daha etkili olmasının nedeni ise arı sütünün yangı mediatörlerine karşı antiinflamatuvar etki göstererek uterus yangısını azaltarak ortadan kaldıracabileceği varsayımıdır. Bunu destekleyen temel olgu ise 40-44. günlerde elde edilen Giemsa ($8,20 \pm 4,02$) ile PAP boyamada elde edilen ($8,20 \pm 3,99$) nötrofil hücre varlığından anlaşılabilmektedir. Çalışmanın özeti niteliğinde olan bu değerlere bakıldığında arı sütü subklinik endometritis tedavisinde antiinflamatuvar etki sağlayarak yangının giderilmesi ve rejenerasyon özelliği gösterdiği düşünülebilir. Arı sütünün implantasyon için endometriyumu geliştirdiği azalan PMN hücreleri ve ilk suni tohumlamada elde edilen gebelik oranından anlaşılmakta ve arı sütünün tedavi seçeneği olabileceği ortaya çıkmakta ancak serum fizyolojinin negatif gruplarda arı sütünden daha etkili olduğu unutulmamalıdır. Yapılan çalışmada arı sütü subklinik endometritisli süt ineklerinde ilk suni tohumlamada elde edilen gebelik oranında artış sağladığı gibi aynı etkiyi suni tohumlama sayısını

düşürmekte de göstermiştir. Ratlara intraperitoneal nikotin verildikten sonra 49 gün boyunca arı sütü beslediklerinde kümülüs hücreleri, iki hücreli embriyolar, zigot sayısı, hatching embriyo sayısında artış sağlayarak nikotinin etkisini azaltıp tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştir (Khodabandeh ve ark.2021). Yapılan çalışmada buna benzer durum ise nikotin etkisinin subklinik endometritise yakınlık gösterdiği varsayılabilir. Subklinik endometritis etkisi arı sütü ile ortadan kaldırıldıktan sonra bu yangıdan kaynaklı toksin ve prostaglandinlerin ovaryumda oluşturduğu negatif feedback ortadan kaldırıldığı söylenebilir. Subklinik endometritisli gruplarda elde edilen gebelik sayısı için en az oranda tohumlama yapılması arı sütünün oosit ve embriyo kalitesi üzerindeki direkt etkisinden kaynaklanabilir. Ancak negatif subklinik endometritis olgusunda arı sütünün embriyo ve oosit kalitesine etki etmemesinin temel nedeni sağlıklı uterus endometriyumunda arı sütünün nekroz oluşturma ihtimalidir. Bu nedenle çalışmada arı sütünün farklı dozlarda kullanılmamasının dezavantajı ortaya çıkmıştır. Arı sütünün sağlıklı uterusda nekroz oluşturmaması veya uterus endometriyumundan kana yeterli miktarda geçişin olmamasından dolayı ovaryum dokusundan istenilen etkiyi gösteremediği söylenebilir. Bu etki korpus lüteum, progesteron salgısı ve foliküler çap büyüklüğünden anlaşılabilmektedir. Serum fizyolojik ise sağlıklı veya negatif subklinik endometritis olgularında uterus içine verildiğinde endometriyumdan endojen PGF2 α 'ı salgısını sağlayıp ovaryumda bulunan kalıcı korpus lüteumların ortadan kaldırılmasını dolayısıyla ovaryan foliküler aktiviteyi sağladığı görülmüştür. Serum fizyolojinin pozitif subklinik endometritisli hastalarda istenilen etkiyi gösterememesinin nedeni ise yangı ve toksin varlığında uterus endometriyumundan farklı yangı mediatörlerinin varlığından dolayı etkisinin yetersiz kaldığı söylenebilir. Özetle serum fizyolojik sağlıklı uterusda, arı sütü ise subklinik endometritisli uterusda rejenerasyon sağlayabildiği ve bu durumun foliküler gelişim ile gebelik oranına yansıdığı söylenebilir. Yapılan çalışmada arı sütünün ovaryum dokusunda yeterli etkinlik göstermemesinin nedeni Ebru ve ark.(2020) çalışmalarında siklofosamid ile hasar verilen karaciğer dokusunun oral yolla arı sütü verilmesinin ardından hepatositlerdeki nekrozun ve karaciğer dokusunda hızlı bir rejenerasyon izlendiği görülmüştür. Bu ilerleme hem tedavi grubunda hem de kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olarak tespit edilmiştir. Yapılan tez çalışmasında ise arı sütünün ovaryum dokusunda yeterli yoğunluğa ulaşmadığı, dolayısıyla etkinliğin kısıtlı olduğu varsayılmaktadır. Yapılan çalışmada arı sütünün taze olarak kullanılabilmesi için arı sütünün sağıldığı dönemlerden, sıcaklık stresinin reproduktif sisteme etkisinden kaçınmak için mümkün olduğu kadar sonbahara yakın dönemde yapılsa da sıcaklık stresinin olumsuz özelliklerinin devam etmesi ile paralel ısı stresinin embriyo üzerinde hasar oluşturabileceği düşünülmüştür. Sıcaklık stresinde

östrojenik dominant folikülün gelişmesinin engellenmesi, bu folikülden östrojen salınmasının engellenmesi neticesinde endometriyumda oksitosin reseptörlerinin azalmasına neden olur. Oksitosin reseptörlerinin azalması sonucu PGF2 α sentezi yapacak endometriyum epitelinin salgılama yapamaması sonucu ovaryumda kalıcı lüteal yapılara dolayısıyla siklus faaliyetlerinin aksamasına neden olur. Bundan dolayı sıcaklık stresinin olumsuz özelliklerini bertaraf etmek amacıyla çalışmanın ılıman havaların başladığı sonbahar sezonunda denenebilir (Opsomer ve ark., 2000). Ancak bu sefer de arı sütü taze elde edilemeyecektir. Eş zamanlı tüm gruplar aynı dönem de çalışılması da hayatın akışına aykırı olacaktır. Subklinik endometritis pozitif ve negatif kontrol gruplarında gebelik başına düşen suni tohumlama sayılarının yangı durumunda (3,5 $\pm$ 0,35) değerinde sağlıklı uterus ortamında ise (2,45 $\pm$ 0,35) değer ile hayvan gruplarında en yüksek grup olmaktadır. Başlıca nedenleri ise yangı olgularında implantasyon oranı ile meydana gelen erken ve geç embriyonik ölümlerin sayıca fazla olmasından kaynaklanabileceği varsayılmaktadır. Subklinik endometritis olmayan sağlıklı uterus ortamında arı sütünün ve serum fizyolojinin etkinliğinin ortaya çıktığı ve istatistiksel olarak farkın anlamlı olmasa bile değerlerin daha düşük olmasından anlaşılmaktadır. Kontrol grubunda uterus gelişimi izlendiğinde serviks çapının SEK grubunda (1,77 $\pm$ 0,14) değer ile en yüksek, NAK grubunda ise (1,68 $\pm$ 0,22) değer ile de en yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buradan yola çıkıldığında arı sütü ve serum fizyolojik kullanımının uterus dokusunda oluşturdıkları rejenerasyon sayesinde bu etkinin serum fizyolojik yani plasebo grubunda foliküler aktivasyonu artırdığını aynı zamanda arı sütünün de subklinik endometritis pozitif grubunda iyileşme sağladığını ortaya koymuştur. Aynı zamanda arı sütünün NAS grubunda nekroz oluşturma ihtimali olabileceğine rağmen uterus dokusunda NAK grubuna göre ilerleme sağladığı elde edilen değerlerden anlaşılabilmektedir. Yapılan çalışmada elde edilen parametrelerden yola çıkılacak olursa Giemsa, PAP, serviks uteri çapı, korpus lüteum varlığı, progesteron değeri ile fertilite parametreleri kıyaslayarak detaylı bir şekilde değerlendirilmesi yapılmalıdır. SKEAS grubunda Giemsa' da PMN değeri (8,20 $\pm$ 4,02), NAS grubunda ise (8,20 $\pm$ 4,02) PAP boyamada ise aynı grupların PMN değerleri sırasıyla (8,20 $\pm$ 3,99) ve (6,20 $\pm$ 2,17) değerleri elde edilmiştir. Akabinde aynı grupların serviks uteri çapının değeri ise SKEAS(1,70 $\pm$ 0,29) ile NAS(1,52 $\pm$ 0,31) olmuştur. Bunlara ek olarak ilk suni tohumlamada gebe kalma oranı SKEAS (45 $\pm$ 0,21) ve gebe kalınan suni tohumlama sayısı SKEAS (2,55 $\pm$ 0,34) değerleri elde edilmiştir. Bütün bu değerler izlendiğinde arı sütünün subklinik endometritis olgusunda antienflamatuvar etki sağlayarak PMN hücrelerinin değerlerini düşürdüğünü, yangılı serviks uterusunun arı sütünün rejenerasyon sağlayarak serviks çapının ideal sınırlara geldiği düşüncesi ortaya konmuştur. Bu etkiler sonucunda arı sütünün uterusu ulaşan embriyoda

