



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**KRONİK ENDOMETRİTİSLİ İNEKLERDE LOTAGEN®  
UYGULAMASI SONRASI ENDOMETRİYUMDAKİ EKOSTRUKTUR  
DEĞİŞİKLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

**İbrahim KÜÇÜKASLAN**

**DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Selim ASLAN**

**2010- ANKARA**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KRONİK ENDOMETRİTİSLİ İNEKLERDE LOTAGEN®  
UYGULAMASI SONRASI ENDOMETRİYUMDAKİ EKOSTRUKTUR  
DEĞİŞİKLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

**İbrahim KÜÇÜKASLAN**

**DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Selim ASLAN**

**Bu tez, BİYEP K120140 kod-7 ve DÜBAP-07-01-16 no'lu projeleri tarafından desteklenmiştir.**

**2010- ANKARA**

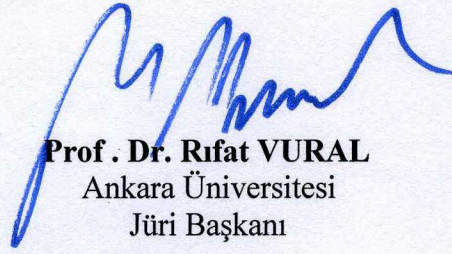
Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**Doğum ve Jinekoloji Doktora Programı**

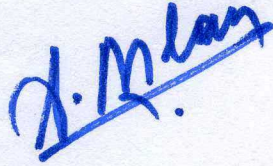
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma , aşağıdaki jüri tarafından

**Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 14. 06. 2010



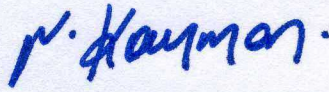
**Prof . Dr. Rifat VURAL**  
Ankara Üniversitesi  
Jüri Başkanı



**Prof. Dr. Selim ASLAN**  
Ankara Üniversitesi



**Prof. Dr. Kamil Seyrek İNTAŞ**  
Uludağ Üniversitesi



**Prof. Dr. Mustafa KAYMAZ**  
Ankara Üniversitesi



**Prof. Dr. Ali BUMİN**  
Ankara Üniversitesi

**İÇİNDEKİLER**

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vii
Şekiller	viii
Çizelgeler	ix
<b>1. GİRİŞ</b>	1
1.1.Puerperium	2
1.2. Puerperal Dönem ve Uterus Enfeksiyonları	5
1.2.1. Endometritis	9
1.2.1.1. Endometritisin Sınıflandırılması	11
1.2.1.1.1. Subklinik Endometritis	12
1.2.1.1.2. Klinik Endometritis	13
1.2.1.1.3. Akut Endometritis	13
1.2.1.1.4. Kronik Endometritis	15
1.2.1.2. Endometritisin Tanısı	17
1.2.1.2.1. İnspeksiyon, Rektal Palpasyon ve Vaginoskopik Muayene	18
1.2.1.2.2. Ultrasonografik Muayene	20
1.2.1.2.2.1. Bilgisayar Destekli Görüntü Analizinde Kullanılan Ekostruktur	23
Parametreleri	
1.2.1.2.2.1.1. Ortalama Gradient	23
1.2.1.2.2.1.2. Homojenite	24
1.2.1.2.2.1.3. Kontrast	25
1.2.1.2.2.1.4. Ortalama Gri Değer	25
1.2.1.2.2.2. Bilgisayar Destekli Ekostruktur Analizlerinin Doğum ve	26
Jinekolojide Uygulanması	
1.2.1.2.2.2.1. Uterustaki Ekostuktur Analizleri	27
1.2.1.2.2.2.2. Erken Gebelikte Ekostruktur Analiz Sonuçları	31
1.2.1.2.2.2.3. Ekostruktur Analizi ve Steroid Konsantrasyonu Arasındaki İlişki	34
1.2.1.2.3. Bakteriyolojik Muayene	35
1.2.1.2.4. Sitoloji ve Endometriyal Biyopsi	37

1.2.1.3. Endometritisin Tedavisi	38
1.2.1.3.1. Parenteral Tedavi	39
1.2.1.3.2. İntrauterin Tedavi	41
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	47
2.1. Gereç	47
2.2. Yöntem	48
2.2.1. Hayvan Seçimi ve Grupların Oluşturulması	48
2.2.1.1. Grupların Oluşturulmasında Kullanılan Muayene Yöntemleri	50
2.2.1.1.1. İnceleme Uygulanması	50
2.2.1.1.2. Transrektal Palpasyonun Uygulanması	51
2.2.1.1.3. Ultrasonografik Muayenenin Uygulanması	51
2.2.1.1.4. Vajinal Muayenenin Uygulanması	51
2.2.2. Elde Edilen B-Mod Ultrasonografik Resimlerde Ekostruktur Analizlerinin Yapılışı	52
2.2.3. Serum Progesteron Düzeylerinin Belirlenmesi	53
2.2.4. Tedavi Sonrası Yapılan Kontroller	53
2.2.5. İstatistiksel Değerlendirme	54
<b>3. BULGULAR</b>	55
3.1. Değişik Endometritis Derecelerinde Uterustan Alınan Sitolojik Örneklerde Elde Edilen Tüm Hücre Oranlarının Karşılaştırılması	55
3.1.1. Tedavi Öncesi (0.Gün) ve Tedavi Sonrası (10.Gün) Değerlendirilen Sitolojik Örneklerin Karşılaştırılması	56
3.2. B-Mod Ultrasonografik Resimlerde Ekostruktur Parametrelerinde Değişik Endometritis Derecelerinde ve Kontrol Grubunda Elde Edilen Farklılıkların Değerlendirilmesi	56
3.3. Ekostruktur Parametre Değerlerinin Değişik Derecedeki Endometritis ve Kontrol Grubunda Uygulama Öncesi ve Uygulama Sonrası Süreçteki Farklılıkları	63
3.4. Değişik Derecelerdeki Endometritislerin Ekostruktur Parametreleri ile Saptanabilirliğinin ROC Eğrisi ile Elde Edilen Değerlerle Ortaya Konulması	69
3.4.1. E1 Düzeyindeki Endometritislerde Kontrol Grubuna Göre ROC Eğrisinde Eşik Değerler ve Bu Değerlerin Duyarlılığı	69

<b>3.4.2. E2 Düzeyindeki Endometritislerde Kontrol Grubuna Göre ROC Eğrisinde Eşik Değerler ve Bu Değerlerin Duyarlılığı</b>	70
<b>3.4.3. E3 Düzeyindeki Endometritislerde Kontrol Grubuna Göre ROC Eğrisinde Eşik Değerler ve Bu Değerlerin Duyarlılığı</b>	70
<b>3.5. Farklı Derecedeki Endometritisli Hayvanlarda Progesteron Değerleri ve Bu Değerlerin Ekostruktur Parametreleri ile Olan Korelasyon Değerleri</b>	71
<b>4. TARTIŞMA</b>	73
<b>5. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	80
<b>ÖZET</b>	83
<b>SUMMARY</b>	85
<b>KAYNAKLAR</b>	86
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	101

## ÖNSÖZ

İneklerde kronik endometritis, süt sığırcılığı işletmelerinde ekonomik kayıplara yol açan önemli bir problemdir. Kronik endometritislerin tanısı için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin hiçbiri istenilen düzeyde tanıda etkili olmamaktadır. Tanının yanısıra iyileşme sürecinin de izlenmesi yeni bir girişimin gerekli olup olmadığının ortaya konması bakımından işletmelere ekonomik anlamda yarar sağlar. Yeni yöntemlerin geliştirilip uygulamaya sokulmasıyla, daha fazla hayvanda tanının zamanında ortaya konulması sağlanarak işletmeye ekonomik açıdan yararlı olmak mümkündür.

Bu çalışma süresince gerek tezin planlanması, gerekse yazım aşamalarında desteğini esirgemeyen, bilimsel düşüncemi bizlere aşıl原因an doktora tez danışmanım; Prof. Dr. Selim Aslan, tez izleme komitesi üyeleri Prof. Dr. Rifat Vural, Prof. Dr. Ali Bumin, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve diğer görevli personeline teşekkür ederim. Ayrıca bu tez çalışması için işletmelerini bana açan Akbel Süt ve Süt Ürünleri AŞ'ne, çalışma sırasında yardımlarını esirgemeyen Vet. Hek. Olgu Çelik, Vet. Hek. M. Can Gün, Vet. Hek. Direnç Önder, Vet. Hek. Mustafa Somalı, Vet. Hek. Mehmet Genç, Vet. Tek. Orhan Atalay ve diğer çiftlik personeline teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında gösterdiği sabır ve verdiği destekle beni yalnız bırakmayan sevgili eşim Araş. Gör. Özgül Küçükaslan'a, fedakârca desteğini esirgemeyen annem Türkan Küçükaslan'a, kardeşlerim Özlem Küçükaslan ve Sinem Çelik'e teşekkür ederim. Son olarakta her ne kadar yanımda olmasa da kalbimden hiç çıkmayan canım babam Yılmaz Küçükaslan'a sonsuz teşekkür ederim.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>%</b>	Yüzde işareti
<b>&lt;</b>	Küçüktür
<b>&gt;</b>	Büyüktür
<b>≥</b>	Büyük eşittir
<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropik Hormon
<b>cm</b>	Santimetre
<b>E1</b>	Birinci Derece Endometritis
<b>E2</b>	İkinci Derece Endometritis
<b>E3</b>	Üçüncü Derece Endometritis
<b>FSH</b>	Folikül Stimule Edici Hormon
<b>g(x)</b>	Regresyon Derecesinin Eşitlenmesi
<b>Gİ</b>	Gebelik İndeksi
<b>GnRH</b>	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
<b>hpf</b>	High Power Field (mikroskopta 400x büyütmede objektif alanı)
<b>IGF-I</b>	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I
<b>İTİ</b>	İlk Tohumlama İndeksi
<b>LH</b>	Lüteinleştirici Hormon
<b>ml</b>	Mililitre
<b>ng</b>	Nanogram
<b>°C</b>	Derece Celsius
<b>p</b>	İstatistiki Önemlilik Derecesi
<b>P4</b>	Progesteron
<b>PES</b>	Peroksi Asetik Asit
<b>PGF2<math>\alpha</math></b>	Prostaglandin F2- $\alpha$
<b>PMN</b>	Polimorfonükleer Hücreler
<b>pp</b>	Postpartum
<b>r<sup>2</sup></b>	Regresyon Koeffiziyens Katsayısı
<b>ROC</b>	Receiver Operating Charecteristic
<b>ROI</b>	Region of Interest
<b>VKS</b>	Vücut Kondüsyon Skoru



**ŞEKİLLER**

<b>Şekil 1:</b>	Gradient'in hesaplanmasının grafik tarzında gösterilmesi	<b>24</b>
<b>Şekil 2:</b>	Siklus sırasında endometriyumdaki gri değer değişiklikleri * Bir önceki kontrole göre önemli, $p<0,05$	<b>29</b>
<b>Şekil 3:</b>	Siklus sırasında endometriyumdaki homojenite değişiklikleri. * Bir önceki kontrole göre istatistiksel yönden önemli, $p<0,05$	<b>29</b>
<b>Şekil 4:</b>	Ortalama gri değerlerde gebe ve siklustaki hayvanlarda meydana gelen değişiklikler	<b>32</b>
<b>Şekil 5:</b>	Erken gebelikte homojenitedeki değişiklikler	<b>33</b>
<b>Şekil 6:</b>	Erken gebelikte kontrast * : ilk yapılan kontrollere göre değişiklik önemli ( $p<0,05$ ) a: kontrol günleri arasındaki değişim önemli ( $p<0,01$ )	<b>33</b>
<b>Şekil 7:</b>	B mod ultrasonografik resimde ROI'ların seçilmesi (Kırmızı dikdörtgen alanlar ROI bölgeleri)	<b>52</b>
<b>Şekil 8:</b>	Endometritis tanısı ve tanı sonrası uygulamaları gösteren zaman çizelgesi	<b>53</b>

## ÇİZELGELER

<b>Çizelge 1:</b>	Aynı hayvanda gebe ve gebe olmayan kornuda ekostuktur parametreleri	<b>31</b>
<b>Çizelge 2:</b>	Tedavi öncesi 0. saatte ve sonrası 10. günde elde edilen PMN hücre oranlarının gruplar arasında karşılaştırılması	<b>55</b>
<b>Çizelge 3:</b>	Tedavi öncesi 0. saatte ve sonrası 10. günde elde edilen PMN hücre oranlarının karşılaştırılması	<b>56</b>
<b>Çizelge 4:</b>	Uygulama saatleri ve günlerinde endometritis ve kontrol grubu hayvanlarında Gradient değerlerindeki farklılıklar	<b>58</b>
<b>Çizelge 5:</b>	Uygulama saatleri ve günlerinde endometritis ve kontrol grubu hayvanlarında Kontrast değerlerindeki farklılıklar	<b>59</b>
<b>Çizelge 6:</b>	Uygulama saatleri ve günlerinde endometritis ve kontrol grubu hayvanlarında Homojenite değerlerindeki farklılıklar	<b>60</b>
<b>Çizelge 7:</b>	Uygulama saatleri ve günlerinde endometritis ve kontrol grubu hayvanlarında Ortalama Gri Değer'deki farklılıklar	<b>61</b>
<b>Çizelge 8:</b>	Gradient'in endometritisin değişik derecelerinde ve kontrol gurubunda kontrol sürecindeki değişimi	<b>63</b>
<b>Çizelge 9:</b>	Kontrast'ın endometritisin değişik derecelerinde ve kontrol gurubunda kontrol sürecindeki değişimi	<b>64</b>
<b>Çizelge 10:</b>	Homojenite'nin endometritisin değişik derecelerinde ve kontrol gurubunda kontrol sürecindeki değişimi	<b>66</b>
<b>Çizelge 11:</b>	Ortalama Gri Değer'in endometritisin değişik derecelerinde ve kontrol gurubunda kontrol sürecindeki değişimi	<b>67</b>
<b>Çizelge 12:</b>	Birinci dereceden endometritislerin tespiti için ekostruktur parametrelerinde belirlenen eşik değer ve bunların duyarlılık ve özgüllükleri	<b>68</b>
<b>Çizelge 13:</b>	İkinci dereceden endometritislerin tespiti için ekostruktur parametrelerinde belirlenen eşik değer ve bunların duyarlılık ve özgüllükleri	<b>69</b>
<b>Çizelge 14:</b>	Üçüncü dereceden endometritislerin tespiti için ekostruktur parametrelerinde belirlenen eşik değer ve bunların duyarlılık ve özgüllükleri	<b>70</b>
<b>Çizelge 15:</b>	E1,E2,E3 ve Kontrol grupları ekostruktur parametre değerleri ile progesteron (p4) değerleri arasındaki regresyon koefiziens kat sayısı (r2) ve önemlilik derecesi (p)	<b>72</b>

## 1. GİRİŞ

Uzun yıllar ahır hijyeni, ineklerin barınma koşulları ve doğumdan önce immün sistemin desteklenmesi yönünde büyük gelişmeler elde edilmiş olmakla birlikte son 30 yıl içinde ineklerde post partum uterus enfeksiyonlarının yoğunluğunda azalma gözlenmemiştir (Sheldon ve ark.,2006a). Kronik endometritislerin sıklığı işletmeden işletmeye %3 ile %70 oranında değişmektedir (Fischer, 1977; Saloniemi ve ark., 1986). Reprodüktif verimliliğin azalması, artan veteriner hekim ve ilaç masrafı, süt verimliliğinde düşme ve infertiliteden dolayı sürüden hayvan çıkarılma oranında oluşan artış, endometritislere bağlı olarak gelişmektedir (Fourichon ve ark., 2000; Leblanc ve ark., 2002b). İngiltere’de olgu başına oluşan kaybın tüm gider ve kayıplar düşünüldüğünde 131 sterlin dolayında olduğu ortaya konulmuştur (Esslemont ve Kossaibati, 2002). Doğum sonrası ineklerin çoğunda uterus lumeni çevresel mikroorganizmalar ile kontamine olmaktadır ve enfeksiyon çoğu hayvanda 3 haftadan fazla devam etmektedir, bunların %15’i klinik endometritis belirtileri göstermektedir. Bu hayvanların gebelik oranları düşmekte ve iyileşmelerinin uzun sürmesine bağlı olarak veteriner hekim masrafı artmakta ve yetiştiriciler açısından büyük kayıplar oluşmaktadır (Sheldon, 2007).

İneklerde uterusun yangısı, fiziksel ve fonksiyonel bariyerlerin yıkılması veya spesifik bir enfeksiyon sonucu şekillenir. Genellikle kontaminasyon doğum sırasında nadiren de östrusta şekillenmektedir. Progesteronun baskın olduğu dönemde uterus yüzey epitelindeki immünolojik aktivitede azalmalar meydana gelir (Roth ve ark., 1983; Lander Chacin ve ark., 1990). Buna karşılık östrusta uterusun motilitesinde artış olur ve fizyolojik temizlik desteklenmiş olur (Rodriguez-Martinez ve ark., 1987). İmmün sistemi harekete geçiren hücreler büyük ölçüde endometriyuma geçerek östrusta savunma sistemini güçlendirirler (Acland ve ark., 2001).

Uterusun bakteriyel arınması genellikle sağlıklı ineklerde doğumdan sonraki 2. veya 3. haftada tamamlanmaktadır (Bondurant,1999).

### 1.1. Puerperium

Reproduktif organların yeniden gebe kalabilecek bir şekilde doğum öncesi dönemdeki anatomik ve fonksiyonel konumuna yeniden kavuşması için geçen zaman dilimi postpartum dönem olarak tanımlanır (Senger, 2003).

Bu dönem yavrunun uterusu terk etmesiyle başlar ve yavru zarlarının atılmasını takiben uterus involüsyonu, endometriyal rejenerasyon, ovaryumda siklik faaliyetlerin tekrar başlaması ve uterus lumenindeki bakterilerin eliminasyonu aşamalarını içermektedir (Arbeiter, 1973; Alaçam, 1997; Noakes, 2001; Senger, 2003).

Doğumun hemen ardından uterusun ortalama uzunluğu 1 metre, ağırlığı 8-10 kg'dır. Uterusun fiziksel involüsyonunun önemli bir bölümü doğum sonrası ilk üç günlük süreçte gerçekleşir. Uterusun boyutlarındaki bu hızlı azalma, artan vazokonstriksiyon ve 3-4 dakika aralıklarla şekillenen peristaltik kas kontraksiyonlarından kaynaklanır (Leslie, 1983; Alaçam, 1997). Doğumda 9 kg olan uterus ağırlığı 30. günde 1 kg ve 50. günde 0,75 kg'a kadar düşer (Gier ve Marion, 1968).

İneklerde yavru zarları doğumdan sonraki yaklaşık 6-24 saat içerisinde atılırlar. Ovaryum üzerinde pp 3-5. günlerde follikül, 9-15. gün arasında da ilk siklik korpus luteum belirlenebilir (Morrow ve ark., 1966; Wagner, 1968; Wagner ve Hansel, 1969; Arbeiter, 1973).

Rasbech (1950), involüsyon için 4 dönemden söz etmiştir; 1-8. günler, 8-10. günler, 10-18. günler ve 18-25. günler. İlk 24 saatte vagina genişliği 8 cm olarak palpe edilebilir. Serviks 3. güne kadar nadiren palpe edilebilecekken 4-5. günlerde

tonusu artar ve uterustan bariz şekilde ayırt edilebilir. İkinci aşamada (8-10. günler) tüm uterus palpe edilebilmektedir; yüzeyi düzgün ve yumuşak ve fluktuasyon hissedilebilmektedir. Karunkuller fındık şeklindedir. Serviks sertleşmiş ve pelvis boşluğundadır. Üçüncü aşamada (10-18. gün) uterus plastik kıvamında hissedilebilir, fluktuasyon ve karunkuller daha az hissedilmektedir. Serviks gebelik öncesi halini almıştır. Son aşamada ise (18-25. gün) uterus tonusu artar ve gebe olmayan kornuyla yaklaşık olarak aynı duruma gelir.

Uterusun boyutları pp 4-9. günler arasında yavaş yavaş azalır. Bu dönemde gebelik geçirmiş kornunun çapı normal postpartum süreç geçiren ineklerde 12-14 cm arasındadır ve yaklaşık pp 10. günde uterusun sınırları rektal palpasyonla belirlenebilir. Sağlıklı hayvanlarda uterus kornularının çapı pp 25-30. günlerde 3-4 cm'ye gerilerken servikal çap pp 40. günde 5 cm'nin altındadır. Ancak serviks ve uterus involüsyonunun tamamlanması yaklaşık pp 40-50. günleri bulur (Leslie, 1983). Uterus involüsyonu yaş, ırk, beslenme ve diğer bazı faktörlerden etkilenebildiğinden involüsyondaki gecikme uterus enfeksiyonları için spesifik bir gösterge değildir (Fonseca ve ark., 1983).

Serviksin involüsyonu uterustan daha yavaş gerçekleşir. İneklerde normal postpartum süreçte serviks doğumdan bir hafta sonra daralır. Doğumdan sonraki ilk üç gün içinde serviks bir elin sığabileceği düzeyde açıkken, pp yaklaşık 4-6. günde bu açıklık iki parmağın girebileceği düzeye geriler. Postpartum 21-25. günlerde serviks pekten pubiste, yaklaşık 5,5-6,0 cm uzunluğunda ve tam olarak kapalı konumdadır (Eulenberger, 1984). Normal postpartum süreçte serviksin tamamen involü olmasına pp 30. günü bulmaktadır (Leslie, 1983).

Doğum sonrası uterus lümeni fetal membranlar ve umbilikal damarlardan gelen kan, yavru suları ve karunkuler doku artıklarından oluşan bir içerikle doludur ve zamanla bu içeriğin bir kısmı dışarı atılır ve bir kısmı rezorbe edilir. Eğer bu içerik normalden fazla uterusta kalırsa enfeksiyona açık bir ortam hazırlanır (Milli, 1998; Noakes, 2001).

Postpartum 2-3. günlerden sonra loşiyal akıntının miktarı büyük ölçüde azalır ve rengi sarımsı kahverenginden daha yoğun kıvamlı, kırmızı-kahverengine dönüşür. Yaklaşık pp 9. günde kısa bir süre için çikolata kahvesi bir renk alır. İçerisinde beyaz partiküller bulunan sarımtrak akıntı pp 12-14. günlerde saptanabilir ve bu akıntı fizyolojiktir. İlerleyen günlerde (pp 15-20. günler) söz konusu akıntının miktarı azalarak rengi östrustaki saydam cam rengine dönüşür. Loşiyal akıntı başlangıçta renk, koku ve kıvam bakımından yavru sularına benzemektedir. Miktarı 500 ml (primipar) ile 2000 ml (multipar) arasında değişebilir, akıntı 7-9. güne kadar günlük 80-100 ml kadardır (Rasbech, 1950). Normal loşiyal akıntının kokusu rahatsız edici değildir (Olson ve Mortimer, 1986; Aslan ve ark., 1995; Noakes, 2001).

Puerperal dönemde akıntı 18. güne kadar devam ediyorsa geciken involusyon yönünden hayvan takip edilmeli ve enfeksiyon ihtimaline karşı muayene tekrarlanmalıdır. Akıntıda kötü koku ve kokuşmuş doku artıkları olmadığı sürece involusyonun normal olduğu kabul edilir (Olson ve Mortimer, 1986).

Doğumun ardından fizyolojik anöstrus olarak da tanımlanan, ovaryum aktivitesinin tam anlamıyla yeniden başlamasına kadar geçen kısa bir seksüel dinlenme dönemi söz konusudur. Bu dönemin uzunluğu süt verimi, emzirme, beslenme, kalıtım ve mevsim gibi faktörlerin yanında (Rasbech, 1950; Ball ve Peters, 2004) uterus enfeksiyonlarından da etkilenir (Kindahl ve ark., 1999).

Korpus luteum regresyonuna bağlı progesteron değerleri, doğum öncesi 48. saatten başlayarak erken potpartum döneme kadar çok düşük seviyelere geriler (<0,5 ng/ml) ve normal siklusta olduğu gibi feedback mekanizması devreye girerek postpartum ilk siklusun yeniden başlamasına neden olur (Rasbech, 1950). Postpartum ilk birkaç gün gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)'un sporadik salınımına plazma folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyindeki kademeli bir artış eşlik eder, dolayısı ile bu dönemde anterior hipofiz FSH salgılama yeteneğindedir. Bu kademeli artış, pp ortalama 7-10 gün içerisinde ilk folliküler dalganın gelişimiyle sonuçlanır. Hipofizin lüteinleştirici hormon (LH) salgılama yeteneği FSH'ya göre daha yavaş gelişir ve GnRH'nın erken dönemdeki salınımı LH'da hafif artışlara

neden olsa da miktarı hemen bazal seviyeye geri döner. Postpartum ilk 10 gün boyunca yüksek düzeydeki GnRH salınımı bile LH salınımını uyarmada yetersizdir. Dolayısı ile pp gelişen ilk dominant follikülün ovule olabilmesi, saat başı bir pulzasyonu gerçekleştirebilecek şekilde LH salınımını uyarabilecek östradiol üretebilmesine bağlıdır. İnsulin benzeri büyüme faktörü-I'de (IGF-I) folliküler granuloza hücrelerindeki aromataz aktivitesini uyararak östradiol üretimini artırması nedeniyle ovulasyon sürecinde önemli rol oynar (Noakes, 2001).

Doğumu takip eden dönemde ilk dominant follikül pp 10-15. günlerde belirlenebilmektedir (Morrow ve ark., 1966; Wagner ve Hansel, 1969; Kindahl ve ark., 1999; Ball ve Peters, 2004). Bu follikül ovule olabilir ya da atreziye olarak yeni bir folliküler dalganın başlamasını tetikler. İneklerin yaklaşık %60'ında ilk ovulasyonun pp 25. günden önce şekillendiği bildirilmiştir (Kindahl ve ark., 1999).

