



T.C.  
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SÜTÇÜ İNEKLERDE POSTPARTUM RUTİN İNTRAUTERİN  
TEDAVİLERİN FERTİLİTEYE ETKİSİ**

Egemen ERÇETİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Yunus ÇETİN

**BURDUR-2018**



T.C.  
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SÜTÇÜ İNEKLERDE POSTPARTUM RUTİN İNTRAUTERİN  
TEDAVİLERİN FERTİLİTEYE ETKİSİ**

Egemen ERÇETİN  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Yunus ÇETİN

**BURDUR-2018**

## SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

*Egemen ERÇETİN* tarafından *Prof. Dr. Yunus ÇETİN* yönetiminde hazırlanan *Sütçü İneklerde Postpartum Rutin İntrauterin Tedavilerin Fertiliteye Etkisi* başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalında (*Yüksek Lisans Tezi*) olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

**Tez Savunma Tarihi 11/06/2018**

(imza)  
Prof. Dr. İbrahim TAŞAL  
Mehmet Akif Ersoy Ün.  
Veteriner Fak.

**Başkan**

(imza)  
Prof. Dr. Yunus ÇETİN  
Mehmet Akif Ersoy Ün.  
Veteriner Fak.  
**Jüri**

(imza)  
Prof. Dr. Hacı Ahmet ÇELİK  
Afyon Kocatepe Ün.  
Veteriner Fak.  
**Jüri**

(imza)  
Unvanı, Adı ve Soyadı  
Kurumu  
**Jüri**  
(5 üyeli jürilerde)

(imza)  
Unvanı, Adı ve Soyadı  
Kurumu  
**Jüri**  
(5 üyeli jürilerde)

### ONAY

Bu tez, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu **12/07/2018** Tarih ve **23** sayılı karar ile kabul edilmiştir.

(imza)  
Unvanı, Adı ve Soyadı  
Müdür  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Prof. Dr. M. Doğa TEMİZSOYLU

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yardımcı olan, öğrencisi olmaktan mutlu olduğum, tezimin hazırlanmasında büyük desteğini gördüğüm değerli danışman hocam Prof. Dr. Yunus ÇETİN'e, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine ve istatistiksel değerlendirmede yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Cevat SİPAHI'ye, tez çalışmasını gerçekleştirdiğimiz işletme sorumlu Veteriner Hekimlerine, tüm bölüm arkadaşlarıma ve aileme teşekkürlerimi bir borç bilirim.

## BEYAN SAYFASI

**“Sütçü İneklerde Postpartum Rutin İntrauterin Tedavilerin Fertiliteye Etkisi”** başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

TABLOLAR DİZİNİ

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

TÜRKÇE ÖZET

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

1. GİRİŞ

11 /06/ 2018

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İneklere Puerperal Dönem

2.2 Postpartum Uterus Kontaminasyonu ve Uterus Sertliği

Mekanizması

2.3 Uterus Enfeksiyonları Tanımı

2.3.1 Akut Puerperal Me

2.3.2 Klinik Endomet

2.3.3 Subklinik End

2.4 Uterus Enfeksiyonlarının N

2.5 Uterus Enfeksiyonu Tedavi Metodları

3. GEREK ve YÖNTEM

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

7. KAYNAKLAR

8. EKLER

8.1 Ek-1: Muayene Takip Şablonu

9. ÖZGEÇMİŞ

ONAY

Prof. Dr. Yunus ÇETİN

Danışman

Egemen ERÇETİN

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
<b>İÇ KAPAK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>KABUL VE ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>BEYAN SAYFASI</b>	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>v</b>
<b>SEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>vi</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>vii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>viii</b>
<b>TÜRKÇE ÖZET</b>	<b>ix</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
2.1 İneklerde Puerperal Dönem	2
2.2 Postpartum Uterus Kontaminasyonu ve Uterus Savunma Mekanizması	3
2.3 Uterus Enfeksiyonları Tanımı ve Tanısı	6
2.3.1 Akut Puerperal Metritis	7
2.3.2 Klinik Endometritis	7
2.3.3 Subklinik Endometritis	8
2.4 Uterus Enfeksiyonlarının Nedenleri	9
2.5 Uterus Enfeksiyonu Tedavi Metodları	11
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>16</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>19</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>22</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>27</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>28</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>34</b>
8.1 Ek-1: Muayene Takip Şablonu	34
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>35</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 2.1</b> Doğum sonrası 5. (n = 2072) ve 8. hafta (n = 2022) endometriyal sito brush ile incelenen altı sürünün endometriyal sitoloji dağılımı	<b>9</b>





## TABLULAR DİZİNİ

		<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2.1</b>	Uterus swaplarından izole edilmiş bakterilerin patojenik potansiyellerine göre sınıflandırılması	<b>5</b>
<b>Tablo 4.1</b>	Muayenelerde belirlenen ortalama uterus skorları, ortalama akıntı ve VKS skorları	<b>19</b>
<b>Tablo 4.2</b>	Grup ayrımı yapılmadan akıntı skorlaması ve fertilité parametreleri	<b>20</b>
<b>Tablo 4.3</b>	Grup ayrımı yapılmadan uterus skorlaması ve fertilité parametreleri	<b>20</b>
<b>Tablo 4.4</b>	Hayvanların gruplara göre gebelik oranları, ilk tohumlama sağmal gün ortalaması, ilk tohumlama gebelik oranı, gebelik başına tohumlama sayısı, açık gün sayısı, ortalama sağmal gün sayısı ve 3 tohum sonrasında gebelik bulguları	<b>21</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AGP</b>	: Alfa-1 asit glikoprotein
<b>BHV-4</b>	: Bovine herpesvirüs 4
<b>DMSO</b>	: Dimetil sulfo oksid
<b>EnPEC</b>	: Endometriyal patojenik <i>E. coli</i>
<b>Ld 50</b>	: Öldürücü doz %50
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>NEFA</b>	: Esterleşmemiş yağ asitleri
<b>P. P</b>	: Postpartum
<b>Paba</b>	: p-aminobenzoik asit
<b>PLO</b>	: Pyolizin
<b>PMN</b>	: polimorfonükleer
<b>PVA</b>	: Prulent vaginal akıntı
<b>SAA</b>	: Serum amiloid a
<b>TLR4</b>	: Toll-like reseptör 4
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör alfa
<b>VKS</b>	: Vücut kondisyon skoru
<b>PGF<math>_{2\alpha}</math></b>	: Prostaglandin F2 $\alpha$

T.C.  
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Yüksek Lisans Tezi

Sütçü İneklerde Postpartum Rutin İntrauterin Tedavilerin Fertiliteye Etkisi

Egemen ERÇETİN  
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yunus ÇETİN

BURDUR-2018

ÖZET

Bu çalışmada, ineklerde postpartum rutin intrauterin *Dimetil Sülfür Oksid* (DMSO), DMSO + oksitetrasiklin ve intramuskular PGF<sub>2</sub>α uygulamalarının fertiliteye etkisini belirlemek amaçlandı. Bu amaçla 150 baş inek rastgele 3 gruba ayrıldı. Vajinal akıntıları ve uterus boyutları 1'den 3'e değişen ölçüde skorlandı. DMSO grubuna (n=47) postpartum 25-35 gün aralığında ilki, postpartum 40-55 gün aralığında ikincisi olmak üzere iki defa serum fizyolojikle seyreltilen %25'lik DMSO 120 ml intrauterin olarak verildi. Ayrıca PGF<sub>2</sub>α luteolitik dozda uygulandı. DO grubuna (n=46), 25-35 gün aralığında ilki, postpartum 40-55 gün aralığında ikincisi olmak üzere iki defa serum fizyolojik ile seyreltilen %25'lik DMSO ve 4 gr oksitetrasiklin 120 ml intrauterin olarak verildi, PGF<sub>2</sub>α luteolitik dozda uygulandı. PG grubuna (n=42) 25-35 gün aralığında ilki, postpartum 40-55 gün aralığında ikincisi olmak üzere iki defa kas içi PGF<sub>2</sub>α luteolitik dozda uygulandı. Vajinal akıntı skoru 1 olan ineklerde gebelik başı tohumlama sayısı akıntı skoru 2-3 olanlara göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.05). Antibiyotik kullanılan grupta gebelik oranları PGF<sub>2</sub>α ve DMSO kullanımına göre farklılık göstermedi. Erken postpartum dönemde intrauterin antibiyotik kullanımının fertilité parametrelerine etkisinin PGF<sub>2</sub>α ve

DMSO'dan farklı olmadığı sonucuna varıldı. DMSO'nun intrauterin rutin kullanımının oransal olarak fertilitiyi iyileştirdiği ancak daha fazla sayıda inekte çalışılması gerektiği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler: Dimetil sulfo oksid, fertilitiyi, inek, intrauterin, rutin**



**Mehmet Akif Ersoy University  
Institute of Health Science**

**Master of Science Thesis**

**Effect of Postpartum Routine  
Intrauterine Treatment on Fertility in Dairy Cows**

**Egemen ERÇETİN**

**The Department of Obstetrics and Gynecology  
Prof. Dr. Yunus ÇETİN**

**BURDUR-2018**

**ABSTRACT**

In this study, it was aimed to determine effect of postpartum routine intrauterine dimethyl sulfoxide (DMSO), DMSO + oxytetracycline and intramuscular  $PGF_{2\alpha}$  administration on fertility in cows. 150 cows were randomly divided into 3 groups for this study. Vaginal discharge and uterine size ranging from 1 to 3 were scored. DMSO group (n = 47) first in the range of 25 to 35 days postpartum, secondly postpartum in the range of 40 to 55 days, were twice administered 120 ml from 25% DMSO as intrauterine.  $PGF_{2\alpha}$  was also administered at the luteolytic dose. For the DO group (n=46), first in the range of 25 to 35 days in postpartum, secondly in the range of 40 to 55 days, were twice 25% DMSO and 4 g oxytetracycline, all diluted with serum physiologic were administered 120 ml as intrauterine. Furthermore  $PGF_{2\alpha}$  was also given at the luteolytic dose. To the prostaglandin group (n=42)  $PGF_{2\alpha}$  was given twice intramuscular luteolytic dose, firstly in 25-35 days and secondly in postpartum 40-55 days. Number of artificial insemination for one pregnancy, in cows with a vaginal discharge score of 1, was accepted significantly lower than a vaginal discharge score of 2-3 ( $p<0.05$ ). In antibiotic group, pregnancy rates did not differ according to  $PGF_{2\alpha}$  and DMSO usage. In early postpartum period,

the use of intrauterine antibiotics was concluded that the effect on fertility parameters was not different from PGF<sub>2α</sub> and DMSO. It was concluded that intrauterine routine use of DMSO improves fertility proportionally but more cows should be studied.

**Key words: Dimethyl sulfoxide, fertility, cow, intrauterine, routine**



## 1. GİRİŞ

Doğum sonrası ineklerde üreme performansı farklı birçok sebepten etkilenmektedir. İneğin laktasyon sayısı, postpartum dönemde vücut kondüsyon skoru (VKS) kaybı, doğum mevsimi, ketozis, hipokalsemi, uterus enfeksiyonları gibi nedenler üreme performansını etkilemektedir (2). Süt inekçiliğinde maksimum verimin sağlanabilmesi için, ineklerden 12-13 ayda bir buzağı elde edilebilmesi gerekmektedir. Bunun sağlanabilmesi postpartum 90-100 gün içerisinde gebelik oluşumuna bağlıdır. Bu nedenle kârlı bir süt inekçiliği için, postpartum dönemin yönetimi oldukça önemlidir. Bu dönemde genital organların involüsyonu, endometrial rejenerasyon, ovaryum faaliyetlerinin başlaması ve uterus bakteriyel kontaminasyonun eliminasyonu gerçekleşmektedir. Ancak bakteriyel kontaminasyonun gereken sürede elimine edilememesiyle sık karşılaşılmakta ve yetiştiricilikte önemli derecede ekonomik kayıplara neden olan olmaktadır (46). Postpartum dönemde uterus oluşmuş yangı, konsepsiyon oranını azaltmakta, doğum-ilk tohumlama aralığını uzatmaktadır. Buzağılama aralığının uzamasına bağlı olarak sürüde sağımda geçen gün sayısının arttığı ve buna bağlı olarak sürü ortalama süt veriminin azaldığı görülmektedir. Buzağılama – gebe kalma aralığı uzadığı için, yüksek süt verimli hayvanlar ekonomik ömrünü tamamlamadan kesime sevk edilmektedirler (47).