subklinik endometritis hastalığında ortaya çıkan toksinler ve yangı mediatörlerine bağlı oluşan hasarı ortadan kaldırdığı varsayımını ortaya koymuştur. Akabinde arı sütü son olarak embriyo kayıplarını azalttığı gebelik başına düşen suni tohumlama sayısını da en alt seviyeye düşüğü izlenmiştir. Yapılan çalışmada arı sütü subklinik endometritis olgusunda uterus yangısını giderebileceği ve gebelik üzerine olumlu etkide olabileceğini ortaya koymuşlardır. Arı sütü ve serum fizyolojik uygulandıktan sonra PMN hücrelerinde meydana gelen değişimler gruplar arasında istatistikler ile açıklanabilmektedir. Giemsa boyama yapıldıktan sonra ilk 20-25. günlerde SKEAS ile NAS, NAP ve NAK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. SKEAS grubu $822,40 \pm 5,80$ değer ile ilk 20- 25. günde negatif gruplar ile aralarında yüksek farklar görülmektedir. NAS, NAP ve NAK gruplarında PMN değerlerinin düşük olması ve yangı mediatörlerine bağlı olarak PMN hücre varlığının azlığından kaynaklanmaktadır. SKEAS, SKEP ve SEK gruplarda PMN değerlerinin yüksek olması herhangi bir uygulamaya bağlı olmayıp yangının varlığında endometriyuma PMN göçünden kaynaklanmaktadır. Fakat ikinci grup olan 40-44. günlerde elde edilen değerler yapılan uygulamaya göre değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmada 20-25. günlerde grup SKEAS ile grup NAS, NAP, NAK arasında anlamlı farkın elde edilmesi grupların seçilmesinde düzenli olduğu ortaya konmuştur. Yapılan çalışmada Giemsa boyamada 40-44. günlerdeki değerlere bakıldığında ise SKEAS ile SEK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Bu veriler arı sütünün çalışmada etkinlik gösterdiğini ve arı sütünün subklinik endometritis hastalığına karşı tedavi başarısını ortaya koymuştur. PMN hücreleri yangı durumunda uterusu gelerek buradaki bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkili cevabı oluşturmaktadırlar. Arı sütünün subklinik endometritis grubunda uterus içinde oluşan toksinler ile yangı mediatörlerinin eliminasyonunu sağlayarak antienflamatuar ve rejeneratif etkilerini ortaya koyduğu söylenebilir. Serum fizyolojik grubunda PMN değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmaması serum fizyolojik kullanımının subklinik endometritis tedavisinde arı sütü kadar etkili olmadığı söylenebilir. Giemsa boyamada elde edilen değerler PAP boyama da belirlenen hücre sayısı ile orantılı elde edildiği için arı sütünün subklinik endometritis yangısında etkili olabileceği söylenebilir. Giemsa boyamada 20-25.günlerde SKEP grubuna bakıldığında ($22,45 \pm 6,52$) değeri en yüksek grup olmuştur. Grup NAS, NAP, NAK ile aralarında güçlü bir istatistik olması negatif grupların seçilmesinde hata olmadığını aksine çalışmanın başlangıcında kullanılan Giemsa boyama tekniğinin başarılı bir şekilde kullanıldığını göstermektedir. Yapılan çalışmada 40-44. günlere bakıldığında SKEAS ve SKEP grupları ve SEK grubu ile aralarında anlamlı bir istatistik elde edilmiştir. Burada anlaşılan temel olgu serum fizyolojik uygulanan subklinik endometritis tedavisinde kullanıldığında pozitif

kontrol grubuna göre etkili olduğu fakat arı sütü kadar etkili olmadığı söylenebilmektedir. SEK grubu incelendiğinde 20-25. günlerde ($22,25 \pm 5,22$) değer ve 40-44. günlerde ise ($15,65 \pm 6,43$) değer ile en yüksek grup olmuştur. Burada anlaşılan ilk olarak subklinik endometritis gruplarda PMN hücre sayısının artış gösterdiği postpartum 40-44. günlerde ise bu PMN değerlerinin yarılanma seviyesine kadar gerilediği ortaya konmuştur. Ayrıca subklinik endometritis olgularında uygulanan serum fizyolojik ile arı sütünün etkili olduğunu bunların tedavi protokollerine alınabileceği öngörülmüştür. Subklinik endometritis olmayan gruplarda 20-25. günlerde PMN hücre sayısının postpartum 40-44. günlere doğru ilerlediğinde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalma göstermiştir. Negatif veya sağlıklı uterus ortamında kullanılan arı sütü ile serum fizyolojik PMN sayısına etki etmekte yetersiz kaldıkları söylenebilir. Grup SKEAS'ın negatif gruplardan NAS ($6,20 \pm 2,17$) değeri ile ($7,65 \pm 2,21$) NAP grubu izlemiştir. Negatif kontrol grubu da bunlara benzer değer gösterdiğinden istatistiksel olarak fark bulunmayıp çalışmada arı sütünün sağlıklı uterus endometriyumunda nekroz oluşturabileceği varsayımını güçlendirmektedir. Serum fizyolojik ise sağlıklı uterus endometriyumunda yeterli etkiyi sağlamadığı Giemsa boyama sonuçlarından anlaşılmaktadır. Yapılan çalışmada Giemsa boyama tekniği hayvan gruplarının seçilmesinde etkili fakat istatistiksel olarak değerlendirilmesi PAP verileri kadar nicel olmamaktadır. PAP boyamada elde edilen PMN hücreleri daha parlak ve çekirdekleri çok daha belirgin olduğu için hücre sayımı oldukça kolay ve daha nicel özellik göstermektedir. Giemsa ve PAP boyamada elde edilen veriler birbirlerine benzerlik gösterdiği ve istatistiksel olarak anlamlı olduklarından dolayı Giemsa boyamadaki veriler aynı şekilde PAP boyamada da elde edilmiştir. PAP boyama da istatistiklere bakıldığında SKEAS grubunun PMN yüzdesi 40-44. günlerde en düşük seviyede aynı zamanda NAS grubunda da en düşük seviyede izlendiği ortaya konulmuştur. Arı sütü, subklinik endometritis tedavisinde alternatif tedavi olma yolunda önemli bulgular izlenmiştir. Yapılan çalışmada arı sütü ile serum fizyolojik incelendiğinde, subklinik endometritis hastalığında servis uterinin gelişimi 20-25. günlerde SKEP ile NAS arasında istatistiksel olarak farklılık izlenmiştir. Yapılan çalışmada 40-44. günlerde SKEAS grubu ile NAS grubunda arı sütünün etkili olduğu ve serviks uteri re jenerasyonunda iyileştirme sağladığı ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda SEK grubu 20-25. günler ile 40-44. günlerde elde edilen değerler en yüksek çap değeri olup NAS grubunda ise durum tersine dönmektedir. Kısaca özetlemek gerekirse serviks uteri negatif veya sağlıklı durumda arı sütü uygulandığında çok daha hızlı toparlandığı görülmektedir. Yapılan çalışmada grup SKEP ile SEK arasındaki korpus lüteum varlığı ile ilgili istatistiksel olarak belirgin bir farklılık görülmüştür. Ayrıca serum fizyolojik ile arı sütü uygulamasının gruplarda belirgin

etkisinin olduğu ve grupların birbirinden ayırt edilmesinde kullanılmasının önemli olduğu ortaya konmuştur. Burada ortaya çıkan durum ise gruplar arasında arı sütü ile serum fizyolojinin postpartum durumlarda kalıcı korpus luteumlar üzerinde etkinlik sağladığı anlaşılmaktadır. Aynı durum korpus luteumlardan salgılanan progesteron içinde geçerli olup arı sütü ile serum fizyolojik yapılan çalışmada istenilen düzeyde etki göstermiştir. Polimorfonükleer nötrofiller hücrelerin Giemsa ve Papanicolau boyama yöntemleri ile sayılması sonucunda kaydedilen değerlerin birbirleri ile çok güçlü istatistiksel anlamla ölçülen pozitif yönlü ($r=+0,983$) korelasyon ortaya çıkmıştır. Giemsa ile PAP boyamada elde edilen PMN değerlerinin birbirlerine yakınlık göstermesi sayesinde hayvan gruplarının hem kendi içlerinde hem de gruplar arasındaki seçimlerin düzenli bir şekilde yapıldığını ortaya koymuştur. Giemsa boyama metodu uygulaması kolay ve hızlı olması sayesinde hayvanlarının belirlenmesi çok daha hızlı bir şekilde çiftlik çalışması icra edilmektedir. Fakat PAP boyama yapılması hem daha zor hem de uzun zaman aldığı için arı sütü ve serum fizyolojik uygulaması için hayvanların çiftlik koşullarında daha az hasar görmelerini sağlamaktadır. Yapılan çalışmada istatistiki olarak da en yüksek anlamlı korelasyon bu iki boyama yöntemi ile ölçülen nötrofil hücrelerin yüzdeleri arasında ölçülmüştür. serviks uteri çapı ile Giemsa boyamada elde edilen PMN sayısı ($P<0,002$) aralarındaki regresyon değeri ise pozitif yönlü ($r=+0,285$) olmuştur. Serviks uteri çapı ile PAP boyamada elde edilen PMN hücre sayısı arasında yapılan istatistiklerde ($P<0,002$) ve aralarındaki regresyon değeri ise pozitif yönlü ($r=+0,280$) olmuştur. Serviks uteri ile PMN hücreleri arasındaki değerlere bakıldığında PAP ve Giemsa boyamada elde edilen veriler benzer oldukları için aynı anda değerlendirilmektedir. Buradan yola çıkarak PMN hücre sayısındaki artış aynı zamanda uterus dokusunda yangının varlığına işaret etmekte böylece serviks uteri çapının inovulasyonunu gecikmesine neden olduğu ortaya konmuştur. Giemsa boyamada elde edilen PMN hücre sayısı ile korpus luteum arasında istatistiksel olarak ($P<0,005$) ve aralarındaki regresyon değeri ise pozitif yönlü ($r=+0,193$) elde edilmiştir. Burada PMN hücre sayısındaki artış aynı zamanda uterus subklinik endometritis olgusunun varlığını ortaya koymaktadır. Bu durumda uterus bulunan toksinlerin ovaryum dokusunda inhibisyon sağlaması nedeniyle kalıcı korpus luteum varlığını ortaya koymaktadır. Dolayısıyla PMN artışı, kalıcı korpus luteum varlığına ve bu ise progesteron artışına neden olduğu varsayılmaktadır. Giemsa boyamadaki PMN sayısı ile foliküler çapı arasında ($P<0,05$) olup aralarındaki regresyon değeri ise negatif yönlü ($r=-0,192$) değeri elde edilmiştir. PMN artışı aynı zamanda subklinik endometritis varlığını gösterdiğinden dolayı folikül çapı ile aralarında negatif regresyon elde edilmesi sayesinde subklinik endometritis varlığı ile foliküler çapı arasında ters ilişki olduğu ortaya konmuştur. Buradan yola çıkarak subklinik endometritis durumlarında