Uterus enfeksiyonlarının ovaryum fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri farklı araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur (Fredriksson ve ark., 1985; Karsch ve ark., 2002; Sheldon ve Dobson, 2004; Herath ve ark., 2006; Sheldon, 2007). Fredriksson ve ark. (1985), uterus enfeksiyonu bulunmayan hayvanlarda pp ilk ovulasyonun ortalama 16. günde, enfekte hayvanlarda ise ortalama 31. günde belirlendiğini bildirmişlerdir.

Normal şartlarda postpartum involüsyon sürecinde uterustaki patojenik mikroorganizma sayısı hızla azalarak bir süre sonra bu etkenlerin eliminasyonu gerçekleşir. Etkenlerin eliminasyonunun başarılı olmadığı olgularda şekillenen enfeksiyon kronik hal alır (Lewis, 1997).

## **1.2. Puerperal Dönem ve Uterus Enfeksiyonları**

Uterusun enfeksiyon ve yangıları çoğunlukla normal ve güç doğumlar sırasında, doğuma yardım girişimlerinin ardından, retensiyon sekundinarum, prolapsus uteri, metabolik hastalıklar gibi erken dönem postpartum sorunlara bağlı olarak

şekillenirler. Ayrıca genital organların muayenesi sırasında ya da sağaltım girişimlerine bağlı olarak da uterus enfeksiyonlarıyla karşılaşılabilir (Alaçam, 1997; Sheldon ve ark., 2006a).

Doğumdan sonraki ilk 14 gün (çoğunlukla ilk 4-10 gün) içerisinde şekillenen ve ateş ( $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ ), kırmızı-kahverengi ve kötü kokulu vaginal akıntı, durgunluk, nabız ve solunum sayısında artış, verim düşüklüğü gibi sistemik değişikliklerle karakterize uterus enfeksiyonları “akut endometritis” (akut puerperal endometritis) olarak tanımlanırken, pp 3. haftadan sonra, sistemik enfeksiyon belirtisi olmaksızın çeşitli yoğunlukta purulent karakterli vaginal akıntı ile karakterize uterus enfeksiyonları “kronik endometritis” (klinik endometritis,) olarak tanımlanmaktadır (Bisping ve Bostedt, 1999; Noakes, 2001; Földi ve ark., 2006; Sheldon ve ark., 2006a; LeBlanc, 2008).

Uterusun yangısal değişikliklerinin patolojik sınıflandırmasında; yangı endometriyumla sınırlıysa “endometritis”; uterus duvarının iç katmanını da içine alacak kadar yaygınysa “metritis” serosaya ulaşmışsa “perimetritis” ve asıcı ligamenti de içeriyorsa “parametritis” olarak isimlendirilmektedir (Bonnett ve ark., 1993; Bondurant, 1999). Endometritisin bu şekildeki ayrımı histolojik bulgulara dayanılarak yapılır ve bu yüzden rektal, vaginal bulgulara dayanarak bu ayrımın yapılması mümkün olmamaktadır (Kinsel, 1996). Normalden daha uzun süreli olarak varlığını sürdüren bir korpus luteum söz konusu ise uzun süreli progesteron salınımına bağlı olarak mevcut endometritisin şiddeti artarak pyometraya dönüşmesine neden olur. Doğum sonrası erken şekillenen ovulasyon ve aktif korpus luteum pyometra gelişimine predispozisyon yaratabilir (Kennedy ve Miller, 1993; Lewis, 1997; Bondurant, 1999; Sheldon ve Dobson, 2004).

Postpartum yangısal değişikliklerle sonuçlanan uterus enfeksiyonlarının büyük bir bölümü uterus lumeninin bakteriyel kontaminasyonu ile başlar (Sheldon ve ark., 2006b).



Doğum sonrası ilk iki haftalık süreçte ineklerde uterusun bakteriyel kontaminasyonu %90-100 oranında olmakla birlikte herhangi bir hastalık semptomu gözlenmemektedir (Leslie, 1983; Sheldon ve Dobson, 2004; Sheldon, 2007). Bu bakterilerin önemli bir bölümü post partum ilk üç haftalık süreçte uterustan elimine edilir. Uterustaki kontaminasyon oranının pp 30. güne kadar %78'e, 45. güne kadar %50'ye ve 60. güne kadar %9'a düştüğü bildirilmiştir (Leslie, 1983). Bakterilerin eliminasyonunda uterusun kontraksiyonlarının yanı sıra endometriyumun rejenerasyonu ve immun yanıt rol oynar. Ancak hayvanların yaklaşık %15'inde kontaminasyon, sistemik belirtilerle seyreden enfeksiyonla sonuçlanmaktadır (Sheldon, 2007). Uterus enfeksiyonları, mukozadaki patojenik mikroorganizmaların epitelyumda kolonizasyonu ve endometriyuma penetrasyonu ile salgıladıkları bakteriyel toksinlere bağlı olarak gelişir (Sheldon ve ark., 2006a).

Uterus enfeksiyonlarında en sık rastlanan organizma *Actinomyces pyogenes*'tir (Lewis, 1997; Bondurant, 1999). Gram negatif anaeroblardan *Fusobacterium necrophorum*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Bacteroides melaninogenicus* sıklıkla *A. pyogenes*'e eşlik ederler. Bunlar dışında koliform mikroorganizmalar, hemolitik streptokoklar, gram (-) ve gram (+) anaerobik bakteriler gibi çok çeşitli mikroorganizmalar identifiye edilmiştir. Çoğu hayvanda doğumdan sonraki ilk iki haftada uterus lumeninden toplanan örneklerden bu bakterilerin izolasyonu mümkündür. Doğumu izleyen beş hafta içerisinde ineklerin çoğu bakterileri elimine etse de bu hayvanların %10-17'lik bir bölümünde fiziksel muayene ile belirlenebilecek düzeyde uterus enfeksiyonu şekillendiği bildirilmiştir (Bosberry ve Dobson, 1989; LeBlanc ve ark., 2002b; Sheldon, 2007).

Uterusun spesifik olmayan enfeksiyonları reproduktif verimliliği düşürmektedir. "Spesifik olmayan enfeksiyon" tanımlaması enfeksiyona neden olan asıl etkenin bilinmemesi ve enfekte uterustan çoğunlukla farklı etkenlerin bir arada izole edilmeleri anlamında kullanılmaktadır (Griffin ve ark., 1974; Lewis, 1997; Dhaliwal ve ark., 2001).

Uterusta enfeksiyon gelişimi, bakterinin türü ve sayısı ile olduğu kadar ineğin immun yanıtıyla da ilgilidir. Doğum sonrası uterustaki patojen bakteri sayısı uterus savunma mekanizmasını baskılamamanın yanı sıra ciddi bir sistemik enfeksiyona neden olabilecek düzeyde olduğu halde, enfeksiyon ender olarak ortaya çıkar (Sheldon ve Dobson, 2004). Gerçekten sistemik enfeksiyona neden olmaksızın gelişen ve düşük reproduktif performansla seyreden uterus enfeksiyonlarına sık rastlanır (Bosberry ve Dobson, 1989). Bununla birlikte uterusta aktif bakteriyel enfeksiyona bağlı olmaksızın şekillenen yangı, embriyonun yaşamasını engeller (Gilbert ve ark., 1998)

Hormonların, özellikle de progesteronun immun sistemi baskılayarak uterusta bakteriyel enfeksiyona neden olduğu düşünülmektedir. Postpartum ilk korpus luteum gelişimi ve progesteron sentezi enfeksiyondan önce şekillenmektedir (Lewis, 1997; Lewis, 2003). Del Vecchio ve arkadaşlarının (1994) yaptıkları çalışmada intrauterin *A. pyogenes* ve *E. coli* infuzyonu sonucu oluşan enfeksiyonların progesteron konsantrasyonu artışıyla başlaması bu görüşü desteklemektedir. Bununla birlikte spontan uterus enfeksiyonlarının önemli bir bölümü pp ilk 3 hafta içerisinde, ilk ovulasyon gerçekleşmeden önce gözlenmektedir (Sheldon ve ark., 2006a). Ayrıca kronik uterus enfeksiyonları ve artan plazma lipopolisakkarit (LPS) konsantrasyonu LH salınım frekansını bozarak ovulasyon bozukluklarına neden olmaktadır (Karsch ve ark., 2002; Sheldon ve Dobson, 2004).

Hipotalamus ve ovaryum fonksiyonlarında uterus enfeksiyonu ile birlikte düzensizlikler görülür ve buna bağlı subfertilite görülen hayvanların oranının %44'ün üzerinde olduğu bildirilmiştir (Opsomer ve ark., 2000; Royal ve ark., 2000). Uterus enfeksiyonları sırasında salınan bakteriyel toksinler, lokal etkilerinin yanında sistemik dolaşıma geçerek hormonal mekanizmada bozukluklara yol açarlar. Bakteriyel endotoksinler ve sitokinler, hipotalamustan GnRH ve LH salınımını baskılar ve böylelikle ovaryumlardaki follikül gelişimi olumsuz etkilenir. Bu durumda ovaryum kisti ve anöstrus insidensinin arttığı bildirilmiştir (Herath ve ark., 2006; Sheldon, 2007). Sütçü işletmelerde yapılan pek çok epidemiyolojik çalışma, uterus enfeksiyonları ile ovaryum fonksiyon bozuklukları arasındaki bu yakın ilişkiyi desteklemektedir (Sheldon, 2007).

Uterus enfeksiyonlarına bağı olarak luteolizis mekanizmasında da bozukluk ortaya çıkar. Normalde endometriyumdan PGF2 $\alpha$  salınımı ile uyarılan luteolizis, uterustaki enfeksiyon sonucu uterus epitelyumu ve stroma hücrelerine olan etkisiyle PGE salınımını engelleyerek kısır bir döngüye yol açar ve östrusu geciktirir. Böylelikle uterus immun mekanizmasını yetersiz kılar (Sheldon, 2007).

Fonksiyonel korpus luteumun bulunduğu durumlarda PGF2 $\alpha$  uygulanarak östrusun uyarılmasıyla uterus enfeksiyonunun ortadan kaldırılabileceği ve uterus enfeksiyonunun eliminasyonunda uygulama sonrası gelişen östrusun kendisinin de kısmen etkili olduğu bildirilmiştir (Murray ve ark., 1990; Lewis, 1997; Heuwieser ve ark., 2000). Aktif bir korpus luteum bulunmayan hayvanlarda eksojen PGF2 $\alpha$  kullanımı immun fonksiyonları uyararak veya uterus motilitesini artırarak uterus enfeksiyonunun eliminasyonuna yardımcı olabilir (Nakao ve ark., 1997; Hirsbrunner ve ark., 2003). Bununla birlikte PGF2 $\alpha$ 'nın, aktif bir korpus luteumun varlığında, klinik endometrisin tedavisinde kullanımına ilişkin araştırma sonuçları birbiriyle çelişkilidir (Steffan ve ark., 1984; Sheldon ve Noakes, 1998; LeBlanc ve ark., 2002a).

### 1.2.1. Endometritis

Endometritis; uterusun endometriyum katının yangısını ifade eder ve uterusun kendisini etkileyen her türlü bakteriyel, viral, mekanik, termik, kimyasal ve toksik etkene karşı verdiği yangısal cevaptır. Bu cevap doğum, çiftleşme, suni tohumlama ve uterusu iritan maddelerin infüzyonunu takiben şekillenebilir (Youngquist ve Shore, 1997). Non-spesifik oportunist bakterilerin doğum sırasında kontaminasyonu sonucu şekillenmektedir ve uterusun endometriyum katının yangısı ve uzayan uterus involüsyonu ile karakterize bir problem olarak görülmektedir (Olson ve ark., 1984; Borsberry ve Dobson 1989; Noakes, 2001).

Histolojik olarak endometritis tanımı; uterusta akut ve kronik yangılar sonrasında endometriyal epitel katmandaki dejenerasyon, yangısal hücre

infiltrasyonu ve lenfosit birikimi, vasküler konjesyon ve stromal ödemi ifade eder. Yani yangısal yayılımın endometriyumla sınırlı kalarak, stratum spongiosum tabakasından daha derine ilerlemediği bir durumdur (Bonnett ve ark., 1991; Bondurant, 1999).

Endometritisin insidensine ilişkin çeşitli araştırmalarda, %7,5 ile %61,6 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (Gilbert ve ark., 1998; Sheldon ve Noakes, 1998; LeBlanc ve ark., 2002b). Bildirilen oranlar arasındaki bu büyük farklılık temel olarak; kullanılan tanı yöntemi, enfeksiyonun tespit edildiği postpartum dönem, enfeksiyonun sınıflandırılma biçimi ve araştırmanın gerçekleştirildiği sürünün idare şeklinden kaynaklanmaktadır (Lewis, 1997). Postpartum üçüncü haftadan sonra endometritis insidensinin ortalama %10-20 arasında değiştiği bildirilmiştir (Borsberry ve Dobson, 1989; Sheldon ve Noakes, 1998; LeBlanc ve ark., 2002b). Ayrıca beslenme biçiminin veya beslemede yapılan yanlışlıkların da endometritisin oluşumunda etkili olduğu bildirilmiştir (Roche, 2006). Buna karşın Gilbert ve ark. (1998) yaptıkları çalışmada postpartum 40-60. günler arasında subklinik endometritis insidensini %53 olarak tespit etmişlerdir.

Güç doğum sırası yardım girişimleri ve maternal dokudaki yaralanmalar ve güç doğuma bağlı yüksek retensiyon sekundinarum olasılığı endometritise predispozisyon yaratmaktadır. Akut puerperal metritise predispozisyon yaratan tüm bu faktörler aynı zamanda iyileşme sürecinde endometritise de neden olmaktadır (Paisley ve ark., 1986; Correa ve ark., 1993; Noakes, 2001).

Retensiyon sekundinarum, endometritise neden olan en önemli faktörlerden biridir. Retensiyon sekundinarum ile endometritis arasında önemli derecede istatistiksel bağlantı bulunduğu ortaya konulmuştur (Kaneene ve Miller, 1995). Retensiyon sekundinarum oluşan hayvanlarda endometritis insidensinin normal hayvanlara oranla 25 kez daha yüksek olduğu saptanmıştır (Sandals ve ark., 1979).

Çevresel şartlar ve uygun olmayan barınma koşulları, endometritis oluşum riskini artırabilmektedir. Kış ve bahar aylarında gerçekleşen doğumlarda çevresel

şartların daha yoğun kontaminasyona neden olabileceği bildirilmektedir. Ancak birbirinin tam tersi hijyenik koşullara sahip iki farklı işletmede yapılan bir çalışmada uterustan alınan swab örnekleri aerobik ve anaerobik olarak değerlendirilmiş ve bakteriyel flora yönünden iki işletme arasında kalitatif ve kantitatif farklılık belirlenememiştir (Noakes ve ark., 1991).

Segerson ve ark. (1986) progesteron değerlerinin yüksek olduğu luteal dönemde uterus lumenindeki immunsupresif proteinlerin lenfosit proliferasyonunu inhibe ettiklerini saptamışlardır. Progesteron glukokortikoid reseptörlere bağlı olmasından dolayı (Oettel, 2001), polimorfonükleer hücreler (PMN)'in uterus lumenindeki hareketlerini daha önce sanıldığı gibi kısıtlamaz aksine immun sistemi harekete geçiren proteinleri sınırlar (Lander Chacin ve ark., 1990). Buna karşılık östrojen etkisi altında polimorfonükleer nötrofillerin kanda artışı ve reaktif oksijen oluşumu saptanmıştır (Hoedemaker ve ark., 1992). Bu doğrudan etkinin yanısıra östrojenler adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve böylelikle immun modülatörü olan kortizolde de artışlara neden olurlar (Roth ve ark., 1983).

#### 1.2.1.1. Endometritisin Sınıflandırılması

Genel olarak endometritis akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Akut endometritis, değişik faktörlere verilen yanıtın bir sonucu olarak uterusun savunma mekanizmasının devreye girmesiyle hiperemi ve devamında spesifik ve spesifik olmayan immun yanıt, kapillar geçirgenlikte önemli oranda artış ve fagositoziste artma olarak gelişir (Berchtold, 1982). Postpartum 3. haftadan itibaren şekillenen uterus enfeksiyonları ise kronik endometritis olarak değerlendirilir.

Ayrıca klinik semptomların gözlenebilmesiyle ilgili olarak endometritis klinik ve subklinik olarak sınıflandırılmaktadır (Sheldon ve ark., 2006a). Klinik endometritis tanımı gözlem, rektal palpasyon ve vaginoskopik yöntemle uterusta yangının saptanabildiği durumu ifade eder (Knutti ve ark., 2000).

### 1.2.1.1.1. Subklinik Endometritis

Subklinik endometritisler kronik endometritis içerisinde kabul edilir. Klinik belirtilerin olmadığı düşük düzeyde veya sadece uterusun belirli bir bölgesiyle sınırlı kalan yangılar olarak tanımlanmaktadır. Bazı hayvanlarda az miktarda uterus akıntısı gözlenebilirken, çoğu hayvanda dışardan gözlenememektedir (Archbald ve ark.,1998).

Bu tip endometriyum yangıları sadece sitolojik inceleme ile belirlenebilirler, buna karşılık vaginoskopi ve diğer muayene yöntemleriyle belirlenemezler (Gilbert ve ark., 1998; Sheldon ve ark., 2006a).

Subklinik endometritiste geçerli tanı yöntemleri arasında uterustan yıkama, biyopsi veya özel sitoloji fırçaları ile alınan örneklerde nötrofil oranının saptanması bulunmaktadır (Gilbert, 2004; Kasimanickam ve ark., 2004; Kasimanickam ve ark., 2005; Sheldon, 2007). Söz konusu oran, örnekleme günlerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yapılan araştırmalarda bu oran pp 20-33. günlerde alınan sitolojik örneklerde >%18, 34-47. günlerde ise >%10 olarak bildirilirken (Kasimanickam ve ark., 2004; Sheldon ve ark., 2006a), örneklemenin 40-60. günlerde yapıldığı bir başka araştırmada nötrofil oranı yaklaşık olarak >%5 bulunmuştur. Aynı araştırmada postpartum 40-60. günlerde subklinik endometritis insidensi %53 olarak bildirilmiştir (Gilbert ve ark., 2005).

Subklinik endometritisin tanısında yararlanılan bir diğer yöntem biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesidir. Repeat breeder olduğu belirlenen ineklerde yapılan histopatolojik değerlendirmede, endometriyal asinkroni olarak adlandırılan ve fizyolojik olmayan bulguların %87,5 oranında ortaya konulabildiği (Ergün, 2000) bildirilmiştir.

Subklinik endometritisin tanısında postpartum 21-27. günler arasında yapılan ultrasonografik muayenelerde uterus lumen genişliği ve ekojenik içerik varlığı ile

gebelik oranı arasında önemli bir negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir (Lenz ve ark., 2007). Rektal ve vaginoskopik bulgular sonucu ortaya konulamayan ama ultrasonografik yöntemle uterusu sıvı saptanabilen veya polimorf çekirdekli granüositlerin sitolojik preparatta %10-18 oranında saptandığı uterus yangıları da subklinik endometritis olarak tanımlanmıştır (Kasimanickam, 2004).

#### **1.2.1.1.2. Klinik Endometritis**

Klinik endometritis; pp 21 gün veya daha fazla süre geçmiş olgularda sistemik belirtiler gözlenmeden purulent veya mukopurulent akıntının belirlenmesi olarak tanımlanır (Sheldon ve ark., 2006a). Değişik araştırmacılar (LeBlanc ve ark., 2002a; Sheldon ve ark., 2006a) pp 20-21. günden itibaren purulent vaginal akıntının var olduğu veya serviks çapının 7,5 cm den büyük olduğu ve ayrıca pp 26. günden sonra mukopurulent akıntının gözleendiği durumları önemli klinik endometritis kriterleri olarak kabul etmişlerdir. Postpartum 21. günden önceki dönemde normal loşiyal akıntının devam etmesi ve spontan bakteriyel eliminasyonun desteklenmesinden dolayı bu sürecin klinik endometritis tanısı için yanıltıcı olacağı bildirilmiştir. Bununla birlikte sadece uzayan involüsyon sürecini endometritisin tanısında kullanmak da yanıltıcı olabilir. Çünkü genişlemiş uterus bulgusu bakteriyel enfeksiyon dışında uterusun fiziksel yaralanmaları, yaş, ırk, veya beslenme gibi faktörlere bağlı olarak gelişebilir (Fonseca ve ark., 1983).

#### **1.2.1.1.3. Akut Endometritis**

Endometriyum, kendisini etkileyen her bakteriyel, viral, mekanik, termik, kimyasal ve toksik etkiye savunma mekanizmasıyla değişik derecelerde yanıt verir. Akut endometritis, bu değişik faktörlere verilen yanıtın ilk sonucudur. Verilen yanıt uterusun savunma mekanizmasının devreye girmesiyle hiperemi ve devamında spesifik ve spesifik olmayan immun yanıt, kapillar geçirgenlikte önemli oranda artış ve fagositozis olarak gelişir (Berchtold, 1982).

Temel olarak, uterusun her enfeksiyonu akut endometritisle başlar, dolayısı ile kronik endometritise neden olan tüm faktörler akut endometritisinde nedenidir (Berchtold, 1982).

Akut endometritisin hafif formunda loşiyadaki renk (kahverengimsi) ve viskozite değişiklikleri (düşük viskozite) dikkat çeker, loşiyal akıntı kokulu değildir. (Leslie, 1983; Steffan ve ark., 1984).

Endometritisin akut dönemi pp 15-20. günlere kadar uzayabilmektedir. Kronik döneme geçildikten sonra purulent karakterli akıntı aylarca sürebilir. Bu durumda hayvanın erken östrus göstermesi pyometra gelişimi yönünden ciddi bir risktir (Olson ve ark., 1984).

Akut endometritisin semptomları ve semptomların gelişimi metritise benzemesi ve klinik yönden ayırım yapılabilmesi mümkün olmadığı için (Kinsel, 1996) bu terimler çoğu zaman ortak ve birbirinin yerine kullanılmaktadır. Ancak metritis daha çok fizyolojik görünümünden uzaklaşmış kokulu, kırmızı veya kırmızı-kahverengi sulu bir akıntı ile karakterizedir ve sıklıkla uterus atonisine neden olmaktadır (Smith ve ark., 1998).

Endometriyumun akut yangıları endometritise neden olan faktörün niteliği ve yoğunluğuna bağlı olarak serviksten gözlenebilen veya gözlenemeyen serö-müköz bir akıntıya neden olurlar. İntrauterin infüzyonların ardından akıntı uygulama sonrası 12-24. saatlerde başlayabilirken, tohumlama/çiftleşmeler sonrasında enfeksiyon etkenlerinin çoğalması için belirli bir süre gerektiğinden vaginal akıntının başlaması tohumlama/çiftleşmeden 3-5 gün sonra gerçekleşebilmektedir (Berchtold, 1982).

Post-partum yaklaşık 14. günde akut döneme özgü seröz ince akıntı purulent karaktere döner. Yani akut dönemden kronik döneme geçiş olur. Kronik endometritislerde genel durum bozukluğu görülmez (Bisping ve Bostedt, 1999).



#### 1.2.1.1.4. Kronik Endometritis

Akut endometritislerin önemli bir bölümü pp 14. güne kadar kronik endometritise dönüşür (De Kruif, 1999; Drillich ve ark., 2001). Endometritisin bu formunda hayvanların genel durumlarında bozukluk gözlenmez. Yalnızca endometritisin derecesine göre gri-sarıdan purulente kadar değişen karakterde akıntı gözlenebilir (Berchtold, 1982; De Kruif, 1999).

Kronik endometritis, uterus endometriyumunun pp 21. gün ve sonrasında şekillenen ve mukopurulent akıntı ile karakterize yangısı olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda yangı yerseldir ve endometriyumda yıkımlanmalara neden olmaktadır (Sheldon ve Noakes, 1998).

Kronik endometritis insidensinin, postpartum muayenenin yapıldığı gün ve kullanılan muayene yöntemine bağlı olarak değişiklik gösterdiği bildirilmektedir (LeBlanc ve ark., 2002b).

Doğum sırasındaki yetersiz hijyenik şartlar, güç doğum, kuru dönemdeki ineklerde uygun olmayan besleme biçimi ve enfeksiyöz hastalıklar gibi yönetim ve çevresel faktörlerle bağlantılı olarak kronik endometritis insidensinin %37,5'e kadar artabildiği bildirilmiştir (Tenhagen ve Heuwieser, 1999; Drillich ve ark., 2005).

Gerçekte kronik endometritislerin insidensi; uterus enfeksiyonlarının sınıflandırması, yapılan kontrolün zamanı, laktasyon dönemi veya sürü idaresi gibi faktörlerle ilgili olarak elde edilen bir bulgudur (Gilbert, 1992; Lewis, 1997). Yapılan araştırmaların bir bölümünde biyopsi yöntemi kullanılarak postpartum ilk 7 hafta içerisinde %67 oranında (Griffin ve ark., 1974) endometritis insidensi belirlenmiştir. Diğer araştırmacılar ise rektal-vaginal kontroller ve uterus lavajı yöntemiyle elde edilen sonuçlara göre kronik endometritis insidensinin pp 22-60. günler arasında %16-44 oranında olduğunu bildirmişlerdir (Martinez ve Thibier, 1984; Heuwieser ve ark., 2000; Hammon ve ark., 2001; LeBlanc ve ark.,

2002b). Laktasyon boyunca ise bu oran %61,6 oranında tespit edilmiştir (Gilbert ve ark., 1998).

