

İneklerde Uterus Enfeksiyonlarıyla Mücadelede Yenilikçi Bir Yaklaşım: Probiyotikler

Mushap Kuru¹

Özet

Bu kitap bölümünde, ineklerde yaygın olarak görülen uterus enfeksiyonlarına karşı etkili bir alternatif tedavi yöntemi olarak probiyotiklerin potansiyelinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Doğum sonrası dönemde uterusun iyileşmesi ve enfeksiyon riskinin azaltılması, ineklerin üreme performansı ve genel sağlığı açısından kritik öneme sahiptir. Uterus enfeksiyonları, sürü sağlığını ve işletme verimliliğini olumsuz etkileyebilir, bu nedenle etkili tedavi ve koruma yöntemlerini geliştirmek için ciddi araştırmalar yapılmaktadır. Antibiyotiklerin et ile sütteki kalıntısı nedeniyle kullanımının sınırlı olması ve antibiyotik direncinin artması, doğal ve sürdürülebilir tedavi seçeneklerine olan ihtiyacı daha da önemli hale getirdiğinden probiyotikler gibi doğal çözümler araştırılmaktadır. Probiyotikler, doğal mikrobiyota dengesini koruyarak enfeksiyon riskini azaltabilir ve bağışıklık sistemini güçlendirerek hastalıklara karşı direnci artırabilir. Özellikle *Lactobacillus* ve *Pediococcus* türlerine ait probiyotiklerin, ineklerde uterus enfeksiyonlarını önleme ve tedavi etmede etkili olduğunu söyleyebiliriz. Yapılan çalışmalar, belirli laktik asit bakterileri (LAB) suşlarının, özellikle metritis gibi uterus enfeksiyonlarına karşı etkili olabileceğini göstermiştir. Bu LAB suşlarının intravaginal uygulaması, uterus enfeksiyonlarını önleme ve tedavi etme potansiyeline sahiptir. Ayrıca, probiyotiklerin uterus enfeksiyonlarını azaltmada ve üreme performansını artırmada olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir. Ancak, probiyotiklerin etkinliği, uygun dozajlar, uygulama yöntemleri ve tedavi süreleri gibi faktörlerin daha ayrıntılı bir şekilde araştırılmasını gerektirmektedir. Bu konudaki ileri çalışmalar, probiyotiklerin uterus enfeksiyonlarının tedavisi ve korunmasında nasıl kullanılabileceği konusunda daha fazla bilgi sağlayarak, bu doğal çözümün sığırların sağlığına olumlu katkıda bulunabileceğini gösterebilir. Uygulanan doğru probiyotik tedaviler, sığırların üreme yeteneklerini artırabilir ve organik işletmelerde antibiyotik kullanımını azaltarak sürdürülebilir hayvancılığı destekleyebilir.

1 Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, TR-36100, Kars, Türkiye, mushapкуру@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4409-251X

1. Giriş

Günümüzde süt endüstrisini sürdürülebilir kılmak ve yüksek ekonomik kazanç elde etmek için çiftliğin reproduktif performans göstergelerinin optimum düzeyde olması oldukça önemlidir. Postpartum dönemde laktasyon stresi, metabolik aktivitenin azalması ve doğum sonrası oluşan genital kanal enfeksiyonları ciddi maddi kayıplara neden olmaktadır. Doğum sonrası metritis, klinik ve subklinik endometritis gibi enfeksiyonlar, üretim kayıplarına, iki doğum arası sürenin ve gebe olmayan hayvan sayısının artmasına, ayrıca hayvanların damızlıktan çıkarılma olasılığının yükselmesine yol açmaktadır (Bellows vd., 2002; Galvão, 2018; Suthar vd., 2022).

Modern yaşam tarzı ile üretim süreçlerinin sanayileşmesi ve yoğunlaşması, insanlar ve hayvanların üreme sistemi mikrobiyomunu olumsuz yönde etkileyen birçok faktörü beraberinde getirmektedir. Stres, kötü beslenme alışkanlıkları, antibiyotik kullanımı, çevresel faktörler ve hijyen koşullarının bozulması gibi etmenler üreme sistemi mikrobiyomunda bir dengesizliğe neden olmaktadır. Mikrobiyom dengesinin bozulması, patojen mikroorganizmaların çoğalmasına ve yararlı mikroorganizmaların azalmasına yol açar. Sonuçta da üreme sistemi mikrobiyomu “dysbiosis” denilen bir duruma geçer. Bu durum, üreme sağlığını olumsuz etkileyebilir ve üreme yeteneği düşürebilir. Bu nedenle, eubiyotik bir dengeye yeniden ulaşmak, üreme sistemi mikrobiyomunun yeniden sağlıklı bir duruma getirilmesi için önemlidir. Bu amaçla, beslenme düzeninin iyileştirilmesi, stres yönetimi, uygun hijyen önlemlerinin alınması ve antibiyotik kullanımının bilinçli bir şekilde yapılması gibi önlemler alınmalıdır. Böylece, üreme sistemi mikrobiyomu yeniden dengelenir ve üreme verimliliği ile üretkenlik açısından daha sağlıklı bir durum elde edilebilir (Adnane & Chapwanya, 2022; Ducatelle vd., 2015; Hashem & Gonzalez-Bulnes, 2022b, 2022a).