Uterus enfeksiyonlarından oluşan kaybın en aza indirilmesi için en kısa sürede tedaviye başlanması gerekmektedir. Uterus enfeksiyonlarının tedavisinde amaç yagısal değişikliklerin sonlandırılarak fertilitenin devamının sağlanmasıdır (3-4-44). Bu amaçla antibiyotik, hormon, fitoteropetik ajan, antiseptik solüsyonu gibi maddeler intrauterin, parenteral ya da kombine olarak kullanılabilir. İntrauterin tedavilerde birçok ajan postpartum metritisin tedavisinde kullanılmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİ

### 2.1. İneklerde Puerperal Dönem

Doğum sonrası yavru zarlarının atılması ile başlayıp, yeni bir gebelik için uterusun hazır olmasına kadar geçen dönem puerperyum olarak tanımlanmaktadır (36). Puerperal dönem; miyometriyum kontraksiyonları etkisiyle miyofibrillerin küçülerek; loşyanın atılması, endometriyumda rejenerasyonun sağlanması, tubuler genital kanal involüsyonunun meydana gelmesi, uterus lumendeki bakteriyel eliminasyonun ve ovaryumda siklik aktivitenin başlaması gibi olgularının eş zamanlı olarak meydana geldiği dönemdir (18).

Sütçü ineklerde involüsyon 26-52 gün sürebilmektedir. Bu süreç doğum sonrası 10-25. günler arasında rektal palpasyon ile takip edilebilmektedir. Ancak daha sonraki günlerde gerçekleşen değişimler, rektal palpasyon ile fark edilememektedir (42). Doğumdan sonra uterus ağırlığı 8-10 kg civarında ve uzunluğu yaklaşık 1 metredir. Fiziksel involüsyonun büyük bir kısmı ilk 3 günde meydana gelmektedir. Uterusun hızlı bir şekilde küçülmesini sağlayan üç dört dakikalık aralıklarla şekillenen peristaltik kas kontraksiyonlarıdır. İlerleyen günlerde kas kontraksiyonları azalmaktadır ve amplitüdü zayıflamaktadır. Doğumdan sonra ilk gün, uzunluğu 400-750 Nm olan miyofibriller ortalama 200 Nm boyuta inmektedir (18-26-42). Postpartum 4-9. günler arasında uterusun boyutu da azalmaktadır. Yaklaşık 10. günde uterusun sınırları rektal palpasyonda belirlenebilecek kadar küçülmüş olmalıdır. Sağlıklı hayvanlarda postpartum (pp.) 25-30. günlerde kornuların çapı 3-4 cm'ye, serviksin çapı ise 40. günde 5 cm'nin altına gerilemektedir. Ancak serviks ve uterusun involüsyonunu tam olarak tamamlanması pp. 40-50 günleri bulmaktadır (26-44).

Doğumdan sonra yavru suları, karunkular yüzeyden ayrılan doku parçaları, umblikal damarlardan gelen kan ve fötal membranlardan oluşan uterus içeriğine loşya denilmektedir. İçeriğin bir kısmı rezorbe olmakta, bir kısmı ise atılmaktadır. Loşya akıntısı hayvan türlerine göre değişiklik göstermekle beraber yaklaşık 0.5-2 lt arasındadır. Loşya ilk günlerde yavru sularına benzemektedir. İki üç gün sonra miktarı azalmakta ve kırmızı-kahve benzeri bir renge dönüşmektedir. Yaklaşık 9-10.



günlerde, rengi çikolata kahvesine dönmekte 12-14. günlerde ise sarımtırak bir renk almaktadır. Postpartum 15-20. günlerden sonra akıntı renginin, östrustaki saydam cam rengine dönüşmesi istenmektedir. Bu süreç içerisinde, akıntının kötü kokulu olmaması gerekir. Eğer akıntı, doğumdan 18 gün geçtiği halde devam ediyor ise hayvan gecikmiş involüsyon için tekrar muayene edilmelidir. Doğum sonrası 5. günlerde başlayan karunkular rejenerasyon, 4-5 haftalık bir periyodu kapsamaktadır. Ancak epitel dokunun tam olarak rejenerasyonu, postpartum 40-50. güne kadar devam etmektedir.

Doğumdan sonra, ovaryum dinlenme periyoduna girmektedir. İlk foliküler dalga FSH ve LH salınımının düzenli olması durumunda, postpartum 7-10. günler arasında başlamaktadır. İlk foliküler dalgada gelişen folikülün boyutları, normal ovulasyondaki folikül boyutuna oranla daha küçüktür. GnRH salınımı, postpartum 10. günlerde yeterli düzeyde olsa da LH pulzasyonunun yeterli düzeyde oluşmaması, foliküllerin küçük kalmasında etkindir. Postpartum dönemde, uterus enfeksiyonlu hayvanların, ilk ovulasyonunun takriben 31. günlerde olduğu, enfeksiyon bulunmayan hayvanlarda ise bu sürenin postpartum 16. günlere denk geldiği belirtilmektedir (19).

## **2.2. Postpartum Uterus Kontaminasyonu ve Uterus Savunma Mekanizması**

Postpartum ilk iki hafta içerisinde ineklerin %90'ından fazlasında uteruslarından çeşitli bakteriler izole edilebilir. İneklerin birçoğu doğumdan sonra 5 hafta içerisinde bakterileri kendiliğinden elimine edebilmektedir. Buzağılama sonrası uterus enfeksiyonlarının oluşmasında, postpartum dönemde immün yanıtın azalması, ayrıca insülin direnci gelişimi, yem tüketiminin azalması, negatif enerji dengesi, kilo kaybı, vücut yağ protein mobilizasyonu, progesteron ve östrojen konsantrasyonlarındaki ani değişiklikler ve yoğun kortizol artışı gibi nedenlerin etkili olduğu bilinmektedir. Bu etkilerin birçoğu fizyolojiktir. Ancak şiddetli negatif enerji dengesine sahip olan ineklerde immün sistem üzerinde baskının daha fazla olduğu bildirilmektedir (25). Hayvanların yaklaşık %37'sinde en az bir defa metritis, purulent vaginal akıntı (PVA) veya sitolojik endometritis görüldüğü belirtilmiştir (25). Erken postpartum dönemde, *E. coli* ile enfekte olan uterus, ilerleyen günlerde

farklı bakteri ve virüslerin üremesinin daha kolay olduğu bildirilmektedir (8). Uterus mukozası, patojen bakterilerin infiltrasyonuna karşı anatomik ve aktif moleküler mekanizmalar tarafından korunmaktadır. Kontamine uterusun ilk savunma mekanizması doğuştan gelen bağışıklıktır. Bu yanıt, uterusun kısmen alfa-1 asit glikoprotein (AGP), serum amiloid A (SAA) ve haptoglobin gibi akut faz proteinlerinin sentezini indükleyen tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) da dâhil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerini üretmesidir. Sıklıkla rastlanan uterus patojenlerinin izole edildiği hayvanlarda, AGP konsantrasyonu daha yüksek oranlarda çıkmaktadır (51). Nötrofil lökositler, endometriyal enfeksiyon durumunda, periferel sirkülasyondan hızlıca endometriyuma geçmekte ve savunmanın ilk hattını oluşturmaktadır. Endometritis şekillendiğinde, nötrofiller endometriyal lumende ve stratum kompaktumda yaygın olarak görülmektedir (38).

Normal şartlar altında serviks ve mukozal mekanizmaların (mukus, epitel kat, antimikrobiyel ajanlar) oluşturduğu anatomik bariyerler, uterus ortamını vaginadan gelen patojenlere karşı korumaktadırlar. Güç doğumlar, ineklerde endometriyum ve servikse ciddi zararlar vermekte, anatomik bariyerleri bozmaktadır (8). Aynı şekilde bu durum da uterus bakteriyel infiltrasyonlara neden olmaktadır (8-42). Hemotopoetik savunma hücrelerinin aktivasyonu ve inflamasyon cevabın meydana gelmesi, şimokin ve sitokinlerin salınımını uyarmakta böylece bakteriyel enfeksiyon elemine edilmekte ve endometriyumun hemostatik fonksiyonu yeniden normale dönmektedir. Ancak buna rağmen bakteriyel enfeksiyon, postpartum 3-5 haftada elimine edilmiş gibi görünse de buzağılama-gebe kalma aralığında uzama, konsepsiyon oranlarının düşme gibi fertilitate problemlerine yol açmaktadır (8).

Uterusta bakteriyel yangı olan ya da bakteri toksinleri bulunan hayvanların involüsyon süreci gecikmekte, hipotalamus LH sekresyonu, dolayısıyla hipotalamus-hipofiz eksenini bozulmakta ve ovulasyonlar kesintiye uğramaktadır. Postpartum uterus enfeksiyonu fazla olan sürülerde düşük konsepsiyon oranı, buzağılama ilk servis aralığında uzama meydana gelmektedir (44-52). Uterus enfeksiyonlarının şiddeti; enfeksiyona neden olan bakterinin türü, çevresel etkenler, genetik faktörler, bireysel immun yanıt ile ilişkilidir. Uterus enfeksiyonları ile en çok ilişkilendirilen

bakteriler bilinen uterus patojenleri, potansiyel uterus patojenleri ve fırsatçı uterus patojenleri olarak kategorize edilebilirler (Tablo 2.1.) (51).

**Tablo 2. 1.** Uterus kültürlerinden izole edilmiş bakterilerin patojenik potansiyellerine göre sınıflandırılması (51).

<b>Bilinen Uterus Patojenleri</b>	<b>Potansiyel Uterus Patojenleri</b>	<b>Fırsatçı Uterus Kontaminantları</b>
<i>Arconobacterium pyogenes</i>	<i>Bacillus licheniformis</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Prevotella melaninogenica</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Mannhiemia haemolytica</i>	<i>Micrococcus species</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Providencia Struartii</i>
<i>Proteus spp.</i>	<i>Peptostreptococcus species</i>	<i>Staphylococcus species,</i> <i>coaglate negative</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>a-Haemolytic Streptococci</i>
	<i>Non-haemolytic Streptococci</i>	<i>Streptococcus acidominimus</i>
		<i>Aspergillus species</i>

*Arcanobacterium pyogenes*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum* ve *Prevotella melaninogenicus*'un sinerjistik çalışarak, şiddetli klinik inflamasyona neden olduğu belirtilmektedir (51-52). Genellikle postpartum dönemde *E. coli*, sığırkların uteruslarından izole edilen en yaygın bakteri türüdür. Genital kanalda lokalize olabilen bakterilerden biri olan *E. coli*, gastrointestinal ve ekstraintestinal patojenik *E. coli*'den farklı olarak endometriyal patojenik bir *E. coli* suşudur. Suş, endometriyal patojenik *E. coli* (EnPEC) olarak isimlendirilmektedir. Bu suşun ekstraintestinal patojenik *E. coli*'nin virülens faktörlerini içermediği belirtilmektedir. Endometriyal patojenik *E. coli* suşunun endometriyal hücrelere invazyonu diğer patojenik *E. coli* suşlarına göre çok fazladır. Suşun özellikli bir virülens faktörü olan minör component tip 1 fimbriyasında bulunduğu ve hücre duvarı yapısına katılan lipopolisakaritlerin (LPS) varlığı nedeniyle inflamasyona neden olduğu belirtilmektedir (8).