ovaryum dokusunda foliküler aktivitenin baskılanmasına dolayısıyla reproduktif gelişmede gerilemeye neden olduğu söylenebilir. Giemsa boyamada elde edilen verilere bakıldığında ilk suni tohumlama gününde ($P<0,05$) olup aralarındaki regresyon değeri ise pozitif yönlü ($r=+0,328$) olmuştur. PMN dolayısıyla subklinik endometritis varlığında süt sığırlarında postpartum ilk suni tohumlama gününün uzadığı görülmüştür. Subklinik endometritis olgularının foliküler aktivitenin baskılandığı söylenebilir. Giemsa boyama ile ilk suni tohumlamada elde edilen gebelik sayısı arasındaki istatistiklere bakıldığında ($P<0,05$) ve regresyon değeri ise negatif yönlü ($r=-0,478$) elde edilmiştir. PMN değerleri ile ilk tohumlamada elde edilen gebeliklerin arasındaki negatif korelasyon aynı zamanda subklinik endometritis olmayan gruplarda gebelik oranlarının yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Giemsa boyamada elde edilen PMN hücre sayısı ile gebe kalınan suni tohumlama sayısı arasındaki istatistik değerlerine bakıldığında ($P<0,05$) ve aralarındaki regresyon değeri ise pozitif yönlü ($r=+0,526$) olmuştur. Burada anlaşılan olgu ise PMN varlığı dolayısıyla subklinik endometritis hastalığında gebelik oranının azaldığını ortaya koymuştur. PAP boyama ile diğer değerler bakıldığında Giemsa verilerine benzer elde edilmiştir. PAP boyamada elde edilen PMN hücre sayısı ile serviks uteri çapı arasındaki ($P<0,002$) ve aralarındaki regresyon değeri ise pozitif yönlü ($r=+0,280$) olmuştur. PAP boyamada PMN değerleri ile korpus lüteum arasında yapılan istatistikleri yapıldığında ($P<0,030$) ve aralarındaki regresyon değeri ise pozitif yönlü ($r=+0,198$) elde edilmiştir. PAP boyamada elde edilen PMN hücre sayısı ile foliküler çapa bakıldığında ($P=0,022$) ve regresyon değeri ise negatif yönlü ($r=-0,209$) elde edilmiştir. PAP boyamada elde edilen PMN hücre sayısı ile ilk suni tohumlama günü arasında yapılan istatistiklerde ($P<0,05$) ve aralarındaki regresyon değeri de pozitif yönlü ($r=+0,326$) elde edilmiştir. PAP boyama da elde edilen PMN değeri ile İlk tohumlamada elde edilen gebelik arasındaki istatistiklerde ($P<0,05$) ve aralarındaki regresyon değeri ise negatif yönlü ($r=-0,468$) görülmüştür. PAP boyamada tespit edilen PMN hücre sayısı ile gebe kalınan suni tohumlama sayısı arasındaki istatistiklere bakıldığında ($P<0,05$) ve aralarındaki regresyon değeri ise pozitif yönlü ($r=+0,523$) elde edilmiştir. Giemsa boyama ile PAP boyama birbirlerine otokontrol sağlayan iki benzer aşama olduğu için Giemsa da elde edilen sonuçların PAP boyamada da benzeri elde edilmiştir. Korpus lüteum ile progesteron arasında yapılan istatistiklere bakıldığında ($P<0,05$) ve regresyon değeri ise pozitif yönlü ($r=+0,675$) oranında elde edilmiştir. Progesteron başlıca Korpus lüteumdan salgılandığı için progesteron ile korpus lüteum varlığının birbirlerine pozitif ve anlamlı korelasyon sağlaması deney hayvanlarından alınan kanda bakılan progesteron hormonu ile ultrasonografi ile tespit edilen lüteal yapıların doğru bir şekilde tamamlandığını ortaya koymuştur. Korpus lüteum ile foliküler çap arasındaki

istatistiklere bakıldığında ($P<0,05$) ve aralarındaki regresyon oranı ise negatif yönlü ($r=-0,719$) elde edilmiştir. Progesteron ile folikül çapı arasında yapılan istatistiklere bakıldığında ($P<0,05$) ve aralarındaki regresyon oranı ise negatif yönlü ($r=-0,614$) elde edilmiştir. Korpus lüteum ile progesteron değerleri birbirleriyle orantılı olduğu için subklinik endometritis olgularında kalıcı korpus luteum yapılarının oluşmasına dolayısıyla foliküler aktivitenin baskılanmasına neden olduğu söylenebilir. İlk suni tohumlama günü ile ilk suni tohumlamadaki gebelik oranı arasında yapılan istatistiklere bakıldığında ($P<0,011$) ve regresyon değeri ise negatif yönlü ($r=-0,230$) elde edilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda elde edilen bu veri subklinik endometritis varlığında uterusun daha geç inovule olduğu ve endometriyumda embriyo implantasyonuna hazır olmadığı söylenebilir. İlk suni tohumlama günü ile gebelik başına düşen tohumlama sayısına bakıldığında ($P=0,002$) ve regresyon değeri ise ($r=0,274$) oranı elde edilmiştir. Bu değerler ışığında subklinik endometritis varlığı uterus da embriyo implantasyonunu geciktirdiği söylenebilir. İlk tohumlamadaki gebelik oranı ile gebelik için gerekli tohumlama sayısı arasında istatistikler yapıldığında ($P<0,05$) ve regresyon değeri ise negatif yönlü ($r=-0,816$) oranı elde edilmiştir. Yapılan çalışma özetlenecek olursa endometritis varlığında gebelik oranları düşmekte ve arı sütü tedavi de etkili olarak gebelik oranını yükselttiği söylenebilmektedir. Subklinik veya klinik endometritislerin altında yatan temel nedene bakıldığında Sampson's teorisi akıllara gelmektedir. Bu teoriye göre kadınlarda seksüel kanama esnasında uterus da bulunan eritrositlerin tuba uterinaya ve periton boşluğuna geçmesi ve burada parçalanan eritrositlerin oluşturduğu epitel hasarı sonucu bir Endometritis olgusunun oluşmasıdır. (Arumugam ve ark., 1995; Ćwiertnia ve ark., 2022; Ng ve ark., 2020; Stejskalová ve ark., 2021; Yamaguchi ve ark., 2008; Wyatt ve ark., 2023). Kadınlarda sağlam dokuda intravajinal yolla kullanılan arı sütü menapoza bağlı olarak oluşan vajinal atrofiadaki kullanımında östrojen içeren kremler kadar etkili olduğu ve alternatif olabileceği kanaatine varılmıştır (Arumugam ve ark., 1995; Ćwiertnia ve ark., 2022; Ng ve ark., 2020; Stejskalová ve ark., 2021; Yamaguchi ve ark., 2008; Wyatt ve ark., 2023). Ayrıca vajinal kuruluk için kullanılan kayganlaştırıcılardan daha etkili olduğu ve PAP boyamada vajinal atrofiyi azaltmada östrojen kadar etkili olduğu ortaya konmuştur. Buradan yola çıkarak intrauterin olarak uygulanan arı sütünün subklinik endometritisli uterus duvarından kana geçişinin kısıtlı olabileceği ve kan dokuda etki dozuna ulaşamadığı için östrojen üretimine etkisiz olduğu bundan dolayı uterus vazkularizasyonda yeterli eşiği sağlamadığı kanaati uyanmıştır. Buradan yola çıkarak arı sütü endometritisli uterus duvarında istenilen değişiklikleri gösteremediği söylenebilir. Buradan yola çıkarak arı sütü oral kullanılması ile sağlıklı uterus ve vajina içi kullanılması sonucu KC ulaşarak fenolik bileşenlerine ayrılıp östrojen

hormonu ile antioksidan sentezinde görev aldığı bu maddelerin uterus ve vajinada olumlu değişiklikler yaptığı yapılan çalışmalarda görülmüştür (Seyyedi ve ark., 2016). Yapılan çalışmada ise subklinik endometritis pozitif grupta istenilen değişikliklerin görülememesi arı sütünün epitel tabaka farklılıklarından etkilendiği kanısını ortaya koymuştur (Arumugam ve ark., 1995; Ćwiertnia ve ark., 2022; Ng ve ark., 2020; Stejskalová ve ark., 2021; Yamaguchi ve ark., 2008; Wyatt ve ark., 2023). Bunun etkisi sonucu serum fizyolojik verilen grupta oluşan rejenerasyonlar arı sütü grubunda görülenlerde daha fazla olduğu söylenebilmektedir. Arı sütü grubunda, arı sütünün çok yüksek miktarda antioksidan içeren rejeneratif karakterde bir bileşik olup hemen hemen bütün dokularda etkili bir madde olduğu söylenebilir. Ancak burada kullanım yolundan kaynaklı olarak intrauterin verilen arı sütünün epitel hücreleri tarafından tam olarak değerlendirilememesi sonucu etkinliğinin daha az kaldığı yönündedir. Bu çalışmada ise arı sütünün endometriyum duvarından emilmemesi veya yeterince değerlendirilmemesi sonucu çalışmada kullanılan arı sütü yeterli negatif veya sağlıklı uterus dokusunda serum fizyolojiğe oranla yeterli etkiyi göstermediği söylenebilir. Ancak yüksek antienflamatuvar etkisinden dolayı endometriyumdaki PMN hücre sayısını azalttığı ve yangıyı baskılayarak iyileşme sürecini başlattığı görülmektedir. Arı sütü serum fizyolojik ile beraber kullanıldığı için oluşan karışım serum fizyolojiktan daha yoğun olduğu için yeterli etkiyi sağlayabileceği kanaati oluşmuştur. Dolayısıyla arı sütünün süt ineklerinde kas içi veya intravenöz kullanımının olabileceği göz önünde bulundurulması gerekli bir olgu olmasının yanı sıra alerjik durumların bilinmemesi, kullanım olarak farmakokinetik yapının bilinmemesi ve maliyeti ile ilgili düşünüldüğü zaman olası görünmemektedir. SKE olmayan grupta arı sütünün daha etkili çalışması ise arı sürünün sağlam epitel dokudan venöz sisteme geçebildiğini buradan karaciğere ulaşarak bileşenlerine ayrılıp antioksidan etkili bileşik halinde arteriyel sistemden utarusa geldiği akla gelen düşüncelerden biridir. Böylelikle sağlam uterus dokusu ile hasarlı ya da subklinik endometritis olan doku arasında arı sütü etkinlik farkını ortaya koymuştur. Ayrıca negatif dokuda serum fizyolojinin yeterli etkinliği sağlamaması ise epitel uyarımda yetersiz olduğu arı sütünün antioksidan kapasitesinin daha etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ancak pozitif durumda ise uterus endometriyumundan yeterli arı sütü geçişinin olmadığını ancak serum fizyoloji ile demir şelatlarının etkilemediği hücrelerin daha iyi bir şekilde uyardığı varsayımı ortaya çıkmaktadır. Buradan yola çıkarak subklinik endometritis gruplarda arı sütü kullanılması sonucu PMN sayısında azalmaya, endometriyumda iyileşmeye ve pozitif gruplarda ise gebelik sayısında artışa ancak negatif gruplarda; serum fizyolojinin bu mekanizmada daha etkili olduğu söylenebilir. Yapılan çalışmada elde edilen verilerden yola çıkarak, sağlıklı uterus dokusunda serum fizyolojik