Reproduktif sistemdeki dengesiz mikrobiyom, birçok üreme bozukluğu ve infertiliteyle ilişkilendirilmektedir. Günümüzde antibiyotik veya probiyotik kullanımı, üreme sistemi mikrobiyotasını kontrol etmek için iki temel yaklaşımdır. Yapılan birçok çalışma, antibiyotiklerin reproduktif sistemin mikrobiyal enfeksiyon hastalıkları ve buna bağlı infertiliteyle mücadelede faydalı etkilerini doğrulamıştır (Molina vd., 2020; Pereira vd., 2016). Ancak, antibiyotik tedavisi, kısa süreli dahi olsa, erkek ve kadınların üreme verimliliğini olumsuz etkileyebilmektedir (Hashem & Gonzalez-Bulnes, 2022b). Bu nedenle, antibiyotiklerin geniş çaplı kullanımı, çoklu antibiyotik dirençli mikroorganizma türlerinin ortaya çıkmasına ve yayılmasına bağlı olarak ciddi sağlık risklerine yol açabilmektedir (Molina vd., 2020). Bu durum bilim insanlarını, üreme sistemi eubiyosisini korumak için daha güvenli ve

çevre dostu alternatiflerin araştırılmasına teşvik etmektedir. Bu bağlamda, probiyotikler, üreme sistemi mikrobiyotasının yeniden dengelemesine yardımcı olabilecek potansiyel bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (Feng & Liu, 2022; Hashem & Gonzalez-Bulnes, 2022b, 2022a).

Probiyotik temelli tedavilerin hem üreme sağlığı hem de fertilité üzerine olumlu etkilerini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar hem insanlarda (Chen vd., 2019; Dhanasekar vd., 2019; Younis & Mahasneh, 2020) hem de hayvan modellerinde (Gu vd., 2019; Nur Mahendra vd., 2022; Quereda vd., 2020) yapılmıştır. Probiyotikler, üreme sistemi eubiyosisini desteklemekte ve konakçının verimliliğini artırmaktadır. Bunun nedeni, probiyotiklerin antimikrobiyal, antioksidan, anti-enflamatuvar ve immün modülatör etkilere sahip olmalarıdır. Özellikle insanlarda probiyotiklerin hem oral hem de vaginal yolla kullanımı mevcuttur ve birçok reproduktif problemi olan kadınlarda (örneğin, vaginosis, polikistik over sendromu ve preterm doğum gibi) probiyotiklerin etkili olduğu belirlenmiştir (Bradshaw vd., 2012; Mastromarino vd., 2009). Hayvan modellerinde ise probiyotikler, endometritis gibi postpartum uterus enfeksiyonları sonucunda oluşan reproduktif problemlerin etkilerini azaltmak amacıyla kullanılmıştır (Gärtner vd., 2015; Madureira vd., 2023; Peter vd., 2018).

Sığırlarda uterusda bulunan kommensal laktobasil türlerinin endometrial epitelyal hücreler üzerinde immün modülatör etkilere sahip olabileceği ifade edilmiştir. *L. ruminis* ve *L. amylovorus*, pro-inflamatuvar faktörlerin sentezini ve salınımını artırabildiği, bu da inflamatuvar yanıtın uyarılmasıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Öte yandan, *L. buchneri*'nin bu faktörler üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı da tespit edilmiştir. Sığırlarda uterus sağlığını etkileyebilecek kommensal bakterilerin varlığı ve bu bakterilerin immünolojik süreçlere katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Bu veriler sığırlarda üreme hastalıkları üzerine tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli bir adım olabilecektir. Ancak, karmaşık mekanizmaların rol oynadığı bu gibi sistemler üzerinde daha fazla araştırma yapılması ve farklı faktörlerin etkilerinin daha ayrıntılı olarak incelenmesi de gerektiği unutulmamalıdır (Gärtner vd., 2015).

Düvelerde gebelik süreci boyunca vaginal ve fekal mikrobiyotanın üremeyle ilişkili potansiyel bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymak amacıyla takipler yapılmıştır. Vaginal ve fekal mikrobiyotların analizinde, vaginal örnekleme sırasında *Histophilus*, *Clostridiaceae* ve *Campylobacter* gibi bakterilerin, fekal örnekleme sırasında ise *Bacteroidales* ve *Dorea* gibi bakterilerin gebelik durumunu tahmin etmede kullanılan potansiyel belirleyiciler olabileceği ileri sürülmüştür. Bu bulgular, sığır üreme performansının değerlendirilmesi ve iyileştirilmesi için mikrobiyotanın bir araç olarak kullanılabilirliğini

göstermektedir. Yine de bu biyobelirteçlerin geçerliliğinin doğrulanması ve diğer etkenlerle etkileşimlerinin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir (Deng vd., 2019).

Bu kitap bölümünde, ineklerde postpartum süreçte sıklıkla karşılaşılan uterus enfeksiyonlarıyla mücadelede yenilikçi bir yaklaşım olarak probiyotiklerin hem tedavi hem de koruma etkinliği ile alakalı bilgi vermek amaçlanmıştır.