İneklerde postpartum 26 - 40. günlerde en şiddetli uterus inflamasyonuna sebep olan bakterilerden birisi de *Trueperella pyogenes*'tir. Genital sistem için en tehlikeli patojenlerden birisidir. Etkenin nadiren tek başına izole edildiği, sıklıkla *E. coli* ile beraber bulunduğu belirtilmektedir. Bakterinin endometriyal doku kültürlerinde IL-1 beta, IL-6, IL-8 ve PGF<sub>2</sub>α gibi inflamasyon mediatörlerinin salınımını uyararak, yangıya neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca *T. pyogenes*'in salgıladığı, virülens özelliğini arttıran bir diğer unsur piyolizin (PLO) adı verilen ve konakçı hücrelerinde osmatik ölüme sebep olan bir sitolizin salgılamasıdır. Piyolizinin etkilediği endometriyal hücrelerde sitolizis meydana gelmektedir. Kolesterol açısından zengin stromal endometrial hücreler, sitolizise bağlı ölümden daha kolay etkilenmektedir. Epitelyal endometriyal hücrelerde ise kolesterol açısından daha düşük bir yapı bulunduğu için PLO'ya karşı daha dirençlidirler. Bakterinin istediği ortamın oluşabilmesi için koruyucu epitel katın doğum sonrası yıkımlanarak kolesterol açısından zengin stromal endodermal hücrelerin açığa çıkması gerekmektedir (8).

*E. coli* ve *T. pyogenes*, uterus hastalıklarında en yaygın türler olmasına karşın *Provetalla*, *Fusobacterium necrophorum* ve *Fusobacterium nucleatum* gibi anaeroblar da sığırlarda şiddetli uterus enfeksiyonları ile alakalı türlerdendir. Bu bakterilerin *E. coli* ve *Trueperella pyogenes*' e zemin hazırladıkları ve patojenitelerini arttırmada rol oynadıkları düşünülmektedir. *Fusobacterium necrophorum* tarafından üretilen lökotoksinlerin, lökositleri inaktive ettiği ve enfeksiyonun temizlenmesini zorlaştırdığı belirtilmektedir. Benzer olarak *Provetalla*'nın fagositozu inhibe eden faktörleri ürettiği bildirilmiştir (8).

### **2.3. Uterus Enfeksiyonları Tanımı ve Tanısı**

Postparum dönemde uterus enfeksiyonlarının hızlı ve doğru teşhisi önemlidir. Hastalığın erken dönemde teşhis edilmesi, uygun tedavi yönteminin seçimini kolaylaştırmaktadır. Erken teşhis doğum - ilk tohumlama aralığını dolayısı ile servis periyodunu kısaltmaktadır. Hastalığın teşhisinde kullanılan klinik ve histopatolojik yöntemler arasındaki korelasyon konusunda literatürde çok az bilgi mevcuttur. Ancak purulent vaginal akıntı ile uterus enfeksiyonu arasındaki korelasyonun kuvvetli olduğu belirtilmektedir (44). Vaginal içeriğin yapısı ile uterus içerisindeki

patojen bakterilerin yoğunluğu arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca uterus sitolojisi ile purulent vaginal akıntı arasında da pozitif korelasyon olabileceği araştırmacılar tarafından bildirilmektedir. Bazı durumlarda servisitisi ve vaginitise bağlı purulent vaginal akıntı görülebileceği, ancak bu durumun infertiliteyle de ilişkili olduğu belirtilmektedir (25).

Sıklıkla karşılaşılan uterus enfeksiyonları, akut puerperal metritis, klinik endometritis ve subklinik endometritis şeklinde üç başlık olarak incelenmektedir.

### **2.3.1. Akut Puerperal Metritis**

İneklerde uterusun akut ya da kronik yangısına metritis denmektedir. Genel olarak saha koşullarında erken dönemde iki tip metritis görülmektedir. Akut puerperal metritis ve klinik metritis (2). Puerperal metritis postpartum 21 gün içerisinde, anormal büyümüş uterus, kırmızı-kahve renkte uterus akıntısı, 39.5 °C ateş, sistemik enfeksiyon belirtileri, süt veriminde düşüş, durgunluk ve toksemi bulgularının seyrettiği uterus enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Sıklıkla plesantanın atılamaması, ölü doğum ve ikizlik ile ilişkilidir ve postpartum ilk hafta içinde *E. coli*'ye bağlı olarak meydana gelmektedir (25). Metritis insidansı %20 - 40 arasında değişmektedir. Üreme performansına olumsuz etkisi ve hayati riskleri nedeniyle akut puerperal metritis en önemli puerperal dönem hastalıklardan birisidir. Sıklıkla postpartum dönemde, uterusu *E. coli*, *Trueperella pyogenes* gibi bakterilerin neden olduğu hastalığın şiddeti ineğin immunitesi, bakteriyel patojen miktarına göre değişmektedir. Akut puerperal metritisin reproduksiyon üzerine olumsuz etkisi uterus enfeksiyonunun ilerleyen dönemlerde endometritis formu ile devam etmesi nedeniyle daha da artmaktadır (15).

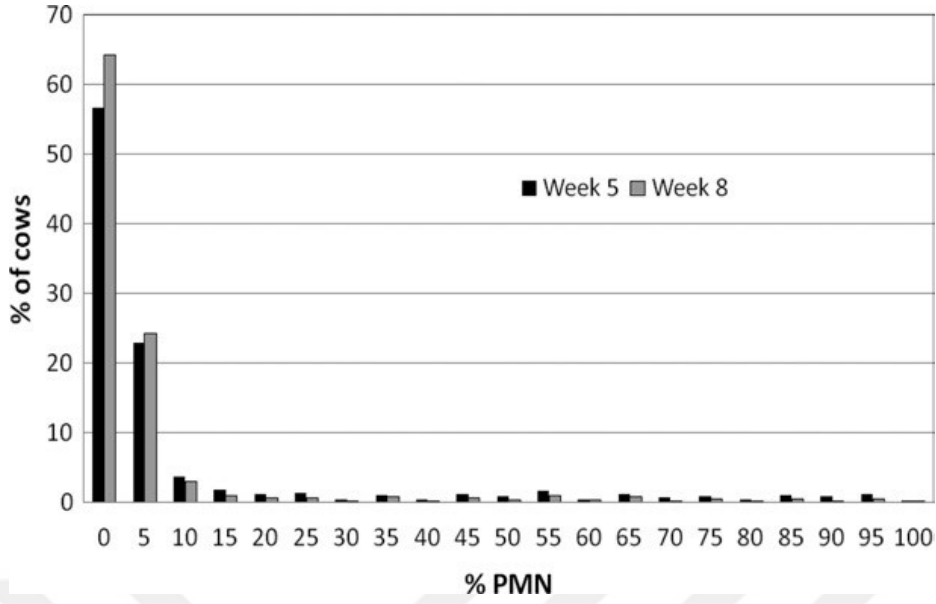
### **2.3.2. Klinik Endometritis**

Postpartum 21. günden sonra vaginada purulent bir akıntının görüldüğü, sistemik bulguların eşlik etmediği uterus enfeksiyonlarına klinik endometritis denilmektedir. Klinik endometritiste servikal çap 7.5 cm ve üzeri olarak tespit edilmektedir. Süt ineklerinde klinik endometritis prevalansı 15-60. günler arasında %23.6 ile %42.6 arasında değişmektedir (35).

Klinik endometritisin teşhisinde rektal palpasyon basit olması ve veteriner hekimler tarafından pratikte hızlı uygulanabilmesi açısından en sık kullanılan yöntemdir. Ancak spesifitesinin düşük olması ve yanlış pozitif sonuç ortaya konabilmesi nedeniyle yetersiz kaldığı durumlar da bulunmaktadır. Yanlış pozitif sonuçları azaltmak ve rektal muayene teşhisi doğrulamak amacıyla vaginoskopi yöntemi kullanılabilir. Vagina içeriğinin kontrolü spekulum kullanılarak veya *metricheck* gibi araçlarla ve el muayenesi ile yapılabilmektedir. Vaginal muayenenin avantajları ucuz olması ve tanıya yardımcı bulgular sağlamasıdır (35). Ancak teknik vaginitis, servisit, sistitis ve purulent nefritte yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir (44).

### **2.3.3. Subklinik Endometritis**

Postpartum dönemde klinik belirti göstermeyen ineklerde subklinik endometritisler görülebilmektedir. Klinik olarak endometritis görülmeyen ancak fertilitate problemi olan ineklerden, sitobrush yöntemi ile uterus örneği alınıp polimorfonükleer (PMN) hücre sayısı araştırması yapılmış, düşük gebelik ile yüksek PMN arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Bu durumda subklinik endometritis tanımının uygun olacağı Kasimanickam ve ark. (17) tarafından belirtilmiştir. Subklinik endometritiste fertilitateye zarar vermeyen en pratik teşhisin, uterus histolojisi ile sağlandığı bildirilmektedir. Doğum sonrası farklı günlerde farklı PMN oranları elde edilmektedir. Bu oranların postpartum gün sayısına göre %5 ila %18 arasında olduğu bildirilmektedir. Ancak postpartum 21 – 62 günler arasında, tüm ineklerde, %5 üzerindeki PMN oranının pozitif sonuç için genel eşik değer olarak kabul edilebileceği belirtilmektedir (48). Başka bir deyişle vaginal akıntısında bir bozukluk olmayan, ancak postpartum 21-33. günlerde alınan uterus sitolojilerinde %18' den, postpartum 34-47 günlerde alınan uterus sitolojilerinde ise %10'dan fazla nötrofil görülen hayvanlardaki uterus enfeksiyonları subklinik endometritis olarak ifade edilmektedir (44).



**Şekil 2.1.** Doğum sonrası 5. (n = 2072) ve 8. hafta (n = 2022) endometriyal sitobrush'la swap alınıp incelenen altı sürünün endometriyal sitoloji dağılımı (11).

Endometritisin kesin teşhisinin endometriyal biyopsilerin histolojik incelenmesi ile mümkün olduğu bildirilmektedir. Bu yöntemin daha sonraki fertilitte için belirleyici olduğu belirtilmektedir (44-52). Ancak klinik olarak uygulanmasının zor, zaman alıcı olması ve fertilitteyi azaltabilmesi kullanımını sınırlandırmaktadır (44).

#### 2.4. Uterus Enfeksiyonlarının Nedenleri

İneklerde retensiyon secundarium, güç doğum, ikizlik, ölü doğum gibi durumların subinvolyüsyona yol açtığı, loşya miktarını azalttığı, nötrofil fonksiyonunu bozduğu ve doku hasarına neden olduğu bu nedenle de metritise predispozisyon yarattıkları bilinmektedir (19, 22). Enfeksiyonun gelişimi ineğin immun cevabına, bakteri türüne ve sayısına bağlı olarak değişmektedir.

Uterustaki bakteriyel enfeksiyonlar hipokalsemi, ketozis, abomasum deplasmanı gibi metabolik hastalıklarla da ilişkili olabilmektedir. Süt verimi yüksek olan hayvanlarda klinik ve subklinik hipokalsemi nedeniyle lenfositlerin antibakteriyel fonksiyonunda kayıplara, uterus kontraksiyonlarında azalmalara sebebiyet vermektedir. Doğumun ardından artan kortizol seviyesine ve negatif enerji

denmesine bağlı olarak gelişen immün yanıtın baskılanması da endometritisin oluşumunda etkili faktörlerdendir (49).