uygulamasından sonra gebe kalınan suni tohumlama sayısında azalma ile ilk suni tohumlamada gebelik oranında artışlar sağlayıp iyileştirme sağladığı söylenebilir. Subklinik endometritis varlığında ise endometriyumda yangı varlığında ortaya çıkan PGF2 α salgılanmasını artırması sonucu ovaryumdaki kalıcı korpus lüteumların sonlandırılması dolayısıyla progesteron salgılanmasını azaltıp ovaryumda foliküler gelişmeyi arttırdığı söylenebilir. Elmetwally ve ark.(2020), Endometritisli süt sığırlarında %10 luk Gentamisin sülfat'ı 100 mL serum fizyolojik ile seyrettikten sonra yapılan çalışmaya benzer şekilde intrauterin yolla uygulamışlardır. Ayrıca bu gruba ek olarak aynı uygulamaya PGF2 α ekledikten sonra grup istatistikleri değerlendirmişlerdir. Elde edilen veriler sonucu ilk suni tohumlama gününün kontrol grubunda (51,55) endometritis grubunda (84,33) gentamisin grubunda (49,86) ve gentamisin ile PGF2 α beraber kullanıldığı grupta ise ün düşük değer olan (38,4) ortalamasını tespit etmişlerdir. Yapılan çalışmada ise gentamisin yerine arı sütü kullanılmış fakat ilk suni tohumlama gününde herhangi bir değişiklik yapmadığı görüldükten sonra çalışmanın PGF2 α ile zenginleştirilebileceği kanısı oluşmuştur. Sonuç itibarı ile süt sığırlarında intrauterin uygulama postpartum ilk suni tohumlama gününde herhangi bir gelişme göstermemektedir. Arı sütü ile beraber kullanılan serum fizyolojik tek başına kullanıldığında da uterusu rejenerasyonu sağlamada ve ovaryumdaki foliküler yapıları uyarmada yetersiz kaldığı ortaya konulmuş ve bu çalışmanın farklı bir formatla tekrarının yapılması gerekliliğini göstermiştir. Farahini ve arkadaşları (2021) ratlarda deneysel olarak oluşturulan endometritis'in 200 mg/kg dozda 21 gün boyunca oral kullanılması sonucu uterusu oluşturulan lezyonları azalttığı, endometritis ve doku ile ilgili sinir hasarındaki iyileşme sonucu ağrının ise azaldığını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmanın sonuçlarından yola çıkarak arı sütünün subklinik endometritis varlığında yüksek antienflamatuvar etkisinden kaynaklı endometriyumda ki yangıyı nötraliz ederek PMN hücre sayısını azalttığı, serviks uterusun inovulasyonunu hızlandırdığı ve yangı durumunda yüksek antioksidan etkisi sayesinde uterusu ulaşan embriyolarda canlılık oranını artırdığı söylenebilir. Arı sütünün uterusu meydana gelen subklinik endometritis varlığında yangıyı baskıladığı ancak gebelik oranları ile suni tohumlama sayılarında daha verimli değerler elde edilmesi için arı sütünün uygulama şekli ve dozunda veya uygulanan hayvan sayısının değiştirilmesinde farklı sonuçlar elde edilebileceği kanaati oluşmuştur. Korpus lüteum varlığı ile progesteron miktarı ise en düşük değerine SKEP grubunda en yüksek değere ise SEK grubunda varmıştır.

6. SONUÇLAR

Sunulan doktora tez çalışmasının verileri değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlar aşağıdaki şekilde özetlenmiştir:

1.Subklinik endometritis teşhisinde PMN yüzdesi ile tanı için Giemsa boyama ve PAP boyamada elde edilen sonuçlar arasında kuvvetli korelasyon göz önünde bulundurularak her iki boyama yönteminde aynı sonuçlar verdiği görülmüştür.

2.Doğumdan sonra 21-25. gün ölçülen PMN değerlerinin 40-44. gün her grupta düşüş gözlenmiştir.

3.İstatistiksel olarak bakıldığında ise subklinik endometritiste intrauterin arı sütü ve serum fizyolojik kullanımında PMN sayısında anlamlı bir düşüş gözleendiği, bu veri ile intrauterin arı sütü uygulamasının subklinik endometritisi tedavisinde başarılı olabileceği izlenmiştir.

4.İnvolyonun göstergesi olan serviks uteri çapının küçülmesine bakıldığında subklinik endometritiste arı sütünün tüm gruplar içinde tek anlamlı sonuç verecek şekilde istatistiki fark ile düştüğü dolayısı ile arı sütünün subklinik endometritis varlığında involyon üzerinde olumlu etkisinin olabileceği kanısına varılmıştır.

5.Subklinik endometritis varlığında intrauterin arı sütü uygulaması sonrası ilk tohumlama anında folikül çapının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha büyük ölçülmüştür.

6.İntrauterin arı sütü uygulanan subklinik endometritisli ineklerde kontrol grubuna göre ilk suni tohumlama gebelik oranının anlamlı olarak arttığını, bu veri ile de arı sütü uygulaması ile subklinik endometritis varlığında fertilité parametrelerine olumlu yansıdığı görülmüştür.

7.İntrauterin arı sütü uygulanan subklinik endometritisli ineklerde gebe kalınan suni tohumlama sayısının kontrol grubuna göre anlamlı düşük olması bir önceki maddede arı sütünün fertilité parametreleri üzerine olumlu etkileri olabileceği sonucunu desteklediği izlenmiştir.

9.İneklerde PMN sayısı arttıkça serviks uteri çapının arttığı yani involyonun

geciktiği, ilk suni tohumlama gününün uzadığı, ilk suni tohumlamada gebelik oranının düştüğü ve gebelik başına yapılan suni tohumlama sayısının arttığı görülmüştür.

7. ÖNERİLER

1.Arı sütünün ineklerde subklinik endometritis tedavisinde kullanımında bilimsel çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmış başka maddeler ile hem intrauterin hem diğer uygulama yolları ile kombine edildiği çalışmalar tasarlanmalı ve etkinliği fertilité parametrelerine bakılarak denenmelidir.

2.Arı sütü uygulandığında miktar veya uygulama sıklığı farklı dozlarda denediği çalışmalar denenmelidir.

3.Arı sütü ile yapılacak çalışmalarda denek sayısı arttırılarak istatistikî olarak daha farklı açılardan anlamlı sonuçlar elde edilmeye çalışılmalıdır.

4.Arı sütünün reproduktif sisteme etkileri başta deney hayvanları üzerinde daha moleküler çalışmalarla aydınaltılmaya çalışılmalı eş zamanlı buradan gelecek güncel bilgilerle çiftlik hayvanları üzerinde sunulan tez verileri göz ardı edilmeden çalışmalara kademe kademe devam edilmelidir.

5.Arı sütünün sunulan çalışmada intrauterin uygulama yapılan toplam 40 hayvan üzerinde hiçbir olumsuz etkisinin olmaması her ne kadar uterus endometriyumunda alerjik bir reaksiyon göstermediğinin göstergesi olsa da arı sütü ve arı ürünlerinin alerjik reaksiyonları üzerinde çalışmalar nihai sonuçlar elde edilene kadar devam edilmelidir.

6.Çiftlik hayvanlarında sık karşılaşılan ve antibiyotikle tedavi edilen akla gelebilecek her hastalıkta olası iyileştirme etkisi olan her türlü alternatif tedavi yöntemleri ile çalışmaya devam edilmelidir.Bu açıdan elde edilecek her başarılı sonuç hızlı bir şekilde paydaşlara aktarılıp antibiyotik direnci ve kalıntı problemi açısından yerine bu alternatif ürünlerin kullanımı desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

- Ab Hamid, N., Abu Bakar, A. B., Mat Zain, A. A., Nik Hussain, N. H., Othman, Z. A., Zakaria, Z., & Mohamed, M. (2020). Composition of Royal Jelly (RJ) and Its Anti- Androgenic Effect on Reproductive Parameters in a Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) Animal Model. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 9(6), 499. <https://doi.org/10.3390/antiox9060499>.
- Abdel-Hafez, S. M. N., Rifaai, R. A., & Abdelzaher, W. Y. (2017). Possible protective effect of royal jelly against cyclophosphamide induced prostatic damage in male albino rats; a biochemical, histological and immuno-histochemical study. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 90, 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.020>.
- Abdulnabi, S. A., Daham, A.F., (2021). Royal Jelly Improved invitro Matured Bovine Oocytes. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 7653. Retrieved from <http://annalsofrscb.ro/index.php/journal/article/view/3420>.
- Ahmadi, M.R., & Dehghan, S.A. (2007). Evaluation of the Treatment of Repeat Breeder Dairy Cows with Uterine Lavage plus PGF $\{2\alpha\}$, with and without Cephapirin. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 31, 125-129. <https://journals.tubitak.gov.tr/veterinary/vol31/iss2/7>.
- Akyol, E. (2007). Bal arılarında yumurtanın yapısı ve embriyo gelişimi. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 7(4), 135-144.
- Akyol, E. & Baran, Y. (2015). Arı Sütünün Yapısı, İnsanlar ve Arılar İçin Önemi. *Uludag Bee Journal*, 15(1).
- Alcay, S., Toker, M. B., Onder, N. T., & Gokce, E. (2017). Royal jelly supplemented soybean lecithin-based extenders improve post-thaw quality and incubation resilience of goat spermatozoa. *Cryobiology*, 74, 81-51. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2016.11.011>.
- Amiri, V., M., Deldar, H., & Ansari Pirsaraei, Z. (2016). Impact of supplementary royal jelly on invitro maturation of sheep oocytes: genes involved in apoptosis and embryonic development. *Systems biology in reproductive medicine*, 62(1), 31–38. <https://doi.org/10.3109/19396368.2015.1088102>.
- Annaç, E., Tekçe, A., Korkmaz, Ö. (2020). Protective Effects of Royal Jelly against Cyclophosphamide-Induced Liver Damage. *Acta Haematologica Oncologica Turcica*, 53(3), 384-390. <https://doi:10.5505/aot.2020.26817>.
- Apan, A., M., Zorba, M., & Kayaboynu, Ü. (2021). Bal Arısı ve Bal Arısı Ürünleri. *Sinop Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 6(2), 202-223. <https://doi.org/10.33484/sinopfb.992345>.
- Arumugam, K., & Yip, Y. C. (1995). De novo formation of adhesions in endometriosis: the role of iron and free radical reactions. *Fertility and sterility*, 64(1), 62–64. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57655-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57655-9).
- Aslan, A., & Bayraktar, A. (1996). Ari sütlerinin Kimyasal Bilesimi ve Beslenme Açısından önemi. II. Gıda Mühendisliği Kongresi. Gaziantep. S, 339-349.