2. İneklerde Uterus Enfeksiyonlarıyla Mücadelede Yenilikçi Bir Yaklaşım: Probiyotiklerin Tedavi ve Koruma Etkinliği

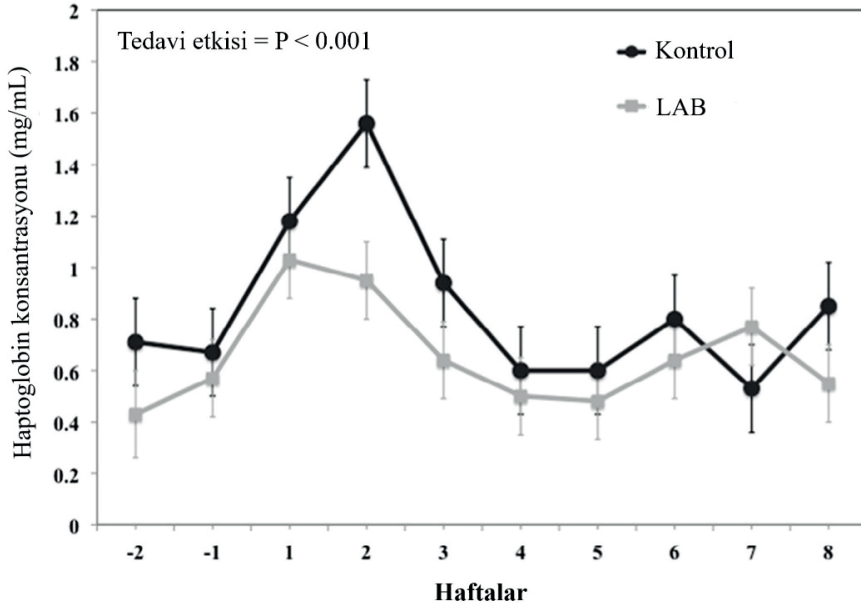
Postpartum süreç, doğumdan sonraki süre ve uterusun tamamen iyileşmesi arasındaki yaklaşık 40 günlük süreyi kapsamaktadır. Doğumdan sonra ve bir sonraki gebeliğin başarıyla gerçekleşmesi arasında, uterusun iyileşmesi, endometriyumun rejenerasyonu, ovaryumda siklik aktivitenin başlaması ve bakteriyel kontaminasyonun ortadan kaldırılması gibi dört eşzamanlı olayın tamamlanması gerekmektedir. İnek, doğumdan sonra uterusu yüksek düzeyde bakteriyel kontaminasyona maruz kalmasıyla diğer evcil hayvan türlerinden ayrılmaktadır. Dahası, patojenik bakteriler sıklıkla uterusu kalıcı olup klinik problemlere neden olarak subfertilite ve infertiliteye yol açmaktadır. Yoğun olarak uterusun bakteriyel kontaminasyonu, ovaryumda folikül büyümesinin ve fonksiyonunun azalmasıyla ilişkilendirmiştir. Doğum sonrası uterus ve ovaryum arasındaki ilişkilerin anlaşılması ve uterus enfeksiyonunun etkisini azaltılması, sığır yetiştiriciliğinde üreme açısından karşılaşılan zorluklardan biridir (Azawi, 2008; Kaya vd., 2015; Oral vd., 2014; Sheldon, 2004; Sheldon & Dobson, 2004).

Fizyolojik koşullarda altında, bir süt ineginin vaginal kanalında başta laktik asit bakterileri (LAB) olmak üzere çeşitli bakteriler bulunmaktadır (Otero vd., 2006; Rodríguez vd., 2011; Wang vd., 2013). *Enterococcus*, *Lactobacillus* ve *Pediococcus* türlerine ait basil ve LAB'ın hem sağlıklı hem de enfekte ineklerin vaginal kanallarında bulunduğu ifade edilmiştir. Bununla birlikte, enfekte ineklerde, vaginal bakteri popülasyonunda *Escherichia coli*'nin daha yoğun olarak bulunduğu bildirilmiştir (Wang vd., 2013). *Lactobacillus* suşları da laktik asit, H₂O₂ ve bakteriyosin üretilmesi sayesinde vaginada diğer endojen bakterilerin büyümesini baskılamaktadır (Aroutcheva vd., 2001). Organik asit üretimi, vaginal pH değerini asidik seviyelerde tutarak çoğu endojen patojenik bakteri için uygun olmayan bir ortam oluşturur (Reid, 2002). Sağlıklı ineklerin üreme sisteminden izole edilen LAB'ların sütçü sığırlarda uterus enfeksiyonlarına karşı koruyucu veya tedavi edici olarak kullanılması önerilmiştir (Kummer vd., 1997; Nader-Macías vd., 2008; Otero vd., 2006).