Metritis görülen ineklerde yapılan çalışmada, enfeksiyonun klinik belirtileri görülmeden 2- 3 hafta önce hasta ineklerin diğer sağlıklı ineklere göre kuru madde alımlarının 2-6 kg arasında düşdükleri belirtilmektedir. Düşen yem tüketiminin, dolaşımdaki nötrofil artışı ve esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA) ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (25). İnvitro olarak yüksek NEFA'nın nötrofil fonksiyonunu baskıladığı gösterilmiştir (40). Enerji dengesi bozulan ineklerde bağışıklık fonksiyonlarının tamamlanamamasına bağlı metritis ve endometritis insidensi artmaktadır. Yüksek NEFA oranlarına sahip ineklerde retesiyo sekundarium gelişme olasılığının sağlıklı ineklere göre %80 daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu durum şiddetli negatif enerji dengesinin immün sistemi baskıladığının da bir kanıtı olarak gösterilmektedir (25).

Endometritislerin oluşum nedenlerine yönelik yapılan çalışmalar incelendiğinde prolapsus uteriye bağlı oluşun endometritisin %0.3 ile %0.5 arasında değiştiği görülmektedir. Retentio secundarium rastlantı oranı ise sürüye göre %4.1-15 arasında değişmektedir (42). Ancak endometritisin görülme oranı endometritise neden olduğu düşünölen olguların görülme oranından çok daha yüksektir. Bu durum birçok bilinen ve bilinmeyen etkenin uterus enfeksiyonunun gelişiminde rol oynadığını göstermektedir. İşletmelerde uterus enfeksiyonlarının sıklığı sürünün sevk ve idaresine, beslenme yönetimine, doğum sürecinin yönetimine, sürünün ve bireyin immünolojik yeterliliğine, enfeksiyonu oluşturan etkenlerin yoğunluğuna göre değişmektedir.

Endometritise sebep olan enfeksiyonların bir diğeri de sığır dışında koyun, keçi, domuz kedi gibi diğer türlerde de enfeksiyonlara neden olan herpes virüs ailesine ait bovine herpesvirüs 4 (BHV-4)'tür. Virüs epitelyal hücrelerde ve lenfositler içerisinde üremekte, endometriyal hücrelere afinite duymaktadır. Uterus ve meme bezi dışında birçok organdan da herpes virüs 4 izole edilmiştir. Plasental bariyeri geçebildiği için anne karnındaki fetüsü enfekte edebilmektedir. Virüs lenfosit ve makrofajlarda latent olarak yaşayabilmekte ancak immünsüpresyon durumlarında tekrar aktif forma geçebilmektedir. Dünya genelinde seroprevalansının



%4 ile %30 arasında değiştiği belirtilmektedir. Herpes virüs taşıyıcı hayvanlardan diğer enfeksiyon etkenleri de izole edildiğinden, enfeksiyon gelişiminde sinerjik etki olduğu düşünölmektedir. Herpes virüs 4 reproduktif olarak metritis, abortus ve infertiliteye neden olmaktadır. Endometriyal hücrelerde çoğalan virüs sitopatik etki göstermekte, endometriyumda nekrotik ülserasyonlar oluşturmaktadır. Postpartum endometritis tedavisine cevap vermeyen metritis olgularında, herpes virüsün sorumlu etkenlerden biri olabileceği belirtilmektedir. Hastalık belirtisi göstermeyen ineklerden de herpes virüs izole edilebilmekte, doğum sonrasında artan kortizol seviyesine bağlı olarak stres faktörlerinin etkisi ile virüs aktive olabilmektedir. Yangı oluşan endometriyumun katlarında makrofajlar ve lenfositler gibi hücrelerin akımı nedeniyle etkeni taşıyan hücrelerde virüs yeniden aktive olmaktadır. Dolayısıyla bakteriyel lipopolisakkaritlerin üretimi ve uterus inflamasyonu, bir nevi endometriyumda herpes virüs 4 replikasyonunu tetiklemektedir. Herpes virüs 4, COX-2 aktivitesini de uyarmakta dolayısıyla endometriyal hücrelerden PgE<sub>2</sub> sekresyonu artmaktadır. Üç veya daha fazla suni tohumlama yapılan ineklerde herpes virüs seropozitifliği %69 iken ikiden az suni tohumlama yapılan ineklerde %44 olarak bildirilmiştir (9).

## **2.5. Uterus Enfeksiyonu Tedavi Metodları**

Postpartum dönemde endometritis tedavisinin amacı uterusu yeni bir gebeliğe en kısa sürede hazırlamak, geç gebe kalma ile ilgili süt verimi düşüşünü engellemek ve infertilite nedeniyle kesimi önlemektir (2). Etkili bir endometritis tedavisi uterustaki inflamasyonu durdurmalı ve uterusun patojen bakteri yükünü immun sistemin başedebileceği seviyelere düşürmelidir. Bunları yaparken uterusun savunma sistemini bozmamalı ve endometriyumda kalıcı hasarlar bırakmamalıdır (23).

Endometritis tedavisine genel yaklaşım parenteral tedavi, intrauterin tedavi ve her iki tedavinin beraber uygulanması gibi seçenekleri içermektedir. Parenteral endometritis tedavisinde genellikle antimikrobiyal ajan ve hormonlar kullanılmaktadır. İneklerde birçok antibiyotik ve antiseptik intrauterin yolla uygulanmaktadır. Fakat bunların çoğu intrauterin uygulama lisansına sahip değildir. (39). Antibiyotik seçiminde, antibiyotiğin endometriyuma iritan etkisi, anaerobik ortamdaki etkinliği, uterusun derin dokularına yayılabilme kapasitesi ve sütte kalıntı

durumu dikkate alınmalıdır (34). İntrauterin yolla en çok tetrasiklinler kullanılmasına karşın etkinlikleri tartışmalıdır (2).

Oksitetrasiklinin minimum inhibitör konsantrasyonu sefaprin ve sefalosporine göre daha yüksektir. Sefalosporinler penisilinlere benzer şekilde peptidoglikan sentezinin aşamalarında etkileşime geçerek bakterilerin hücre duvarı formasyonunu bozmaktadırlar. Hücre duvarı yapısı memelilerde bulunmadığından memeli hücreleri bu durumdan etkilenmemektedir (31). Sefaprin Gr (+) ve anaerobik bakterilere karşı etkili olmaktadır. Ancak betalaktamaz üretiminden dolayı *Trueperella pyogenes* ve *E. coli* gibi endometritise neden olan ajanlar bu antibiyotiğe karşı direnç göstermektedir. Sülfonamidler hem Gr (+) hem de Gr (-) organizmalara karşı geniş spektrumda etki göstermektedir. Bu ajanların bakteriyostatik etkisi p-aminobenzoik asitten (Paba) folik asitin intraselüler biyosentezini bozmalarından kaynaklanmaktadır. Memeli hücreleri hazır folik asit kullandığından bu bakteriyostatik ilaçlardan etkilenmezler. Sülfonamidler arasında *formosulphathiazole* çok sayıda bakteri ve virüse karşı etkili olduğu bilinen bir bileşiktir. Sülfonamidlerin paba üzerine etkisi yarışmaya dayalı olduğundan ortamdaki konsantrasyon oranları, doku eksudatları ve nekrotik materyaller aktivitelerini etkilemektedir. Postpartum dönemde uterusu nekrotik doku, ölü lökositlerin varlığı sülfonamidlerin aktivitesini sınırlamaktadır (31). Uterus enfeksiyonlarında parenteral antibiyotik tedavisi daha çok puerperal metritis olgularında kullanılmaktadır.

Uterusta kullanılan bir diğer antimikrobiyal ajan antiseptiklerdir. Antiseptiklerin temel tercih nedeni antibiyotik kalıntısı bırakmamasıdır. Aynı zamanda antifungal özelliklerinin bulunması, bakterilerde direnç geliştirmemesi nedeniyle de tercih edilmektedir. Antiseptik olarak uterus içerisinde ön sirke asidi, metakrezol sülfonik asit, akridin solüsyonları, klorheksidin, lugol ve iyot içeren solüsyonlar kullanılmaktadır (20-33). Antiseptiklerin birçoğu uterus endometriyumunda hafif ya da şiddetli irritasyonlar oluşturmakta ve mevcut yangı durumunu kronik formdan akut forma çevirerek etkili olmaktadır (19). Antiseptikler uygulama sonrası üç gün boyunca uterus endometriyumunda dejeneratif değişiklikler oluşturmakta ve rejenerasyon süreci başlamaktadır. Rejenerasyon sürecinin on gün boyunca devam ettiği bildirilmektedir (18). Örneğin lugol solüsyonunun intrauterin

infüzyonundan 24 saat sonra uterustan alınan biyopsi örneklerinde şiddetli nekrotik endometritisin şekillendiği, endometriyumun dejenere olduğu belirtilmektedir (37). Lugol, Lotogen ve glukoz gibi solüsyonların endometritis tedavisinde metöstrus ve östrus döneminde kullanımının siklusu uzattığı, diöstrusta kullanımının ise siklusu kısalttığı saptanmıştır. Bunun nedeninin endometriyumda intrauterin irritant solüsyon kullanımının ardından yaklaşık üçüncü günlerde prostaglandin salınımının uyarılması olduğu düşünülmektedir.

Bir diğer kuvvetli dezenfektan son yıllarda sıklıkla araştırılan ozon ( $O_3$ ) kullanımındır. Ozon oksidatif etkiye sahip bir dezenfektandır. Ozonun antimikrobiyal etkisinin klordan çok daha fazla olduğu araştırmalarda belirtilmektedir. Ozonunu en büyük avantajlarından biri de tedavide ve sonrasında ette ve sütte hiçbir kalıntı bırakmamasıdır (19).

Dekstroz gibi kolloid solüsyonların da klinik endometritis tedavisinde kullanıldığı araştırmalar bulunmaktadır fakat halen tartışmalıdır (7-28).

Postpartum metritis ve endometritis olgularında antibiyotikler ve dezenfektanlardan başka hormonlar da kullanılmaktadır. Uterus salgısında ve endometriyal kasılmalarda artış göstermesi, immun modülatör etki sağlaması gibi nedenlerden dolayı östrojenin etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak östrojen kullanımı Türkiye’de ve Avrupa’da yasaklanmıştır.