Kronik endometritisin derecelendirmesi farklı şekillerde yapılmaktadır. Bazı araştırmacılar endometritisi hafif, orta ve şiddetli endometritis olarak sınıflandırmalarıyla (Murray ve ark., 1990; Knutti ve ark., 2000; Mateus ve ark., 2002) özellikle güncel araştırmalarda kabul gören sınıflandırma uterustaki değişikliklere ve akıntı karakterine göre I., II. ve III. derece endometritis olarak derecelendirilmesidir (Lotthammer, 1984; Aslan ve ark., 1995; Tenhagen ve Heuwieser, 1999; Drillich ve ark., 2005). Bu derecelendirmeye göre endometritis bulguları şu şekilde özetlenmektedir;

I. derece endometritis (E1; Kataral Endometritis, Endometritis Kataralis): orifisium uteri eksterna'dan gelen özellikle östrus sırasında dumanlı görünümde, bazen küçük partiküller içeren muköz karakterli akıntı gözlenir. İnteröstrusta bu akıntı sadece vaginoskopiyle belirlenebilir. Rektal palpasyonda uterus çeperinde kalınlaşma tespit edilemez. Sikluslar düzenlidir. Ultrasonografik muayenede uterus lümeninde nadiren belirlenebilen çok az miktarda sıvı birikimi ve zor seçilebilen hiperekojen alanlar görülür.

II. derece endometritis (E2; Kataral-İrinli Endometritis, Mukopurulent Endometritis, Endometritis Mukopurulenta): Dışarıdan gözlenebilen muko-purulent karakterli akıntı ve genellikle uterusu palpe edilebilir içerik mevcuttur. Akıntıda irin parçacıkları (partiküller) dikkat çeker. Rektal palpasyonda çoğunlukla uterus çeperinde kalınlaşma tespit edilir. Ultrasonografik muayenede uterus lümeninde kartanisi gibi parıldama veren bir miktar sıvı birikimi, uterus duvarında kalınlaşma ve hiperekojen alanlar görülür.

III. derece endometritis (E3; Purulent Endometritis, Endometritis Prulenta): Uterusta palpe edilebilir içerik varlığına bakılmaksızın purulent karakterli sürekli bir akıntı söz konusudur. Akıntı içeriği sadece irinlidir, miktarı ve yoğunluğu gün içerisinde değişiklik gösterebilir. Düzensiz sikluslar veya anöstrus gözlenebilir ve

uterus çeperi kalınlaşmış olarak palpe edilir. Uterusta belirgin bir asimetri vardır. Ultrasonografik muayenede uterus genişlemiş ve lümeninde bol miktarda sıvı birikimi vardır.

### 1.2.1.2. Endometritisin Tanısı

Uterus enfeksiyonunun varlığının ve derecesinin zamanında belirlenmesi ve yine zamanında uygun bir yöntemle tedavisinin sağlanması, enfeksiyonun takip eden dönemde fertiliteye verebileceği zararın en aza indirilmesi bakımından büyük önem taşır. Kronik uterus enfeksiyonlarının belirlenmesinde standart bir tanı yönteminin bulunmayışı, bu enfeksiyonların sınıflandırılmasında da güçlükler yol açmaktadır (Sheldon ve ark., 2006a).

Genel olarak uterus enfeksiyonlarının tanısında rektal palpasyon, vaginoskopi, ultrasonografi gibi klinik tanı yöntemlerinin yanında bakteriyolojik, sitolojik, endometriyal biyopsi, hematolojik muayeneler ve PGF2 $\alpha$  metabolitlerinin tespiti gibi yöntemlerden yararlanılmaktadır (Youngquist ve Shore, 1997; Kasimanickam ve ark., 2004). Olgunun tanımlanması ve tedavi seçeneğinin belirlenmesinde pp dönemdeki örneklemenin zamanı önem taşır (Kasimanickam ve ark., 2004).

Sütçü ineklerde kronik endometritiste en önemli klinik semptom olarak serviks çapındaki artışla birlikte genişlemiş uterus ve irinli vaginal akıntı bulgusundan söz edilmekle birlikte kronik endometritisin standart bir tanımlanması yapılmamıştır (Gilbert, 1992; LeBlanc ve ark., 2002b; Drillich ve ark., 2005).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, modern tanı yöntemleri olarak tanımlanan uterusun sitolojik muayenesi ve ultrasonografinin kronik ve subklinik endometritisin tanısında daha duyarlı olduğunu ortaya koymuştur (Kasimanickam ve ark., 2004).

### 1.2.1.2.1. İnspeksiyon, Rektal Palpasyon ve Vaginoskopik Muayene

Endometritisin tanısında, yapılan sistematik gözlemin rektal palpasyona göre daha az duyarlı olduğu ortaya konulmuştur. Rektal palpasyonla yapılan muayenelerde inspeksiyona göre iki kat daha fazla endometritis olgusu belirlenebilmiştir ([Drillich ve ark., 2002](#)). Akıntının gözlenebilmesi, miktarıyla olduğu kadar ineğin seksüel dönemi ile de yakından ilişkilidir. Östrus döneminde artan myometrial kontraksiyonların da etkisi ile uterustaki içerik açık olan serviksten dışarıya akarak endometritisin inspeksiyonla tanı oranını artırır ([Gilbert, 1997](#)).

Yüz bir adet endometritisli inekte yapılan bir araştırmada ineklerin yalnızca %43'ünde kuyruk, vulva ve perineumda akıntının varlığı saptanabilmiştir. Bu yüzden sözkonusu çalışmada endometritisin tanısında dışarıdan gözlenen uterus akıntısının tanı için tek başına çok önemli bir kriter olmadığı savunulmaktadır ([Dohmen ve ark., 1995](#)). Benzer şekilde [LeBlanc ve ark. \(2002b\)](#), pp 27-33. günler arasında endometritis vakalarının ancak %24'ünün inspeksiyon ile belirlenebildiğini ortaya koymuşlardır.

Kronik endometritislerin tanısında muayene yöntemi olarak pratikte en çok rektal palpasyon kullanılır. Bu yöntemle uterustaki asimetri, genişleme ve içerik varlığı ile uterus duvarındaki indurasyonların saptanması mümkündür ([Callahan ve Horstmann, 1993](#); [Ferry, 1993](#); [Gilbert ve ark., 2005](#)). Bununla birlikte rektal palpasyonun duyarlılığının sınırlı olması bu metodun bazı durumlarda endometritisin tanısında yetersiz kalmasına neden olmaktadır ([Bretzlaff, 1987](#); [Gilbert, 1992](#); [Ferry, 1993](#); [LeBlanc ve ark., 2002b](#)). Bunun nedeni uterusun form, büyüklük ve içerik bulgularının kontrolü yapan kişi, ineğin yaşı, doğum sayısı gibi faktörlere göre farklılık göstermesidir ([Oltenacu ve ark., 1983](#); [Paisley ve ark., 1986](#)). Yapılan bir araştırmada endometritis tanısı konulan ineklerin %50'sinde uterusun el altında toplanabildiği belirlenmiştir ([Aslan ve ark., 1995](#)).

Rektal muayenede serviks çapının belirlenmesi endometritisin tanısında kullanılan bir başka kriterdir ([Oltenacu ve ark., 1983](#); [LeBlanc ve ark., 2002b](#)).

[Oltenucu ve ark. \(1983\)](#), serviks çapı ölçümünün pp üçüncü haftadan itibaren tanı kriteri olarak kullanılabilceğini ve Holstein ırkı ineklerde ilk doğumdan sonra maksimum serviks çapının 55 mm, iki ve daha fazla doğumdan sonra ise maksimum 60 mm olması gerektiğini bildirmişlerdir. Buna karşılık bir başka araştırmada endometritisin tanısı sırasında serviks çapı için <5,0, 5,0-7,5 ve >7,5 cm ölçüm aralıkları kriter alınmış ve özellikle pp 27-33. günlerde serviks çapı >7,5 cm olarak belirlenen ineklerde gebelik oranının daha düşük olduğu belirlenmiştir ([LeBlanc ve ark., 2002b](#)).

[Miller ve ark. \(1980\)](#), rektal palpasyonla yapılan muayenelerde alınan uterus ölçümlerinin değerlendirmelerini yapmışlar ve buna göre normal uterus boyutunu 30 mm ve daha düşük çaplı ve iki kornu arasındaki farkı da 5 mm'nin altında tanımlamışlardır. Aynı araştırmacılar hafif dereceli endometritis söz konusu olduğunda uterus kornularının 30-40 mm çaplı ve iki kornu arası farkın 5-10 mm, şiddetli endometritis varlığında ise kornu çaplarının 40 mm'den büyük ve aradaki farkın 5 mm'nin üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmada şiddetli endometritiste uterus tonusunun anormal olduğu ve içerisinde palpe edilebilir düzeyde sıvı birikimi şekillendiği bildirilmektedir.

Rektal palpasyona kıyasla vaginoskopik muayene sırasında anormal uterus akıntısının belirlenmesi, endometritisin tanısında çok daha duyarlı ve spesifik bir yöntem olarak kullanılmaktadır ([Miller ve ark., 1980](#); [Gilbert, 1992](#); [LeBlanc ve ark., 2002b](#); [Kasimanickam ve ark., 2004](#)).

Vaginoskopik muayene, serviks girişi veya vagina tabanında purulent karakterli akıntının gözlenmesi ile subakut ve kronik endometritisin tanısında ve tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde etkili bir yardımcı muayene yöntemi olarak değerlendirilmektedir ([Youngquist ve Shore, 1997](#)).

Vaginal muayeneden elde edilen veriler kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirildiğinde, akıntı saptanan hayvanlardan elde edilen fertilitite oranlarının akıntı gözlenmeyenlere oranla daha düşük olduğu belirlenmiştir ([LeBlanc ve ark.,](#)

2002b). Subakut ve kronik endometritislerin tanısında vaginoskopinin inspeksiyon ve rektal palpasyona oranla daha başarılı olduğu elde edilen sonuçlarla ortaya konulmuştur (Dohmen ve ark., 1995). Endometritisin tanısında rektal palpasyonla birlikte kullanıldığında vaginoskopi sağaltım başarısını artırmaktadır (Miller ve ark., 1980; LeBlanc ve ark., 2002b), bununla birlikte kontaminasyon riskinin yanı sıra zaman ve ekipman gerektirmesi pratikte kullanımını sınırlamaktadır (Bretzlaff, 1987; Drillich ve ark., 2005; McDougall ve ark., 2007).

#### 1.2.1.2.2. Ultrasonografik Muayene

Real-time ultrasonografi postpartum uterus enfeksiyonlarının belirlenmesinde daha objektif bir yöntem olarak kullanılabilir. Bu yöntemle uterus kornularının ve serviksin ölçümü, lumende sıvı birikiminin varlığı ve miktarının belirlenmesi, uterus duvarındaki yangısal değişikliklerin tespiti yapılarak endometritisin varlığı ve şiddeti hakkında fikir yürütülebilir (Youngquist ve Shore, 1997; Aslan ve ark., 2002; Kasimanickam ve ark., 2004). Ancak endometritisin tanısında önemli bir yöntem olmakla birlikte uterus lumeninde yangıya bağlı sıvı birikiminin olmadığı durumlarda patolojik değişimlerin ultrasonografik olarak belirlenmesinin güç olduğu bildirilmiştir (Kähn, 2004).

Özellikle sistemli bir şekilde gerçekleştirilen ultrasonografik muayenelerle involüsyon sürecinde uterusun patolojik değişikliklerinin belirlenmesi mümkündür (Aslan ve ark., 2002).

Aslan ve arkadaşları (2002) tarafından yapılan bir çalışmada uterus kornularının çapı, uterus duvarının ekojenite ve tekstür yapısı incelenerek sağlıklı ve endometritisli hayvanlar arasındaki farklılık ortaya konulmuştur. Elde edilen sonuçlar 0 ile 3 arasında belirlenmiş olan kategorilere göre değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeye göre 0 ile 1 kategori aralığındaki hayvanlar ultrasonografik resimdeki homojen dağılım, hipoejojen alanlarda eşit dağılım ve uterus duvarında kalınlaşma olmaması göz önünde bulundurularak sağlıklı olarak değerlendirilirken, 2

ile 3 aralığındakiler anekojenik-ekojenik alanlardaki dağılım ve uterus duvarındaki kalınlaşma göz önünde bulundurularak endometritisin değişik derecelerini gruplandırılmışlardır. Özellikle kategori 3 olarak değerlendirilen uteruslarda lumenin tam olarak seçilemediği, ekojenik alanların heterojen bir dağılım gösterdiği ve uterus katmanlarının sınırlarının belirlenemediği hayvanlarda endometritis oranının çok yüksek olduğu belirlenmiştir.

Gebelik olmadığı belirlenen ineklerde, uterus lumenindeki sıvı birikiminin nedenlerinden biri kronik endometritistir. Endometritise bağlı şekillenen sıvı birikimi östrus ve gebelik sırasında görülen sıvı birikiminden ayırt edilebilir (Fissore ve ark., 1986). Yangından kaynaklanan sıvı birikiminde ekojenik partiküller gözlenir ve östrus ya da gebelikteki temiz anekoik karakterli sıvıdan kolaylıkla ayırt edilebilir. Bu partiküllerin yoğunluğuna bağlı olarak şiddetli olgularda biriken sıvının ekojenitesi yüksektir ve beyaza yakın görünümündedir. İrinli bir akıntı varsa ultrasonografik görüntüde kar tanesi şeklinde hiperekojenik karakterli yansımalar belirlenebilir (Fissore ve ark., 1986; Youngquist ve Shore, 1997). Sıvının miktarı değişiklik gösterebilir. Pek çok vakada sıvı birikimi uterusun yalnız bir bölümünde tespit edilebilir. Ancak şiddetli endometritis vakalarında her iki kornuda da boylu boyunca birkaç santimetre kalınlığında sıvı birikimlerine rastlanabileceği bildirilmektedir. Endometritisin hafif formunda uterus lumeninin ultrasonografik görüntüde seçilemediği belirtilmiştir (Kähn, 2004).

Genel olarak ultrasonografik muayenelerde değişik derecelerdeki endometritislerde sıklıkla lumenin tam anlamıyla seçilemediği gözlenir. Bu olgularda lumen sadece kısa kesintiler tarzında gözlenir. II ve III. derecedeki endometritislerde uterustaki sıvı birikimi değişik yoğunlukta olabilir. Endometritisin derecesine bağlı olarak ultrasonografik muayenede uterus duvarında kalınlaşma ve uterusta dilatasyon gözlenmektedir (Fissore ve ark., 1986; Youngquist ve Shore, 1997; Aslan ve ark., 2002).

Endometritiste tedavi amacıyla intra-uterin iyot solüsyonu uygulamalarından sonra endometriyumun luminal yüzeyinin belirgin şekilde hiperekojenite gösterdiği

bildirilmiştir. Söz konusu hiperekojenite, enfüzyondan hemen sonra tespit edilebilir ve uzun süre devam eder. Aynı durum postmortem olarak yapılan deneysel uygulamalarda da tespit edilmiştir. Bu hiperekojenitenin enfüze edilen solüsyon geri alındıktan sonra da devam etmesi, iyot solüsyonundan değil endometriyumun kendisinden kaynaklandığını düşündürmektedir (Kähn, 2004).

Son yıllarda görüntüleme teknolojilerindeki gelişime bağlı olarak diagnostik ultrasonografi alanında da gelişmeler yaşanmıştır. En belirgin gelişme ise ovaryum fonksiyonlarının canlı hayvanlarda tanımlanmasıdır. Bu tanımlamayı kolaylaştırmak amacıyla bilgisayar destekli görüntü analizleri ve bu görüntülerin matematiksel olarak ilişkilendirilmesi yapılmaktadır.

B-mod ultrasonografik resimlerin çok karmaşık olan informatik yapısı, yani bilgi iletimi incelenen dokuya bağlı olarak birçok düzensiz bir araya gelmiş açık koyu noktalardan, izlerden meydana gelmektedir. Bu nokta veya izlerin karakteristiği ve düzeni (tekstür) incelenen organ, ses dalgalarını alan ortam, alet ve bu aletin ayarı ile bağlantılıdır (Dolerme ve Zuna,1995). Ekstruktur analizlerinde izler birçok komşu pikseli içerir ve resme bakan tarafından bir benek olarak algılanır. Organın B mod resminin çok zor veya bakılarak çözülemeyecek anatomik detayları ve lokal (yersel) özellikleri “ultrasonografik tekstür” olarak tanımlanmaktadır. Tekstür analizi resimde analizi yapılan bölgelerde tüm piksellerin dağılımını inceler, böylelikle bu beneklerin yapı ve dağılımları da tanımlanır (Dolerme ve Zuna,1995). Piksel, ekranın çözünürlük yeteneğine bağlı olarak belirlenen en küçük ekran elementidir. B mod resmin herhangi bir bölümünde olabilen tekstür, resmin noktalarının açık renkliliği, kontrastı ve homojenitesiyle kendini gösterir. Tekstür üzerine edinilecek bilgi görsel, öznel olarak değerlendirilemeyeceğinden, kantitatif, bilgisayar destekli B mod ultrasonografik resimlerin değerlendirilebileceği tanı yöntemleri geliştirilmiştir (Dolerme ve Zuna, 1995).

B-mod ultrasonografik resmin homojenite, gri değerleri, gradient değerleri gibi parametreleri bilgisayar programında değerlendirilerek endometritisin tanısının belirli oranda yapılabileceği bildirilmiştir (Schmauder, 2003).



### 1.2.1.2.2.1. Bilgisayar Destekli Görüntü Analizinde Kullanılan Ekostruktur Parametreleri

#### 1.2.1.2.2.1.1. Ortalama Gradient

Ortalama gradient değerleri incelenen tekstürde yapısal özelliklere ve özellikle resim tekstürünün mikro yapısal özelliklerine ilişkin bilgi verir. Buna göre gradientler küçük bir alandaki gri değerlerin farklılıklarını ortaya koyarlar ve incelenen bölümde piksellerin düzenini açıklarlar (Räth ve ark., 1985; ve ark., 1991; Delorme ve Zuna, 1995; Gertsch, 1997; Huber ve ark., 2000). Bu parametre ile komşu pikseller arasındaki gri değerler arasındaki farklılıklar hesaplanmaktadır (Delorme ve Zuna, 1995).

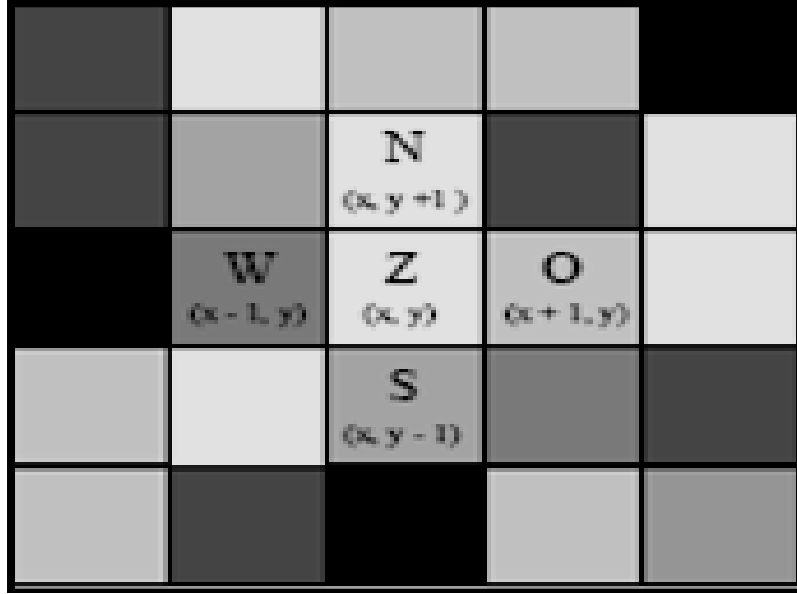
Gradient istatistik için başlangıçta merkezi bir resim noktası (Z) hesaplanır. Bu noktadan yola çıkarak komşu pikseller bulunur ve bunlar arasındaki gri değer farklılığı hesaplanır (Şekil 1).

#### ***Z noktasındaki gradient değerinin hesaplanması:***

$$Gr_{Z(x,y)} = \sqrt{(N - S)^2 + (W - O)^2} = \sqrt{(i_{x,y+1} - i_{x,y-1})^2 + (i_{x-1,y} - i_{x+1,y})^2}$$

$i_{xy}$ , Z(x,y) bölgesindeki piksel kontrastını ortaya koymaktadır.

İki yüz elli altı değişik gri değerde (0–255) en yüksek değer  $\sqrt{2} \times 255 = 360,62$  olarak elde edilir. Ortalama gradient değeri sıfır olduğunda, resim tam anlamıyla homojendir. Bu hesaplama Z merkez olarak tüm resim noktalarında yineleceğinden (Şekil 1), “ortalama gradient değeri” elde edilir (Delorme ve Zuna, 1995, Szczypinski ve ark., 2001).



Şekil 1: Gradient'in hesaplanmasının grafik tarzında gösterilmesi (Delorme ve Zuna, 1995).

#### **Ortalama gradient değerinin hesaplanması:**

$$\text{GrMean} = \frac{1}{N} * \sum_{(x,y) \in \text{ROI}} G(x, y)$$

GrMean: Ortalama gradient değeri

$N$  : Bir ROI alanındaki piksellerin sayısı (bir gradient için hesaplanan)

$G(x, y)$ : Bölümdeki gradient  $(x, y)$

$x, y$  = Sıra ve bölüm indeksi

#### **1.2.1.2.2.1.2. Homojenite**

Homojenite ultrasonografik resimde belirlenen ROI'lar da bir örnekliliğin ne düzeyde olduğunu ortaya koyar (Garra ve ark., 1993; Lefebvre ve ark., 2000). Homojenitenin değeri 0 ve 1 arasındadır ve değişik gri değer kombinasyonlarının sayısı ve sıklığına bağlıdır. Bir resimde az miktarda gri değer kombinasyonu var ve bunlar ortalama olarak eşit şekilde dağılım gösteriyorsa homojenitenin değeri yüksektir. Homojenitenin değeri 1 olduğu durumlarda, resim tam anlamıyla homojendir. Buna karşılık bir ultrasonografik resimde birçok gri değer

kombinasyonu var ve bunlar düzensiz bir şekilde dağılmışlarsa o zaman homojenitenin değeri çok küçüktür (Räth ve ark., 1985).

***Homojenitenin hesaplanması:***

$$\text{HoM} = \sum_{(i,j)} p(i, j)^2$$

HoM= Homojenite

$i, j$  = Sıra ve bölüm indeksi

$p(i, j)$  = Matriste bölümdeki değer ( $i, j$ )

**1.2.1.2.2.1.3. Kontrast**

Kontrast daha önce belirlenmiş ROI'de değişik gri değer derecelerinin yoğunluk değişimlerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (Lefebvre ve ark., 2000). Bu parametre bir ultrasonografik resmin makro yapısına ilişkin en fazla bilgiyi içermektedir.

***Kontrastın hesaplanması:***

$$\text{KoN} = \sum_{(i,j) \in \text{ROI}} (i, j)^2 * p(i, j)$$

KoN= Kontrast

$i, j$  = Sıra ve bölüm indeksi

$p(i, j)$  = Matriste bölümdeki değer ( $i, j$ )

**1.2.1.2.2.1.4. Ortalama Gri Değer**

ROI alanındaki tüm piksellerin gri değerlerinin aritmetik ortalamasıdır. Gri değer bir resmi oluşturan piksellerin açıklık veya koyuluğunu ifade eder ve değeri 0= siyah ile 255=beyaz arasında değişmektedir. İnceleme yapılan Region of Interest (**ROI**)

alanına ilişkin genel bir bilgi verir ve yalnızca ultrasonografik B mod resmin tüm kontrastına ilişkin bilgi ulaştırır (Räth ve ark., 1985; Bader ve ark., 1994; Delorme ve Zuna, 1995).

**Ortalama gri değer in hesaplanması:**

$$\mu_g = \frac{1}{N} * \sum_{(x,y)} g_{xy}$$

$\mu_g$ : Ortalama gri değer (0–256 arasında değişir)

$N$  : Bir ROI alanının büyüklüğü (piksel olarak)

$g_{xy}$  : Bölümdeki gradient (x,y)

x,y = Sıra ve sütun indeksi

#### **1.2.1.2.2.2. Bilgisayar Destekli Ekostruktur Analizlerinin Doğum ve Jinekolojide Uygulanması**

Tıp hekimliğinde bilgisayar destekli ekostruktur analizleri B-mod ultrasonografik öznel yorumlarının yanında bu resimlere daha anlamlı açıklamalar getirmek amacıyla başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (Lieback ve ark.; 1989, Lieback ve ark., 1991; Garra ve ark., 1993; Bader ve ark.; 1994; Bleck ve ark., 1994; Stempfle ve ark., 1994; Lieback ve ark.,1996; Hirning ve ark., 1998).

Garra ve ark. (1993) ve Bader ve ark. (2000) tekstür analizlerini ve birinci, ikinci derecedeki parametreleri kullanarak, meme tümörü ve diğer doku tipleri arasındaki (yağ dokusu nekrozu, proliferatif mastopatik değişiklikler, kistler) farklılığı ortaya koyabilmişlerdir. Doku farklılaşmasındaki yüksek duyarlılığa bağlı olarak iyi huylu ve kötü huylu tümör ayrımı yapılabilmüş ve anılan parametrelerin belirgin ölçüde farklılık göstermelerine bağlı olarak, göğüs karsinomlarında yapılması gereken biyopsi sayısında da bir azalma meydana gelmiştir (Garra ve ark., 1993).

Gebelik tanısında gri tonların analizi sonucunda, yaşa ve sigaraya bağlı plasentada oluşan değişiklikler belirlenebilmiş ve böylece erken sağıltım olanakları da ortaya konulabilmiştir. Ayrıca bu bulguya dayanarak yüksek kan basıncının da önceden saptanmasına olanak sağlamıştır. Bu bulgu, annenin zamanında sağıltılıp, yavruda oluşacak hasarın önlenmesinde rol oynamıştır (Morris,1988).

Veteriner hekimliği alanında da özellikle doğum ve jinekoloji alanında bilgisayar destekli ekostuktur analizleri uygulanmaktadır.