İneklerde metritisin önlenmesinde kullanılabilecek faydalı özelliklere sahip probiyotik adayları araştırılırken, LAB izole edilmiş ve bu suşlar *E. coli*'yi inhibe edebilmiştir. Sadece birkaç suş, metritis vakalarında izole edilen *Actinomyces pyogenes* patojenini inhibe etmeyi başarabilmiştir. Suşların çoğu *Lactobacillus fermentum* olarak, birkaç suş *Lactobacillus gasseri* ve bir suş ise *Lactobacillus rhamnosus* olarak tanımlanabilmiştir. İlgili suşların, belirli metritis patojenlerini inhibe etme kapasitesine sahip olduğu da belirlenmiştir ve laktasyon stresi altındaki yüksek süt veren ineklerde metritisin önlenmesi için probiyotik bir ürünün kullanılabileceği belirtilmiştir (Otero vd., 2006)

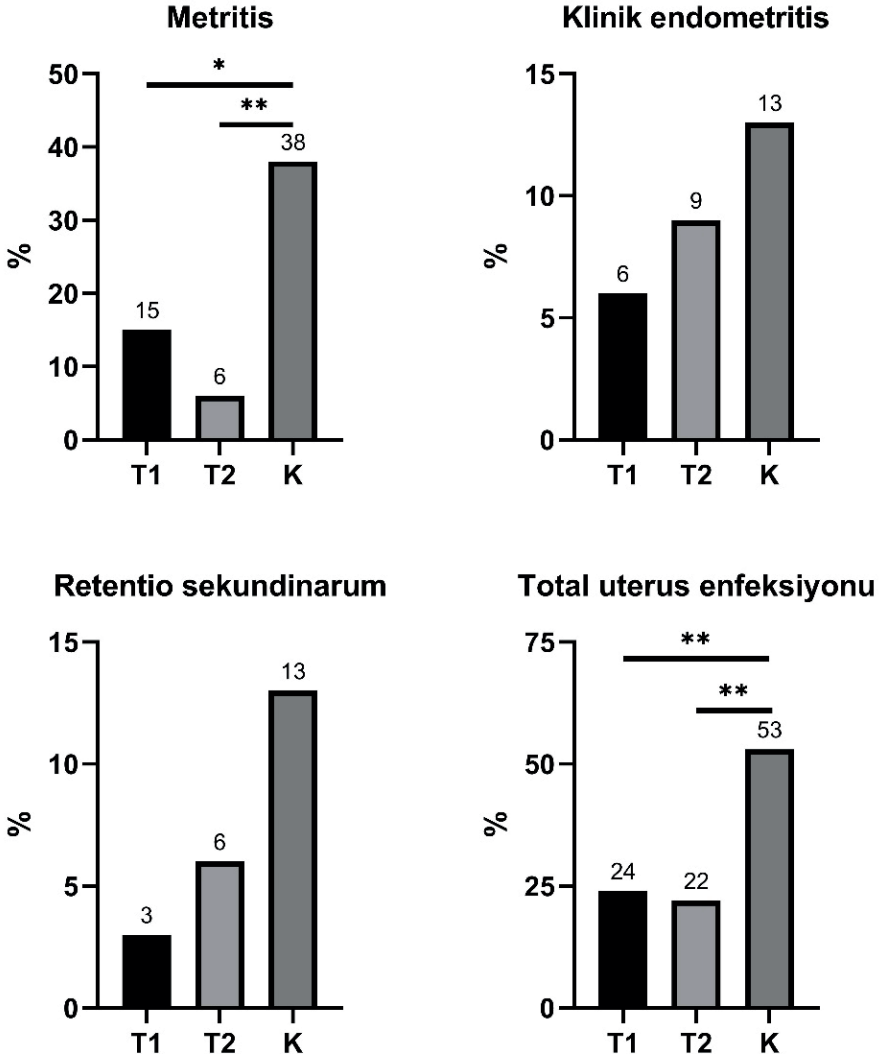
İneklerde laktobasil türlerinin intrauterin uygulamasının, uterus lumeninde hücre sayısında yüksek derecede anlamlı artışlar belirlenmiştir. Ek olarak endometriumda hücresel infiltrasyonun, genellikle belirgin sınırları olmayan lenfoid nodüller oluşturan özellikle lenfositlerin birikimi nedeniyle olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca, mast hücrelerinin ve makrofajların infiltrasyonu da belirgin olduğu tespit edilmiştir. Endometriumun hücresel infiltrasyonunun, tedavi sonrası 12. günde hala devam ettiği ve epitelyal hücrelerin herhangi bir değişiklik belirtisi göstermediği belirlenmiştir. Yine çalışmada laktobasillerin endometrial hücre savunma mekanizmaları üzerindeki uyarıcı etkisinin ve bunların patojen mikroorganizmaların büyümesi üzerindeki inhibisyon etkilerinin, sığırlarda endometritis vakalarının önlenmesi ve tedavisinde alternatif bir seçenek olarak umut verici olabileceği belirtilmiştir (Kummer vd., 1997).

Sütçü ineklerde LAB kombinasyonunun intravaginal uygulamasının doğum sonrası 3. haftada purulent vaginal akıntı insidansını azaltmıştır. Uterus enfeksiyonlarıyla sıklıkla ilişkilendirilen bir akut faz protein olan plazma haptogloblin konsantrasyonu da LAB karışımıyla tedavi edilen ineklerde doğum sonrası 2. ve 3. haftada anlamlı şekilde azalmıştır (Şekil 1). LAB ile tedavi, genel gebelik oranını iyileştirmemesine rağmen ilginç bir şekilde multipar ineklerde süt üretimini arttırmıştır (Ametaj vd., 2014).