- Ćwiertnia, A., Kozłowski, M., & Cymbaluk-Płoska, A. (2022). The Role of Iron and Cobalt in Gynecological Diseases. *Cells*, 12(1), 117. <https://doi.org/10.3390/cells12010117>.
- Abd-Allah, S. M. (2012). Effect of royal jelly on viability and invitro maturation of Egyptian sheep oocytes in serum supplemented medium. *Br J. Pharmacol. Toxicol*, 3, 29-32.
- Aslan, A., Cemek, M., Buyukokuroglu, M. E., Altunbas, K., Bas, O., & Yurumez, Y. (2012). Royal jelly can diminish secondary neuronal damage after experimental spinal cord injury in rabbits. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 50(7), 2554–2559. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.04.018>
- Atabay, N.O. (2012) Akkaraman Irkı Koyunlarda Arı Sütünün Fertilite Üzerine Etkisi. (Doctor's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Atıl Türk, Ö., Çakır Gündoğdu, A., Seymen, C. M., Bulut, D. İ., Yılmaz Demirtaş, C., & Elmas, Ç., (2018). Hipotiroidik Sıçanlarda Arı Sütü Takviyesinin Ovaryum Üzerindeki Olası Koruyucu Etkisi. 14. Ulusal Histoloji Ve Embriyoloji Kongresi
- Aydın, B., Atar, M., & Pirgon, Ö. (2021). The effect of royal jelly supplementation for three months on bone markers in postmenopausal osteoporotic women. *Mellifera*, 21(1), 59-68.
- Azad, F., Nejati, V., Shalizar-Jalali, A., Najafi, G., & Rahmani, F. (2018). Royal jelly protects male mice against nicotine-induced reproductive failure. *Veterinary research forum: an international quarterly journal*, 9(3), 231–238. <https://doi.org/10.30466/vrf.2018.32088>.
- Azawi, O. I. (2008). Postpartum uterine infection in cattle. *Animal reproduction science*, 105(3-4), 187–208. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2008.01.010>
- Bachmann, G. A., & Nevadunsky, N. S. (2000). Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *American family physician*, 61(10), 3090–3096.
- Barański, W., Podhalecz-Dzięgielewska, M., Zduńczyk, S., & Janowski, T. (2012). The diagnosis and prevalence of subclinical endometritis in cows evaluated by different cytologic thresholds. *Theriogenology*, 78(9), 1939, 1947. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.07.018>.
- Barlund, C. S., Carruthers, T. D., Waldner, C. L., & Palmer, C. W. (2008). A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. *Theriogenology*, 69(6), 714–723. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2007.12.005>.
- Basarab, T., Stefanyk, V., Koziorowski, M., Koziol, K., & Pilip, A. (2020). Estrogen and progesterone endometrial cell receptors in cows with subclinical endometritis. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 22(100), 141-150. <https://doi.org/10.32718/nvlvet10024>

- Bayram, L. C., Gürbulak, K., Gümüşsoy, K. S., & Kutsal, O., (2019). The role of centrifuged liquid-based cytology in the evaluation of the endometrium in mares. *Veterinarski Arhiv*, vol.89, no.6, 743-770.
- Beam, S.W., & Butler, W.R. (1997). Energy balance and ovarian follicle development prior to the first ovulation postpartum in dairy cows receiving three levels of dietary fat. *Biology of reproduction*, 56(1), 133-142. <https://doi.org/10.1095/biolreprod56.1.133>.
- Beceriklisoy, H.B., Ay, S.S., Zonturlu, A.K., Çetin, Y. (2006). Reprodüktif açıdan sorunlu kısıraklarda aşım sezonu başlangıcında uterus yıkamaları ve hormon kullanımının siklus aktivitesi ve fertilite parametreleri üzerindeki etkisi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 53(3), 169-173. https://doi.org/10.1501/Vetfak_00000000088.
- Bondurant R. H. (1999). Inflammation in the bovine female reproductive tract. *Journal of animal science*, 77, Suppl2, 101-110. https://doi.org/10.2527/1999.77suppl_2101.
- Bonnett, B. N., Martin, S. W., Gannon, V. P., Miller, R. B., & Etherington, W. G. (1991). Endometrial biopsy in Holstein-Friesian dairy cows. III. Bacteriological analysis and correlations with histological findings. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 55(2), 168-173.
- Boukraâ, L., Niar, A., Benbarek, H., & Benhanifia, M. (2008). Additive action of royal jelly and honey against *Staphylococcus aureus*. *Journal of medicinal food*, 11(1), 190-192. <https://doi.org/10.1089/jmf.2007.567>.
- Bulbul, M., Tekce, A., Annac, E., Korkmaz, Ö., Onderci, M., Korkmaz, D., & Demirci, A. M. (2023). Identification of royal jelly as a potential new drug to protect the ovarian reserve and uterus against cyclophosphamide in rats. *Clinical and experimental reproductive medicine*, 50(1), 34-43. <https://doi.org/10.5653/cerm.2022.05596>.
- Burucu, V., & Gülse Bal, H. S. (2017). Türkiye’de Arıcılığın Mevcut Durumu ve Bal Üretim Öngörüsü. *Tarım Ekonomisi Araştırmaları Dergisi*, 3(1), 28-37.
- Cai, X. S., Jiang, H., Xiao, J., Yan, X., Xie, P., Yu, W., Lv, W. F., Wang, J., Meng, X., Chen, C. Z., Zhang, M., Zhang, Y., Yuan, B., & Zhang, J. B. (2024). Changes in bacterial community composition in the uterus of Holstein cow with endometritis before and after treatment with oxytetracycline. *Scientific reports*, 14(1), 9511. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59674-4>.
- Calli, C., Tugyan, K., Oncel, S., Pinar, E., Demirtaşoğlu, F., Calli, A. O., Tolon, B., Yilmaz, O., & Kiray, A. (2008). Effectiveness of royal jelly on tympanic membrane perforations: an experimental study. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*, 37(2), 179-184.
- Campbell, M. H., & Miller, J. K. (1998). Effect of supplemental dietary vitamin E

- and zinc on reproductive performance of dairy cows and heifers fed excess iron. *Journal of dairy science*, 81(10), 2693–2699. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(98\)75826-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(98)75826-6).
- Cengiz, M., Ozbek, S., & Chacher, M. F. A. (2022). Intrauterine iodine administration is superior to antibiotics for reconception after late-embryonic losses in dairy cows. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 86(1), 74–77.
- Chacher, M. F. A. İneklerde postpartum ekotekstür değişikliklerinin değerlendirilmesi (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü), 2018.
- Changes in Uterine Tissue in Female Mice. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, 24(118), 60–70. <http://jmums.mazums.ac.ir/article-1-4579-en.html>.
- 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>.
- Cornara, L., Biagi, M., Xiao, J., & Burlando, B. (2017). Therapeutic Properties of Bioactive Compounds from Different Honeybee Products. *Frontiers in pharmacology*, 8, 412. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00412>.
- Çelik, Y., & Şahin, S. (2020). Endokrin bozucu bir kimyasal olan Bisfenol A'nın sağlık üzerine etkileri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 29(6), 439–445.
- Danforth, B. N., Cardinal, S., Praz, C., Almeida, E. A., & Michez, D. (2013). The impact of molecular data on our understanding of bee phylogeny and evolution. *Annual review of entomology*, 58, 57–78. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-120811-153633>.
- Demirel, M.A., Han, S., Tokmak, A. et al. Therapeutic effects of resveratrol in Escherichia coli-induced rat endometritis model. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 392, 1577–1589 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00210-019-01696-1>.
- Denis-Robichaud, J., & Dubuc, J. (2015). Randomized clinical trial of intrauterine cephalosporin infusion in dairy cows for the treatment of purulent vaginal discharge and cytological endometritis. *Journal of dairy science*, 98(10), 6856–6864. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-9129>.
- Dubuc, J., Duffield, T. F., Leslie, K. E., Walton, J. S., & LeBlanc, S. J. (2010). Definitions and diagnosis of postpartum endometritis in dairy cows. *Journal of dairy science*, 93(11), 5225–5233. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3428>.
- El-Nekeety, A. A., El-Kholy, W., Abbas, N. F., Ebaid, A., Amra, H. A., & Abdel-Wahhab, M. A. (2007). Efficacy of royal jelly against the oxidative stress of fumonisin in rats. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 50(2), 256–269. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2007.03.017>.
- Elmetwally, M. A., Elshopakey, G. E., El-Desouky, A. M., Eldomany, W. B., &