Sıklıkla kullanılan bir diğer hormon  $PGF_{2\alpha}$ ’nın çalışma mekanizması; östrusun uyarılarak uterusun doğal savunma mekanizmasının aktive edilmesi prensibine dayanmaktadır (42). Progesteronun belirli miktarlarda kanda bulunmasının immunsupresyona yol açtığı belirtilmektedir. Fonksiyonel korpus luteumlu ineklerde, ekzojen  $PGF_{2\alpha}$  uygulaması, lüteolizi uyarmak, progesteronu düşürmek ve östrojen konsantrasyonlarını artırmak, östrusu indüklemek ve uterus enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılmaktadır. Östrusun uterus enfeksiyonunun hızlı tedavisi için yararlı olduğu belirtilmektedir. Eksojen  $PGF_{2\alpha}$  uygulamasının immun fonksiyonları geliştirebileceği veya aktif korpus luteum olmayan hayvanlarda enfeksiyonları iyileştirmeye yardımcı olmak amacıyla uterus hareketliliğini arttırabileceği belirtilmiştir. Ancak aktif bir korpus luteum yokluğunda klinik endometritis tedavisinde  $PGF_{2\alpha}$ ’nın klinik çalışma sonuçları tutarsızdır (44). Uterus progesteron etkisindeyken, elektriksel iletim sağlanamadığından dolayı kasılmaların

oluşmadığı ve uterusu lenfatik drenajın yapılamadığı belirtilmektedir. Lenfatik drenajın oluşmadığı durumlarda endojen PGF<sub>2</sub>α'nın üretimi baskılanmakta, uterus lumeninde bakterilerin üremesi hızlanmakta, korpus luteumun lizisi engellenerek üreme parametreleri olumsuz etkilenmektedir. Ekzojen PGF<sub>2</sub>α'nın uygulanması korpus luteumu lize etmekte ve uterus progesteron etkisinden kurtulmaktadır. Uterus progesteron etkisinden çıkıp PGF<sub>2</sub>α ve analoglarının etkisinde iken motilitesinde artış, lenfatik drenajın olumlu etkilenmesi ve uterustaki PMN hücrelerinin fagositik aktivitelerinde artış meydana gelmektedir. Araştırmacılar postpartum 40. günlerde 11 gün ara ile yapılacak iki defa PGF<sub>2</sub>α uygulamasının pyometra ve kronik endometritis gibi hastalıkların önlenmesinde faydalı olabileceğini, gebelik oranlarını arttırabileceğini belirtmişlerdir (42).

Dirençli uterus enfeksiyonlarında ise etken maddelerin uterusun derin katmanlarına ulaşabilmesi için taşıyıcı madde olarak *Dimetil Sulfo Oksid* kullanımının yararlı olabileceği bildirilmektedir (22). İlk olarak 1866 yılında Rus bilim insanı Alexander Zaytsev tarafından sentezlenen bir organosülfür bileşiğidir. Bu renksiz sıvı polar ve polar olmayan bileşikleri çözen, suyun yanında birçok farklı organik çözücü ile karışabilen polar aprotik çözücüdür (50). Birçok farklı tıbbi kullanım alanı bulunan *DMSO*'nun farmakolojik etkileri zar penetrasyonu, antiinflamatuvar özelliği, sinir blokajı etkisi ile lokal analjezik etkisi, bazı bakteri türlerinde bakteriyostatik etkisi, diürezis etkisi olduğu, eş zamanlı uygulanan bir ilacın aktivitesini arttırabileceği, kollajen için çözücü olduğu, immünite ve vazodilatasyonda nonspesifik olarak artışa etkisi de dahil olmak üzere geniş bir primer farmakoloji alanı bulunduğu belirtilmiştir. *Dimetil Sulfo Oksid*, canlıların vücut zarlarını tahrip etmeden bir zarı kolayca geçebilmektedir. Bu geçiş esnasında bir dizi başka bileşiklerinde geçişine izin vermektedir. Tırnak dokusu ve diş minesine etkisinin zayıf olduğu belirtilmektedir. Membran penetrasyonu ile ilgili *DMSO*'nun da eklendiği bitkisel ve hayvansal orjinli birçok çalışma bulunmaktadır. Antiinflamatuvar etkisi ile sıçanlar üzerine yapılan çalışmalarda sıçan pençesinde meydana getirilen travma ya da enjeksiyona bağlı ödeme karşı önemli bir etki yaptığı belirtilmiştir. Travmadan hemen sonra topikal olarak uygulandığında, ödemde azalma meydana geldiği aktarılmaktadır (16). Tavşanlara deriye uygulanan lipopolisakkarid enjeksiyonu üzerine %90 *DMSO* uygulanmasının lokal kanamayı ve

nekrozu önemli ölçüde azalttığı bildirilmektedir (16). Başlıca metabolitleri insanlarda dimetil sülfon ve dimetil sülfürdür. Maymun ve sıçanlarda yapılan testlerde oral uygulamadan sonra uygulanan dozun 2/3'nün idrar ile atıldığı bildirilmiştir. Bir defa uygulandıktan sonra iki haftadan fazla serumda tespit edilebileceği belirtilmiştir. Hayvanlarda toksitesinin oldukça düşük olduğu oral olarak %50 öldürücü dozun (Ld 50) değerinin 14.5 ile 28 gr/kg, dermal Ld 50 değerinin ise 40gr/kg olarak sıçanlarda ölçüldüğü belirtilmektedir. Fare, sıçan ve köpeklerde deneysel olarak intravenöz latent dozun 15g/kg olarak bildirilmiştir (50).

Dokuları iskemi etkisine neden olabilecek durumlardan koruyabileceği belirtilen *DMSO*'nun, vazodilatasyonu ve trombosit agregasyonunu da inhibe ettiği belirtilmektedir. Kan dolaşımı kanallarını açık tutarak hücreler arası doku ödemi azalttığı bildirilmiştir (27). Doku yaralanması, dokularda iltihap ve eksüdasyon, hipoksik hasarlar, bağ doku nekrozuna neden olan bağ doku proliferasyonu, dolayısıyla belirli bir dereceye kadar skarlaşma meydana getiren vasküler yanıtla sonuçlanmaktadır (27).

Sonuç olarak, sürü fertilitésinin optimum şartlarda devamı için postpartum 3. haftadan sonra devam eden endometritis olgularında, tedavi girişimlerinin yararlı olduğunu belirtmektedir. Anormal vaginal akıntı bulunmayan bir ineğin, uterus enfeksiyonu yönünden negatif olduğu söylenemez (44). Özellikle vaginitis ve metritis olgularının klinik muayene yöntemleri ile tam olarak ayrımının yapılamaması, subklinik endometritis teşhisi için sahada sitolojik yöntemlerin uygulama zorluğundan dolayı endometritis teşhisi koyulmadan doğum sonrası bütün ineklerin tedaviye alınmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla, postpartum 25-35 ve 40-55. günlerde, endometritis olup olmasına bakılmaksızın yapılan rutin intrauterin tedavilerin gelecek fertilité üzerine etkileri araştırıldı.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Sunulan çalışmada, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Etik Kurulu tarafından 271 numaralı etik kurul raporu onayını almıştır.

Çalışmada toplam iki farklı işletmede bulunan 150 baş Holstein ırkı hayvan kullanıldı. Hayvanlar doğumdan sonra çiftlik şartlarında, işletmenin rutin düzenine uygun olarak hazırlanan karma rasyon ile beslendi. Add libidum olarak ve sürekli ulaşabilecekleri yerlerde yeterli miktarda su bulunduruldu. İneklerde muayene ve tedavi sonrasında yapılan suni tohumlama uygulamaları, tecrübeli bir teknisyen ya da veteriner hekim tarafından gerçekleştirildi.

Araştırmada kullanılan ineklerin güç doğum durumları, yavru zarlarının atılma zamanı, metabolik ya da enfeksiyöz hastalık durumları kayıt altına alındı. Hayvanlara postpartum 25-35 günler arasında rektal muayene uygulanarak uterusun involüsyon durumu, akıntı varsa skorlaması yapıldı. Buna göre uterus involü olmuştur ve pelvik çatı içinde ise (1. derece), uterus normalden büyük ve pelvik çatıdan biraz sarkmış ise (2. derece), uterus belirgin şekilde büyük ve karın boşluğuna doğru sarkık ise (3. derece) şeklinde puanlandı.

Vaginal akıntı puanlaması; akıntı yok veya saydam müköz ise (1. derece), yer yer purulent partiküller içeren müköz akıntıysa (2. derece), çok miktarda purulent akıntıysa (3. derece) şeklinde yapıldı.

Bu muayeneler gerçekleştirirken 5'lik sisteme göre vücut kondisyon skorları da kaydedildi. Postpartum 40-55 günlerde rektal muayene ve akıntı skorlaması aynı skala kullanılarak tekrarlandı. Genel durumu bozuk, klinik ve metabolik olarak sorunlu, şiddetli tırnak hastalığı olan, ketozis tedavisi gören, abomasum deplasmanı geçiren, ovaryum kisti bulunan ve çalışma sırasında mastitis tedavisi gören inekler araştırmadan çıkartıldı. İnekler uterusun gelen içeriğe ve involüsyon durumlarına bakılmaksızın, rastgele olarak her gruptaki hayvan sayısı eşit olacak şekilde 3 farklı gruba ayrıldı. Bu gruplar DMSO, DO ve PG olarak isimlendirildi.

Grup *DMSO*: Bu gruptaki ineklere ilk uygulama postpartum 25-35 gün aralığında, ikinci uygulama postpartum 40-55 gün aralığında olacak şekilde iki defa

serum fizyolojikle seyreltilen %25'lik *DMSO* (Dimethyl Sulfoxide Extra Pure EMPLURA ®; Merck Millipore Co., Germany) 'dan 120 ml intrauterin olarak verildi. Ayrıca intrauterin tedavi günlerinde kas içi olarak  $PGF_{2\alpha}$  (Gestavet Prost; LABORAORIOS HIPRA Girona, Spain.) luteolitik dozda uygulandı.

Grup DO: Bu gruptaki ineklere ilk uygulama postpartum 25-35 gün aralığında, ikinci uygulama postpartum 40-55 gün aralığında olacak şekilde iki defa serum fizyolojik ile seyreltilen %25'lik *DMSO* ve 4 gr oksitetrasiklin (Primavilin LA; Vilsan, Ankara, Türkiye) 120 ml intrauterin olarak verildi. Ayrıca intrauterin tedavi günlerinde kas içi olarak  $PGF_{2\alpha}$  luteolitik dozda uygulandı.

Grup PG: Bu gruptaki ineklere ilk uygulama postpartum 25-35 gün aralığında, ikinci uygulama postpartum 40-55 gün aralığında olmak üzere iki defa kas içi  $PGF_{2\alpha}$  luteolitik dozda uygulandı.

Tüm gruplarda postpartum 70 gününü dolduran inekler 10 gün doğal kızgınlık için izlendi. Uygulama sonrası postpartum 70. günden sonra tüm gruplarda 10 gün boyunca doğal kızgınlık takipleri yapıldı. Kızgınlık takipleri sabah ve akşam saatlerinde klinik gözlem ayrıca pedometre kayıtlarının izlenmesi yolu ile takip edildi. Doğal kızgınlık göstermeyen inekler ovsync yöntemi ile tekrar senkronize edilerek tohumlandı. Tohumlanan ineklerde 30 gün sonra transrektal USG yöntemi ile gebelik teşhisleri yapıldı. USG kontrolünde gebelik negatif sonuç veren inekler işletmenin rutin reproduksiyon yönetimine göre takip edildi. Uygulama gruplarında bulunan ineklerde yeniden klinik endometritis teşhisi yapıldığında ise 50 cc (Primavilin LA; Vilsan, Ankara, Türkiye) intrauterin oksitetrasiklin tedavisi uygulandı ve kayıt altına alındı.

Postpartum yaklaşık 240 günü dolduran ineklerde grup başına gebelik oranı, açık gün ortalama sayısı, gebelik başına tohum sayısı, ilk tohumlama gebelik oranı gibi fertilité parametreleri incelendi. Çalışma boyunca toplamda 15 adet hayvan genel durum bozukluğu, klinik metabolik hastalık, şiddetli tırnak enfeksiyonu, mastitis vb. nedenlerden dolayı ikinci muayene-tedavi uygulamaları yapılmadan çalışmadan çıkarıldı.

Gebelik başına tohumlama sayısı = Tohumlanan hayvan sayısı / Gebe kalan hayvan sayısı,

Gebelik oranı = (Gruptaki gebe hayvan sayısı/ Gruptaki tüm hayvanların sayısı) X 100 şeklinde hesaplanmıştır.

Gruplarda açık gün ortalaması hesaplamasında ise hayvanların doğumundan gebe kaldığı aralığa kadar olan süre alınmıştır. Çalışma bittiği gün gebe kalmayan hayvanlar, sağılan gün sayısı alınarak ortalamaya dahil edilmiştir.