Şekil 1. Laktik asit bakterileri (LAB) içeren bir karışımın intravaginal olarak uygulanan sütçü ineklerde plazma haptoglobin konsantrasyonlarının değişimi. Gruplar arasında postpartum 2. ve 3. haftada anlamlı fark belirlenmiştir. Dolayısıyla LAB uygulamasının tedavi etkisi anlamlı olarak belirlenmiştir Şekilde eksi olarak ifade edilen haftalar gebeliğin son iki haftasını ifade etmektedir (Ametaj vd., 2014).

Peripartum süreçteki sütçü ineklerde sağlık durumu, bağışıklık tepkisi ve uterus enfeksiyonlarının görülme sıklığı üzerine yapılan bir araştırmada, doğum öncesinde intravaginal olarak farklı dozlarda LAB karışımının (*Lactobacillus sakei* FUA3089, *Pediococcus acidilactici* FUA3138 ve *Pediococcus acidilactici* FUA3140) etkisi değerlendirilmiştir. İntravaginal LAB uygulaması, metritis ve total uterus enfeksiyonlarının görülme sıklığını azaltmıştır (Şekil 2). Ayrıca, LAB uygulaması sistematik olarak lipopolisakkarit bağlayıcı protein seviyelerini düşürmüştü ve serum amiloid A seviyelerinde azalma eğilimini sağlamıştır. Vajinal mukuslarda sekretuar immunglobulin A seviyelerini arttırmıştır. Dolayısıyla LAB tedavisinin uterus enfeksiyonlarının görülme sıklığını azalttığı, sistemik bağışıklık yanıtında düzenleme sağladığı görülmektedir. Bu bağlamda intravaginal LAB uygulaması peripartum süreçteki sütçü ineklerin sağlık durumunu iyileştirmede potansiyel bir strateji olabileceği söylenebilir (Deng vd., 2015).



Şekil 2: Laktik asit bakterilerinin (LAB) peripartum süreçte farklı dozlarının uterus enfeksiyonu üzerine etkisi. T1: Doğum öncesi iki doz LAB uygulama grubu, T2: Doğum öncesi iki doz ve doğum sonrası bir doz LAB uygulama grubu, K: Kontrol grubu, bu gruba yalnızca taşıyıcı madde uygulaması yapılmıştır. Total uterus enfeksiyonları hesaplamasında metritis, klinik endometritis ve pyometra olguları dikkate alınmıştır. *: $P < 0,05$, **: $P < 0,01$. Grafikler Deng ve arkadaşlarının verileri modifiye edilerek yeniden oluşturulmuştur (Deng vd., 2015).

Dört laktik asit bakterisinin (*Lactobacillus rhamnosus*, *Pediococcus acidilactici*, *Lactobacillus reuteri* ve *Lactobacillus sakei*) *E. coli* enfeksiyonunu ve endometrial hücrelerdeki inflamasyonu düzenleme potansiyelini değerlendirildiği bir çalışmada *L. sakei* ve *L. reuteri*, *E. coli* kaynaklı enfeksiyonu önlemede olumlu

bir etki göstermiştir (%87 ve %78). Bu laktik asit bakterileri aynı zamanda doku inflamasyonunda doza bağlı olarak değişken bir etkiye sahip olmuş ve proinflamatuvar durumu daha da kötüleştirebileceği görülmüştür. *P. acidilactici* ile *E. coli* enfeksiyonu belirgin bir şekilde azalmış (%83'e kadar), *L. rhamnosus* varlığında ise proinflamatuvar sitokinler olan IL-8 ve IL-1β'nin ekspresyonu anlamlı bir şekilde düşmüştür (%85 ve %5). Dolayısıyla, bazı LAB'ların sığırda endometrial enfeksiyon ve inflamasyonun düzenlenmesinde dikkat çekici bir potansiyele sahip olduğu söylenebilir. Tabii ki LAB probiyotiklerinin farklı dozlarının kombinasyonunun etkisini değerlendiren ileri çalışmalar, patojen enfeksiyonlarını azaltma ve endometrium inflamasyonunu düzenleme arasında uygun bir denge oluşturmak için önemli olabilir ve bu şekilde in vivo çalışmalar yapılarak etkileri daha net şekilde ortaya koyulabilecektir (Genís vd., 2016). Yine benzer araştırmacıların yaptığı farklı bir çalışmada, sığırlarda doğumdan sonra görülen bakteriyel kontaminasyon ve inflamasyon nedeniyle etkilenen uterus fonksiyonunu azaltmak amacıyla bir LAB kombinasyonu hazırlanmıştır. In vitro olarak yapılan deneyde, primer endometrial epitel hücreleri kültürlenerek, LAB kombinasyonlarının bazal doku inflamasyonu ve *E. coli* enfeksiyonu üzerine etkisi incelenmiştir. Seçilen LAB kombinasyonunun, *E. coli* enfeksiyonunu önlemede etkili olduğu gibi, doku inflamasyonunu da düzenleme potansiyeline sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, *Lactobacillus rhamnosus*, *Pediococcus acidilactici* ve *Lactobacillus reuteri* kombinasyonunun, *E. coli* enfeksiyonunu önlemede ve inflamasyonu azaltmada önemli bir etkisi olduğu belirlenmiştir. Yine LAB probiyotiklerinin *E. coli* enfeksiyonunun temel patolojik etkilerini düzenleme, azaltma ve nötralize etme yeteneği göstererek postpartum dönemde ineklerde metritis olguları karşısında terapötik ve profilaktik bir alternatif olarak umut vadettiği ifade edilmiştir (Genís vd., 2017).