- Bazer, F. W. (2020). Serum biochemical profile in buffalo endometritis and impact of treatment with PGF2 α and intrauterine gentamicin infusion on postpartum reproductive performance. *Tropical animal health and production*, 52(6), 3697–3706. <https://doi.org/10.1007/s11250-020-02406-3>.
- Farahani, Z. K., Taherianfard, M., Naderi, M. M., & Ferrero, H. (2021). Possible therapeutic effect of royal jelly on endometriotic lesion size, pain sensitivity, and neurotrophic factors in a rat model of endometriosis. *Physiological reports*, 9(22), e15117. <https://doi.org/10.14814/phy2.15117>.
- Ferguson, J. D., Galligan, D. T., & Thomsen, N. (1994). Principal descriptors of body condition score in Holstein cows. *Journal of dairy science*, 77(9), 2695–2703. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(94\)77212](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(94)77212).
- Fourichon, C., Seegers, H., & Malher, X. (2000). Effect of disease on reproduction in the dairy cow: a meta-analysis. *Theriogenology*, 53(9), 1729–1759. [https://doi.org/10.1016/s0093-691x\(00\)00311-3](https://doi.org/10.1016/s0093-691x(00)00311-3).
- Földi, J., Kulcsár, M., Pécsi, A., Huyghe, B., de Sa, C., Lohuis, J. A., Cox, P., & Huszenicza, G. (2006). Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. *Animal reproduction science*, 96(34), 265281. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.08.006>.
- Fratini, F., Cilia, G., Mancini, S., & Felicioli, A. (2016). Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties. *Microbiological research*, 192, 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2016.06.007>.
- Gençer, H. V., & Kahya, Y. (2011). Are sperm traits of drones (*Apis mellifera* L.) from laying worker colonies noteworthy?. *Journal of Apicultural Research*, 50(2), 130-137. <https://doi.org/10.1007/s13592-019-00699-4>.
- Ghanbari, E., Khazaei, M. R., Khazaei, M., & Nejati, V. (2018). Royal Jelly Promotes Ovarian Follicles Growth and Increases Steroid Hormones in Immature Rats. *International journal of fertility & sterility*, 11(4), 263–269. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2018.5156>.
- Gilbert, R. O., Shin, S. T., Guard, C. L., Erb, H. N., & Frajblat, M. (2005). Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology*, 64(9), 1879-1888. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.04.022>.
- Gimenez-Diaz, C., Emsen, B., Emsen, E., Kutluca, M., & Koycegiz, F. (2012). Improved reproductive response of sheep in intrauterine insemination program with the use of royal jelly. *African Journal of Biotechnology*, 11(61), 12518-12521. <https://doi.org/10.5897/AJB12.200>.
- Haimerl, P., Heuwieser, W., & Arlt, S. (2013). Therapy of bovine endometritis with prostaglandin F2 α : a meta-analysis. *Journal of dairy science*, 96(5), 2973–2987. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6154>.
- 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>.
- Hasan, A. E. Z., Andrianto, D., & Nurfadhilah, K. (2021). Anticancer activity of royal jelly *Apis mellifera* against widr cell line and Hela cell line. *Agrikultura Cri*, 2, 25-35.
- Hashem, N. M., Hassanein, E. M., & Simal-Gandara, J. (2021). Improving Reproductive Performance and Health of Mammals Using Honeybee Products. *Antioxidants*(Basel,Switzerland), 10(3),336.<https://doi.org/10.3390/antiox10030336>.
- Hattori, N., Nomoto, H., Fukumitsu, H., Mishima, S., & Furukawa, S. (2007). Royal jelly and its unique fatty acid, 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, promote neurogenesis by neural stem/progenitor cells invitro. *Biomedical research* (Tokyo, Japan), 28(5), 261–266. <https://doi.org/10.2220/biomedres.28.261>.
- Hirakawa, A., Shimizu, K., Fukumitsu, H., Soumiya, H., Iinuma, M., & Furukawa, S. (2010). 2-Decenoic acid ethyl ester, a derivative of unsaturated medium-chain fatty acids, facilitates functional recovery of locomotor activity after spinal cord injury. *Neuroscience*, 171(4),1377–1385.<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.004>.
- Hirsbrunner, G., Knutti, B., Küpfer, U., Burkhardt, H., & Steiner, A. (2003). Effect of prostaglandin E2, DL-cloprostenol, and prostaglandin E2 in combination with D- cloprostenol on uterine motility during diestrus in experimental cows. *Animal reproduction science*, 79(1-2), 17–32. [https://doi.org/10.1016/s0378-4320\(03\)00085](https://doi.org/10.1016/s0378-4320(03)00085).
- Honda, Y., Araki, Y., Hata, T., Ichihara, K., Ito, M., Tanka, M., & Honda, S. (2015). 10-Hydroxy-2-decenoic Acid, the Major Lipid Component of Royal Jelly, Extends the Lifespan of *Caenorhabditis elegans* through Dietary Restriction and Target of Rapamycin,Signaling.*Journalofagingresearch*,2015,425261.<https://doi.org/10.1155/2015/425261>.
- Husein, M., & Ghozlan, H. (2007). The effect of royal jelly and/or equine chorionic gonadotropin on reproductive responses of SKEASonally anestrus Awassi ewes induced to estrus using progesterone. *Jordan Journal of Agricultural Sciences*, 3(1).
- Husein, M. Q., & Haddad, S. G. (2006). A new approach to enhance reproductive performance in sheep using royal jelly in comparison with equine chorionic gonadotropin.*Animalreproductionscience*,93(12),2433.<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2005.06.012>.
- Husein, M. Q., & Kridli, R. T. (2002). Reproductive responses following royal jelly treatment administered orally or intramuscularly into progesterone-treated Awassi ewes. *Animal reproduction science*, 74(1-2), 45–53. [https://doi.org/10.1016/s0378-4320\(02\)00165-3](https://doi.org/10.1016/s0378-4320(02)00165-3).
- Husein, M. Q., Kridli, R. T., & Humphrey, W. D. (1999). Effect of royal jelly on

- estrus synchronization and pregnancy rate of ewes using flourogestone acetate sponges. *J Anim Sci*, 77(Suppl 1), 431-431. [https://doi.org/10.1016/S0921-4488\(03\)00057-9](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(03)00057-9).
- Islam, M.R., Rahman, M.M., Khaton, R., & Rahman, M.M. (2019). Comparative Biometry of Reproductive Organs between Indigenous and Cross Bred Cow in Bangladesh.
- Jamnik, P., Goranovic, D., & Raspor, P. (2007). Antioxidative action of royal jelly in the yeast cell. *Experimental Gerontology*, 42(7), 594-600. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.02.002>.
- Jianke, L., Shenglu, C., Boxiong, Z., & Songrun, S. (2003). Optimizing royal jelly production. *American Bee Journal*, 143(3), 221-224.
- Karlıdağ, S., & Genç, F. (2011). Arı Sütü Verimine Etki Eden Faktörler. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 40(1), 127-132.
- Kasimanickam, R., Duffield, T. F., Foster, R. A., Gartley, C. J., Leslie, K. E., Walton, J. S., & Johnson, W. H. (2004). Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 62(1-2), 9-23. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2003.03.001>.
- Katzav-Gozansky, T., Soroker, V., Ibarra, F., Francke, W., & Hefetz, A. (2001). Dufour's gland secretion of the queen honeybee (*Apis mellifera*): an egg discriminator pheromone or a queen signal? *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 51, 76-86.
- Kaufmann, T. B., Drillich, M., Tenhagen, B. A., Forderung, D., & Heuwieser, W. (2009). Prevalence of bovine subclinical endometritis 4h after insemination and its effects on first service conception rate. *Theriogenology*, 71(2), 385-391. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.08.005>.
- Kawahata, I., Xu, H., Takahashi, M., Murata, K., Han, W., Yamaguchi, Y., Fujii, A., Yamaguchi, K., & Yamakuni, T. (2018). Royal jelly coordinately enhances hippocampal neuronal expression of somatostatin and neprilysin genes conferring neuronal protection against toxic soluble amyloid- β oligomers implicated in Alzheimer's disease pathogenesis. *Journal of Functional Foods*, 51, 28-38. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.10.006>.
- Kaya, E., & Şimşek, H. (2024). Protective Effect of Royal Jelly on Some Hematologic Parameters Against Sodium Arsenite Toxicity: A Study in Rats. *Türk Doğa Ve Fen Dergisi*, 13(1), 78-87. <https://doi.org/10.46810/tdfd.1373706>.
- Kayhan, H. S. (2018). Hipotiroidik sıçanlarda arı sütü takviyesinin uterus üzerindeki olası koruyucu etkisi (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Khodabandeh, Z., Nejati, V., Shalizar-Jalali, A., Najafi, G., & Rahmani, F. (2021). Effect of royal jelly on invitro fertilization and early embryo development following nicotine treatment in adult female rats. *Asian Pacific Journal of*

- Reproduction, 10(3), 121-126. <https://doi.org/10.4103/2305-0500.316624>.
- Kim, J., Kim, Y., Yun, H., Park, H., Kim, S. Y., Lee, K. G., Han, S. M., & Cho, Y. (2010). Royal jelly enhances migration of human dermal fibroblasts and alters the levels of cholesterol and sphinganine in an invitro wound healing model. *Nutrition research and practice*, 4(5), 362–368. <https://doi.org/10.4162/nrp.2010.4.5.362>.
- Koya-Miyata, S., Okamoto, I., Ushio, S., Iwaki, K., Ikeda, M., & Kurimoto, M. (2004). Identification of a collagen production-promoting factor from an extract of royal jelly and its possible mechanism. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 68(4), 767– 773. <https://doi.org/10.1271/bbb.68.767>.
- Kridli, R. T., Husein, M. Q., & Humphrey, W. D. (2003). Effect of royal jelly and GnRH on the estrus synchronization and pregnancy rate in ewes using intravaginal sponges. *Small Ruminant Research*, 49(1), 25-30. [https://doi.org/10.1016/S0921-4488\(03\)00057-9](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(03)00057-9).
- Landim, C., Reginato, R. D., de Moraes, R. L., & Cavalcante, V. M. (2002). Cell nucleus activity during post-embryonic development of *Apis mellifera* L.(Hymenoptera: Apidae). *Intranuclear acid phosphatase. Genetics and molecular research: GMR*, 1(2), 131–138.
- LeBlanc, S. J., Duffield, T. F., Leslie, K. E., Bateman, K. G., Keefe, G. P., Walton, J. S., & Johnson, W. H. (2002). Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *Journal of dairy science*, 85(9), 2223–2236. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74302-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74302-6).
- LeBlanc S. J. (2008). Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: a review. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 176(1), 102–114. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.019>.
- Lefebvre, R.C., Torabi, A.A., & Bazzazan, A. (2021). Alternative Treatments of Postpartum Uterine Diseases in Dairy Cows. *Integr J Vet Biosci Volume 5(3): 1–7*. <https://doi.org/10.31038/IJVB.2021534>.
- Li, J. K., Chen, S. L., Zhong, B. X., & Su, S. K. (2003). *Yi chuan xue bao = Acta genetica Sinica*, 30(6), 547–554. Liu, X., Jiang, C., Chen, Y., Shi, F., Lai, C., & Shen, L. (2020). Major royal jelly proteins accelerate onset of puberty and promote ovarian follicular development in immature female mice. *Food Science and Human Wellness*, 9(4), 338-345. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2020.05.008>.
- Lopes, A. S., Butler, S. T., Gilbert, R. O., & Butler, W. R. (2007). Relationship of pre- ovulatory follicle size, estradiol concentrations and SKEASon to pregnancy outcome in dairy cows. *Animal reproduction science*, 99(1-2), 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.04.056>.
- Ma, Y., Ning, J. G., Ren, H. L., Zhang, P. F., & Zhao, H. Y. (2015). The function of resilin in honeybee wings. *The Journal of experimental biology*, 218(Pt 13),

2136– 2142. <https://doi.org/10.1242/jeb.117325>.