Kısraklarda endometriyumdaki siklusa bağlı değişiklikler ekostuktur analizleriyle (Gerstch, 1997; Lorber, 1999; Schmauder, 2003) tekstür parametreleri olan gri değer, ortalama gradient, homojenite ve kontrast değerlerine dayanarak saptanmıştır. İnekte de korpus luteumda ortalama gri değerden elde edilen verilerle siklustaki değişiklikler ortaya konabilmiştir (Singh ve ark., 1997; Tom ve ark , 1998).

Beceriklisoy ve ark. (2006)'nın yaptıkları çalışmada köpeklerde meme tümörlerinin tekstür analizleri için homojenite, ortalama gri değer ve ortalama gradient değerleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda ortalama gri değer ve ortalama gradient değerlerinin benign tümörlerde daha düşük olduğu tespit edilmiştir ( $0.57 \pm 0.46$ ,  $1.14 \pm 1.26$   $p < 0.01$  ve  $27.57 \pm 18.07$ ,  $31.75 \pm 12.60$ ,  $p < 0.01$ ). Ayrıca malignant tümörlerin boyutları ile ortalama gradient değeri arasında negatif bir korelasyon ( $r = -0.996$ ;  $p < 0,05$ ) ve tümör boyutları ile ortalama gri değer arasında yüksek düzeyde bir pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir ( $r = 1.000$ ;  $p < 0.01$ ).

#### **1.2.1.2.2.2.1. Uterustaki Ekostuktur Analizleri**

Veteriner hekimliği alanında da son yıllarda büyük oranda ekostuktur analizleri tanı amacıyla uygulanmaya başlanmıştır. Daha önceleri ekostuktur analizleri resimlerin üzerinde yapılmaktaydı (Pierson ve Ginther, 1987; Ginther, 1998). Bu araştırmacılar uterusun ekostuktur yapısına bakmak için, homojenite, heterojenite ve üç değişik

ödem değerlendirmesi yapmışlar ve bu parametreleri siklus dönemine göre elde ettikleri verilere göre sıralamışlardır.

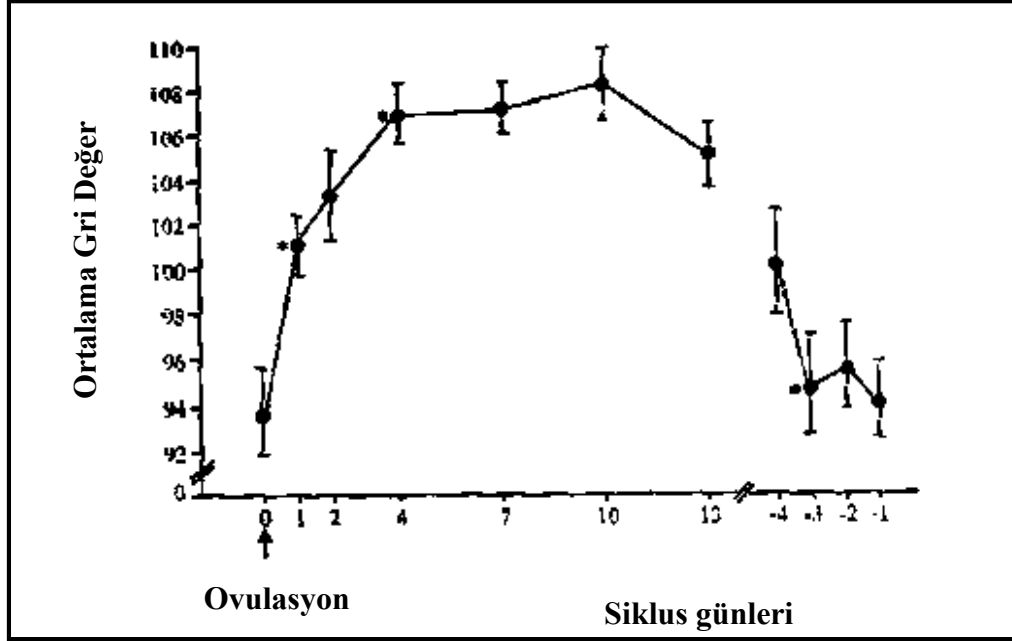
Buna göre 1 = Diöstrusta = homojen, 2 = Metöstrusta = sürekli (tümüyle) heterojen, 3 = Östrus = heterojen şeklinde sınıflandırma yapmışlardır. Aynı çalışmada uterusun ne derecede açık renkte olduğu basit bir resim kartı kullanılarak ve sekiz değişik gri ton göz önünde bulundurularak (0 = siyah, 7 = beyaz) ölçülmüştür. Resimde değişik derecedeki gri tonların oransal olarak fazla olduğu durumda uterus heterojen olarak değerlendirilmiştir. Hem ekostrukturun öznel değerlendirilmesi hem de uterusun renk açıklığına bağlı sıklusta görülen değişiklikler bu çalışmaların ilk denemeleri olmuştur. Elde ettikleri bulgulara göre ovulasyondan 4-5 gün önce uterus heterojenitenin arttığı ve homojenite değerinin ise ovulasyona yaklaştıkça arttığını ortaya koymuşlardır (Pierson ve Ginther, 1987).

Uterus ödeminin aşamalı olarak azalmasıyla B-mod ultrasonografik resmin 6. günde tam anlamıyla homojen olduğu ortaya konmuştur. Değişik gri tonlardaki oransal değerlendirme sonucunda da aynı durum elde edilmiştir. Hem resimdeki kontrast hem de ekostruktur verilerinin serum östrojen ve progesteron düzeyleriyle paralellik oluşturduğu belirlenmiştir (Pierson ve Ginther, 1987).

İneklerde yapılan ayrıntılı bir çalışmada (Şekil 2) endometriyumda siklusa ve inflamasyona bağlı olarak gelişen değişiklikler araştırılmış ve ekostruktur parametreleri olan ortalama gri değer, ortalama gradient değeri, homojenite değişikliklerine bakılmıştır (Schmauder, 2003). Bu çalışmada ortalama gri değerlerin ovulasyon gününde 94 olduğu ve ovulasyondan sonraki 1. güne kadar belirgin bir ölçüde artış gösterdiği ( $p < 0,05$ ), buna karşılık 2. güne gelindiğinde değerinde bir düşüş yaşandığı ortaya konmuştur ( $p > 0,05$ ). Erken diöstrus döneminde (4. gün) yeniden bir artış saptanırken ( $p < 0,05$ ) bu artışın luteal dönemin ortalarına kadar aynı düzeyde kaldığı belirlenmiştir.

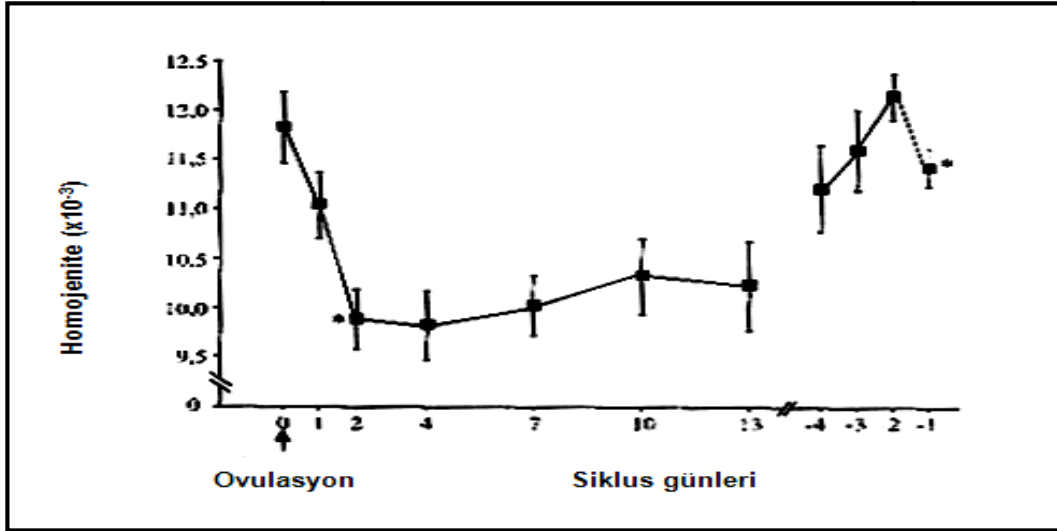
Diöstrusun sonuna doğru (10. günden 13. güne geçerken) gri değerler 108'den 105,0 değerine düşmüştür. Proöstrusta ise ortalama gri değer 95'e kadar

istatistiksel yönden önemli bir düşüş ( $p<0,05$ ) gösterdiği ortaya konmuştur. Anılan çalışmada gradient değerinin sıklusa bağlı değişiklik gösterdiği ama bu değişikliklerin istatistiksel yönden önemli olmadığı ortaya konmuştur (Schmauder, 2003).



Şekil 2: Siklus sırasında endometriyumdaki ortalama gri değer değişiklikleri. \* Bir önceki kontrole göre önemli,  $p<0,05$  (Schmauder, 2003).

Homojenitenin endometriyumda 0. ve 2. günler arasında 11,8'den 9,8'e düştüğü saptanmıştır (Şekil 3). 1. günden 2. güne geçişteki düşüşün istatistiksel yönden önemli olduğu ortaya konmuştur ( $p<0,05$ ). Ölçülen diğer parametrelerden farklı olarak östrusta homojenitede önemli düzeyde farklılıklar ( $p<0,05$ ) meydana geldiği saptanmış ve değerlerin bu dönemde 12,5'den 11,2' e kadar ( $p<0,05$ ) düştüğü belirlenmiştir (Schmauder, 2003).



**Şekil 3:** Siklus sırasında endometriyumdaki homojenite değişiklikleri. \* Bir önceki kontrole göre istatistiksel yönden önemli,  $p < 0,05$  (Schmauder, 2003).

Bu değerler bilgisayar destekli ekostrukturdaki sıklusa bağlı değişikliklerin endometriyumun histolojik ve morfolojik değişikliklerine uyum gösterdiğini ortaya koymuştur. Yani ovulasyondan sonra metöstrusta ortalama gri değerlerdeki birdenbire oluşan artış ve homojenite değerlerindeki düşme ödemin ortadan kalktığını gösteren parametrelerdir (Asdell ve ark., 1949; Veznik ve ark., 1979). Diöstrusun tüm döneminde çok az intrasellüler sıvı bulunmasından dolayı, uterus hücre yoğunluğunda artış olmakta ve uterus bezleri belirgin ölçüde dolgun bir hal almaktadır (Vollmerhaus, 1957; Grau, 1960). Bu da tekstür analizlerinde saptanan yüksek değerlerdeki gri değerler ve düşük homojeniteyi açıklamaktadır.

Proöstrus ve östrus döneminde ise dokuda artan bir sıvı toplanmasıyla birlikte ödemin de oluşması (Vollmerhaus, 1958; Krupp, 1959; Liebllich, 1993; Ohtani ve ark., 1993) ve damarların dilatasyonu (Boos, 1981) görülmektedir. Ultrasonografik resimde sıvı ve hücre yoğunluğundaki azalma eko bakımından da zayıflığa (hipo-anejojenite) neden olduğundan (Eberspächer, 1991; Gladisch, 1992) gri değerlerdeki azalmaya yani tüm resmin kontrastının azalmasına neden olmaktadır.



### 1.2.1.2.2.2. Erken Gebelikte Ekostruktur Analiz Sonuçları

Erken gebelik döneminde uterusu sadece endometriyumun çevrelenerek her hayvanda ROI'ların incelendiği çalışmada (Bertmann, 2005) gebe olan ineklerde ve gebe olmayan kornular oranında endometriyal ekostruktur parametreleri bakımından herhangi bir farklılık ortaya konmamıştır. Gebelik sırasında gebeliğin yerleştiği ve boş kornuda elde edilen ekostuktur parametreleri Çizelge 1' de verilmiştir.

**Çizelge 1:** Aynı hayvanda gebe ve gebe olmayan kornuda ekostuktur parametreleri (Bertmann, 2005).

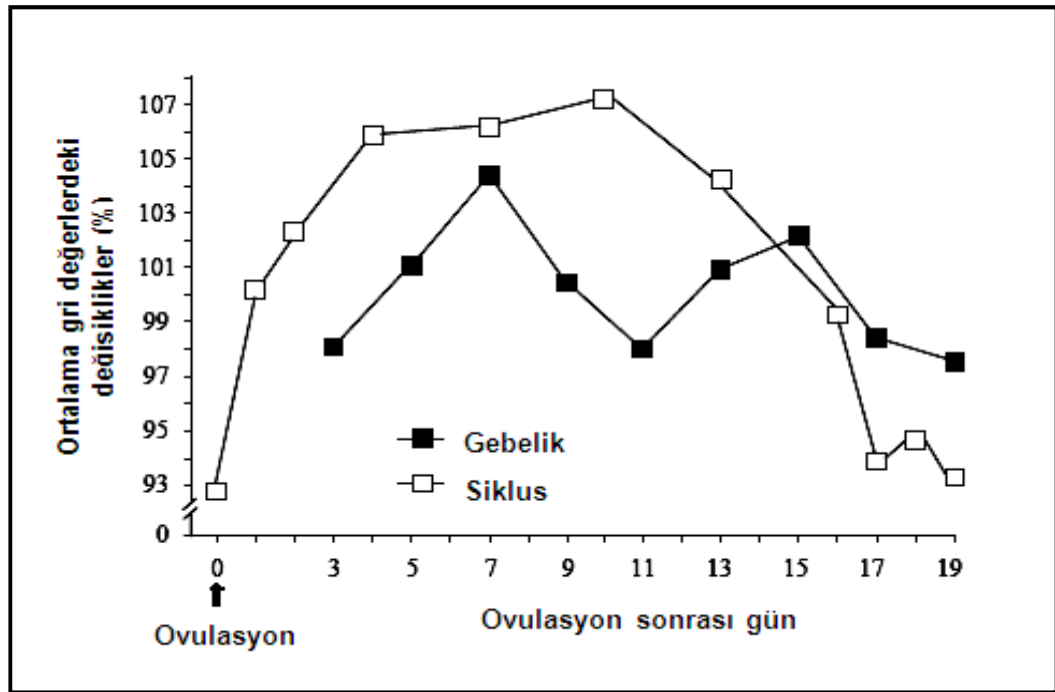
KORNU	ORTALAMA GRİ DEĞER	HOMOJENİTE ( $\times 10^3$ )	KONTRAST
Gebe kornu	160,7±0,7	3,9±0,05	27,1±0,3
Gebe olmayan kornu	160,3±0,8	3,9±0,06	26,9±0,3

Gebelik süreci izlendiğinde ise gebeliğin 11. gününde gri değerlerde belirgin bir düşüş ( $p<0,0001$ ), buna karşılık 11. gün ile 13. gün arasında gri değerlerde istatistiksel yönden önemli ölçüde bir artış ( $p<0,05$ ) saptanmıştır.

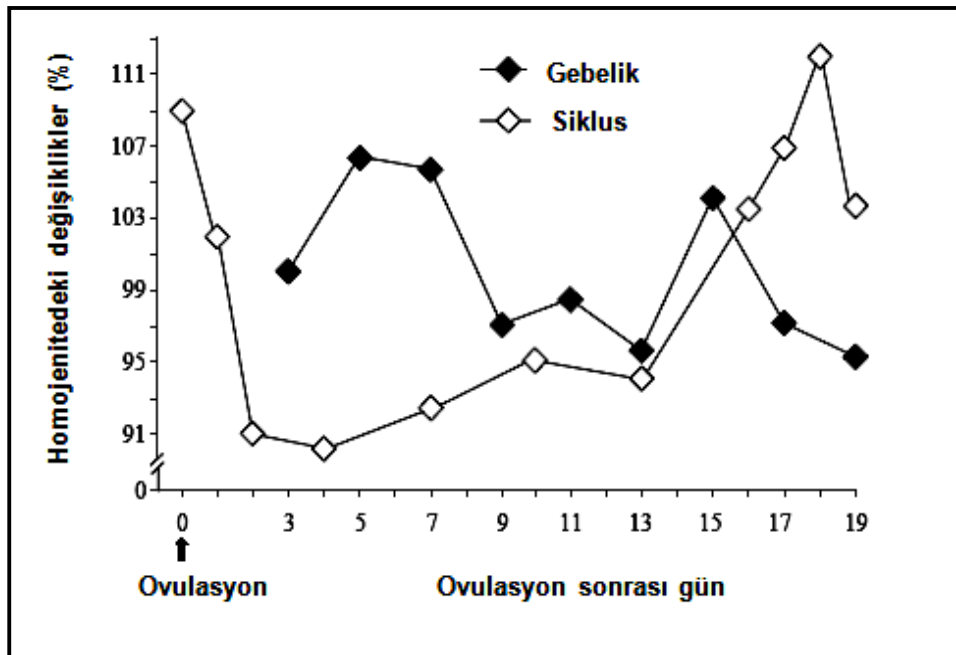
Gri tonların endometriyumdaki artışının nedeni sekret veziküllerinin endometriyumdaki bezlerdeki artışına bağlanmaktadır. Özellikle embriyonal östrojen sentezine bağlı olarak bu dönemde gerçekleşen vezikül artışı intraluminal protein konsantrasyonlarında da artışa neden olur. Birçok hayvanda gözlenen bu durum (Aitken ve ark., 1973; Stroband ve ark., 1986; Hermes, 1997) sığırdaki da blastosistin elongasyon dönemi başlamadan önceki 13. günde gözlenmektedir.

Gri değerlerin değişimi, gebe ve gebe olmayan hayvanlarda karşılaştırıldığında ortalama gri değer bakımından önemli ölçüde bir farklılık olduğu gözlenmiştir. Özellikle gebeliğin 11. gününe kadar bu değerlerde bifazik bir düşme görülürken,

siklusta luteal dönemdeki hayvanlarda önemli bir değişiklik olmadan 12. güne kadar neredeyse aynı düzeyde kaldığı ve diöstrusun sonuna doğru ortalama gri değerde düşme olduğu gözlenmiştir. Blastosistin 11. gününde uzamaya başlaması gri değerlerdeki kayıpla kendini göstermiş ve daha sonraki günlerde yeniden artış olduğu gözlenmiştir (Şekil 4). Endometriyumdaki homojenite gebeliğin 5. ve 15. günlerinde istatistiksel yönden ( $p<0,05$ ) önemli derecede yüksek bulunmuştur. Homojenite gebe ve gebe olmayan hayvanlarda ovulasyon sonrası günlerde karşılaştırıldığında ise, gebe hayvanlarda 3. ve 9. günler arasında gebe olmayanlara göre değerlerin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (Bertmann, 2005) (Şekil 5). Bu yükselme salpinks pasajından sonra 4.-5. günlerde uterusu giriş yapan (Guillomot, 1995) ve endometriyal ödeme neden olan konseptusa bağlı olarak gerçekleşmektedir.

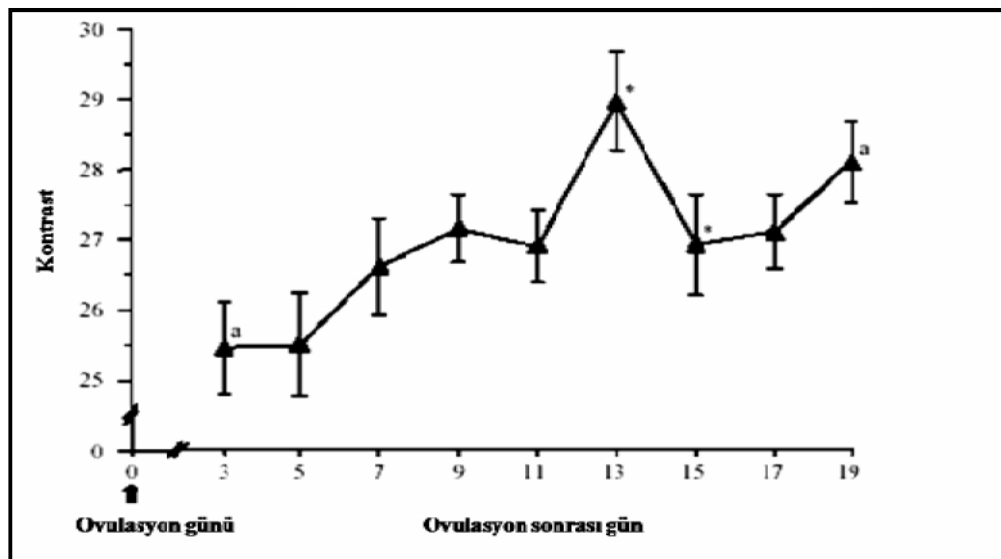


Şekil 4: Ortalama gri değerlerde gebe ve siklustaki hayvanlarda meydana gelen değişiklikler (Bertmann, 2005).



Şekil 5: Erken gebelikte homojenitedeki değişiklikler (Bertmann, 2005).

Gebeliğin 3. ve 19. günlerinde kontrast değerlerinin yaklaşık %10 dolayında arttığı ( $p < 0,01$ ) ve 13. günde başlangıç değerlerine göre %8 oranında ( $p < 0,05$ ) bir artışın meydana geldiği (Şekil 6) saptanmıştır (Bertmann, 2005).



Şekil 6: Erken gebelikte kontrast (Bertmann, 2005) \* : ilk yapılan kontrollere göre değişiklik önemli ( $p < 0,05$ ) a: kontrol günleri arasındaki değişim önemli ( $p < 0,01$ ).

Yapılan çalışmalar siklik ve gebe hayvanlar arasında ortalama gri değerleri bakımından önemli ölçüde farklılıklar olduğunu göstermiştir. Siklustaki hayvanlar ile gebe hayvanlar arasındaki farklılık endometriyumun homojenitesinin verileriyle de ortaya konabilmiştir. Gri değerler 9. ve 11. günlerde gebe ve gebe olmayan inekler arasında endometriyum verileri bakımından önemli düzeyde farklı olarak bulunurken endometriyumun homojenitesi bakımından ise 3. ve 7. günler arasında farklılığın önemli olduğu ortaya konmuştur (Bertmann, 2005).

#### **1.2.1.2.2.2.3. Ekostruktur Analizi ve Steroid Konsantrasyonu Arasındaki İlişki**

Tüm siklus süresince elde edilen progesteron değerlerindeki değişiklikle endometriyumun ortalama gri değer ve ortalama gradient değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu, buna karşılık endometriyumun homojenite değerleri ve progesteron değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğu ortaya konulmuştur.

Sığırdaki uterustaki kan akışkanlığında siklusa bağlı oluşan değişikliklerin steroid hormonların etkisi sonucu oluştuğu birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur (Waite ve ark., 1990; Baumgartner, 1998; Tinkanen ve ark., 1995).

Endometriyal yapıların homojenitesi ve plazma östrojen konsantrasyonları arasında, siklustaki değişiklikler bakımından düşük düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Ortalama gradient değerlerinin ise tüm siklustaki östrojen değişimiyle negatif bir korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Yapılan diğer bir araştırmada Kioussis ve ark. (2010) gebelik sürecinde serviks uterideki ekostruktur parametrelerinden ortalama gri değer ve kontrastın progesteron değerleriyle yüksek düzeyde pozitif buna karşılık homojenite ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Ayrıca östrojen değerleri, ortalama gri değer ve kontrast değerleriyle negatif ama homojenite ile yüksek düzeyde pozitif bir korelasyona sahip olduğunu bildirilmişlerdir.

İnekte progesteron konsantrasyonlarındaki değişiklikler tüm siklus dönemlerindeki endometriyumdaki değişikliklerle karşılaştırıldığında, gestagen düzeyleriyle ve ortalama gri değerler arasında belirgin ölçüde istatistiksel yönden pozitif bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Buna karşılık hormon değerleriyle homojenite arasında negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (Schmauder, 2003). Kısrakta yapılan çalışmalarda aynı doğrultuda sonuçlar elde edilmiştir (Lorber, 1999).

B-mod ultrasonografi resimleri üzerinde yapılan bilgisayar destekli ekostruktur analizinin, endometriyumdaki histolojik ve morfolojik değişiklikleri yansıttığı gözlenmiştir. Örneğin ovulasyondan sonra, ortalama gri değerlerde ani bir artışın meydana gelmesi, homojenite değerlerinin açık şekilde düşmesi; endometriyumda bu dönemde ortadan kalkan ödemi yansıtmaktadır (Asdell ve ark., 1949; Veznik ve ark., 1979).

Östrus siklusu boyunca endometriyumdaki ödemde değişiklikler meydana gelmektedir, bu ödem gelişimi sırasında hücre içi boşlukta sıvı artışı şekillenmektedir, sıvının hipoekoik olması nedeniyle tüm endometriyumun ekojenitesinde bir azalma meydana gelmektedir (Ohtani ve ark., 1993). Tüm diöstrus süresince çok az intrasellüler sıvı bulunmaktadır ve bu nedenle hücre yoğunluğu çok yüksek ve uterus bezleri daha sıkı bir durumdadır ( Vollmerhaus, 1957; Grau, 1960). Ginther (1998) tarafından da bu histomorfolojik durumun tekstür analizleri sonucunda ovulasyon sonrası elde edilen yüksek ortalama gri değer ve düşük homojenite değerlerini ortaya koyduğu belirtilmiştir.

#### **1.2.1.2.3. Bakteriyolojik Muayene**

Endometritisin tanısı amacıyla yapılan bakteriyel muayenenin etkinliği tartışma konusudur. Bakteriyel izolasyon ile uterus enfeksiyonları arasındaki ilişki farklı araştırmacılar tarafından değişik şekillerde yorumlanmıştır. Araştırmaların bir bölümünde endometritis ile aerob ve anaerob bakteri varlığı (özellikle *A. pyogenes*,

*Bacteroides spp.*, *F. necrophorum*) arasında yüksek korelasyon olduğu bildirilirken (Bonnet ve ark., 1990; Slama ve ark., 1991; Lohuis, 1995) bazı araştırmacılar klinik olarak endometritis tespit edilen hayvanların yalnızca %64'lük bir bölümünde bakteriyel kültür sonuçlarını pozitif olarak tespit etmişlerdir (Parkinson, 2001).