Doğum öncesi intravaginal probiyotik kullanımının doğum sonrası metritis insidans riski ve ilk suni tohumlama sonrası gebe kalma riski üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde probiyotik tedavi uygulanan çiftlikteki ineklerde metritis insidansının azaldığı görülmüş ancak diğer çiftlikteki ineklerde aynı etki gözlenmemiştir. Probiyotik tedavisi, doğum sonrası ilk suni tohumlama sırasında östrus tespit edilen ineklerin oranını artırmıştır. Genel olarak, doğum öncesi ineklere intravaginal probiyotik uygulamasının metritis ve subklinik endometritis insidans riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir, ancak bu ilişki üzerine çiftlik şartlarının önemli olduğu tespit edilmiştir. Yine probiyotiklerin uterus enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik ihtiyacını azaltma konusunda potansiyel bir araç olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, probiyotiklerin, uterus enfeksiyonlarını önleme ve ilk doğum sonrası suni tohumlama için hormon müdahalesi ihtiyacını azaltma konusunda daha etkili bir araç olabileceği belirtilmiştir (Madureira vd., 2023).

Subklinik endometritisli ineklerin üreme performansı, uterus sağlığı ve endometriyal pro-enflamatuar faktörlerin mRNA ekspresyonu üzerine *Lactobacillus buchneri* DSM 32407'nin intrauterin uygulaması gebelik oranını arttırmış ve gebeliği 200. gününde olan ineklerin gebelik için median gün sayısı daha kısa olmuştur. Uygulamadan üç hafta sonra, CXCL1/2, CXCL3, CXCR2, IL1 β , IL8 ve PTPRC'nin endometrial mRNA ekspresyonunun azaldığı görülmüştür. Dolayısıyla *L. buchneri* DSM 32407, subklinik endometritisli ve sağlıklı ineklerin reproduktif performansını arttırabildiği görülmüştür. Bu laktobasil türü, doğum sonrası günlerde (postpartum 24-30 günler arasında) ineklere intrauterin olarak uygulandıktan bir hafta sonra lokal bağışıklık sistemi üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olabileceği belirlenmiştir. Özellikle bu tedavi puerperal dönemde fayda sağlayabilir ve muhtemelen uterus lümeninden patojenik bakterilerin eliminasyonunu destekleyebilir. Uygulamadan üç hafta sonra, birkaç pro-enflamatuar faktörün endometrial mRNA ekspresyonu azaldığından yerel inflamasyonun kontrol altına alındığını ve muhtemelen daha önceki patojenik bakteriler üzerine etkili olduğunu göstermektedir. Bu durum da üreme performans gösterge parametrelerinin artışıyla ilişkili olabilir (Peter vd., 2018).

3. Sonuç

İneklerde uterus enfeksiyonları, postpartum süreçte bir dizi fizyolojik parametreyi etkileyerek işletmelerin sürü sağlığı kontrolünde olumsuz değişikliklere neden olur. Bu durum, işletmelerin mali açıdan zarar görmesine yol açabilir. Günümüzde, uterus enfeksiyonlarını önlemek ve tedavi etmek amacıyla birçok girişim geliştirilmiştir. Ancak, antibiyotik kullanımı gibi yaygın yöntemlerin organik işletmelerde sınırlı olması ve antibiyotik direncinin hızla artması gibi ciddi sorunlarla karşı karşıyayız. Antibiyotiklerin kullanımının kısıtlanması gerekliliği organik işletmeler için daha da önemlidir. Bu işletmeler, doğal ve sürdürülebilir üretim yöntemleriyle öne çıkar ve antibiyotiklerin sınırlı kullanımı bu prensiplerin bir parçasıdır. Ancak, uterus enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotiklerin etkinliği göz önüne alındığında, alternatif çözümler bulunması gerekmektedir. Bu noktada, probiyotikler önemli bir potansiyele sahiptir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, probiyotiklerin ineklerde uterus enfeksiyonlarının tedavi ve korunmasında etkili olabileceğini göstermektedir. Probiyotikler, ineklerin doğal mikrobiyota dengesini koruyarak enfeksiyon riskini azaltabilir ve bağışıklık sistemini güçlendirebilir. Ancak, bu yeni tedavi yönteminin etkinliğini kesinleştirmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılacak ileri araştırmalar, probiyotiklerin en uygun dozajlarını, uygulama yöntemlerini ve tedavi sürelerini belirleyebilir. Bu çalışmalar, literatüre önemli katkı sağlayarak, probiyotiklerin uterus enfeksiyonlarının tedavisi ve korunmasında nasıl kullanılacağına dair netlik kazandırabilir.