- Mac Bride, M. B., Rhodes, D. J., & Shuster, L. T. (2010). Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clinic proceedings*, 85(1), 87–94. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0413>.
- Madoz, L. V., Giuliadori, M. J., Jaureguiberry, M., Plöntzke, J., Drillich, M., & de la Sota, R. L. (2013). The relationship between endometrial cytology during estrous cycle and cutoff points for the diagnosis of subclinical endometritis in grazing dairy cows. *Journal of dairy science*, 96(7), 4333–4339. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6269>.
- Matsushita, H., Shimizu, S., Morita, N., Watanabe, K., & Wakatsuki, A. (2021). Effects of royal jelly on bone metabolism in postmenopausal women: a randomized, controlled study. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 24(2), 164–170. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1806815>.
- Mattice, H., Jimenez, E., Hovingh, E., Bas, S., Martinez, M., & Barragan, A. A. (2022). Postpartum intrauterine dextrose infusion: Effects on uterine health, metabolic stress, systemic inflammation, and daily milk yield in clinically healthy dairy cows. *JDS communications*, 4(2), 121–126. <https://doi.org/10.3168/jdsc.2022-0310>.
- McDougall S. (2001). Effect of intrauterine antibiotic treatment on reproductive performance of dairy cows following periparturient disease. *New Zealand veterinary journal*, 49(4), 150–158. <https://doi.org/10.1080/00480169.2001.36223>.
- Mejía, M. E., & Lacau-Mengido, I. M. (2005). Endometritis treatment with a PGF2alpha analog does not improve reproductive performance in a large dairy herd in Argentina. *Theriogenology*, 63(5), 1266, 1276. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2004.05.023>.
- Michener, C. D. (2007). *The Bees of the World*. The John Hopkins. University Press, Baltimore and London, 1, 972.
- Mishima, S., Suzuki, K. M., Isohama, Y., Kuratsu, N., Araki, Y., Inoue, M., & Miyata,
- Moghaddam, A., Karimi, I., Borji, M., Bahadori, S., & Abdolmohammadi, A. (2013). Effect of royal jelly in ovo injection on embryonic growth, hatchability, and gonadotropin levels of pullet breeder chicks. *Theriogenology*, 80(3), 193–198. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2013.04.013>.
- Mohamed, A. A., Galal, A. A., & Elewa, Y. H. (2015). Comparative protective effects of royal jelly and cod liver oil against neurotoxic impact of tartrazine on male rat pups brain. *Actahistochemica*, 117(7), 649–658. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2015.07.002>
- Morita, H., Ikeda, T., Kajita, K., Fujioka, K., Mori, I., Okada, H., Uno, Y., &

Ishizuka,

- Nahavandi, F., Nejati, V., & Najafi, G. (2014). The Effect of Chronic Immobilization Stress and Royal Jelly on Level of Steroid Hormones, Cortisol and Histological
- Nakaya, M., Onda, H., Sasaki, K., Yukiyoishi, A., Tachibana, H., & Yamada, K. (2007). Effect of royal jelly on bisphenol A-induced proliferation of human breast cancer cells. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 71(1), 253–255. <https://doi.org/10.1271/bbb.60453>.
- Nappi, R. E., & Kokot-Kierepa, M. (2010). Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas*, 67(3), 233–238. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.08.001>.
- Ng, S. W., Norwitz, S. G., Taylor, H. S., & Norwitz, E. R. (2020). Endometriosis: The Role of Iron Overload and Ferroptosis. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 27(7), 1383–1390. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00164-z>.
- Onal, A. G. (2023). Effects Of Royal Jelly on Nuclear Maturation, Fertilization and Culture of Bovine Oocytes. *Large Animal Review*, 29(6), 239-243.
- Opsomer, G., Gröhn, Y. T., Hertl, J., Coryn, M., Deluyker, H., & de Kruif, A. (2000). Risk factors for Postpartum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: a field study. *Theriogenology*, 53(4), 841–857. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(00\)00234](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(00)00234).
- Özbakır, Ö. G., & Alişiroğlu, D. G. (2019). Bal Arılarında Beslenme Fizyolojisi ve Metabolizması. *Hayvansal Üretim*, 60(1), 6774. <https://doi.org/10.29185/hayuretim.523081>.
- Palmer C. Postpartum uterine infection. In: Hopper RM (Ed), *Bovine Reproduction*. 1st ed. John Wiley & Sons, Denver, 2014, s 440-448.
- Paola, F., Pantalea, D. D., Gianfranco, C., Antonio, F., Angelo, V., Eustachio, N., & Elisabetta, D. L. (2014). Oral allergy syndrome in a child provoked by royal jelly. *Case reports in medicine*, 2014, 941248. <https://doi.org/10.1155/2014/941248>.
- Park, H. M., Hwang, E., Lee, K. G., Han, S. M., Cho, Y., & Kim, S. Y. (2011). Royal jelly protects against ultraviolet B-induced photoaging in human skin fibroblasts via enhancing collagen production. *Journal of medicinal food*, 14(9), 899–906. <https://doi.org/10.1089/jmf.2010.1363>.
- Parkinson, T. J. (2001). Infertility in the cow: structural and functional abnormalities, management deficiencies and non-specific infections. *Arthur's veterinary reproduction and obstetrics*, 383-472.
- Pavel, C. I., Mărghițaș, L. A., Bobiș, O., Dezmișean, D. S., Șapcaliu, A., Radoi, I., & Mădaș, M. N. (2011). Biological activities of royal jelly-review. *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies*, 44(2), 108-108.
- Pedersen, S., Sheldon, M., Burnell, M., Smith, R., & Kerby, M. (2013). Uterine

- disease in dairy cattle: monitoring and management. *Livestock*, 18(5), 150-157. <https://doi.org/10.12968/live.2013.18.5.150>.
- Pleticha, S., Drillich, M., & Heuwieser, W. (2009). Evaluation of the Metrichheck device and the gloved hand for the diagnosis of clinical endometritis in dairy cows. *Journal of dairy science*, 92(11), 5429–5435. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2117>.
- Plöntzke, J., Madoz, L. V., De la Sota, R. L., Drillich, M., & Heuwieser, W. (2010). Subclinical endometritis and its impact on reproductive performance in grazing dairy cattle in Argentina. *Animal reproduction science*, 122(1-2), 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.07.006>.
- Polat, B., Cengiz, M., Cannazik, O., Colak, A., Oruc, E., Altun, S., Salar, S., & Bastan, A. (2015). Endometrial echotexture variables in postpartum cows with subclinical endometritis. *Animal reproduction science*, 155, 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2015.01.015>.
- Poomalar, G. K., & Arounassalame, B. (2013). The quality of life during and after menopause among rural women. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 7(1), 135. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2012/4910.2688>.
- Potter, T. J., Guitian, J., Fishwick, J., Gordon, P. J., & Sheldon, I. M. (2010). Risk factors for clinical endometritis in postpartum dairy cattle. *Theriogenology*, 74(1), 127–134. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.01.023>.
- Prunner, I., Wagener, K., Pothmann, H., Ehling-Schulz, M., & Drillich, M. (2014). Risk factors for uterine diseases on small- and medium-sized dairy farms determined by clinical, bacteriological, and cytological examinations. *Theriogenology*, 82(6), 857–865. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.06.015>.
- Purohit, G. N., Dholpuria, S., Yadav, S., Barolia, Y., & Kumar, P. (2013). Diagnosis and treatment of clinical and sub-clinical endometritis-A clinical study in 30 cows. *Intas Polivet*, 14(1), 31-33.
- Rahman, A., & Muktadir, M.G. (2021). SPSS: An Imperative Quantitative Data Analysis Tool for Social Science Research. *International Journal of Research and Innovation in Social Science*. DOI: 10.47772/IJRISS.2021.51012.
- Ramadan, M. F., & Al-Ghamdi, A. (2012). Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review. *Journal of functional foods*, 4(1), 39-52. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2011.12.007>.
- Ramírez, L. A., & Cervantes, A. S. (2018). Does royal jelly have a reproductive effect on progesterone-treated goats?. *Spei Domus*, 14(28-29), 1-8. <https://doi.org/10.16925/2382-4247.2018.01.02>.
- Raoufi, S., Salavati, Z., Komaki, A., Shahidi, S., & Zarei, M. (2023). Royal jelly improves learning and memory deficits in an amyloid β -induced model of Alzheimer's disease in male rats: Involvement of oxidative stress. *Metabolic brain disease*, 38(4), 1239–1248.

<https://doi.org/10.1007/s11011-023-01168-9>.

- Rhodes, F. M., Burke, C. R., Clark, B. A., Day, M. L., & Macmillan, K. L. (2002). Effect of treatment with progesterone and oestradiol benzoate on ovarian follicular turnover in postpartum anoestrous cows and cows which have resumed oestrous cycles. *Animal reproduction science*, 69(3-4), 139–150. [https://doi.org/10.1016/s0378-4320\(01\)00141-5](https://doi.org/10.1016/s0378-4320(01)00141-5).
- Roche J. F. (2006). The effect of nutritional management of the dairy cow on reproductive efficiency. *Animal reproduction science*, 96(3-4), 282–296. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.08.007>.
- Sabatini, A.G., Marcazzan, G.L., Caboni, M.F., Bogdanov, S., & Almeida-Muradian, L.B. (2009). Quality and standardisation of Royal Jelly. *Journal of Apiprodukt and Apimedical Science*, 1, 16-21.
- Sandals, W. C., Curtis, R. A., Cote, J. F., & Martin, S. W. (1979). The effect of retained placenta and metritis complex on reproductive performance in dairy cattle -- a case control study. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 20(5), 131–135.
- Schlipalius, D., Ebert, P. R., & Hunt, G. J. (2008). Honeybee. *Genome Mapping and Genomics in Arthropods*, 1-16.
- Schmidt, J. O. (1997). Bee products: Chemical composition and application. In *Bee Products: Properties, Applications, and Apitherapy* (pp. 15-26). Boston, MA: Springer US.
- Scully, S., Maillo, V., Duffy, P., Kelly, A. K., Crowe, M. A., Rizos, D., & Lonergan, P. (2013). The effect of lactation on post-partum uterine involution in Holstein dairy cows. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 48(6), 888–892. <https://doi.org/10.1111/rda.12181>.
- Senosy, W. S., Izaike, Y., & Osawa, T. (2012). Influences of metabolic traits on subclinical endometritis at different intervals postpartum in high milking cows. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 47(4), 666–674. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2011.01941>.
- Sens, A., & Heuwieser, W. (2013). Presence of *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes*, α -hemolytic streptococci, and coagulase-negative staphylococci and prevalence of subclinical endometritis. *Journal of dairy science*, 96(10), 6347–6354. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-6646>.
- Seven, I., Şimşek, Ü. G., Gökçe, Z., Seven, P. T., Arslan, A., & Yılmaz, Ö. (2014). The effects of royal jelly on performance and fatty acid profiles of different tissues in quail (*Coturnix coturnix japonica*) reared under high stocking density. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 38(3), 271-277. <https://doi.org/10.3906/vet-1303-62>.
- Seyyedi, F., Rafiean-Kopaei, M., & Miraj, S. (2016). Comparison of the Effects of Vaginal Royal Jelly and Vaginal Estrogen on Quality of Life, Sexual and Urinary Function in Postmenopausal Women. *Journal of clinical and*

diagnostic research: JCDR, 10(5), QC01–QC5.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17844.7715>.