İstatistiksel analizler için; Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Sağlığı Ekonomisi ve İşletmeciliği Anabilim Dalı'nda SPSS programı kullanıldı, sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) şeklinde verildi.  $P < 0,05$  değerleri anlamlı kabul edildi. Tüm gruplara ait deneklerin uterus skorları ve akıntı skorları için tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Akıntı skorlaması ve gebelik başına tohumlama sayıları, hayvanların gruplara göre gebelik oranları, ilk tohumlama sağmal gün ortalaması, ilk tohumlama gebelik oranı, açık gün sayısı, ortalama sağmal gün sayısı ve 3 tohumlama sonrasında gebelik bulguları gibi fertilité parametrelerini değerlendirmek için pearson ki-kare testi uygulandı. Ayrıca, uterus boyutlarına göre açık gün ortalamalarında fark olup olmadığı tek yönlü varyans analizi ve tukey testi uygulanarak değerlendirildi.



## 4. BULGULAR

Tüm gruplar için 1. ve 2. muayene bulgularına göre ortalama uterus skorları, ortalama akıntı ve VKS skorları Tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Sadece DMSO grubunda dört inekte birer defa daha intrauterin oksitetrasiklin uygulamasıyla endometritis tedavisi yapılmıştır.

Gruplar arasında 1. muayenede uterus skorları ve akıntı skorları arasında istatistiki olarak önemli bir fark görülmedi ( $P > 0,05$ ). Aynı şekilde ikinci muayenede uterus ve akıntı skorları arasında da istatistiki olarak önemli bir fark görülmedi ( $P > 0,05$ ).

**Tablo 4.1.** Muayenelerde belirlenen ortalama uterus skorları, ortalama akıntı ve VKS skorları

Gruplar	DMSO (n=47)	DO (n=46)	PG (=42)
1. Muayene Uterus Skorları	1.5±0.6	1.2±0.6	1.5±0.5
1. Muayene Akıntı Skorları	1.1± 0.6	1.1±0.6	1.7±0.5
1. Muayene VKS skorları	2.9±0.3	2.7±0.2	2.9±0.3
2. Muayene Uterus Skorları	1.2±0.5	1.1±0.5	1.3±0.4
2. Muayene Akıntı Skorları	1±0.4	1.1±0.4	1±0.1
2. Muayene VKS skorları	3±0.3	2.9±0.2	2.9±0.2
Uygulama Sonrası Endometritis	4	–	–

Grup ayrımı yapılmaksızın oluşturulan akıntı skorlaması ve fertilité parametreleri de tabloda belirtilmiştir (Tablo 4.2.). Akıntı skorlaması ve gebelik başına tohumlama sayıları arasında ise istatistiki olarak önemli bir fark bulunmuştur ( $P < 0.05$ ). Akıntı skoru 1 olan hayvanlarda gebelik oranı 2-3 olanlara göre daha yüksek bulundu ( $P < 0.05$ ).

Akıntı skorlamaları ile açık gün sayısı arasında istatistiki olarak fark bulunamamıştır. Açık gün sayısı ile akıntı skoru arasında fark bulunmasa da skor 2-3 olan hayvanlarda ortalamada daha uzun açık gün sayısı tespit edilmiştir.

**Tablo 4.2.** Grup ayrımı yapılmadan vaginal akıntı skorlaması ve fertilitte parametreleri

	<b>Akıntı Skor 1 (n=113)</b>	<b>Akıntı Skor 2 ve 3 (n=22)</b>
Gebelik Oranı	82.30% <sup>a</sup>	63% <sup>b</sup>
Gebelik Başına Tohum Sayısı	3.6±2.1 <sup>a</sup>	6±2 <sup>b</sup>
Açık Gün Ortalaması	152±75.8	175±81.9

Farklı harfler ile gösterilen değerler istatistiki olarak önemlidir (p<0.05).

Ayrıca gruplar arasında akıntı ve uterus muayene skorlamaları arasında istatistiki açıdan bir fark bulunmasada 2. muayenelerde oransal olarak bir iyileşme olduğu saptanmıştır.

**Tablo 4.3.** Grup ayrımı yapılmadan uterus skorlaması ve fertilitte parametreleri

<b>Gruplar</b>	<b>Uterus Skor 1 (n=72)</b>	<b>Uterus Skor 2 (n=53)</b>	<b>Uterus Skor 3 (n=10)</b>	<b>P Değeri</b>
Gebelik Oranı	72%	86% <sup>a</sup>	%50 <sup>b</sup>	P<0.05
Gebelik Başına Tohum Sayısı	3.6±2.1 <sup>a</sup>	3.8±2.1 <sup>b</sup>	7.2±2.5	P<0.05
Açık Gün Ortalaması	151.8±76.1	156±77.2	186.7±83.5	P>0.05

Farklı harfler ile gösterilen değerler istatistiki olarak önemlidir (p<0.05).

Grup ayrımı yapılmaksızın oluşturulan uterus skorlaması ve fertilitte parametreleri tabloda belirtilmiştir (Tablo 4.3.). Uterus skoru 2 ve 3 olanlarda gruplar arasında gebelik oranlarında istatistiki bir fark bulunmuş ( $p<0.05$ ), uterus skoru 1 ve 2 olan gruplar arasında ise istatistiki bir fark bulunamamıştır. Gebelik başına tohumlama sayısında da, uterus skoru 1 ve 2 olanlarda istatistiki fark bulunmuştur. Skor 1 ve 2 olanlarda oransal olarak skor 3 olanlara göre fark olmasına rağmen, istatistiki fark bulunamamıştır.

Uterus boyutlarına göre değerlendirildiğinde ise, açık gün ortalamasında istatistiki fark bir bulunamamıştır.

Tablo 4.4.'de hayvanların gruplara göre gebelik oranları, ilk tohumlama sağmal gün ortalaması, ilk tohumlama gebelik oranı, gebelik başına tohumlama sayısı, açık gün sayısı, ortalama sağmal gün sayısı ve 3 tohumlama sonrasında gebelik bulguları gibi fertilitte parametreleri gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiki fark bulunmamıştır. ( $P>0.05$ )

**Tablo 4.4.** Gruplarda bazı fertilitte parametreleri

Gruplar	DMSO (n=47)	DO (n=46)	PG (n=42)
Grup gebelik oranı	%87(41/47)	%71.73(33/46)	%78(33/42)
Doğum-ilk tohumlama aralığı	78.1±27.6	90.1±29.9	81±27.8
İlk tohumlama gebelik oranı	%31.91 (15/47)	%34.78 (16/46)	%33 (14/42)
Gebelik Başı Tohum Sayısı	2.43	2.66	2.33
Açık Gün Ortalaması	149±75.9	171±74.6	147±80.1
Sağılan gün sayısı *	241.2	240.1	243.3
3 tohumlama sonrası gebelik oranı	%74 (35/47)	%65 (30/46)	%62 (26/42)

\* Fertilitte değerlendirmelerinin günü baz alınmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Doğum sonrası bakteriyel kontaminasyon oluşan hayvanlarda postpartum ilk 3 haftalık süre içerisinde bakterilerin birçoğu elimine edilmektedir. Bu dönemde endometriyumun involüsyon süreci normal şekilde devam ediyorsa ilk 3 haftalık periyotta tedavi girişimleri gereksiz bulunmaktadır. Ancak daha sonra ki günlerde devam eden enfeksiyonlarda ise enfeksiyon kaynağının hayvanın immun sistemi tarafından elimine edilebilme oranı %33 civarlarındadır.

Postpartum vaginal akıntı skorlamasının bir sonraki fertilitate ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Guliodori ve ark. (13) postpartum 28. günden sonra yapılan vaginal akıntı skorlaması ve gebelik oranlarının birbiriyle ilişkili olduğunu, postpartum ilk 100 günde vaginal akıntı skoru 0 olanlarda gebelik oranının %51.1 (n=1.615), vaginal akıntı skoru 1 olanlarda %40.7 (n=194), vaginal akıntı skoru 2 olanlarda %24.2 (n=136) şeklinde azaldığını bildirilmiştir (13). Araştırmacılar vaginal akıntı skorunun artmasının ilk tohumlama gebelik oranlarını azalttığını ve gebe kalma için gereken süreyi uzattığını belirtmektedirler. Bu çalışmada da vaginal akıntı skorlarıyla fertilitate parametrelerinin ilişkili olduğu görülmektedir. Akıntı skoru 1 olarak tespit edilen hayvanların gebelik başına tohumlama sayıları daha düşük olarak belirlenirken, akıntı skoru 2-3 olan hayvanlara göre ise aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ). Vaginal akıntıda purulent partiküllerin görülmesinin seksüel siklusun başlamasını geciktirdiği (32), progesteron üretimini azalttığı (51), uterus ortamını bozduğu (6) ve embriyonik gelişimi olumsuz etkilediği (20) ve fertilitateyi düşürdüğü belirtilmektedir.

Baez ve ark. (5) uterus boyutlarıyla gebelik başına tohumlama sayısının ilişkili olduğunu, uterus hacmi büyük olan ineklerin tohumlama / gebelik oranının yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada uterus skorlaması 1 ve 2 olan hayvanlarda gebelik başına tohumlama oranları arasında istatistiki olarak fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Uterus skoru 3 olan grupta, uterus skoru 1-2 olan gruba göre sayısal olarak gebelik başına tohumlama oranı yüksektir. Ancak istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durumun örneklem sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Araştırmacılar doğum öncesi vücut kondisyon skorunun (VKS) postpartum endometritislerin kendiliğinden iyileşme oranını etkilediğini belirtmektedirler (13). Doğum öncesi VKS 2.75- 3.25 arasında olan ineklerde kendiliğinden iyileşme oranı VKS 2.75' ten küçük veya 3.5 ten büyük olan ineklerdeki oranlardan daha yüksek bulunmuştur. Bu araştırmada doğum öncesi VKS bilinmediğinden böyle bir etkiyi gözlemlemek mümkün olmamıştır. Ancak postpartum VKS 2.5 altına düşmemesi ve 2. muayene zamanında VKS artışının görülmesi şiddetli bir negatif enerji dengesi yaşanmadığını göstermektedir. Postpartum aşırı VKS kaybeden ineklerde metabolik profil ve immun baskılanmaya bağlı olarak endometritis olasılığının arttığı ve bununla düşük fertiliteye neden olduğu bildirilmektedir. Negatif enerji dengesinin sadece endometritis insidensini arttırmadığı aynı zamanda endometritisin iyileşme oranı üzerine de etkili olduğu bildirilmektedir (13).

Okawa ve ark. (35) postpartum uygulanan  $PGF_{2\alpha}$  tedavisinin korpus luteum varlığına bakılmaksızın %83.9 klinik iyileşme gösterdiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar  $PGF_{2\alpha}$  uygulamasından sonra vaginal akıntı durumuna bakarak yaptıkları endometritis teğhisinde insidensin önemli derecede azaldığını bildirmektedirler (23). Bununla birlikte 35 ve 49. günlerdeki çift doz  $PGF_{2\alpha}$  tedavisinin sitolojik olarak teğhis edilen endometritislerde fertilitayı iyileştirmediği bildirilmektedir (11). Giuliodori ve ark. (13) da purulent vaginal akıntı görülen ineklerde  $PGF_{2\alpha}$  uygulamasının fertiliteye olumlu bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Postpartum  $PGF_{2\alpha}$  uygulaması ile ilgili araştırmalarda çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir. Bazı vakalarda  $PGF_{2\alpha}$  tedavisinin etkisiz kalmasının nedeninin endometritisin şiddeti ile ilgili olabileceği belirtilmektedir. Sunulan araştırmada ilk doz  $PGF_{2\alpha}$  sonrasında vaginal akıntıda purulent partiküllerin azaldığı gözlenmiş fakat fark istatistik olarak anlamsız bulunmuştur. Araştırmamızda tek başına  $PGF_{2\alpha}$  uygulaması yapılan gruplarda; fertilitate açısından intrauterin tedavi yapılan DMSO ve DO gruplarına benzer sonuçlar vermiştir.