KAYNAKLAR

- Adnane, M., & Chapwanya, A. (2022). A review of the diversity of the genital tract microbiome and Implications for fertility of cattle. *Animals*, 12(4), 460. <https://doi.org/10.3390/ANI12040460>
- Ametaj, B. N., Iqbal, S., Selami, F., Odhiambo, J. F., Wang, Y., Gänzle, M. G., Dunn, S. M., & Zebeli, Q. (2014). Intravaginal administration of lactic acid bacteria modulated the incidence of purulent vaginal discharges, plasma haptoglobin concentrations, and milk production in dairy cows. *Research in Veterinary Science*, 96(2), 365-370. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.02.007>
- Aroutcheva, A., Gariti, D., Simon, M., Shott, S., Faro, J., Simoes, J. A., Gurguis, A., & Faro, S. (2001). Defense factors of vaginal lactobacilli. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185(2), 375-379. <https://doi.org/10.1067/MOB.2001.115867>
- 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>
- Bellows, D. S., Ott, S. L., & Bellows, R. A. (2002). Review: Cost of reproductive diseases and conditions in cattle. *The Professional Animal Scientist*, 18(1), 26-32. [https://doi.org/10.15232/S1080-7446\(15\)31480-7](https://doi.org/10.15232/S1080-7446(15)31480-7)
- Bradshaw, C. S., Pirodda, M., de Guingand, D., Hocking, J. S., Morton, A. N., Garland, S. M., Fehler, G., Morrow, A., Walker, S., Vodstrcil, L. A., & Fairley, C. K. (2012). Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: Randomised placebo-controlled double-blind trial. *PLoS ONE*, 7(4), e34540. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0034540>
- Chen, Y., Li, Z., Tye, K. D., Luo, H., Tang, X., Liao, Y., Wang, D., Zhou, J., Yang, P., Li, Y., Su, Y., & Xiao, X. (2019). Probiotic supplementation during human pregnancy affects the gut microbiota and immune status. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 254. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2019.00254>
- Deng, F., McClure, M., Rorie, R., Wang, X., Chai, J., Wei, X., Lai, S., & Zhao, J. (2019). The vaginal and fecal microbiomes are related to pregnancy status in beef heifers. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 10(1), 92. <https://doi.org/10.1186/S40104-019-0401-2>
- Deng, Q., Odhiambo, J. F., Farooq, U., Lam, T., Dunn, S. M., & Ametaj, B. N. (2015). Intravaginal lactic Acid bacteria modulated local and systemic immune responses and lowered the incidence of uterine infections in periparturient dairy cows. *PLoS ONE*, 10(4), e0124167. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0124167>

- Dhanasekar, K. R., Shilpa, B., Gomathy, N., & Kundavi, S. (2019). Prenatal probiotics: The way forward in prevention of preterm birth. *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics*, *8*(3), 63-69. <https://doi.org/10.14740/JCGO.V8I3.571>
- Ducatelle, R., Eeckhaut, V., Haesebrouck, F., & Van Immerseel, F. (2015). A review on prebiotics and probiotics for the control of dysbiosis: Present status and future perspectives. *Animal*, *9*(1), 43-48. <https://doi.org/10.1017/S1751731114002584>
- Feng, T., & Liu, Y. (2022). Microorganisms in the reproductive system and probiotic's regulatory effects on reproductive health. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, *20*, 1541-1553. <https://doi.org/10.1016/J.CSBJ.2022.03.017>
- Galvão, K. N. (2018). Postpartum uterine diseases in dairy cows. *Animal Reproduction*, *9*(3), 290-296.
- Gärtner, M. A., Bondzio, A., Braun, N., Jung, M., Einspanier, R., & Gabler, C. (2015). Detection and characterisation of *Lactobacillus* spp. in the bovine uterus and their influence on bovine endometrial epithelial cells in vitro. *PLoS ONE*, *10*(3), e0119793. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0119793>
- Genís, S., Bach, À., Fàbregas, F., & Arís, A. (2016). Potential of lactic acid bacteria at regulating *Escherichia coli* infection and inflammation of bovine endometrium. *Theriogenology*, *85*(4), 625-637. <https://doi.org/10.1016/J.THERIOGENOLOGY.2015.09.054>
- Genís, S., Sánchez-Chardi, A., Bach, À., Fàbregas, F., & Arís, A. (2017). A combination of lactic acid bacteria regulates *Escherichia coli* infection and inflammation of the bovine endometrium. *Journal of Dairy Science*, *100*(1), 479-492. <https://doi.org/10.3168/JDS.2016-11671>
- Gu, X. L., Li, H., Song, Z. H., Ding, Y. N., He, X., & Fan, Z. Y. (2019). Effects of isomaltooligosaccharide and *Bacillus* supplementation on sow performance, serum metabolites, and serum and placental oxidative status. *Animal Reproduction Science*, *207*, 52-60. <https://doi.org/10.1016/J.ANIREPROSCI.2019.05.015>
- Hashem, N. M., & Gonzalez-Bulnes, A. (2022a). Perspective on the relationship between reproductive tract microbiota eubiosis and dysbiosis and reproductive function. *Reproduction, Fertility, and Development*, *34*(7), 531-539. <https://doi.org/10.1071/RD21252>
- Hashem, N. M., & Gonzalez-Bulnes, A. (2022b). The use of probiotics for management and improvement of reproductive eubiosis and function. *Nutrients*, *14*(4), 902. <https://doi.org/10.3390/NU14040902>
- Kaya, S., Kuru, M., & Kaçar, C. (2015). İneklerde uterus enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri Dergisi*, *6*(1), 30-38. <https://doi.org/10.5336/VETSCI.2014-43198>