- Sharif, S. N., & Darsareh, F. (2019). Effect of royal jelly on menopausal symptoms: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Complementary therapies in clinical practice*, 37, 47–50. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.08.006>.
- Sheldon, I. M., Cronin, J., Goetze, L., Donofrio, G., & Schuberth, H. J. (2009). Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biology of reproduction*, 81(6), 1025–1032. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.077370>.
- Sheldon, I. M., Lewis, G. S., LeBlanc, S., & Gilbert, R. O. (2006). Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, 65(8), 1516–1530. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.08.021>.
- Sheldon, I. M., Noakes, D. E., Rycroft, A. N., Pfeiffer, D. U., & Dobson, H. (2002). Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle. *Reproduction* (Cambridge, England), 123(6), 837–845. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1230837>.
- Shen, L., Sr., Liu, X., Chen, Y., Shi, F., & Lai, C. Q., Sr. (2020). Major Royal Jelly Proteins Accelerate Onset of Puberty and Promote Ovarian Follicular Development in Immature Female Mice. *Current Developments in Nutrition*, 4(Suppl 2), 1145. https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa055_030.
- Silici, S., Ekmekcioglu, O., Eraslan, G., & Demirtas, A. (2009). Antioxidative effect of royal jelly in cisplatin-induced testes damage. *Urology*, 74(3), 545–551. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.05.024>.
- Sinha, A., & Ewies, A. A. (2013). Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 16(3), 305–312. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.756466>.
- Sobral, F., Calhelha, R. C., Barros, L., Dueñas, M., Tomás, A., Santos-Buelga, C., Vilas-Boas, M., & Ferreira, I. C. (2017). Flavonoid Composition and Antitumor Activity of Bee Bread Collected in Northeast Portugal. *Molecules* (Basel, Switzerland), 22(2), 248. <https://doi.org/10.3390/molecules22020248>.
- Sofiabadi, M., & Samiee-Rad, F. (2020). Royal jelly accelerates healing of acetate induced gastric ulcers in male rats. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 13(1), 14–22.
- Stângaciu, Ș., Mărghițaș, L. A., Dezmirean, D., Bonta, V., Mărgăoan, R., & Bobiș, O. (2015). Quality parameters needed for bee products used in apitherapy. <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-asb:10561>.
- Stejskalová, A., Fincke, V., Nowak, M., Schmidt, Y., Borrmann, K., von Wahlde, M. K., Schäfer, S. D., Kiesel, L., Greve, B., & Götte, M. (2021). Collagen I triggers directional migration, invasion and matrix remodeling of stroma cells

in a 3D spheroid model of endometriosis. *Scientific reports*, 11(1), 4115. <https://doi.org/10.1038/s41598-02183645-8>.

- Stocker, A., Schramel, P., Kettrup, A., & Bengsch, E. (2005). Trace and mineral elements in royal jelly and homeostatic effects. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 19(2-3), 183–189. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2005.08.004>.
- Sutaria, T. V., Suthar, B. N., Nakhashi, H. C., Panchasara, H. H., & Chauhan, P. M. (2014). Ultrasonographic evaluation of involuting reproductive tract in postpartum Kankrej cows. *Intas Polivet*, 15(2), 393-395.
- Şahinler, N., Şahinler, S., Gül, A., & Görgülü, Ö. (2004). Arı ürünleri tüketici özelliklerinin belirlenmesi üzerine bir çalışma. 4. Ulusal Zootekni Bilim Kongresi, 1(3).
- Şengül, Ö., Ak, I., & Emsen, B. (2021). Effect of royal jelly on puberty of ewe lambs. <https://doi.org/10.21521/mw.6566>.
- Şengül, Ö. (2016). Farklı yöntemlerle arı sütü kullanımının dişi toklularda cinsi olgunluk çağı üzerine etkisi (Master's thesis, Bursa Uludag University (Turkey)).
- T. (2012). Effect of royal jelly ingestion for six months on healthy volunteers. *Nutrition journal*, 11, 77. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-77>.
- Tan, X., Huang, Y. J., Jiang, Y. W., & Hu, S. H. (2007). Persistence of oxytetracycline residues in milk after the intrauterine treatment of lactating cows for endometritis. *The Veterinary record*, 161(17), 585–586. <https://doi.org/10.1136/vr.161.17.585>.
- T. (2005). Royal jelly has estrogenic effects invitro and in vivo. *Journal of ethnopharmacology*, 101(1-3), 215–220. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.012>.
- Temamoğulları, F., Aral, F., & Demirkol, R. (2006). Erkek farelerde arı sütünün uzun süreli uygulanmasının bazı spermatolojik özellikler üzerine etkisi. *FÜ Sağ. Bil. Derg.*, 20(5), 341-344. <http://www.fusabil.org/>.
- Theodore, V. K., Panchal, M. T., Dharni, A. J., Hadiya, K. K., Shah, S. V., & Buhecha, K. V. (2016). Whether peripartum nutritional supplementation influence the uterine involution and postpartum fertility in crossbred cows. *Indian J Vet Sci Biotechn*, 52, 275-284. <https://doi.org/10.18805/ijar.B-3268>.
- Tysseling, K. A., Thatcher, W. W., Bazer, F. W., Hansen, P. J., & Mirando, M. A. (1998). Mechanisms regulating prostaglandin F2 alpha secretion from the bovine endometrium. *Journal of dairy science*, 81(2), 382–389. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(98\)75588-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(98)75588-2).
- Uçar, M. (2018). Arı Sütünün Büyüme, Yaşlanma ve Üreme Sağlığına Etkisi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1), 193-202.
- Veshkini, A., Mohammadi-Sangcheshmeh, A., Ghanem, N., Abazari-Kia, A. H.,

- Mottaghi, E., Kamaledini, R., Deldar, H., Ozturk, I., & Gastal, E. L. (2018). Oocyte maturation with royal jelly increases embryo development and reduces apoptosis in goats. *Animal reproduction*, 15(2), 124–134. <https://doi.org/10.21451/1984-3143-2017-AR986>.
- Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernández-López, J., & Pérez-Alvarez, J. A. (2008). Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of food science*, 73(9), R117–R124. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2008.00966>.
- Wagener K, Drillich M. Intrauterine cytology for the detection of endometrial inflammation in dairy cows. *Turkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences- Obstetrics and Gynecology-Special Topics* 2017,3(1), 48-52.
- Walter, J., Neuberg, K. P., Failing, K., & Wehrend, A. (2012). Cytological diagnosis of endometritis in the mare: investigations of sampling techniques and relation to bacteriological results. *Animal reproduction science*, 132(3-4), 178–186. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2012.05.012>.
- Wira, C. R., Grant-Tschudy, K. S., & Crane-Godreau, M. A. (2005). Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection. *American journal of reproductive immunology* (New York, N.Y. : 1989), 53(2), 65–76. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2004.00248>.
- Wyatt, J., Fernando, S. M., Powell, S. G., Hill, C. J., Arshad, I., Probert, C., Ahmed, S., & Hapangama, D. K. (2023). The role of iron in the pathogenesis of endometriosis: a systematic review. *Human reproduction open*, 2023(3), hoad033. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad033>.
- Xue, X., Wu, L., & Wang, K. (2017). Chemical composition of royal jelly. *Bee products-chemical and biological properties*, 181-190.
- Yamaguchi, K., Mandai, M., Toyokuni, S., Hamanishi, J., Higuchi, T., Takakura, K., & Fujii, S. (2008). Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 14(1), 32–40. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1614>.
- Yoneshiro, T., Kaede, R., Nagaya, K., Aoyama, J., Saito, M., Okamatsu-Ogura, Y., Kimura, K., & Terao, A. (2018). Royal jelly ameliorates diet-induced obesity and glucose intolerance by promoting brown adipose tissue thermogenesis in mice. *Obesity research & clinical practice*, 12(Suppl 2), 127–137. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2016.12.006>.
- Yoshida, M., Hayashi, K., Watadani, R., Okano, Y., Tanimura, K., Kotoh, J., Sasaki, D., Matsumoto, K., & Maeda, A. (2017). Royal jelly improves hyperglycemia in obese/diabetic KK-Ay mice. *The Journal of veterinary medical science*, 79(2), 299–307. <https://doi.org/10.1292/jvms.16-0458>.
- You, M., Pan, Y., Liu, Y., Chen, Y., Wu, Y., Si, J., Wang, K., & Hu, F. (2019).

Royal Jelly Alleviates Cognitive Deficits and β -Amyloid Accumulation in APP/PS1 Mouse Model Via Activation of the cAMP/PKA/CREB/BDNF Pathway and Inhibition of Neuronal Apoptosis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 428. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00428>.

Yusuf, A. A., Crewe, R. M., & Pirk, C. W. W. (2018). Turning workers into false queens: the role of exogenous pheromones in regulating reproduction in worker honey bees. *The Journal of experimental biology*, 221(Pt 13), jeb175505. <https://doi.org/10.1242/jeb.175505>.