İneklerde pp dönemde uterustan bakteri izolasyonu amacıyla endometriyal swab ve endometriyal biyopsi yöntemleri ile örnekleme yapılabilir (Földi ve ark., 2006). Bu iki yöntemin relatif duyarlılıklarının karşılaştırıldığı bir araştırmada biyopsi yöntemiyle, swaba göre %33 oranında daha fazla bakteri izole edildiği belirlenmiştir (Messier ve ark., 1984).

Noakes ve ark. (1991), uterustan alınan swab ve biyopsi örneklerinin klinik olarak sağlıklı ve hasta hayvanlarda benzer sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir. Yapılan bir başka araştırmada subakut/kronik endometritis olduğu belirlenen ineklerden pp 21. günde uterustan alınan swablardan %65 oranında *A. pyogenes*, %77 oranında *Bacteroides spp.* ve %61 oranında *F. necrophorum* izole edilmiştir.

Endometritiste vaginal akıntı, ölü veya canlı nötrofiller ile nekrotik doku artıklarından oluştuğundan, patolojik karakterli vaginal akıntıda bakteriyel izolasyon oranının yüksek olması şaşırtıcı değildir. Ancak akıntı bulguları ile opportunist bakteri yoğunluğu arasında bir ilişki belirlenememiştir (Dohmen ve ark., 1995; Williams ve ark., 2005). Bununla birlikte pp 1, 14 ve 28. günlerde anormal vaginal akıntı varlığı ile *A. pyogenes* izolasyonu arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Dohmen ve ark., 1995).

Uterusun bakteriyolojik ve histopatolojik bulgularının karşılaştırıldığı bir araştırmada (Bonnet ve ark., 1990), pp 26-40. günlerde alınan örneklerin %12'si aerob ve anaerob bakteri yönünden pozitif bulunmuştur. Miller ve ark., (1980), tarafından yapılan bir başka araştırmada, rektal palpasyonla endometritis tanısı konulan 157 inekten %22'sinde, vaginoskopi ile tanı konulan 59 inekten ise %59'unda bakteriyel üreme belirlemiştir.

Endometritisin tanısında uterustan elde edilen bakteriyel izolasyon sonucunun uzun sürede alınması ve laboratuvar koşullarına ihtiyaç duyulması, zaman gerektiren ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle de pratik bulunmamaktadır (Williams ve ark., 2005). Ayrıca histolojik değerlendirme pozitif olduğu halde, bakteriyolojik sonuçların negatif olduğu olgular da bildirilmektedir (Bretzlaff, 1987).

#### 1.2.1.2.4. Sitoloji ve Endometriyal Biyopsi

Reprodüktif dokuların sitolojik muayenesi insanda ve evcil hayvanlarda muhtemel lezyonların belirlenmesi amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Kadınlarda servikal, kısırak ve ineklerde endometriyal sitolojik muayeneler endometritis olgularında önemli tanı yöntemleri olarak kabul edilmektedir (Kasimanickam ve ark., 2005). Sitolojik inceleme amacıyla endometriyum ve yangı hücrelerinin toplanmasında steril pamuklu swablar (Studer ve Morrow, 1978), uterus biyopsisi (Miller ve ark., 1980; Bonett ve ark., 1991), uterus lavajı (Gilbert ve ark., 1998; Hammon ve ark., 2001) veya cytobrush (Kasimanickam ve ark., 2005; Sheldon ve ark., 2006a) teknikleri kullanılabilir.

Kasimanickam ve arkadaşları (2005), klinik olarak sorunsuz postpartum dönem geçirdikleri belirlenen ineklerde uterus lavajı ve cytobrush tekniklerini karşılaştırdıkları araştırmalarında, cytobrush tekniğinin endometriyal sitolojik değerlendirmede diğer yöntemlere göre daha üstün olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu tekniğin uygulama yönünden biyopsiye göre de daha avantajlı olduğu söylenebilir.

Klinik ve subklinik endometritisin tanısında uterus sitolojisinin yanı sıra servikal sitolojinin de kullanılabileceği öne sürülmüştür (Ahmadi ve ark., 2005).

Endometriyal biyopsi materyalinin histolojik muayenesiyle endometritisin kesin tanısının yapılması ve bu yöntemle hayvanın ilerleyen dönemdeki fertilitesi hakkında fikir yürütülmesi mümkündür (Bonnett ve ark., 1993). Bununla birlikte,

pahalı olması, donanım ve zaman gerektirmesinin yanı sıra fertiliteye zarar verme ihtimali nedeniyle de biyopsi tekniğinin pratikte sahada uygulanabilirliği oldukça sınırlıdır. Ayrıca inekte biyopsinin tek bir noktadan alınması uterusun tamamı hakkında yorum yapmak için yeterli olmamakta, bu nedenle farklı noktalardan üç ayrı örnek alınması tavsiye edilmektedir. Bu durumda fertilitenin olumsuz etkilendiğini bildiren araştırmalar mevcuttur (Miller ve ark., 1980; Bonett ve ark., 1993). Buna karşılık özellikle subklinik endometritislerde histopatolojik incelemeler sonucu yaygın asinkroninin ortaya konulabileceği ve tedaviye yön verilebileceği ortaya konulmuştur (Ergün, 2000).

Sözü edilen yöntemlerin uygulamadaki güçlükler, ekonomik yük getirmeleri, iş gücü ve zaman gerektirmeleri nedeniyle çiftlik şartlarında kullanımları zordur (Sheldon ve ark., 2006a).

### 1.2.1.3. Endometritisin Tedavisi

Endometritiste tedavinin gerekliliği ve spontan iyileşmenin geçerliliği en çok tartışılan konulardan bir tanesi olmuştur. Bakteriyel kontaminasyona maruz kalan ineklerin büyük bölümünde bu kontaminasyon postpartum ilk üç hafta içerisinde elimine edilir. Yani ilk üç haftalık süreçte involüsyon ve dolayısıyla endometriyum rejenerasyonu normal seyrindeyse tedavi girişimi gereksiz bulunmaktadır. Ancak bu dönemden sonra devam eden enfeksiyonlarda kendiliğinden iyileşme oranı sadece %33 dolayındadır. Bunun anlamı; pp 3. haftadan sonra klinik endometritis belirtileri gösterdiği halde tedavi edilmeyen hayvanların yarısının suni tohumlamanın başladığı dönem olan 7. hafta dolayında da aynı belirtileri göstermeye devam ettiğidir. Bu nedenle 3. haftadan sonra endometritis belirlenen hayvanların tedavi edilmeleri ilerleyen dönemdeki sürü fertilitesi açısından yararlı görülmektedir (Sheldon, 2007).

Endometritiste tedavinin başarısı, endometritisin derecesinden ve pp dönemde tedaviye başlanma süresinden etkilenir. Laktasyon ilerledikçe endometritis derecesinin azaldığı ve tek uygulama ile tedavi başarısının yükseldiği bildirilmiştir.



Buna göre pp 42. günden önce yapılan tedavilerde klinik iyileşme oranı %59,5 iken, bu dönemden sonra yapılan tedavilerde aynı oran %79,6 olarak bulunmuştur. Ancak bu bulgulara dayanılarak tedavinin ertelenmesi gibi bir öneride bulunulmasının doğru bir yaklaşım olmadığı da vurgulanmıştır (Feldmann ve ark., 2005).

Buna karşılık pp 4. haftadan önce yapılacak endometritis tedavisinden herhangi bir yarar elde edilemeyeceği öne sürülmüştür. Postpartum 20-26. günlerde palpe edilebilir bir korpus luteum bulunmayan hayvanlarda PGF2 $\alpha$  uygulamaları sonucunda gebelik oranlarının daha düşük elde edilmesi bu bulguyu desteklemektedir (LeBlanc ve ark., 2002a). Özellikle düşük dereceli endometritislerde uterusun kendiliğinden iyileşme kapasitesinin oldukça yüksek olduğunu bildiren araştırmacılar da mevcuttur (De Kruif, 1989; Murray ve ark., 1990; Knutti ve ark., 2000). Yine de subakut ve kronik endometritis olgularında tedavinin mümkün olduğunca erken dönemde yapılması tavsiye edilmektedir (Knutti ve ark., 2000; Huntelmann, 2005).

#### 1.2.1.3.1. Parenteral Tedavi

Endometritisin tedavisinde parenteral uygulamalar için antibiyotikler ve PGF2 $\alpha$  analogları kullanılmaktadır (Heuwieser ve ark., 2000). Pulsatilla miniplex gibi homeopatik ajanların postpartum dönemde bir hafta ara ile iki kez subkutan uygulamasının da başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir (Handler ve ark., 2005).

İntrauterin endometritis tedavisine alternatif olarak parenteral PGF2 $\alpha$ 'nın kullanımı önerilmektedir (Paisley ve ark., 1986; Vural ve ark., 1991; Mansfeld ve ark., 1999). PGF2 $\alpha$  ve analoglarının ineklerde diöstrus döneminde kullanılması sonucu ineklerin yaklaşık %90'ının 3-7 gün içinde östrus gösterdikleri bildirilmektedir (Folman ve ark., 1990). Her östrus bir fizyolojik lökositoz ve uterus motilitesinde artışla kendini gösterir ve böylelikle PGF2 $\alpha$  uygulamaları uterusun kendini temizlemesine neden olarak ovulasyonu hızlandırır.

Bazı yazarlar PGF2 $\alpha$ 'nın rutin olarak kullanıldığı sürülerde ilk tohumlamada gebe kalma oranının yükseldiğini bildirirlerken (Benmrad ve Stevenson, 1986; White ve Dobson, 1990; Salmanoğlu ve ark., 1997), bunun aksini öne süren araştırmacılar da vardır (Lucy ve ark., 1986; Tenhagen ve Heuwieser, 1999; Hendricks ve ark., 2006). Diğer çalışmalar PGF2 $\alpha$  uygulanan grupta uygulama yapılmayan kontrol grubuna göre doğum-yeniden gebe kalma aralığında istatistiksel yönden önemli kısaltmalar olduğunu göstermektedir (Bosberry ve Dobson, 1989; Etherington ve ark., 1994). Benzer şekilde, üç farklı tedavi prosedürünün (PGF2 $\alpha$ , İntrauterin ampisilin+oksasilin kombinasyonu ve Lotagen) karşılaştırıldığı bir başka çalışmada 42. günden sonraki uygulamalarda PGF2 $\alpha$  grubu birinci tohumlamada gebelik oranı ve gebelik indeksi yönünden intrauterin tedavi gruplarından daha başarılı bulunmuştur (Feldmann ve ark., 2005).

Eksojen prostaglandin kullanımı luteolizisi uyararak uterustan enfeksiyonların eliminasyonuna yardımcı olur. Bununla birlikte eksojen uygulanan PGF2 $\alpha$ 'nın luteal fonksiyonun mevcut olmadığı durumlarda da uterusun immun fonksiyonları üzerine etkili olduğunu açıkça ortaya koymuşlardır. Bu noktada PGF2 $\alpha$ 'nın bu etkisinin doğrudan immun fonksiyonları uyarmasından mı yoksa luteal fonksiyonu ortadan kaldırmasından mı kaynaklandığı (Del Vecchio ve ark., 1994; Lewis, 2003) tartışılmaktadır.

Benzer konuda kısıraklarda yapılan bir çalışma uterus kontraksiyonlarının uterusda toplanan sıvı miktarını azaltarak uterus enfeksiyonlarının eliminasyonuna katkıda bulunduğunu ancak bakteriyel kontaminasyonun ortadan kaldırılmasına doğrudan etkisinin söz konusu olmadığını ortaya koymuştur (Nikolakopoulos ve Watson., 1999).

Son yıllarda yapılan geniş çaplı bir araştırmada pp erken (7-14. günler) ve geç (22-35. günler) dönemde yapılan PGF2 $\alpha$  enjeksiyonlarının, uygulama yapılmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, endometritis insidensini etkilemediği öne

sürülmüştür (Hendricks ve ark., 2006). Aynı çalışmada ilk tohumlamada gebelik oranları bakımından da gruplar arasında farklılık bulunamamıştır.

#### 1.2.1.3.2. İntrauterin Tedavi

Kronik endometritiste enfeksiyon endometriyum yüzey epitelini etkilediğinden lokal tedavinin önemi büyüktür. İdeal tedavide amaç süt kaybına neden olmadan ve endometriyumun immun mekanizmasını baskılamadan bakterilerin uterus lumeni ve subendometriyal katmanlardan eliminasyonunun sağlanması olmalıdır (Tenhagen ve Heuwieser, 1999).

İntrauterin uygulanan ilaçlarla mikroorganizmaların yıkılması, kronik endometritislerde endometriyumda bir irritasyon oluşturularak kronik yangı sürecinin akut yangıya dönüştürülmesi (Strube ve ark., 1991; Aurich ve ark. 1996) ve oluşan irritasyonun aktive ettiği kontraksiyonlarla uterusun patolojik içeriğinin boşaltılması, böylelikle endometriyumun tekrar fonksiyonel hale gelmesi amaçlanmaktadır (Berchtold, 1982).

Temel olarak endometritislerin intrauterin tedavisinde antibiyotikler, antiseptik içeren irritan etkili solüsyonlar veya astrenjanlar, ön sirke asidi içeren ilaçlar ve fitoterapötikler uygulanmaktadır (Busch ve Grusel, 1998; Handler ve ark., 2005). Ayrıca Pulsatilla Miniplex, Apis Mellifica, Bironia gibi homeopatikler de endometritis tedavisinde kullanılmaktadır (Aslan ve ark., 2002).

Antibiyotiklerin intrauterin uygulaması sonucunda elde edilen etkinin endometriyumdaki irritasyona bağlı olarak mı geliştiği yoksa antibakteriyel etkinin mi iyileşmeyi sağladığı açıklık kazanmamıştır (De Kruif, 1994). Pratikte yapılan bazı çalışmalarda antibiyotik kullanılan tedavi gruplarının fertilité parametrelerinin kontrol grubundan daha başarılı olduğu bildirilirken (Sheldon ve Noakes, 1998; LeBlanc ve ark., 2002a) bunun aksini öne süren araştırmalarda bulunmaktadır. (Dawson ve ark., 1988; Thurmond ve ark., 1993).

İntrauterin sağaltımda antiseptik ve antibiyotik kullanımından elde edilen sonuçların, antiseptik solüsyonun ve antibiyotiğin niteliğine bağlı olarak değişebildiği bildirilmiştir (Brooks, 2000).

Endometritisin tedavisinde intrauterin antibiyotik uygulaması ile alınan sonuçlar birbiriyle çelişkilidir. Lokal tedavide oksitetrasiklin (Sheldon ve Noakes, 1998), ampisilin ve amoksisilin kombinasyonlarının ve penisilin (Thurmond ve ark., 1993), sefapirin (Dohmen ve ark., 1995; LeBlanc ve ark., 2002) intrauterin infüzyonlarından başarılı sonuçlar elde edildiğini savunan araştırmacıların aksine, intrauterin prokain-penisilin ve oksitetrasiklin uygulamalarının endometritis tedavisinde yarar sağlamadığını bildiren araştırmacılar da vardır (Thurmond ve ark., 1993). Bunun yanısıra üçüncü nesil sefalosporinlerden ceftiofur sodyumun pp 14-20. günlerde intrauterin uygulamasının uterus enfeksiyonlarına bağlı sürüden çıkarma oranını düşürdüğü belirlenmiştir. Ancak söz konusu araştırmada diğer fertilité parametreleri açısından kontrol grubu ile uygulama grubu arasında bir farklılık olmadığı belirlenmiştir (Scott ve ark., 2005).

Yapılan çalışmalar in-vitro koşullarda bir antibiyotiğe yüksek düzeyde duyarlılık gösteren bir etkenin in-vivo şartlarda eliminasyonunun mümkün olamayabileceğini ortaya koymuştur. Bu duruma özellikle *A. pyogenes*'ten kaynaklanan enfeksiyonlarda rastlanmıştır (De Kruif, 1994; Tenhagen, 2001). Benzer şekilde çiftleşme ile bulaşan ve genital organa yerleşen enfeksiyonlarda da (*Campylobacter fetus* vb.) antibiyotik sağaltımında başarısız olduğu bildirilmiştir (De Kruif, 1994). Ayrıca antibiyotik tedavilerinde bekleme süresi ve süt ile atılma süresince sütün kullanılmaması ve antibiyotiğe karşı direnç gelişimine bağlı olarak büyük ekonomik kayıplar söz konusudur (Bretzlaff, 1987; Hussain ve Daniel, 1991).

Kemoterapötiklerin uygulamada avantajlı olduğu alan, düşük dereceli uterus enfeksiyonlarında özellikle tohumlamadan sonra 12-24. saatte intrauterin uygulandıklarında fertilitéyi artırmalarıdır (De Kruif, 1994). "Aström tedavi" olarak tanımlanan bu yöntem düşük konsantrasyonlarda Lotagen® kullanıldığında da iyi sonuçlar vermektedir (Berchtold, 1982).

Endometritisin tedavisinde intrauterin yolla iritan preparatların kullanımı yaygındır. Bu amaçla Lugol solüsyonu, iyot içeren solüsyonlar (Bertram, 1964), Metakrezolsüfonik asit (Andresen ve Schmidt, 1972; Tischer, 1998; Heuwieser ve ark., 2000; Handler ve ark., 2005), akridin solüsyonları (Bohme ve ark., 1986) ve peroksi asetik asit içeren solüsyonlar (Grübel ve Busch, 1997) kullanılmaktadır. Bu solüsyonların infüzyon miktarı uterus büyüklüğüne bağlı olarak 50-200 ml arasında değişir. Bu ilaçların hepsinin temel etki prensibi aynıdır. Endometriyum lumeninde değişik derecede yangısal reaksiyona neden olurlar (Schnyder ve ark., 1990; De Kruif, 1999).

Lotagen<sup>®</sup> (pH: 0,6); %36 oranında yoğunlaştırılmış metakrezolsülfonik asit ve formaldehit içeren bakterisid, fungusid ve trichomonasid etkili bir antiseptik solüsyondür. Lotageni intrauterin tedavide kullanılan diğer antiseptik solüsyonlardan ayıran en önemli özelliği, sağlıklı dokuya zarar vermeden dejenerasyona uğramış doku üzerinde etkili olmasıdır. Lotagen patolojik değişikliğe uğramış dokuyu koagüle ederken sağlıklı dokuda viabiliteyi etkilemeden astrenjan (kapillar damarlarda kontraksiyona yol açar) ve hiperemizan etki gösterir. Granülasyon ve epitelizasyonu uyarır ancak granuler hiperplaziye neden olmaz (Zwillenberg ve Bosiger, 1986). Bu özelliği ile intrauterin tedavinin yanı sıra yara iyileşmesi amacıyla farklı kullanım alanları da vardır. İntrauterin uygulanmasının ardından uterus tonusunu artırır. Lotagen infüzyonu için en uygun sulandırma oranının %3-4'lük sulandırma (pH= 1,62) olduğu belirlenmiştir (De Kruif, 1989).

Lugol solüsyonu; 1:3:300 oranında iyot, kalsiyum iyodür ve su bileşiminden oluşmuştur (De Kruif, 1989). Bertram (1964), iyot solüsyonunun koloidal etkisinden söz etmiş ve iyodun yalnızca hiperemizan etkili olduğunu, koterizan özelliğinin olmadığını vurgulamıştır. Ayrıca kompleks yapı şeklindeki iyot yavaşça serbest kaldığından daha az irritasyona neden olduğu ortaya konulmuştur (Berchtold, 1982).

Antiseptik solüsyonlar yoğunluklarına bağlı olarak endometriyumda hafif ya da şiddetli irritasyon oluşturarak (Ehrenberg ve ark., 1998) ve var olan kronik yangıyı akut forma çevirerek uterusun iyileşme sürecinde etkili olurlar (Strube ve ark.,

1991). Endometritiste bu tip irkiltici ajanlarla yapılan sağaltım sonrasında hücresel reaksiyon olarak sağaltımı takip eden 3. güne kadar yoğun nötrofil granülosit infiltrasyonu gözlenir. Bir gün sonra ise eosonofil granülositlerde az oranda bir artış şekillenir. Uygulamayı takip eden ilk üç günde dejeneratif değişimler şekillenirken, 3. günden itibaren rejeneratif süreç ön plandadır. Rejenerasyon süreci en az bir hafta sürer ve çoğunlukla 10 güne kadar devam eder (Ehrenberg ve ark., 1998). Schnyder ve ark. (1990), Lotagen<sup>®</sup>'in intrauterin infüzyonundan üç gün sonra endometriyumda orta derecede yangı semptomları oluşturduğunu ve uygulama sonrası yaklaşık 6. günde kübik yüzey epitelinde rejenerasyon şekillendiğini bildirmişlerdir. Vandeplassche (1984), intrauterin uygulanan pek çok antiseptiğin uterustaki fagositozisi birkaç gün süreyle durdurduğunu ortaya koymuştur.

Küplülü ve arkadaşları (1993), repeat breeder ineklerde siklusun 4. gününde %4 yoğunlukta kullanılan intrauterin Lugol solüsyonunun tedavide etkili olduğunu ve gebelik oranını artırdığını bildirmişlerdir.

Lugol ve Lotagen<sup>®</sup> solüsyonlarının intrauterin kullanımlarından çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. Arif (1987), yaptığı çalışmada kronik endometritis olgularında lugol solüsyonunun kimyasal endometriyal küretaj amacıyla antibiyotiklerden daha etkili olarak kullanılabileceğini bildirmiştir. Benzer şekilde, pp erken dönemde (25-35. günler) yapılan intrauterin lugol uygulamalarının gebelik oranını artırarak fertilitayı olumlu etkilediği bildirilmiştir (Ehrenberg ve ark., 1998). Bununla birlikte endometritisin hafif formunda intrauterin uygulamaların reproduktif performansı olumsuz etkilediğini bildiren araştırmacılar da mevcuttur (Knutti ve ark., 2000). Ancak yapılan bir çalışmada (Tenhagen, 2001) Lotagen<sup>®</sup> ile yapılan tedavi sonrası (İTİ: %100,0; Gİ: 1,0), Totocillin<sup>®</sup> (İTİ:%25,0; Gİ:2,3±1,2) ve Dinolytic<sup>®</sup> (İTİ: %60,0; Gİ: 1,8±1,1) ile yapılan endometritis tedavilerine göre istatistiksel yönden önemli düzeyde ( $p<0,001$ ) fertilitate sonuçlarının elde edildiği bildirilmiştir. Kontrol grubunda ise İTİ %0,0 ve Gİ: 2,0±0,0 olmuştur.

Siklusun farklı günlerinde intrauterin olarak antibiyotik veya diğer irritan solüsyonların uygulanmasının siklus süresi üzerine etkisini inceleyen farklı

araştırmalar mevcuttur (Seguin, 1980; Küplülü ve ark., 1993; Hopkins, 2003). İntrauterin uygulama sonrasında, uygulama gününe bağlı olarak siklus süresi kısaltmakta veya uzamaktadır. Östrus 0. gün olarak kabul edildiğinde siklusun 3-9. günleri arasında yapılan intrauterin uygulama siklus süresini kısaltırken, 14-17. günlerde yapılan uygulama luteal periyodu uzatmaktadır. İrritan solüsyonların sebep oldukları endometriyal hasar, uygulamadan ortalama 3 gün sonra prostaglandin salınımına neden olurlar. Korpus luteum ovulasyondan itibaren siklusun ortalama olarak 5. gününe kadar prostaglandin uyarımlı lizise duyarsızdır. Dolayısıyla siklusun 4. gününde yapılan intrauterin uygulamanın lizis ile sonuçlanması 7. günü bulurken, infüzyonun siklusun 3. gününden daha erken yapılması ise luteolizisi uyarmaz. Siklusun 15. gününde yapılan intrauterin infüzyon, normal prostaglandin salınımı ile aynı döneme rastladığından luteal dönemin uzamasına neden olur (Hopkins, 2003).

Arbeiter ve arkadaşları (1979), Lugol, Lotagen® ve Glukoz solüsyonlarının endometritis tedavisinde kullanımının ardından siklik ovaryum fonksiyonlarının ne şekilde etkilendiğini araştırmışlar ve bu tür solüsyonların diöstrusta kullanılması halinde siklusu uzattıklarını, metaöstrus ve östrusta ise siklusu kısalttıklarını saptamışlardır. Tedavi başarısı proöstrusta %64, östrusta %40, erken metaöstrusta %33 olarak belirlenmiş ve bu bulgulara dayanılarak Lotagen® tedavisi sonrasında elde edilen fertilité parametrelerinin diğer gruplara oranla daha başarılı olduğu bildirilmiştir.

EucaComp®; okaliptus yaprakları, melisa, tıbbi nergis ve mercan köşk tinkturu içeren fitoterapötik bir ilaçtır (Schnellbach, 1991). Franke (1992)'e göre EucaComp®'da sinerjik etkisi bulunan maddeler endometriyum üzerindeki adrenjan, antibakteriyel, dezenfektan, granülasyon arttırıcı ve sekresyon oluşturucu etkiden sorumludurlar. Busch ve arkadaşları (1982; 1985) ve Salzmann (1985), endometritisin ön sirke asidiyle (PES; peroksi asetik asit) hemen her siklus döneminde başarıyla tedavi edilebileceğini, bu maddenin sadece mantarlara karşı yeterli etkinliğinin olmadığını bildirmişlerdir. Ön sirke asidi uterusu asıl etkisini fagositozisi arttıran dezenfekte edici özelliği ile gösterir. Genellikle %0,2 oranında ve

200 ml miktarında kullanılmaktadır. [Grüfel ve Busch \(1998\)](#), PES tedavisi ile fagositozisin desteklendiğini, dolayısı ile pp 6. günden itibaren intrauterin infüzyonlarla fertilité parametrelerinin düzeltilebileceğini ortaya koymuştur. [Kaya \(2008\)](#) fitoterapötik bir ilaç olan EucaComp<sup>®</sup>'un şiddetli endometritislerde başarılı bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini bildirmiştir.