İntrauterin antibiyotik uygulamalarından sonra kullanılan antibiyotiğin türüne göre sütte antibiyotik kalıntısı oluşmaktadır (14). Antibiyotiklerin bu risklerinden dolayı  $PGF_{2\alpha}$  ile endometritis tedavisi önemli bir avantaj sağlamaktadır. İntrauterin

uygulamaların iş gücü gerektirmesi ve inek açısından daha fazla stres oluşturması  $PGF_{2\alpha}$  uygulamasının bir diğer önemli avantajlarından birisidir.

*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *C. pneumonia* gibi Gr (-) bakteriler kısıraklarda kronik endometritisin ana nedenleri arasında gösterilmektedir (21). Kronik endometritise neden olan bu Gr (-) bakteriler biyofilm oluşturmak suretiyle uterusun savunma mekanizmalarından ve antibiyotiklerin etkisinden kaçabilmektedir. Özellikle mastitis, metritis, endometritis, pneumoni ve yara enfeksiyonlarında biyofilm oluşturan bakteriler saptanmıştır. Kısıraklarda *DMSO*, mukus, eksudat ve biyofilm gibi bariyerleri elemine etmesi özelliğinden dolayı klinik olgularda kullanılmaktadır. Kısırak endometriyumunda ülserasyona ve inflamatuvar hücre oluşumuna yol açmamasından dolayı %30'luk *DMSO* solüsyonu endometritis tedavisinde kullanılmaktadır. Kronik endometritis tedavisinde *DMSO*'nun etkilerinin kısmen kan dolaşımının artmasına neden olması, kısmen de dokularda anti-iskemik ve hipoksik koruyucu mekanizmalarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. (27). Krinsten ve ark. (21) %30 luk *DMSO*'nun *E. coli* ve *C. pneumonia* tarafından oluşturulan biyofilmleri parçaladığı ve canlı bakteri sayısını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca kısıraklarda *DMSO* kullanımının antiinflamatuvar etkisinden dolayı endometriyal histolojik yapıyı iyileştirdiği, intrauterin tedavide yardımcı tedavi olarak kullanılabilceği, endometritis tedavisinde kullanımının gebelik oranlarını iyileştirebileceği belirtilmektedir (27).

İneklerde endometritis tedavisi amacıyla *DMSO*'nun kullanımıyla ilgili az sayıda araştırmaya rastlanmıştır. Bu nedenle *DMSO*'nun inek endometriyumundaki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Ancak benzer bir etki mekanizmasıyla inek endometritislerinde de tedaviye katkı sağlama potansiyeli bulunmaktadır (1). Klinik endometritis belirtisi göstermeyen repeat breeder ineklerde endometriyumda biyofilm üreten bakteriler bulunduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar %10'luk *DMSO* solüsyonuyla uterus lavajı yapmanın biyofilm üreten bakteri sayısını yarıyarıya azalttığını göstermişlerdir. Bu azalışın nedeninin *DMSO*'nun mukolitik özelliği ve bakteriyel biyofilm oluşumunu engellemesi olduğu düşünülmektedir. Uterus içi antibiyotik uygulamasından önce *DMSO* ile uterus lavajı yapmanın antibiyotik etkinliğini arttırdığını bildirmektedirler (27). Bu çalışmada

antibiyotiklerle beraber *DMSO*'nun kullanımı diğer gruplara göre istatistiki açıdan önemli bir fark oluşturmadı. Uterus içi antibiyotik uygulamasını *DMSO* ile beraber yapmak yerine, antibiyotik uygulaması öncesinde *DMSO* ile uterus lavajı yapmanın endometritis tedavisinde daha iyi sonuçlar vermesi beklenebilir. Bu çalışmada *DMSO*'nun tek başına kullanıldığı grup gebelik açısından oransal olarak daha yüksek bulunmuştur. Antibiyotiğin etkisini arttırmak amacıyla *DMSO* ve oksitetrasiklinin beraber kullanılması fertilitate parametreleri açısından bir fark oluşturmadı. Bu durum muhtemelen oksitetrasiklinin endometriyal iritasyona neden olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. İneklerde endometritis tanısı koyulmadan doğrudan postpartum tedaviye alınmaları endometritis bulunmayan ineklerin de intrauterin tedavi görmesine neden olmaktadır. Bu yüzden sağlıklı bir endometriyuma sahip olan ineklerde oksitetrasiklin tedavisi sonrasında kimyasal bir endometritis oluşması muhtemeldir. Bu durum DO grubundaki düşük gebelik oranları ile açıklanabilir.

İneklerde endometritis tedavisinde intrauterin oksitetrasiklin uygulaması yaygın olarak kullanılmaktadır. Uterus içi antibiyotik uygulamalarında amaç bakterilerin tamamını elimine etmek değil, bakteri sayısını uterus savunma mekanizmasının baş edebileceği miktara düşürmektir. İntrauterin oksitetrasiklin uygulaması, endometriyum üzerinde doğrudan irrite edici etkiye neden olabilmekte, inflamatuvar yanıtı uyarmakta, uterus savunma reaksiyonları ve uterus lumeninde polimorfonükleer (PMN) lökosit infiltrasyonunu teşvik edebilmektedir. Ayrıca uterus dokularının rejenerasyonunu da sağlayabilmektedir. (10-34). İntrauterin antibiyotik uygulamasında elde edilen tedavi etkisinin endometriyumdaki irritasyondan mı yoksa antibakteriyel etkiye bağlı olarak mı şekillendiği net olarak açıklık kazanmamıştır (18). İntrauterin oksitetrasiklin, parantral  $PGF_{2\alpha}$  ve östradiolün endometritis tedavisinde kullanıldığı bir çalışmada, tedavi edilen tüm hayvanlarda genel başarı oranı %68 olarak bulunmuş, oksitetrasiklin kullanılanlarda %72,  $PGF_{2\alpha}$  kullanılanlarda %67, östrodiol kullanılanlarda ise %62 olarak bulunduğu belirtilmiştir. Tedavilerin başarı oranları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farkın olmadığı bildirilmiştir ve oksitetrasiklinin östradiolden daha etkili sonuç verdiği hafif endometritisli inekler hariç, tedavilerin başarı oranları arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (45). Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda intrauterin oksitetrasiklin kullanımının fertilitate açısından daha başarılı olduğu bildirilmektedir.

(23-45). Ancak inek endometritislerinden yaygın olarak izole edilen *Truperalla pyogenes* gibi bakterilerin son yıllarda oksitetrasikline karşı giderek direnç kazandığı görülmektedir (30-54). Bu çalışmada da intrauterin antibiyotik uygulaması, kontrol grubuna göre fertilité açısından önemli bir fark oluşturmamıştır. Benzer şekilde Çetin ve ark. (53) oksitetrasiklin içeren rutin intrauterin antibiyotik uygulamasının gebelik oranı üzerine etkisinin, hiçbir uygulamanın yapılmadığı kontrol grubundan farklı olmadığını bildirmiştir. Diğer taraftan oksitetrasiklin, intrauterin olarak uygulansa bile yüksek miktarlarda süte geçebildiği ve bunun metritisin derecesiyle de ilişkili olduğu bildirilmektedir (14). Oksitetrasiklinin intrauterin uygulanmasından sonra 1-8 gün arasında sütte kalıntıya neden olabileceği belirtilmektedir (29). Bu nedenle intrauterin oksitetrasiklin uygulanan inekler ayrı bir şekilde sağılacağı için çiftliklerde yönetimsel sorunlar meydana gelmektedir. Antibiyotiklerin, sütte kalıntı sorunu oluşturmaları da göz önüne alındığında (14) intrauterin kullanımları bile giderek daha çok sorgulanmaktadır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada postpartum 15 gün arayla yapılan çift doz  $PGF_2\alpha$  tedavisinin fertilitate açısından intrauterin tedaviler kadar olumlu sonuç verdiği belirlenmiştir. Postpartum birinci ve ikinci muayenede belirlenen vaginal akıntı ve uterus skorlarının da uygulanan tedavilere bakılmaksızın fertilitate açısından önemli ölçüt olabileceği görülmüştür. İntrauterin DMSO uygulaması sonrası gebelik oranlarının diğer gruplardan daha yüksek olduğu gözlenmiş, fakat bu fark istatistiki açıdan önemli bulunmamıştır ( $P>0.05$ ). İntrauterin antibiyotik uygulamasının yapıldığı grup ise fertilitate parametreleri açısından oransal olarak daha düşük bulunmuştur.

1- Araştırmada DMSO'nun gebelik oranları üzerine etkisi istatistiki olarak ortaya koyulamadı. Ancak sayısal olarak olumlu bir fark mevcuttur. Sayıca arttırılmış bir popülasyonda DMSO etkisinin incelenmesinin fertilitateye olan etkiyi daha net ortaya koyabileceği,

2- Postpartum vaginal akıntı skorlamasının gelecek fertilitate açısından çok önemli bir parametre olabileceği,

3- Erken postpartum dönemde, rutin olarak intrauterin oksitetrasiklin uygulamasının fertilitate parametrelerini olumlu etkilemediği,

4- İntrauterin oksitetrasiklin uygulamasının erken postpartum dönemde (25-35 gün),  $PGF_2\alpha$  ya da DMSO ya göre fertilitate parametrelerinde fark sağlamaması, antibiyotik kalıntı problemi ve uygulama zorluğu düşünüldüğünde kullanımının tekrardan gözden geçirilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Ahmadi MR, Derakhshandeh A, Shirian S, Daneshbod Y, Ansari- Lari M, Nazifi S** (2017): Detection of bacterial biofilm in uterine of repeat breeder dairy cows. *Asian pac. J. Reprod.*, **6(3)**, 136-139.
2. **Armengol R, Fraile L** (2015): Comparison of two treatment strategies for cows with metritis in high-risk lactating dairy cows. *Theriogenology.*, **83(8)**, 1344-51.
3. **Aslan S, Arbaiter K, Dickie MB** (1995): İneklerde puerperal dönemde düzenli kontrollerin fertilité üzerinde ki etkileri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, **42**, 307-315.
4. **Azawi OI** (2008): Postpartum uterine infection in cattle. *An Reprod Sci.*, **105**, 187-208.
5. **Baez GM, Barletta RV, Guenther JN, Gaska JM, Wiltbank MC** (2015): Effect of Uterine Size on Fertility of Lactating Dairy Cows. *Theriogenology*, **85(8)**, 1357-66.
6. **BonDurant RH** (1999): Inflammation in the bovine female reproductive tract. *J Anim Sci.*, **77**, 101–110.
7. **Brick TA, Schuenemann GM, Bas S, Daniels JB, Pinto CR, Rings DM, Raijala-Schltz PJ** (2012): Effect of intrauterine dextrose or antibiotic therapy on reproductive performance of lactating dairy cows diagnosed with clinical endometritis. *J Dairy Sci.*, **95**, 1894-1905.
8. **Bromfield JJ, Santos JEP, Block J, Williams RS ve Sheldon IM** (2015): Uterine infection: linking infection and innate immunity with infertility in the high-producing dairy cow. *J Anim Sci.*, **93**, 2021-2033.
9. **Chastant MS** (2015): Impact of bovine Herpesvirus 4 (BoHV-4) on reproduction. *Transbound Emerg Dis.*, **62(3)**, 245-51.
10. **Cohen RO, Bernstein M, Ziv G** (1995): Isolation and antimicrobial susceptibility of *Actinomyces pyogenes* recovered from the uterus of dairy cows with retained fetal membranes and post parturient endometritis. *Theriogenology*. **43**, 1389-1397.
11. **Dubuc J, Duffield TF, Leslie KE, Walton JS, Leblanc SJ** (2011): Randomized clinical trial of antibiotic and prostaglandin treatments for uterine health and reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci.*, **94(3)**, 1325–38.