- Kummer, V., Lány, P., Mašková, J., Zralý, Z., & Čanderle, J. (1997). Stimulation of cell defense mechanism of bovine endometrium by temporal colonization with selected strains of lactobacilli. *Veterinarni Medicina*, 42(8), 217-224.
- Madureira, A. M. L., Burnett, T. A., Boyd, C. T., Baylão, M., & Cerri, R. L. A. (2023). Use of intravaginal lactic acid bacteria prepartum as an approach for preventing uterine disease and its association with fertility of lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science, Baskıda*. <https://doi.org/10.3168/JDS.2022-22147>
- Mastromarino, P., Macchia, S., Meggiorini, L., Trinchieri, V., Mosca, L., Perluigi, M., & Midulla, C. (2009). Effectiveness of Lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clinical Microbiology and Infection*, 15(1), 67-74. <https://doi.org/10.1111/J.1469-0691.2008.02112.X>
- Molina, N. M., Sola-Leyva, A., Jose Saez-Lara, M., Plaza-Diaz, J., Tubic-Pavlovic, A., Romero, B., Clavero, A., Mozas-Moreno, J., Fontes, J., & Altmäe, S. (2020). New opportunities for endometrial health by modifying uterine microbial composition: Present or future? *Biomolecules*, 10(4), 593. <https://doi.org/10.3390/BIOM10040593>
- Nader-Macías, M. E. F., Otero, M. C., Espeche, M. C., & Maldonado, N. C. (2008). Advances in the design of probiotic products for the prevention of major diseases in dairy cattle. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 35(11), 1387-1395. <https://doi.org/10.1007/S10295-008-0438-2>
- Nur Mahendra, M. Y., Dadi, T. B., Kamaludeen, J., & Pertiwi, H. (2022). Beneficial effects of lactic acid bacteria on animal reproduction function. *Veterinary Medicine International*, 2022, Article ID 4570320. <https://doi.org/10.1155/2022/4570320>
- Oral, H., Kuru, M., Kulaksiz, R., & Kaya, S. (2014). Kronik endometritisli ineklerde intrauterin uygulanan kekik yağının gebe kalma oranı üzerine etkisi. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 54(2), 57-61.
- Otero, M. C., Morelli, L., & Nader-Macías, M. E. (2006). Probiotic properties of vaginal lactic acid bacteria to prevent metritis in cattle. *Letters in Applied Microbiology*, 43(1), 91-97. <https://doi.org/10.1111/J.1472-765X.2006.01914.X>
- Pereira, N., Hutchinson, A. P., Lekovich, J. P., Hobeika, E., & Elias, R. T. (2016). Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures prior to and during the utilization of assisted reproductive technologies: A systematic review. *Journal of Pathogens*, 2016(4698314), 1-8. <https://doi.org/10.1155/2016/4698314>
- Peter, S., Gärtner, M. A., Michel, G., Ibrahim, M., Klopffleisch, R., Lübke-Becker, A., Jung, M., Einspanier, R., & Gabler, C. (2018). Influence of int-

- rauterine administration of *Lactobacillus buchneri* on reproductive performance and pro-inflammatory endometrial mRNA expression of cows with subclinical endometritis. *Scientific Reports*, 8(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22856-y>
- Quereda, J. J., García-Roselló, E., Barba, M., Mocé, M. L., Gomis, J., Jiménez-Trigos, E., Bataller, E., Martínez-Boví, R., García-Muñoz, Á., & Gómez-Martín, Á. (2020). Use of probiotics in intravaginal sponges in sheep: A pilot study. *Animals*, 10(4), 719. <https://doi.org/10.3390/ANI10040719>
- Reid, G. (2002). Probiotics for urogenital health. *Nutrition in Clinical Care*, 5(1), 3-8. <https://doi.org/10.1046/J.1523-5408.2002.00512.X>
- Rodríguez, C., Cofré, J. V., Sánchez, M., Fernández, P., Boggiano, G., & Castro, E. (2011). Lactobacilli isolated from vaginal vault of dairy and meat cows during progesteronic stage of estrous cycle. *Anaerobe*, 17(1), 15-18. <https://doi.org/10.1016/J.ANAEROBE.2010.12.001>
- Sheldon, I. M. (2004). The postpartum uterus. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, 20(3), 569-591. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2004.06.008>
- Sheldon, I. M., & Dobson, H. (2004). Postpartum uterine health in cattle. *Animal Reproduction Science*, 82-83, 295-306. <https://doi.org/10.1016/J.ANIREPROSCI.2004.04.006>
- Suthar, V., Dhama, A. J., Gohil, P., Joshi, M., Patil, D. B., & Joshi, C. G. (2022). Probiotics intervention for mitigation of uterine infection in dairy animals -An update. *Animal Reproduction Update*, 2(1), 51-55. <https://doi.org/10.48165/ARU.2022.2101>
- Wang, Y., Ametaj, B. N., Ambrose, D. J., & Gänzle, M. G. (2013). Characterisation of the bacterial microbiota of the vagina of dairy cows and isolation of pediocin-producing *Pediococcus acidilactici*. *BMC Microbiology*, 13, 19. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-19>
- Younis, N., & Mahasneh, A. (2020). Probiotics and the envisaged role in treating human infertility. *Middle East Fertility Society Journal*, 25(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/S43043-020-00039-y>