Verilen bu bilgiler ışığında; sunulan doktora tez çalışmasında ekostruktur değerlerinin kronik endometritis olgularında Lotagen<sup>®</sup> sağaltımından sonra endometriyumda oluşan değişiklikleri ne derece yansıttığı ve değişik endometritis derecelerinin ayrımı, endometritisin tanı ve iyileşme sürecinin belirlenmesinde uygulanabilir bir metod olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.



## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1. Gereç

Bu çalışmanın hayvan materyalini Konya'nın Ereğli ilçesinde bulunan Akbel Süt ve Süt Ürünleri'ne ait işletmede (+37° 29' 41.03" Enlem, +33° 58' 16.65" Boylam), yarı açık ahır sisteminde barındırılan, süt verimlerine göre total mix rasyonla (TMR; *Mısır silajı, kuru yonca/yonca silajı, tritikale silajı, mısır samanı, buğday samanı, yaş pancar posası, konsantre yem*) ad libitum olarak beslenen 45 adet Holstein Friesian ırkı sağmal inek oluşturmuştur.

Çalışmaya vücut kondüsyon skorları (VKS) ortalama  $3,57 \pm 0,55$  ve bir laktasyondaki süt verimleri ortalama  $5358,92 \pm 196,81$  litre olan ve yaş ortalaması  $4,14 \pm 0,58$  olan inekler alınmıştır. Çalışma, genel durumu iyi olan ve yapılan rutin postpartum muayeneler sırasında kronik endometritis bulguları saptanan inekler üzerinde yapılmıştır.

Postpartum kontrollerin yanı sıra 45. günden itibaren yapılan kontrollerde endometritis tespit edilen hayvanlar tedaviye alınmıştır.

Ultrasonografik muayenelerde işletmeye ait olan 5 MHz linear rektal prob donanımlı real-time B mod portatif ultrasonografi cihazı (Agroscan L, E.C.M Company, Angoulême-Fransa) kullanılmıştır. Seçilen görüntüler dijital görüntü cihazı ile (SSF-M20 Multimedia Player) ile JPEG formatında kaydedilmiş ve daha sonra ekostruktur parametreleri yönünden incelenmek üzere bilgisayara aktarılmıştır. Bilgisayara aktarılan resimler BS200 Pro® Görüntü İşleme ve Analiz Yazılımı (BAB Yazılım, Ankara, Türkiye) yardımıyla ekostruktur parametreleri yönünden incelenmiştir.

Kan örneklerinin alınmasında 10 ml'lik vakumlu, antikoagulan içermeyen ve elde edilen serumların derin dondurucuda muhafazası için 2 ml'lik Eppendorf® tüpler

kullanılmıştır. Ayrıca intrauterin uygulama amacıyla kullanılacak Lotagen® solüsyonun hazırlanması ve infüzyonu için 5 ml ve 60 ml'lik steril plastik enjektörlerden yararlanılmıştır. Muayenelerde kullanılan aletlerin dezenfeksiyonu amacıyla Dezen® (200 mg Benzalkonyum Klorür/ml) solüsyonu, rektal ve vaginal muayeneler sırasında tek kullanımlık rektal ve lateks muayene eldivenleri kullanılmıştır.

Alınan kan örneklerinden serumların çıkarılması için işletmede bulunan santrifüj cihazı (Serico 80-2/TD-3A, Çin) kullanılmıştır. Elde edilen serumlar eppendorf tüplere aktararak hormon ölçümleri yapılmaya kadar işletmede ve anabilim dalı laboratuvarında bulunan derin dondurucularda -18°C'de saklanmış, serum örnekleri işletmeden anabilim dalı laboratuvarına soğuk zincirde nakledilmiştir.

Vaginoskopik muayene amacıyla vaginal spekulum (Polanski, 27 cm), intrauterin tedavide hazırlanan solüsyonun infüzyonu için ise metal uterus katateri (Hauptner®, 43 cm) kullanılmıştır.

Sitolojik örneklerin alınmasında steril pamuklu swab kullanılmıştır. Sitolojik değerlendirme amacıyla lam üzerinde sürme preparat hazırlanmış ve Papanicolaou (1942) boyama metoduyla boyanmıştır.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS® 14.01 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılmıştır.

## **2.2. Yöntem**

### **2.2.1. Hayvan Seçimi ve Grupların Oluşturulması**

Tüm gruplarda klinik anamnezin ve düzenli post partum kontrollerin yanı sıra postpartum 45. günde yapılan rutin muayeneler sonucunda saptanan endometritisler çalışmaya alınmış ve yapılan rektal ve vaginal spekulum muayeneleri sonucunda

elde edilen bulgulara dayanılarak endometritisler I, II ve III. derece olarak sınıflandırılmışlardır. Bu değerlendirmede Lotthammer (1984), LeBlanc ve ark. (2002b), Drillich ve ark. (2005)'nin yaptıkları sınıflandırmalar temel alınarak, derecelendirmeler yapılmış ve çalışma grupları şu şekilde oluşturulmuştur:

**Grup 1, I. derece endometritis (E1; hafif, n=10):** Transrektal muayenede uterusun simetrik veya hafif asimetric, vaginoskopi ile saptanabilen duman-bulut renginde, bazen partiküller içeren hafif muköz akıntı ve ultrasonografide çoğunlukla patolojik bir sıvı birikimi olmaksızın endometriyumun net olarak izlenemediği heterojen görünümlü uterus dokusu belirlenen hayvanlar.

**Grup 2, II. derece endometritis (E2; orta, n=12):** Transrektal muayenede hafif asimetri, çoğunlukla vaginoskopide belirlenen yoğun partiküller içeren mukopurulent akıntı ve ultrasonografide farklı derecelerde patolojik karakterli sıvı birikimi ile uterus duvarında bir ya da daha fazla sayıda hiperekojenik alanların varlığı saptanan hayvanlar.

**Grup 3, III. derece endometritis (E3; şiddetli, n=11):** Transrektal muayenede kornular arasında belirgin asimetri ve bazen uterus duvarında inceltme, vaginoskopide kokusuz muko-purulent akıntı, ultrasonografik muayenede bir ya da her iki kornuda belirgin derecede patolojik karakterli sıvı birikimi ve uterus duvarındaki şiddetli yangısal değişikliklere bağlı belirgin hiperekojenik alanların varlığı olan hayvanlar.

**Grup 4, Kontrol grubu (n=12):** Postpartum 40-45. günlerden başlanarak rutin postpartum muayenelerde uterus bulgularının normal; kornular simetrik veya hafif asimetric, uterus duvarında herhangi bir kalınlaşma yok, döneme göre kontraktıl veya yumuşaktan hafif gergine kadar değişen ve elin altında rahatlıkla pekten pubiste toplanan uterus. Vaginoskopide hemoraji ve patolojik akıntı yok. Ultrasonografide homojen dağılmış hipoekojen, anekojen ve heterojen alanlar, sıvı birikimi gözüküyor, geniş hipoekojen, anekojen alanlar gözlenmiyor, uterus lumeni ve uterus katmanları belirgin şekilde görülebildiği hayvanlar.

Endometritis tanısı amacıyla yapılan transrektal palpasyon ve bunu izleyen ultrasonografik muayenenin ardından teşhise yardımcı olması amacıyla yapılan vaginoskopik muayene sırasında steril pamuklu swab yardımıyla serviks uteriden örnek alınmış ve sitolojik preparatlar hazırlanmıştır. Aynı örnekleme Lotagen® uygulamasını takip eden 10. günde yapılan kontrollerde tekrarlanmıştır.

Alınan örneklerden hazırlanan preparatlar %50 eter + %50 etanol karışımında tespit edilmiş ve klinik standart boyama metodu olan Papanicolau ile boyanmıştır ve daha sonra değerlendirme amacıyla (x40) mikroskopla 300 adet hücre sayılmış ve **PMN** (nötrofil lökosit, bazofil ve eozinofil lökositler) oranları belirlenmiştir (Lenz, 2004; Raab, 2004).

Muayeneler sonucunda kronik endometritis tespit edilen inekler her grupta en az 10 hayvan olacak şekilde üç tedavi grubuna ayrılmıştır. Tedavi için tek uygulama olarak %3 Lotagen® (Metakrezolsülfonik asit+formaldehit) solusyonundan 100 ml intrauterin infüzyon endometritisin tespitinden hemen sonra uygulanmıştır.

Tedavi sonrası östrus takipleri ve tohumlamalar işletmedeki deneyimli veteriner hekimler tarafından yapılmıştır.

### **2.2.1.1. Grupların Oluşturulmasında Kullanılan Muayene Yöntemleri**

#### **2.2.1.1.1. İnspeksiyonun Uygulanması**

Postpartum muayenesi yapılacak hayvanlarda öncelikle vulvada, perineal bölge ve kuyruk üzerinde vaginal akıntının varlığı ve karakteri incelenmiş ve inspeksiyon bulguları takip formuna kaydedilmiştir.

#### **2.2.1.1.2. Transrektal Palpasyonun Uygulanması**

Rektal muayene eldiveni geçirilmiş el kayganlaştırıldıktan sonra rektum içeriği boşaltılmış ve rektal muayene kurallarına uyularak sırasıyla serviks uteri, korpus-kornu uteri ve ovaryumlar palpe edilmiştir. Elde edilen bulgular aynı anda takip formuna kaydedilmiştir.

Muayenelerde uterusun konumu, kornuların durumu, kıvamı, kalınlığı ve palpe edilebilir lumen ve içerik varlığı değerlendirilmiştir. Kornuların simetrik (S) veya asimetrik (As) durumları belirlenerek kornu kalınlıkları parmak kalınlığı temel alınarak (bir parmak, iki parmak kalınlığı gibi) saptanmıştır. Uterus bulgularına ek olarak ayrıca ovaryumların büyüklüğü, ovaryum üzerinde aktif yapı olup olmadığı ve niteliği (korpus luteum/folikül) ile serviksin kalınlığı ve kıvamı değerlendirilmiştir. Ovaryumların üzerinde patolojik yapı saptanan hayvanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### **2.2.1.1.3. Ultrasonografik Muayenenin Uygulanması**

Transrektal muayenenin ardından kayganlaştırılan prob rektum içerisinde kornu uterilerin üzerine yerleştirilerek kontrole başlanmıştır. Görüntü elde etmek için kornu uterilerin mümkün olduğunca korpus uteriye yakın kısmı üzerinden transversal kesit görüntüleri elde edilmiş ve inceleme sırasında dondurulan görüntüler bir dijital görüntü kaydediciye (SSF-M20 Multimedia Player) yüklenerek daha sonra bilgisayara aktarılmıştır. Ultrasonografik görüntüler sürekli aynı görüntü ayarları ile alınmıştır.

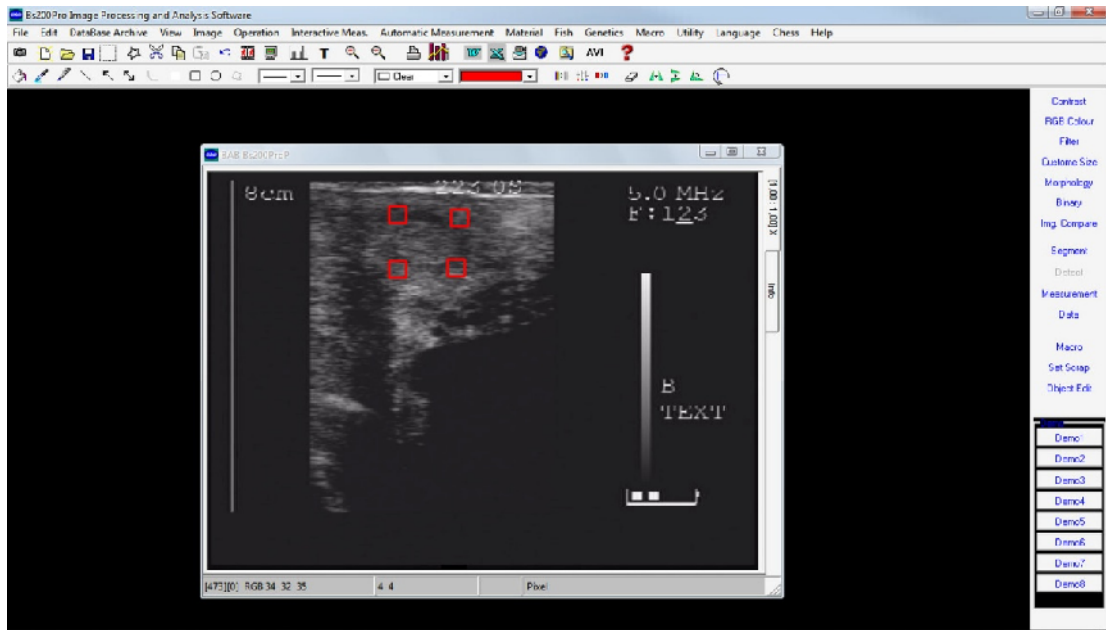
#### **2.2.1.1.4. Vaginal Muayenenin Uygulanması**

Muayenelere başlamadan önce, seçilen hayvanların zapt-ı raptı işletmede bulunan yemlik kilit sistemiyle sağlanmıştır. Vaginal muayeneler için Polanski spekulumu

kullanılmıştır. Muayene bulgularını etkilememesi yönünden vaginal muayenede kullanılan antiseptik solüsyonun renksiz olmasına özen gösterilmiştir. Vulva dudakları ve çevresi antiseptikli suyla temizlenip kurulandıktan sonra muayenelere geçilmiştir. Vulva dudakları aralanarak spekulum önce yan-dorsal yönde 45°'lik açı ile ardından düz bir konuma getirilerek vaginaya yerleştirilmiş ve soğuk ışık kaynağı yardımıyla vaginoskopik muayeneler gerçekleştirilmiştir. Muayenelerde servikal akıntının varlığı, miktarı ve karakteri endometritis tanısı amacıyla değerlendirilmiştir. Akıntı seröz-temiz, bulanık-partiküllü, muko-prulent ve purulent olarak değerlendirilmiştir.

### 2.2.2. Elde Edilen B-Mod Ultrasonografik Resimlerde Ekostruktur Analizlerinin Yapılışı

B mod ultrasonografik resimlerde her biri en az 100 piksel olacak şekilde analiz edilecek 4 adet alan (ROI: Region of Interest) belirlenmiştir. Belirlenen ROI'larda (Şekil 7) ekostruktur parametrelerinden ortalama gradient, homojenite, kontrast ve ortalama gri değer incelenmiştir



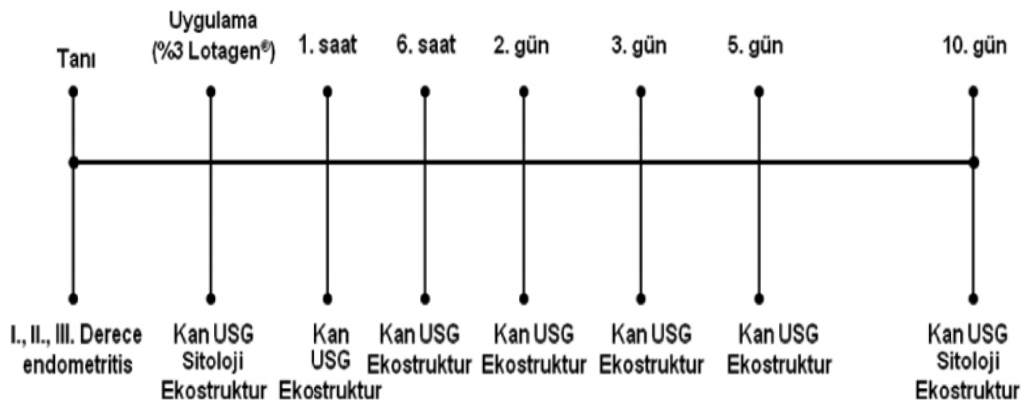
Şekil 7: B mod ultrasonografik resimde ROI'ların seçilmesi (Kırmızı dikdörtgen alanlar ROI bölgeleri).

### 2.2.3. Serum Progesteron Düzeylerinin Belirlenmesi

Elde edilen serumlardan progesteron hormonu ölçümleri uluslararası akreditasyon (TÜRKAK) belgesine sahip hormon laboratuvarında (Düzen Laboratuvarlar Grubu) Electrochemiluminescent Immunoassay (ECLIA) yöntemi ile Roche Modular E170 analizatöründe gerçekleştirilmiştir. Testin sensitivitesi 0,095 nmol/L (0,03 ng/mL) değişik moleküllerle yapılan çapraz reaksiyon denemesi sonucu spesifitesi ise %20,7 olarak tespit edilmiştir.

### 2.2.4. Tedavi Sonrası Yapılan Kontroller

Endometritisin tanısının yapıldığı saat 0. saat olarak kabul edilmiş ve tanıdan hemen sonra Lotagen® (%3) uygulanmıştır. Uygulamayı takip eden 1. ve 6. saat, 2., 3., 5. ve 10. günde kontroller tekrarlanmıştır. Bu kontrollerde vaginal, rektal ve ultrasonografik muayeneler yapılmış ve ekostruktur analizi için ultrasonografik B-Mod görüntüler kaydedilmiştir. Aynı kontroller sırasında progesteron ölçümleri için v. jugularisten kan alınmıştır. Ayrıca tedaviye başlamadan hemen önce ve tedavi sonrası 10. günde serviks uteriden serviks penci yardımıyla Polanski spekulumunun arasından geçirilerek steril pamuklu swab ile sitolojik örnekler alınmıştır. Örnekler alınırken swabın vagina duvarına değmemesi sağlanmıştır. Endometritislerin tanısından sonra yapılan kontroller zaman çizelgesinde gösterilmiştir (Şekil 8).



Şekil 8: Endometritis tanısı ve tanı sonrası uygulamaları gösteren zaman çizelgesi.

### 2.2.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS® 14.01 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılmıştır.

Kontrol günlerinde ekostruktur analizleri açısından gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde One-Way ANOVA testi uygulanırken (Dunett's T3), her bir gruptaki ekostruktur parametlerinin zamana bağlı değişiminin değerlendirilmesi için General Linear Model, tekrarlı ölçümler (Repeated Measures Define Factor) testi kullanılmıştır. Grupların dağılımının homojen olup olmadığı Klomogorov-Smirnov Test ile yapılmıştır. Progesteron ve ekostruktur değerlerindeki saat ve günlere bağlı değişikliklerin arasındaki ilişki linear regresyon analizi ile ortaya konmuştur. Her endometritis derecesinin ekostruktur programı tarafından saptanabilme duyarlılık ve özgüllüğünün belirlenen eşik değere göre ortaya konulabilmesi için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizlerinden yararlanılmıştır. ROC eğrisi analizlerinde elde edilen duyarlılık ne kadar bire yaklaşırsa o denli önemli sayılmıştır.



### 3. BULGULAR

#### 3.1. Değişik Endometritis Derecelerinde Uterustan Alınan Sitolojik Örneklerde Elde Edilen Tüm Hücre Oranlarının Karşılaştırılması

Preperat hazırlandıktan sonra toplam bakılan nötrofil lökosit, bazofil ve eozinofil lökositlerin 0. saatte %28,00 oranı ile E3 endometritislerde en yüksek buna karşılık E1 endometritislerde %11,8 ile en düşük bulunmuştur ( $p<0,01$ ).

E1, E2 ve E3 endometritislerinin hem kendi aralarında hem de kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında PMN oranları bakımından 0. ve 10. günde önemli düzeyde farklı oldukları ( $p<0,01$ ) ortaya konulmuştur. E1 endometritisleri ve kontrol grubu arasında ise 10. günde istatistiksel yönden önemli bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ( $p>0,05$ ).

Tüm gruplar göz önünde bulundurulduğunda en düşük yüzde değerleri ise kontrol grubunda saptanmıştır (Çizelge 2).

**Çizelge 2:** Tedavi öncesi 0. saatte ve sonrası 10. günde elde edilen PMN hücre oranlarının gruplar arasında karşılaştırılması.

	0. saat PMN (%)	10. gün PMN (%)
E1	11,80±1,31 <sup>a</sup>	7,00±1,05 <sup>a</sup>
E2	15,50±1,88 <sup>b</sup>	8,41±1,62 <sup>a,b</sup>
E3	28,00±4,71 <sup>c</sup>	11,18±3,25 <sup>b</sup>
KONTROL	6,08±1,16 <sup>d</sup>	5,58±1,31 <sup>a,c</sup>
p	a,b,c,d <0,01	a:b:c <0,01

### 3.1.1. Tedavi Öncesi (0.Gün) ve Tedavi Sonrası (10.Gün) Değerlendirilen Sitolojik Örneklerin Karşılaştırılması

E1 endometritislerinde 0. günde elde edilen %11,80 oranından uygulama sonrası 10. günde %7,00 oranına gerçekleşen düşüş ile ( $p<0,001$ ), diğer endometritis derecelerinde yine aynı günler arasında (E2, E3) gerçekleşen düşüşlerin istatistiksel yönden önemli olduğu ( $p<0,001$ ) ortaya konulmuştur. Kontrol grubunda 0. günde %6,08 oranından, 10. günde %5,58 oranına gerçekleşen düşüşün istatistiksel yönden önemli olmadığı ( $p>0,05$ ) saptanmıştır (Çizelge 3).

**Çizelge 3:** Tedavi öncesi 0. saatte ve sonrası 10. günde elde edilen PMN hücre oranlarının karşılaştırılması

	0. saat PMN (%)	10. gün PMN (%)	p
<b>E1</b>	11,80±1,31	7,00±1,05	<0,001
<b>E2</b>	15,50±1,88	8,41±1,62	<0,001
<b>E3</b>	28,00±4,71	11,18±3,25	<0,001
<b>KONTROL</b>	6,08±1,16	5,58±1,31	>0,05

### 3.2. B-Mod Ultrasonografik Resimlerde Ekostruktur Parametrelerinde Değişik Endometritis Derecelerinde ve Kontrol Grubunda Elde Edilen Farklılıkların Değerlendirilmesi

Ekostruktur değerlerinin uygulamadan önce ve uygulamadan sonra değişik kronik endometritis derecelerindeki (E1, E2, E3) değişimi incelendiğinde; uygulamadan önce (0.saat) E1, E2 ve E3 derecesindeki endometritisler arasında gradient değerleri

bakımından istatistiksel yönden farklılık saptanmamıştır. Buna karşılık uygulamadan sonraki 1. saatte kontrol grubunda gradient değerlerinde ortalama 13,74 ile düşük bir değer saptanırken, özellikle uygulamadan sonraki 6. saat, 2., 5. ve 10. günlerde E3 endometritislerinin gradient değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel yönden önemli düzeyde ( $p<0,01$ ;  $p<0,05$ ) yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde uygulamadan sonraki, 5. ve 10. günlerde de E2 ve E3 karşılaştırıldığında E3 değerlerinin daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ) (Çizelge 4).

Kontrast bakımından uygulamaya başlamadan önce (0.saat) E2 düzeyindeki endometritislerin diğer endometritis dereceleriyle karşılaştırıldığında (E2, E3) 46,57 değeriyle önemli düzeyde düşük olduğu ortaya konulmuştur. Özellikle E2 ve kontrol grubu arasındaki farklılığın istatistiksel yönden önemli olduğu ortaya konulmuştur ( $p<0,01$ ). E3 (81,72; 74,65) ve kontrol grubu (56,54; 46,59) arasındaki fark uygulama sonrası 6. saat ve 10. günde istatistiksel yönden önemli bulunmuştur (Çizelge 5).

**Çizelge 4:** Uygulama saatleri ve günlerinde endometritis ve kontrol grubu hayvanlarında Gradient değerlerindeki farklılıklar.

	0. saat	1. saat	6. saat	2. gün	3. gün	5. gün	10. gün
<b>E1 (n=10)</b>	15,32±0,64	14,62±0,56 <sup>a</sup>	16,63±0,64 <sup>a,b</sup>	15,20±0,53 <sup>a</sup>	14,98±0,56	15,84±0,71 <sup>a</sup>	14,58±0,55 <sup>a</sup>
<b>E2 (n=10)</b>	14,69±1,41	15,45±0,48 <sup>a,b</sup>	15,90±0,58 <sup>a</sup>	16,21±0,59 <sup>a,c</sup>	15,02±0,45	16,13±0,51 <sup>a,b</sup>	15,19±0,52 <sup>a,b</sup>
<b>E3 (n=10)</b>	15,82±0,63	15,17±0,55 <sup>a</sup>	17,93±0,60 <sup>a,c</sup>	17,44±0,61 <sup>b,c</sup>	15,51±0,50	17,06±0,66 <sup>a,c</sup>	16,94±0,62 <sup>a,c</sup>
<b>Kontrol (n=10)</b>	15,57±0,30	13,74±0,34 <sup>a,c</sup>	14,54±0,36 <sup>a,d</sup>	15,41±0,37 <sup>a</sup>	15,32±0,42	13,92±0,51 <sup>a,d</sup>	12,74±0,51 <sup>a,d</sup>
<b>p</b>	>0,05	<sup>b,c</sup> , <0,05	<sup>b:c</sup> , <0,05 <sup>c:d</sup> , <0,01	<sup>a:b</sup> , <0,05	>0,05	<sup>b:c</sup> , <0,05 <sup>c:d</sup> , <0,01	<sup>b:c:d</sup> , <0,01

**Çizelge 5:** Uygulama saatleri ve günlerinde endometritis ve kontrol grubu hayvanlarında Kontrast değerlerindeki farklılıklar.