12. **Frazer GS, Rosol TJ, Threlfall WR** (1988): Effect of serial intrauterine dimethyl sulfoxide infusions on the incidence of periglandular fibrosis in category II horse endometria. *Theriogenology.*, **29(5)**, 1091-8.
13. **Giuliodori MJ, Magnasco M, Magnasco RP, Lacau-Mengido IM, de la Sota RL** (2017): Purulent vaginal discharge in grazing dairy cows: Risk factors, reproductive performance, and prostaglandin F<sub>2α</sub> treatment. *J Dairy Sci.*, **100(5)**, 3805-3815.
14. **Gorden PJ, Ydstie JA, Kleinhenz MD, Wulf LW, Gehring R, Lee CJ, Wang C, Coetz JF** (2016): A study to examine the relationship between metritis severity and depletion of oxytetracycline in plasma and milk after intrauterine infusion. *J Dairy Sci.*, **99(10)**, 8314-8322.
15. **Haimerl P, Arlt S, Borchardt S, Heuwieser W** (2017): Antibiotic treatment of metritis in dairy cows—A meta-analysis. *J Dairy Sci.*, **100(5)**, 3783-3795.
16. **Jacob SW, Wood DC** (1967): Dimethyl Sulfoxide (DMSO). Toxicology, Pharmacology and Clinical experience. *Am J Surg.*, **114(3)**, 414-26.
17. **Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, Gartley CJ, Leslie KE, Walton JS, Johnson WH** (2004): Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology.*, **62**, 9-23.
18. **Kaya D** (2008): İneklerde kronik endometritis olgularında lotogen®, eucacomp® ve PGF<sub>2α</sub> uygulamalarının fertilité parametreleri üzerindeki etkilerinin araştırılması. *Doktora Tezi*, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
19. **Kaya S, Kuru M, Kaçar C** (2015): İneklerde Uterus Enfeksiyonları Tedavi Seçenekleri. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci.*, **6(1)**, 30-8.
20. **Knutti B, Busato A, Kuöpfer U.** (2000): Reproductive efficiency of cows with endometritis after treatment with intrauterine infusions or prostaglandin injections or no treatment. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.*, **47(10)**, 609–15.
21. **Kristen DL, Ryan AF, Patrick MM, Grace IB, Margo LH, Bradley RB** (2017): In vitro biofilm disruption and bacterial killing using non-antibiotic compounds against gram-negative equine uterine pathogens. *Equine Veterinary Science.*, **53**, 94-99.

22. **Küplülü Ş, Vural R, Polat MI** (2011): İneklerde Uterus Enfeksiyonlarının Etiyopatogenezi, Klinik semptomları ve sağaltım girişimleri. *Türkiye Klinikleri, J Vet Sci.*, **2(1)**, 58-65.
23. **LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS, Johnson WH** (2002): The Effect of Treatment of Clinical Endometritis on Reproductive Performance in Dairy Cows. *J Dairy Sci.*, **85(9)**, 2237-49.
24. **LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS, Johnson WH** (2002): The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *J. Dairy Sci.* **85(9)** 2237–2249.
25. **LeBlanc SJ, Osawa T, Dubuc J** (2011): Reproductive tract defense and disease in postpartum dairy cow. *Theriogenology.*, **76(9)**, 1610-8.
26. **Leslie KE** (1983): The events of normal and abnormal postpartum reproductive endocrinology and uterine involution in dairy cows: a review. *Can Vet J.*, **24**, 67-71.
27. **Ley WB, Bowen JM, Sponenberg DP, Lessard PN** (1989): Dimethyl sulfoxide intrauterine therapy in the mare: effects upon endometrial histological features and biopsy classification. *Theriogenology.*, **32(2)**, 263-76.
28. **Machado VS, Oikonomou G, Ganda EK, Stephens L, Milhomem M, Freitas GL, Zinicola M, Pearson J, Wieland M, Guard C, Gilbert RO, Bicalho RC** (2015): The effect of intrauterine infusion of dextrose on clinical endometritis cure rate and reproductive performance of dairy cows. *J Dairy sci.*, **98**, 1-10.
29. **Makkı M, Gheisarı HR, Ahmadi MR** (2016): Effect of different intrauterine oxytetracycline Treatment on reproductive performance of dairy cows with clinical endometritis and determination of oxytetracycline residues in milk. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.*, **42(1)**.
30. **Malinowski E, Lessa H, Markiewicz H, Kaptur M, Nadolny M, Niewitecki W** (2011): Sensitivity to antibiotics of *Arcanobacterium pyogenes* and *Escherichia coli* from the uteri of cows with metritis/endometritis. *Vet J.*, **187**, 234-38.
31. **Mari G, Lacono E, Toni F, Predieri PG, Merlo B** (2012): Evaluation of the effectiveness of intrauterine treatment with formosulphathiazole of clinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology.*, **78**, 189-200.

32. **Mateus L, da Costa, F, Bernardo F, Silva JR** (2002) Influence of puerperal uterine infection on uterine involution and postpartum ovarian activity in dairy cows. *Reprod Domest Anim.*, **37**, 31–35.
33. **Nakao T, Moriyoshi M, Kawata K** (1988): Effect of postpartum intrauterine treatment with 2% polyvinylpyrrolidone- iodine solution on reproductive efficiency in cows. *Theriogenology.*, **30**,1033–43.
34. **Noakes DE, Parkinson TJ, England GCV** (2001): *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics*. 8th Edition. London, WB Saunders.
35. **Okawa H, Fujikura A, Wijayagunawardane MMP, Taniguchi M, Takagi M** (2017): Effect of diagnosis and treatment of clinical endometritis based on vaginal discharge score grading system in postpartum Holstein cows. *J Vet Med Sci.*,**79(9)**,1545-1551.
36. **Öcal H, Kalkan C** (2012): *Puerperal dönem fizyolojisi*. Editörler: Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A, Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji, Medipres, s: 313-343.
37. **Öcal H, Kalkan C, Timurkan H, Deveci H** (1992): Süt İneklerinde İntrauterin İlaç Uygulamasının Ovaryum Faaliyetleri ve Uterus Üzerine Etkisi, *YYÜ Vet Fak Derg*, **3(1-2)**, 91-105.
38. **Pascotini OB, Hostens M, Dini P, Vandepitte J, Ducatelle R, Opsomer G** (2016): Comparison between cytology and histopathology to evaluate subclinical endometritis in dairy cows. *Theriogenology.*, **86**, 1550-1556
39. **Pyörälä S, Taponen J, Katila T** (2014): Use of antimicrobials in the treatment of reproductive diseases in cattle and horses. *Reprod. in Domestic Animals*, **49**, 16-26.
40. **Scalia D, Lacetera N, Bernabucci U, Demeyere K, Ducateau L, Burvenich C** (2006): In vitro effects of nonesterified fatty acids on bovine neutrophils oxidative burst and viability. *J Dairy Sci*, **89**:147–54.
41. **Seldon IM, Lewis GS, Leblacnk S, Gilbert RO** (2006): Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology.*, **65**, 1516-1530.

42. **Semacan A** (1993): Postpartum Sorunlu ve Normal İneklerde PGF<sub>2</sub> $\alpha$  Kontrollü Tohumlamaların Fertilité Üzerine Etkisi, *Doktora Tezi*, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
43. **Sheldon IM, Cronin J, Goetze L, Donofrio G, Schuberth HJ** (2009): Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biol Reprod*, **81**, 1025–32.
44. **Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO** (2006): Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, **65(8)**, 1516-30.
45. **Sheldon IM, Noakes DE** (1988): Comparison of three treatments for bovine endometritis. *Vet Rec.*, **142(21)**, 575-9.
46. **Stevenson JS, Call EP** (1998): Reproductive disorders in the periparturient dairy cow. *J Dairy Sci*, **71(9)**, 2572-83.
47. **Studer E, Morrow DE** (1978): Postpartum evaluation of bovine reproductive potential: comparison of findings from genital tract examination per rectum, uterine culture and endometrial biopsy. *J Am Vet Med Assoc.*, **172**, 489-494.
48. **Wagener K, Gabler C, Drillich M** (2017): A review of the ongoing discussion about definition, diagnosis and pathomechanism of subclinical endometritis in dairy cows. *Theriogenology.*, **94**, 21-30.
49. **Westermann S, Drillich M, Kaufmann TB, Madoz LV, Heuwieser W** (2010): Clinical approach to determine false positive findings of clinical endometritis by vaginoscopy by the use of uterine bacteriology and cytology in dairy cows. *Theriogenology.*, **74(7)**, 1248-55.
50. **Wexler P** (2005): *Dimethyl Sulfoxide (DMSO)*. Ed(s): Gad SE, Sullivan DW. Encyclopedia of Toxicology 2nd Edition, volume 2, Elsevier, USA, p:166-168.
51. **Williams EJ, Fischer DP, Noakes DE, Englan WCG, Rycroft A, Dobson H, Sheldon IM** (2007): The Relationship between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow. *Theriogenology.*, **68**, 549-559.
52. **Williams EJ, Fischer DP, Pfeiffer DU, England GC, Noakes DE, Dobson H, Sheldon IM** (2005): Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine

bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology.*, **63 (1)**, 102-17.

53. **Çetin Y, Ö Güngör, İ Taşal, C Sipahi, S Sendag, A Wehrend** Effects of postpartum intrauterine treatments on reproductive performance of dairy cows. *Reproduction in Domestic Animals.* (*In press*).
54. **Zhang D, Zhao J, Wang Q, Liu Y, Tian C, Zhao Y, Yu L, Liu M** (2017): Trueperella pyogenes isolated from dairy cows with endometritis in Inner Mongolia, China: Tetracycline susceptibility and tetracycline-resistance gene distribution. *Microb Pathog.*, **105**, 51-56.

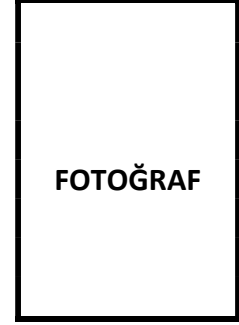






## 9. ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Egemen ERÇETİN  
Doğum Yeri ve Yılı : KIRKLARELİ/1992  
Medeni Hali : Bekâr  
Yabancı Dili : İngilizce  
Uyruğu : Türk Vatandaşı  
Telefon No : 0543-359-0222  
Elektronik Posta : [egemenercetin@hotmail.com](mailto:egemenercetin@hotmail.com)  
İletişim Adresi : Karakaş Mah. Yıldız Sokak  
Merkez/Kırklareli



Lise: Kırklareli Atatürk Anadolu Lisesi 2010  
Lisans: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi 2015  
Yüksek Lisans: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl (Mesleki Deneyim):

1. Yalçın Gürkaş Veteriner Kliniğı (2015-2017)
2. Tarsim Hayvan Hayat Sigorta Ekspertliğı (2017-Halen)
3. Adalet Bakanlığı İş Yurdu Müdürlüğü Danışman Veteriner Hekim (2017-Halen)

Üyesi Olduğu Mesleki Kuruluşlar:

1. Trakya Veteriner Hekimler Odası
2. Türk Veteriner Hekimler Birliğı
3. Veteriner Hekimler Derneğı