	0. saat	1. saat	6. saat	2. gün	3. gün	5. gün	10. gün
<b>E1</b>	61,21±5,31	53,78±4,81	72,48±7,95	60,86±4,46	57,76±4,61	70,27±6,53	57,86±4,46
<b>E2</b>	46,57±4,2 <sup>a</sup>	61,28±4,82	64,27±5,02	66,21±5,59	54,10±2,92	65,07±4,06	59,12±4,38
<b>E3</b>	64,10±7,62	61,12±6,08	81,72±6,95 <sup>a</sup>	77,68±6,17	59,32±4,46	70,69±6,16	74,65±5,93 <sup>a</sup>
<b>Kontrol</b>	64,11±2,4 <sup>b</sup>	50,82±2,64	56,54±3,10 <sup>b</sup>	61,03±3,53	60,36±3,65	60,54±4,58	46,59±3,30 <sup>b</sup>
<b>p</b>	<sup>a,b</sup> <0,01	>0,05	<sup>a,b</sup> , <0,01	>0,05	>0,05	>0,05	<sup>a,b</sup> , <0,01

Homojenite bakımından 0. gün E2 değerlerinin, E3 ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0,01$ ). Uygulamadan sonraki 6. saat, 5. ve 10. günlerde ise, E1, E2 ve E3 endometritisleri arasında istatistiksel yönden herhangi bir farklılık görülmezken, kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük değerlerde kaldıkları ( $P<0,05$ ;  $P<0,01$ ) belirlenmiştir (Çizelge 6).

Ortalama gri değer bakımından 0. günde E2 değerlerinin E1 ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu ( $p<0,05$ ;  $p<0,01$ ) ortaya konulmuştur. Uygulamadan sonraki 1. ve 6. saatlerde ve 5. günde kontrol grubunun E1, E2 ve E3 endometritislerine göre önemli ölçüde düşük değerlerde olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ;  $p<0,01$ ). Uygulamadan sonraki 10. günde E3 düzeyindeki endometritislerin 87,29 ile en yüksek değerlere ulaştığı bulunmuştur ( $p<0,01$ ) (Çizelge 7).

**Çizelge 6:** Uygulama saatleri ve günlerinde endometritis ve kontrol grubu hayvanlarında Homojenite değerlerindeki farklılıklar.

	saat 0 (x10 <sup>-2</sup> )	saat 1 (x10 <sup>-2</sup> )	saat 6 (x10 <sup>-2</sup> )	gün2 (x10 <sup>-2</sup> )	gün 3 (x10 <sup>-2</sup> )	gün5 (x10 <sup>-2</sup> )	gün10 (x10 <sup>-2</sup> )
<b>E1</b>	8,6±0,4 <sup>a</sup>	8,4±0,5	7,6±0,3 <sup>a</sup>	8,0±0,5	7,7±0,4	7,5±0,4 <sup>a</sup>	7,9±0,3 <sup>ab</sup>
<b>E2</b>	9,3±0,5 <sup>a,b</sup>	7,0±0,4	7,2±0,4 <sup>a</sup>	7,2±0,3	7,1±0,4	7,7±0,3 <sup>a</sup>	8,1±0,4 <sup>a</sup>
<b>E3</b>	7,3±0,4 <sup>a,c</sup>	7,8±0,3	6,9±0,3 <sup>a,b</sup>	6,6±0,3	7,1±0,4	6,7±0,3 <sup>a</sup>	6,5±0,3 <sup>a,c</sup>
<b>Kontrol</b>	7,6±0,2 <sup>a,c</sup>	9,8±0,8	8,3±0,2 <sup>a,c</sup>	7,8±0,2	8,3±0,3	9,9±0,6 <sup>b</sup>	11,6±0,9 <sup>d</sup>
<b>p</b>	<sup>b,c</sup> <0,01	>0,05	<sup>b,c</sup> <0,05	>0,05	>0,05	<sup>a,b</sup> <0,01	<sup>b,c</sup> <0,05 <sup>a;c;d</sup> <0,01

**Çizelge 7:** Uygulama saatleri ve günlerinde endometritis ve kontrol grubu hayvanlarında Ortalama Gri Değer'deki farklılıklar.

	0. saat	1. saat	6. saat	2. gün	3. gün	5. gün	10. gün
<b>E1</b>	77,14±3,13 <sup>a,c</sup>	84,35±3,67 <sup>a</sup>	92,40±3,61 <sup>a</sup>	77,58±2,74 <sup>a</sup>	79,55±2,91	81,57±2,95 <sup>a,b</sup>	71,12±2,79 <sup>a</sup>
<b>E2</b>	66,64±2,53 <sup>b</sup>	89,31±3,17 <sup>a</sup>	89,76±3,45 <sup>a</sup>	95,62±2,28 <sup>b</sup>	74,78±2,66	86,92±2,93 <sup>a</sup>	78,31±2,46 <sup>a,b,c</sup>
<b>E3</b>	71,73±2,94 <sup>a,b,c</sup>	83,97±4,27 <sup>a*</sup>	96,18±3,77 <sup>a</sup>	87,45±3,79 <sup>a,b,c</sup>	79,91±3,61	79,02±2,91 <sup>a,b</sup>	87,29±3,63 <sup>b</sup>
<b>Kontrol</b>	77,37±1,56 <sup>c</sup>	73,41±1,89 <sup>b*</sup>	76,73±4,07 <sup>b</sup>	82,19±1,96 <sup>a,c</sup>	76,84±2,13	72,24±2,13 <sup>b</sup>	74,34±2,26 <sup>a,c</sup>
<b>p</b>	a:b, <0,05 b:c, <0,01	a:b, <0,05 a*:b*, <0,01	a:b, <0,01	a:b:c, <0,01	>0,05	a:b, <0,01	a:b:c, <0,01



### 3.3. Ekostruktur Parametre Değerlerinin Değişik Derecedeki Endometritis ve Kontrol Grubunda Uygulama Öncesi ve Uygulama Sonrası Süreçteki Farklılıkları

Ekostruktur parametrelerinin çalışma gruplarında kontrol sürecindeki değişimi incelendiğinde E1'de 0.saatte 15,32 olan gradient değerinde uygulamadan sonraki 1. saatte 14,62'e düşme olduğu ( $p<0,01$ ) ve uygulama sonrası 10. günde de 0. ve 6. saate göre önemli düzeyde düşmenin varlığı ( $p<0,01$ ) ortaya konulmuştur. E2 düzeyindeki endometritislerde ise 0. saat ile daha sonraki ilerleyen saat ve günlerdeki değerler arasında istatistiksel yönden önemli bir farklılık olmadığı ortaya konulmuştur. E3 endometritislerinde 0. ve 1.saatlere göre uygulamadan sonraki 6. saatte değerlerde bir artış saptanmış ( $p<0,01$ ) fakat 0. saat ve diğer günler arasında elde edilen değerler bakımından istatistiksel yönden herhangi bir farklılık ortaya konulamamıştır. Kontrol grubunda 0. saatten 1. saate ortalama değerinde bir düşme saptanırken ( $p<0,01$ ), ilerleyen saat ve günlerde 0. saate göre önemli bir değişikliğin meydana gelmediği saptanmıştır (Çizelge 8).

Kontrast değeri incelendiğinde; E1 derecesindeki endometritislerde uygulamadan sonraki günlerde önemli bir sayısal değişikliğin oluşmadığı gözlenmiştir. Buna karşılık uygulamadan sonraki 1. saatten sonraki 6. saat ve 5. günde kontrast değerlerinde artışlar saptanmıştır. E2 bakımından ise 0. saatten sonraki bütün saat ve günlerde önemli düzeyde artışlar ( $p<0,01$ ) meydana gelmiş ve en yüksek artışların 6. saat (64,27), 2. gün (66,21) ve 5. günde (65,07) olduğu gözlenmiştir. E3 derecesindeki endometritislerde ise, 6. saatte geçici bir artış olmasına karşın, genel olarak 10. güne kadar kontrast değerlerinde uygulama zamanına göre (0. saat) herhangi önemli bir değişikliğin meydana gelmediği ortaya konulmuştur. Birinci saatten sonra ise 6. saatte kontrast değerlerinde artışların meydana geldiği gözlenmiştir. Kontrol grubunda da 0. saatten 1. saate geçişte ortalama değerinde önemli bir düşme ( $p<0,05$ ) elde edilmiştir (Çizelge 9).

**Çizelge 8:** Gradient'in endometritisin değişik derecelerinde ve kontrol gurubunda kontrol sürecindeki değişimi.

	0. saat	1. saat	6. saat	2. gün	3. gün	5. gün	10. gün	p
<b>E1</b>	15,32±0,64 <sup>a</sup>	14,62±0,56 <sup>a,b</sup>	16,63±0,64 <sup>a,c</sup>	15,20±0,53 <sup>a</sup>	14,98±0,56 <sup>a</sup>	15,84±0,71 <sup>a</sup>	14,58±0,55 <sup>b,d</sup>	a:b:c:d; <0,01
<b>E2</b>	14,69±1,41 <sup>a</sup>	15,45±0,48 <sup>a</sup>	15,90±0,58 <sup>a</sup>	16,21±0,59 <sup>a</sup>	15,02±0,45 <sup>a,b</sup>	16,13±0,51 <sup>a,c</sup>	15,19±0,52 <sup>a</sup>	b:c; <0,05
<b>E3</b>	15,82±0,63 <sup>a</sup>	15,17±0,55 <sup>a,c*</sup>	17,93±0,60 <sup>b</sup>	17,44±0,61 <sup>a,b</sup>	15,51±0,50 <sup>a</sup>	17,06±0,66 <sup>a,b</sup>	16,94±0,62 <sup>a,b*</sup>	a:b:c; <0,01 b*:c*; <0,05
<b>Kontrol</b>	15,57±0,30 <sup>a</sup>	13,74±0,34 <sup>b</sup>	14,54±0,36 <sup>a,b</sup>	15,41±0,37 <sup>a,b,c*</sup>	15,32±0,42 <sup>a</sup>	13,92±0,51 <sup>a,b</sup>	12,74±0,51 <sup>a,b,d*</sup>	a:b:c; <0,01 c*:d*; <0,05

**Çizelge 9:** Kontrast'ın endometritisin değişik derecelerinde ve kontrol gurubunda kontrol sürecindeki değişimi.

	0. saat	1. saat	6. saat	2. gün	3. gün	5. gün	10. gün	p
<b>E1</b>	61,21±5,31 <sup>a</sup>	53,78±4,81 <sup>a,b</sup>	72,48±7,95 <sup>a,c</sup>	60,86±4,46 <sup>a</sup>	57,76±4,61 <sup>a</sup>	70,27±6,53 <sup>a,c</sup>	57,86±4,46 <sup>a</sup>	b,c; <0,05
<b>E2</b>	46,57±4,2 <sup>a</sup>	61,28±4,82 <sup>b</sup>	64,27±5,02 <sup>b,c*</sup>	66,21±5,59 <sup>b,d*</sup>	54,10±2,92 <sup>b,d*</sup>	65,07±4,06 <sup>b,c</sup>	59,12±4,38 <sup>b</sup>	a:b:c:d; <0,01 c*,d*; <0,05
<b>E3</b>	64,10±7,62 <sup>a</sup>	61,12±6,08 <sup>a,b</sup>	81,72±6,95 <sup>a,c</sup>	77,68±6,17 <sup>a*</sup>	59,32±4,46 <sup>a,d*</sup>	70,69±6,16 <sup>a</sup>	74,65±5,93 <sup>a</sup>	c:d; <0,01 b,c; <0,05 a*,d*; <0,05
<b>Kontrol</b>	64,11±2,4 <sup>a</sup>	50,82±2,64 <sup>b</sup>	56,54±3,10 <sup>a,b</sup>	61,03±3,53 <sup>a</sup>	60,36±3,65 <sup>a</sup>	60,54±4,58 <sup>a,b</sup>	46,59±3,30 <sup>a,b</sup>	a,b; <0,05

Homojenite'deki değişimler incelendiğinde E1 derecesindeki endometritislerde uygulamadan sonraki günlerde önemli bir sayısal değişikliğin oluşmadığı gözlenmiştir. E2 derecesindeki endometritislerde ise uygulama sonrasında 5. güne kadar homojenite değerleri önemli derecede düştüğü ( $p<0,05$ ) belirlenmiştir. Onuncu günde ise homojenite değerlerinde yeniden bir yükselme saptanmıştır. E3 derecesindeki endometritislerde ise uygulama sonrası 1. saatteki değerler 6. saat, 2. gün, 5. ve 10. günden daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Kontrol grubunda ise homojenite değerleri 1. saatte diğer saat ve günlerde elde edilen değerlere göre farklı bulunmuştur ( $p<0,05$ ;  $p<0,01$ ) (Çizelge 10).

Ortalama gri değerler incelendiğinde E1 derecesindeki endometritislerde 6. saatte 92,40 ile en yüksek seviyesine ulaşmıştır ( $p<0,01$ ). E2 derecesindeki endometritislerde uygulama sonrası 2. güne kadar bir yükselme meydana gelmiş ( $p<0,01$ ) ve 10. günde ise uygulama gününe göre yüksek, 2. güne göre daha düşük bir değer elde edilmiştir (78,31;  $p<0,01$ ;  $p<0,05$ ). E3 derecesindeki endometritislerde uygulamadan sonraki 1., 6. saat ve 2. günde 0. saate göre önemli düzeyde ( $p<0,01$ ) yükselmeler elde edilmiştir (Çizelge 11).

**Çizelge 10:** Homojenite'nin endometritisin değişik derecelerinde ve kontrol gurubunda kontrol sürecindeki değişimi.

	saat 0 (x10 <sup>-2</sup> )	saat 1 (x10 <sup>-2</sup> )	saat 6 (x10 <sup>-2</sup> )	gün2 (x10 <sup>-2</sup> )	gün 3 (x10 <sup>-2</sup> )	gün5 (x10 <sup>-2</sup> )	gün10 (x10 <sup>-2</sup> )	P
<b>E1</b>	8,6±0,4	8,4±0,5	7,6±0,3	8,0±0,5	7,7±0,4	7,5±0,4	7,9±0,3	>0,05
<b>E2</b>	9,3±0,5 <sup>a</sup>	7,0±0,4 <sup>b</sup>	7,2±0,4 <sup>b</sup>	7,2±0,3 <sup>b</sup>	7,1±0,4 <sup>b</sup>	7,7±0,3 <sup>b</sup>	8,1±0,4 <sup>a,b</sup>	a,b: <0,05
<b>E3</b>	7,3±0,4 <sup>a</sup>	7,8±0,3 <sup>a,b*</sup>	6,9±0,3 <sup>a,c</sup>	6,6±0,3 <sup>a,c</sup>	7,1±0,4 <sup>a,b,c</sup>	6,7±0,3 <sup>a,c</sup>	6,5±0,3 <sup>a,c*</sup>	b,c: <0,01, b*,c*: <0,05
<b>Kontrol</b>	7,6±0,2 <sup>a</sup>	9,8±0,8 <sup>b</sup>	8,3±0,2 <sup>a</sup>	7,8±0,2 <sup>a,c</sup>	8,3±0,3 <sup>a</sup>	9,9±0,6 <sup>a</sup>	11,6±0,9 <sup>a</sup>	a,b: <0,05, b,c: <0,01,

**Çizelge 11:** Ortalama Gri Değer'in endometritisin değişik derecelerinde ve kontrol gurubunda kontrol sürecindeki değişimi.

	0. saat	1. saat	6. saat	2. gün	3. gün	5. gün	10. gün	p
<b>E1</b>	77,14±3,13 <sup>a</sup>	84,35±3,67 <sup>a,b</sup>	92,40±3,61 <sup>b,c</sup>	77,58±2,74 <sup>a,c</sup>	79,55±2,91 <sup>a,b,c,d</sup>	81,57±2,95 <sup>a,b,c,d</sup>	71,12±2,79 <sup>a,c,e</sup>	a:b:c:d:e; <0,01
<b>E2</b>	66,64±2,53 <sup>a</sup>	89,31±3,17 <sup>b*</sup>	89,76±3,45 <sup>b*</sup>	95,62±2,28 <sup>b</sup>	74,78±2,66 <sup>a</sup>	86,92±2,93 <sup>b*</sup>	78,31±2,46 <sup>c*</sup>	a:b:c; <0,01 b*,c*; <0,05
<b>E3</b>	71,73±2,94 <sup>a,*</sup>	83,97±4,27 <sup>b*,c</sup>	96,18±3,77 <sup>b,c</sup>	87,45±3,79 <sup>b</sup>	79,91±3,61 <sup>a,b,d</sup>	79,02±2,91 <sup>a,b,d</sup>	87,29±3,63 <sup>b</sup>	a:b:c:d; <0,01 a*,b*; <0,05
<b>Kontrol</b>	77,37±1,56 <sup>a*</sup>	73,41±1,89 <sup>a</sup>	76,73±4,07 <sup>a,c</sup>	82,19±1,96 <sup>b*,c,e</sup>	76,84±2,13 <sup>a,c,d,e</sup>	72,24±2,13 <sup>a,d</sup>	74,34±2,26 <sup>a</sup>	a:b:c:d:e; <0,01 a*,b*; <0,05

### 3.4. Değişik Derecelerdeki Endometritislerin Ekostruktur Parametreleri ile Saptanabilirliğinin ROC Eğrisi ile Elde Edilen Değerlerle Ortaya Konulması

#### 3.4.1. E1 Düzeyindeki Endometritislerde Kontrol Grubuna Göre ROC Eğrisinde Eşik Değerler ve Bu Değerlerin Duyarlılığı

ROC eğrisi hesaplamaları sonucunda gradient için saptanan 12,82 eşik değer ve bu değer üstündeki verilerin %80,2 (0,8021) oranında E1 endometritisleri saptayabildiği (duyarlılık) belirlenmiştir. Testin hasta olarak nitelendirdiği deneklerin gerçekte hasta olmaması oranı (özgüllük) ise %40 olarak belirlenmiştir. Aynı şekilde homojenite ekostruktur parametresinde  $7,0 \times 10^{-2}$  değeri eşik değer olarak bulunmuş ve hastayı yani E1 endometritisleri bu değer ve altında olan verilerin %64 oranında tanımlayabildiği ortaya konmuştur. Özgüllük ise %27,5 olarak belirlenmiştir. Kontrast ve gri değer için 47,55 ve 64,59 eşik değerler ve bu değerlerin üzerindeki veriler için duyarlılık %72 (0,720) ve %77,08 (0,7708) olarak bulunurken. Ekostruktur programı ile elde edilen sonuçlarda E1 endometritis olmama olasılığı bu parametreler için kontrastta %50 ve gri değerde %37,5 olarak bulunmuştur (Çizelge 12).

**Çizelge 12:** Birinci dereceden endometritislerin tespiti için ekostruktur parametrelerinde belirlenen eşik değer ve bunların duyarlılık ve özgüllükleri.

DEĞİŞKEN	EŞİK DEĞER	DUYARLILIK(%)	ÖZGÜLLÜK(%)
Gradient	12,82	80,21	40
Homojenite	$7 \times 10^{-2}$	64,58	27,5
Kontrast	47,55	72,92	50
Ortalama gri değer	64,59	77,08	37,5

### 3.4.2. E2 Düzeyindeki Endometritislerde Kontrol Grubuna Göre ROC Eğrisinde Eşik Değerler ve Bu Değerlerin Duyarlılığı

ROC eğrisi hesaplamaları sonucunda gradient için saptanan 14,81 eşik değer ve bu değer üstündeki veriler E2 düzeyindeki endometritisleri %62,5 oranında saptayabildiği (duyarlılık), buna karşılık testin hasta olarak belirlediği, deneklerin hasta değil değerlendirmesi (özgüllük) ise %43,75 oranında bulunmuştur. Homojenite ve gri değerde duyarlılık ve özgüllük oranlarının gradient oranlarına yakın olduğu belirlenmiştir. Homojenitede ROC eğrisi verileri eşik değer altında kalmıştır. Kontrastta ise elde edilen 51,23 ve üzerindeki değerlerin %70,83 (0,7083) oranıyla E2 düzeyindeki endometritisleri saptayabildiği, buna karşın testin hasta olarak nitelendirdiği vakaların %39,5 oranıyla hasta olmadığını ortaya koymuştur (Çizelge 13).

**Çizelge 13:** İkinci dereceden endometritislerin tespiti için ekostruktur parametrelerinde belirlenen eşik değer ve bunların duyarlılık ve özgüllükleri.

DEĞİŞKEN	EŞİK DEĞER	DUYARLILIK (%)	ÖZGÜLLÜK (%)
<b>Gradient</b>	14,81	62,5	43,75
<b>Homojenite</b>	$7 \times 10^{-2}$	61,29	33,45
<b>Kontrast</b>	51,23	70,83	39,58
<b>Ortalama gri değer</b>	68,52	67,71	39,58

### 3.4.3. E3 Düzeyindeki Endometritislerde Kontrol Grubuna Göre ROC Eğrisinde Eşik Değerler ve Bu Değerlerin Duyarlılığı

Hasta olmayan kontrol grubuna göre 13,09 eşik değer ve üzerindeki değerler ile gradient, 62,92 eşik değer ve üzerindeki değerler ile gri değer ekostruktur parametrelerinin %77,08 (0,7708) ve %81,25 (0,8125) oranlarıyla yüksek duyarlılıkla E3 endometritisleri ortaya koyabildikleri belirlenmiştir. Bu parametrelere bakılarak hasta tanımlananların hasta olmama oranı ise %38,64 ve %47,73 olarak saptanmıştır (Çizelge 14).



**Çizelge 14:** Üçüncü dereceden endometritislerin tespiti için ekostruktur parametrelerinde belirlenen eşik değer ve bunların duyarlılık ve özgüllükleri.

DEĞİŞKEN	EŞİK DEĞER	DUYARLILIK (%)	ÖZGÜLLÜK (%)
<b>Gradient</b>	13,09	77,08	38,64
<b>Homojenite</b>	$7 \times 10^{-2}$	61,29	33,74
<b>Kontrast</b>	51,23	70,83	50
<b>Ortalama gri değer</b>	62,92	81,25	47,73

### 3.5. E1, E2, E3 Derecesindeki Endometritisler ve Kontrol Grubunda Elde Edilen Ekostruktur Parametre Değerleri ve Progesteron (P4) Değerleri Arasındaki Linear İlişkinin Ortaya Konulması

Elde edilen sonuçlar gradient, kontrast, homojenite ve ortalama değer ekostruktur parametrelerinden E1, E2, E3 ve Kontrol grubunda elde edilen değerlerdeki değişime paralel olarak P4 değerlerinde de değişimler meydana geldiği ve bu değişimin ekostruktur parametreleriyle önemli düzeyde ilişkili olduğunu ( $r^2=0,998$  ile  $0,728$  arasında;  $P<0,001$  ve  $P<0,05$ ) ortaya koymuştur (Çizelge 15).

**Çizelge 15:** E1,E2,E3 ve Kontrol grubu hayvanlarında ekostruktur parametre değerleri ile progesteron (p4) değerleri arasındaki regresyon katsayısı (r<sup>2</sup>) ve önemlilik derecesi (p)

Regresyon Parametreleri (E1/E2/E3/K)/(P4)	0.saat (r <sup>2</sup> )	1.saat (r <sup>2</sup> )	6.saat (r <sup>2</sup> )	2.gün (r <sup>2</sup> )	3.gün (r <sup>2</sup> )	5.gün (r <sup>2</sup> )	10.gün (r <sup>2</sup> )
<b>P4/Gradient</b>	0,984** g(x)=0,08x+0,707	0,955** g(x)=0,09x+0,611	0,940** g(x)=0,08x+0,709	0,910** g(x)=0,08x+0,651	0,889** g(x)=0,08x+0,651	0,832* g(x)=0,08x+0,598	0,874** g(x)=0,08x+0,672
<b>P4/Kontrast</b>	0,847** g(x)=0,017x+1,080	0,848** g(x)=0,018x+1,056	0,853** g(x)=0,015x+1,073	0,856** g(x)=0,016x+1,057	0,853** g(x)=0,017x+(1,065)	0,843** g(x)=0,015x+(1,057)	0,858** g(x)=0,018x+(1,048)
<b>P4/Homojenite</b>	0,875** g(x)=-0,211x+(-1,900)	0,844** g(x)=-0,153x+(-1,869)	0,825* g(x)=-0,165x+(-1,852)	0,823* g(x)=-0,142x+(-1,849)	0,728* g(x)=-0,129x+(-1,775)	0,809* g(x)=-0,114x+(-1,806)	0,809* g(x)=-0,145x+(-1,840)
<b>P4/Ort. Gri Değer</b>	0,996** g(x)=0,014x+0,952	0,994** g(x)=0,013x+0,946	0,992** g(x)=0,012x+0,959	0,992** g(x)=0,012x+0,948	0,998** g(x)=0,014x+0,945	0,993** g(x)=0,013x+0,929	0,992** g(x)=0,013x+0,946

\*\*p<0,001; \*p<0,05 g(x)= regresyon derecesinin eşitlenmesi

#### 4. TARTIŞMA

Uterus lümeninde bulunan mikroorganizmalara karşı birincil savunma mekanizması nötrofiller tarafından gerçekleştirilen fagositozistir (Tizard, 1996). Lümeninde bulunan nötrofiller yangı varlığını göstermektedir (Wade and Lewis, 1996). Kronik uterus enfeksiyonlarının belirlenmesinde standart bir tanı yönteminin bulunmaması, bu enfeksiyonların sınıflandırılmasında da güçlükler yol açmaktadır (Sheldon ve ark., 2006a). Bu veriler ışığında endometriyal sitolojinin ineklerde endometritislerin tanısında kullanılan önemli bir yöntem olduğu ve bunun için uterus lavajı (Gilbert ve ark., 1998; Hammon ve ark., 2001), endometriyal biyopsi (Miller ve ark., 1980; Bonett ve ark., 1991), cytobrush (Kasimanickam ve ark., 2005; Sheldon ve ark., 2006a) ve steril pamuklu swab ile PMN hücrelerin toplanması (Studer ve Morrow, 1978) gibi çeşitli yöntemlerin kullanıldığı bilinmektedir.

Kronik endometritislerin tanısında muayene yöntemi olarak pratikte en çok rektal palpasyon uygulanmaktadır (Callahan ve Horstmann, 1993; Ferry, 1993; Gilbert ve ark., 2005). Bununla birlikte rektal palpasyonun duyarlılığının sınırlı olması bu metodun bazı durumlarda endometritisin tanısında yetersiz kalmasına neden olmaktadır (Bretzlaff, 1987; Gilbert, 1992; Ferry, 1993; LeBlanc ve ark., 2002b). Subakut ve kronik endometritislerin tanısında vaginoskopinin inspeksiyon ve rektal palpasyona oranla daha başarılı olduğu elde edilen sonuçlarla ortaya konulmuştur (Dohmen ve ark., 1995). Rektal palpasyonla birlikte kullanıldığında vaginoskopi, endometritisin sağaltım başarısını artırmaktadır (Miller ve ark., 1980; LeBlanc ve ark., 2002b), bununla birlikte kontaminasyon riskinin yanı sıra zaman ve ekipman gerektirmesi pratikte kullanımını sınırlamaktadır (Bretzlaff, 1987; Drillich ve ark., 2005; McDougall ve ark., 2007).

Real-time ultrasonografi postpartum uterus enfeksiyonlarının belirlenmesinde daha objektif bir yöntem olarak kullanılabilir. Ancak endometritisin tanısında önemli bir yöntem olmakla birlikte uterus lümeninde yangıya bağlı sıvı birikiminin olmadığı

durumlarda patolojik değişimlerin ultrasonografik olarak belirlenmesinin güç olduğu bildirilmiştir (Kähn, 2004).

Tüm bu muayene yöntemlerinin tek başına yetersiz olması ancak birlikte kullanıldıkları zaman daha başarılı olmaları dolayısıyla kronik endometritislerin tanısı amacıyla sürekli yeni yöntemlerin araştırılması zorunlu hale gelmektedir. Ultrasonografinin (Youngquist ve Shore, 1997; Aslan ve ark., 2002; Kasimanickam ve ark., 2004) ve cytobrush'un (Kasimanickam ve ark., 2005; Sheldon ve ark., 2006a) son yıllarda tanı yöntemlerine ek olarak kullanılması da bu ihtiyaçtan doğmuştur.

Bu bilgiler doğrultusunda bu doktora çalışması, ultrasonografik resmin bilgisayar destekli ekostruktur analizlerinin endometritis tanısında hangi düzeyde kullanılabileceği ve intrauterin uygulamalar sonrasında endometriyumdaki değişiklikleri ne ölçüde yansıtabileceğini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

Endometritis tanısında PMN oranları cytobrush yöntemiyle %10 ile %18 arasında bulunurken (Kasimanickam ve ark., 2004), uterus lavajı tekniği ile elde edilen PMN oranlarının da %5 ile %8 arasında değiştiiği (Kasimanickam ve ark., 2005) ortaya konulmuştur.

Bu çalışmada elde edilen veriler, uygulamaya başlamadan önce E1 (%11,80), E2 (%15,50) ve E3 (%28,00) endometritisleri arasında PMN oranları bakımından istatistiksel yönden önemli düzeyde fark olduğunu ortaya koymuştur ( $p<0,01$ ). Ayrıca bu oranın E1 endometritislerinde en düşük, E3 endometritislerinde ise en yüksek olduğu da belirlenmiştir. Kontrol grubunun ise %6,08 ile PMN bakımından tüm endometritis derecelerinden önemli ölçüde düşük olduğu ortaya konulmuştur ( $p<0,01$ ).

Endometritis olgularının high-power field (hpf)'e göre değişik bir sistemle değerlendirildiği bir çalışmada (Hammon ve ark., 2001) düşük derecedeki endometritislerde 1-2 nötrofil/hpf, orta derecedeki endometritislerde 3-7 nötrofil/hpf ve yüksek derecedeki endometritislerde 8 nötrofil/hpf ile nötrofil granülosit sayısında

linear bir artış meydana geldiği ortaya konmuştur. Sunulan bu çalışmada da %11,80'den (E1) %28,00 (E3) oranına doğru bir artış meydana geldiği belirlenmiştir.

Tedavi sonrası 10. günde PMN hücre oranlarında E1, E2 ve E3 endometritislerinde önemli düzeyde düşmelerin olması ( $p<0,001$ ) endometriyal sitolojinin endometritisin tanısında ek olarak kullanılabilir yararlı bir metod olduğunu ve tedavi sonrası yangı hücrelerinin eliminasyonunun bu yöntemle izlenebileceğini göstermiştir.

[Kasimanickam](#) ve arkadaşları (2004) döneme göre PMN oranlarının %10,0 ve %18,0 oranında olduğunda olgunun endometritis olarak değerlendirilebileceğini belirlemişlerdir. Bu araştırmacılar postpartum dönem süresi uzadıkça PMN miktarında %10,0 oranına doğru bir azalma olacağını göstermişlerdir. PMN oranını %5 olarak gösteren yayınlar da bulunmaktadır ([Gilbert ve ark.,1998](#), [Ahmadi ve ark., 2005](#), [Oral ve ark., 2009](#)). Şu var ki bu yayınlarda PMN için preparat ya uterus lavajından ([Gilbert ve ark.,1998](#), [Ahmadi ve ark., 2005](#)) ya da postpartum 180. güne kadar olan zamanda ([Oral ve ark., 2009](#)) saptanan endometritislerden hazırlanmıştır.

Postpartum dönemin uzaması veya cytobrush yerine uterus lavajının uygulanması sonucunda PMN hücre oranlarının da düşeceği bildirilmiştir. Elde edilen sonuç endometritislerin saptandığı dönemde göz önünde bulundurularak, çalışılan işletmeye ait PMN değerlerinin elde edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Böylece cytobrush yöntemi endometritis tanısında güvenle uygulanabilir.

Endometritisin tanısında ultrasonografi sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. Bu yöntemle uterus kornularının ve serviksin ölçümü, uterus duvarındaki yangısal değişikliklerin karakteri, lümende sıvı birikiminin varlığı ve şiddeti hakkında fikir yürütülebilir ([Youngquist ve Shore, 1997](#); [Aslan ve ark., 2002](#); [Kasimanickam ve ark., 2004](#)). Ultrasonografik yöntemle elde edilen B-mod resim birçok düzensiz dağılmış, açık veya koyu renkteki yapılardan oluşmaktadır. B-mod ultrasonografik resimdeki

açıklık veya değişik tekstür yapısının seçilen alanda (ROI) incelenebilmesi ekostruktur parametreleriyle olmaktadır (Delorme ve Zuna, 1995).

Bu doktora çalışmasında elde edilen sonuçlar gradient bakımından değişik endometritis dereceleri ve kontrol grubu arasında 0. günde herhangi önemli bir sayısal farklılık olmadığını göstermektedir. Uygulama öncesi (0. gün) kontrast bakımından E2 düzeyindeki endometritislerin (46,57) kontrol grubuna göre (64,11) önemli düzeyde ( $p<0,01$ ) düşük olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık yine 0. gün E2 endometritislerinin homojenite değerlerinin hem E3 hem de kontrol grubundan daha yüksek olduğu ( $p<0,01$ ) ortaya konmuştur. Ortalama gri değer bakımından ise E2 düzeyindeki endometritislerin hem E1 hem de kontrol grubundan önemli düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ).

Buna karşılık uygulamadan sonraki veriler, 6. saatte gradient bakımından, E3 düzeyindeki endometritislerin ortalama değerlerinin hem E1 endometritislerinden hem de kontrol grubundan ( $p<0,01$ ) önemli düzeyde yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Yine aynı saatte (6. saat) E3 endometritislerinin kontrast değerlerinin 81,72 ile kontrol grubundan (56,54) önemli düzeyde farklı ( $p<0,01$ ) olduğu belirlenmiştir. Homojenite değerlerinin ise uygulamadan sonraki 6. saatte kontrol grubundan önemli düzeyde düşük olduğu ( $p<0,05$ ) saptanmıştır.

Bu bulgular özellikle E2 düzeyindeki endometritislerin 0. saatte kontrol grubuna göre kontrast, homojenite ve ortalama gri değer bakımından önemli düzeyde farklı olduğunu göstermektedir. E3 bakımından ise gradient, kontrast ve homojenite parametrelerini kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli düzeyde farklılıklar bulunmuştur.

Lotagen®'in çok fazla değişikliğe uğramamış endometriyumda fazla değişikliklere neden olmaması ve sadece astrenjan etkisini göstermesi (Zwillenberg ve Bosiger, 1986) E1 düzeyindeki endometritislerde elde edilen değerlerin neden uygulamadan sonra da kontrol grubundan farklı olmadığını açıklamaktadır. Lotagen®'in

endometriyum ve stromada orta derecede değişikliklere neden olduğunun ortaya konulması da bu açıklamayı desteklemektedir (Schnyder ve ark., 1990).

Gradient istatistik yersel (lokal) gri piksellerdeki değişiklikleri tanımlar (Haberkorn ve ark., 1991, Delorme ve Zuna, 1995, Gertsch, 1997). Tam anlamıyla homojen olan bir dokuda ortalama gradient değeri sıfırdır (Haberkorn ve ark., 1991). Endometritis olgularında hiperemi, konjesyon yanında süperfisiyal hücrelerde dökülmeler ve nekroz da gözlenmektedir (Lewis, 1997). Görünen o ki, endometriyumda yukarıda sözü edilen değişikliklerin olmasına ve bu değişikliklerin endometritis şiddetine bağlı olarak farklı olma durumuna, ekostruktur parametreleri değişik şekilde ve süreçte yanıt vermektedirler.

Gradient 0. saat tanı bakımından belirleyici olmazken, uygulamadan sonraki 6. saatte E3 endometritislerinde kontrol grubuna ve E1 endometritislerine göre önemli düzeyde farklılıklar gösterdiği görülmektedir.

Seçilen ROI alanlarında kontrast ne kadar yüksek olursa gri değer farklılıkları da o derecede büyük olmaktadır, küçük değerler ise daha yumuşak yapılarda elde edilmektedir. Homojenite değerlerinin yüksek olması, gri değer ilişki matrisinin çok yakın bir alanda kalarak sayısal olarak azalıp gri değer skalasına yaklaşmasıyla gerçekteşmektedir (Räth ve ark., 1985, Delorme ve Zuna, 1995).

Bu açıklamalar E2 endometritislerinde kontrast ve ortalama gri değerlerin birlikte kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük değerlerde olması, homojenite bakımından ise E2 endometritislerinin yine kontrol grubuna göre daha yüksek değerlerde olmasının nedenini ortaya koymaktadır.

Homojenite resimdeki piksel çiftlerinin ne düzeyde aynı yapıda (üniform) olduklarını ortaya koymaktadır (Gertsch, 1997). Homojenitenin yüksek değerlere ulaşması resimde gri değer kombinasyonlarının az ama eşit düzeyde dağılmış olmasıyla ilgili bir durumdur. Yani gri alan sayısının çok düşük olduğu durumlarda homojenite

değerleri yükselmektedir (Räth ve ark., 1985). E3 düzeyindeki endometritislerde asimetrinin gelişmesi ve çoğu kez mukopurulent akıntının bulunması nedeniyle (Fissore ve ark., 1986, Drillich ve ark., 2005) gri kombinasyonlarda artışların olduğu ve bu kombinasyonların eşit dağılımının bozulduğu düşünülmektedir. Homojenite değerlerinin E3 endometritislerinde, kontrol grubuna göre daha düşük olması bu açıklamaya dayandırılabilir.

Kontrast değerlerinde her zaman homojenite değerleriyle aksi yönde hareket etmesinden dolayı (Schmauder, 2003, Kretzschmar, 2004) bu değerlerin E3 endometritislerinde uygulamadan sonraki 6. saatte kontrol grubundan önemli düzeyde yüksek ( $p<0,01$ ) olduğu saptanmıştır.

Lotagen® uygulamasından sonraki süreçte yapılan kontrollerde 0. ve 10. günler arasında ortalama gradient bakımından tüm endometritis derecelendirmelerinde (E1, E2, E3) ve kontrol grubunda uygulamaya bağlı herhangi bir değişiklik gerçekleşmediği gözlenmiştir. Buna karşılık kontrast bakımından E2 düzeyindeki endometritislerde, 0. güne göre 1., 6. saatlerden başlayarak 10. güne kadar artışların meydana geldiği belirlenmiştir ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ). Aynı şekilde ortalama gri değer sonuçları bakımından da hem E2 hem de E3 düzeyindeki endometritislerde 1., 6. saatler 2. gün ve 10. günde 0. güne göre önemli düzeyde yükselmelerin olduğu ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ) saptanmıştır.

Homojenite bakımından ise 0. günde yapılan Lotagen® uygulamasından sonraki süreçteki 1., 6. saatlerden başlayarak 5. güne kadar elde edilen rakamsal veriler de önemli düzeyde düşmelerin meydana geldiğini ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ) ortaya koymuştur.

Hem uygulamadan önce hem de uygulama sonraki günlerde kontrast ve ortalama gri değer verileri aynı şekilde hareket ederken, homojenite verilerinin aksi yönde (diğerleri artarken homojenitenin azalması gibi) hareket ettiği sonucu bu kontrol sürecinde de gözlenmiştir. Lotagen® uygulamasından sonra Schmauder (2003)'de ortalama gri değerlerde değişiklikler saptamış ve homojeniteden de tam anlamıyla aksi yönde değerler elde edildiğini ortaya koymuştur.



Lotagen<sup>®</sup> uygulandıktan sonra hızlı bir şekilde etkisini göstermekte ve yaklaşık olarak uygulama sonrası 3. güne kadar endometriyumda şekillenen dejeneratif değişikliklerin yenilenmesi için ise en az bir haftaya (Schnyder ve ark., 1990) gereksinim olduğu ortaya konulmuştur.

Bu doktora çalışmasında, Lotagen<sup>®</sup> uygulamasından sonraki saat ve günlerde elde edilen kontrast, ortalama gri değer ve homojenite değerlerinin, bu süreçte endometriyumda oluşan değişiklikleri yansıttığını göstermektedir. Uygulamadan sonraki 3. günde ve sonrasında endometriyumda yangısal değişikliklerin olması ve 6. günde de kübik yüzey epitelinde rejeneratif değişikliklerin başlaması (Schnyder ve ark., 1990) şeklindeki histolojik değişiklikler de bu bulguları desteklemektedir.

Ultrasonografik resimlerin ekostruktur analiz programıyla incelenmesinin tanı bakımından elde edilen verilerin hangi düzeyde önemli olduğunun ortaya konabilmesi amacıyla ROC eğrisi analizleri kullanılmaktadır. Bu eğrinin altında veya üstünde kalan değerler tanı bakımından önem taşımaktadır (Bühl ve Zöfel, 2002).

Sunulan çalışmada E1 derecesindeki endometritislerin ortaya konulabilmesinde gradient için 12,82 ve üstündeki, kontrast için 47,55 ve üstündeki, ortalama gri değer için 64,59 ve üstündeki değerlerin sırasıyla %80,21 (0,8021), %72,92 (0,7292) ve %77,08 (0,7708) oranıyla tanımlanabilme olanağı varken homojenitede  $7,0 \times 10^{-2}$  eşik değeri ve onun altında kalan olguların tanımlanabilme oranı %64,58 (0,6458) olarak bulunmuştur. Aynı şekilde E2 endometritislerinde gradient, kontrast ve ortalama gri değerde saptanan eşik değerlerin (14,81; 51,23; 68,52) üzerinde kalan olguların saptanabilme oranının %62,50 ile %70,83 arasında değiştiği belirlenmiştir. Homojenitede ise  $7,0 \times 10^{-2}$  eşik değeri ve bu değerinin altında kalan veriler için duyarlılık %61,29 olarak belirlenmiştir.

Aynı şekilde E3 endometritislerinde saptanan eşik değerlerin altında veya üstünde kalan veriler için duyarlılığın %61,29 (0,6129) ile %81,25 (0,8125) arasında değiştiği saptanmıştır. ROC eğrisinde elde edilen verilerin duyarlılığı ne kadar 1

rakamına yaklaşırsa o ölçüde saptanan eşik değerin olguyu tanımlama gücü yüksektir (Obuchowski, 1998, Özdamar, 1999). Bu çalışmada elde edilen verilerin %61,29 (0,6129) ve %81,25 (0,8125) arasında değiştiği ortaya konulmuştur.

Lenz (2004), ultrasonografik ölçümler sonucu kronik endometritisler için eşik değeri 0,2 cm olarak bulmuş ama bu eşik değerin duyarlılığı 0,549 (%54,9) olduğu için bu eşik değerin tanı için yeterli olmadığını vurgulamıştır.

Regresyon analizi progesteron (P4) ve ekostruktur parametreleri arasında oluşan rakamsal değişimler bakımından önemli düzeyde ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Gradient, kontrast ve ortalama gri değerinde regresyon derecesi 0,728 ve 0,955 arasında pozitif iken homojenitenin ise negatif olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar hem proöstrus ve östrus döneminde salınan östrojenin hem de metaöstrus, diöstrus döneminde salınan progesteronun, endometriyumda değişikliklere neden olduğunu (Waite ve ark., 1990; Tinkanen ve ark., 1995; Baumgartner, 1998) ve siklusta oluşan değişikliklerin ekostruktur parametrelerini etkilediğini (Schmauder, 2003) ortaya koymuştur. Kiossis ve arkadaşlarının (2010) gebelik sürecinde serviks uterideki ortalama gri değer ve kontrast değişikliklerinin yüksek düzeyde pozitif buna karşılık homojenite ile negatif korelasyon göstermesi, bu çalışmada elde edilen bulguları desteklemektedir.

Lorber (1999)'in kısıraklarda yaptığı tekstür analizi de ekostruktur ve P4 değerleri arasında siklusa bağlı oluşan değişiklikler bakımından önemli ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Luteal regresyon sırasında korpus luteumda elde edilen ortalama piksel değerlerinin stromal dokunun yoğunluğuyla pozitif ilişki içerisinde olmaları da (Tom ve ark., 1998) bu verileri doğrulamaktadır.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Uygulamaya başlamadan önce PMN oranları bakımından E1 (%11,80), E2 (%15,50) ve E3 (%28,00) endometritisleri arasında istatistiksel yönden önemli düzeyde fark olduğu ortaya konulmuştur ( $p<0,01$ ). Kontrol grubunun ise %6,08 ile PMN bakımından tüm endometritis derecelerinden önemli ölçüde düşük olduğu belirlenmiştir ( $p<0,01$ ). Tedavi sonrası 10. günde PMN hücre oranlarında E1, E2 ve E3 endometritislerinde önemli düzeyde düşmelerin olması ( $p<0,001$ ) endometriyal sitolojinin endometritisin tanısında ek olarak kullanılabilir yararlı bir metot olduğunu ve tedavi sonrası yangı hücrelerinin eliminasyonunun bu yöntemle izlenebileceğini göstermiştir. Elde edilen sonuç endometritislerin saptandığı dönem göz önünde bulundurularak, çalışılan işletmeye ait PMN değerlerinin elde edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

2. Bulgular E2 düzeyindeki endometritislerde uygulama gününde (0. saat) kontrast, homojenite ve ortalama gri değer parametrelerinin, kontrol grubuna göre önemli düzeyde farklı olduğunu, buna karşılık E3 düzeyindeki endometritislerde kontrol grubu ile farklılığın uygulama sonrası 6. saatte oluştuğu ( $p<0,01$ ) ve gradient, kontrast ve homojenite parametrelerinin tanıda önem taşıdığı ortaya konmuştur. E1 düzeyindeki endometritislerde ise söz konusu ekostruktur parametrelerinde elde edilen değerlerin kontrol grubundan farklı olmadığı ( $p>0,05$ ) saptanmıştır. E3 endometritislerde uygulamadan sonraki 6. saat veya 2. gün yapılacak ekostruktur analizleri sonucunda elde edilen sonuçların tedaviye yön vereceği düşünülmektedir. E2 endometritislerinde ekostruktur sonuçlarının ise uygulama öncesi tanıya yardımcı bir metod olarak kullanılabilirliği görülmektedir.

3. Lotagen® uygulamasından sonraki süreçte yapılan kontrollerde kontrast bakımından E2 düzeyindeki endometritislerde, 0. güne göre 1., 6. saatlerden başlayarak 10. güne kadar artışların meydana geldiği belirlenmiştir ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ). Aynı şekilde ortalama gri değer sonuçları bakımından da hem E2 hem de E3 düzeyindeki endometritislerde 1., 6. saatler 2. gün ve 10. günde 0. güne göre önemli düzeyde

yükselmelerin oluştuğu ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ) saptanmıştır. Homojenite bakımından ise 0. günde yapılan Lotagen® uygulamasından sonraki süreçteki 1., 6. saatlerden başlayarak 5. güne kadar elde edilen rakamsal veriler de önemli düzeyde düşmelerin meydana geldiğini ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ) ortaya koymuştur. Bu çalışmada Lotagen® uygulamasından sonraki saat ve günlerde elde edilen kontrast, ortalama gri değer ve homojenite değerlerinin, bu süreçte endometriyumda oluşan değişiklikleri yansıttığını göstermektedir. Homojenite değerlerinde artış olduğu zaman, gri değer ve kontrast değerlerinde düşme veya tersi olacak şekilde değerler elde edilmiştir.

4. Sunulan çalışmada ROC eğrisi analizleri sonunda E1 derecesindeki endometritislerin ortaya konulabilmesinde gradient için 12,80 ve üstündeki, kontrast için 47,55 ve üstündeki, ortalama gri değer için 64,59 ve üstündeki değerlerin sırasıyla %80,21, %72,92 ve %77,08 oranıyla tanımlanabilme olanağı varken homojenitede  $7,0 \times 10^{-2}$  eşik değeri ve onun altında kalan olguların tanımlanabilme oranı %64,58 olarak bulunmuştur. Aynı şekilde E2 endometritislerinde gradient, kontrast ve ortalama gri değerde saptanan eşik değerlerin (14,81; 51,23; 68,57) üzerinde kalan olguların saptanabilme oranının %62,50 ile %70,83 arasında değiştiği belirlenmiştir. Homojenitede ise  $7,0 \times 10^{-2}$  eşik değeri ve bu değer altında kalan veriler için duyarlılığın %61,29 olduğu ortaya konulmuştur. Aynı şekilde E3 endometritislerinde saptanan eşik değerlerin altında veya üstünde kalan veriler için duyarlılığın %61,29 ile %81,25 arasında değiştiği saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar bu eşik değerler ve üstünde (homojenitede altında) kalan değerlerin endometritis tanısında önemli olduğunu göstermektedir.

5. Regresyon analizi progesteron (P4) ve ekostruktur parametreleri arasında oluşan rakamsal değişimler arasında önemli düzeyde ilişki olduğu ortaya konulmuştur.

6. Sonuç olarak endometriyal sitolojinin endometritisin tanısında ve tedavi sonrası uterustaki yangısal değişikliklerin incelenmesinde ek bir yöntem olarak uygulanabileceği saptanmıştır. Endometritisin tanısında ve tedavi sürecinin

izlenmesinde ekostruktur parametrelerinin Entropy, Kurtosis gibi ek parametrelerinde katılmasıyla yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilceği düşünölmektedir.

## ÖZET

### **Kronik Endometritisli İneklerde Lotagen® Uygulaması Sonrası Endometriyumdaki Ekostruktur Değişikliklerinin Belirlenmesi**

Bu çalışmada ekostruktur değerlerinin kronik endometritis olgularında Lotagen® sağaltımından sonra endometriyumda oluşan değişiklikleri ne derece yansıttığı ve değişik endometritis derecelerinin ayırımı, endometritisin tanı ve iyileşme sürecinin belirlenmesinde uygulanabilir bir metod olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Çalışmanın hayvan materyalini 45 adet Holstein ırkı inek oluşturmuştur. Postpartum muayene yöntemi olarak transrektal palpasyon, vaginoskopi ve ultrasonografi (5.0 Mhz Linear rektal prob) yöntemleri kullanılmıştır. Endometritis olguları muayene bulguları ve klinik semptomlara göre, I. derece (E1, hafif, n=10), II. derece (E2, orta, n=12) ve III. derece (E3, şiddetli n=11) olarak sınıflandırılmıştır. Çalışma gruplarında intrauterin Lotagen® (%3) uygulanmıştır. Kontrol grubunda (n=10) herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Çalışma grupları ve kontrol grubunda uygulama öncesi ve sonrasında endometriyal sitoloji örnekleri alınmış ve değerlendirilmiştir. Çalışma boyunca kontrol gün ve saatlerinde (0., 1. ve 6. saat ile 2., 3., 5. ve 10. gün) alınan ultasonografik resimlerde bilgisayar yazılımı ile (Bs200 Pro®) ekostruktur analizleri yapılmıştır.

Uygulamaya başlamadan önce PMN oranları bakımından E1 (%11,80), E2 (%15,50) ve E3 (%28,00) endometritisleri ve Kontrol grubu (%6,08) arasında istatistiksel yönden önemli düzeyde fark olduğu ortaya konulmuştur (p<0,01). Tedavi sonrası 10. günde PMN hücre oranlarında E1, E2 ve E3 endometritislerinde önemli düzeyde düşmeler saptanmıştır (p<0,001).

Uygulama öncesi (0. gün) kontrast bakımından E2 düzeyindeki endometritislerin (46,57) kontrol grubuna göre (64,11) önemli düzeyde (p<0,01) düşük olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık yine 0. gün E2 endometritislerinin homojenite değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu (p<0,05, p<0,01) ortaya konmuştur. Ortalama gri değer bakımından ise E2 düzeyindeki endometritislerin hem E1 hem de kontrol grubundan önemli düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (p<0,05, p<0,01). E3 endometritislerinde ise uygulamadan sonraki 6. saatte ekostruktur parametrelerinden gradient, kontrast ve ortalama gri değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu (p<0,01) buna karşılık homojenite değerlerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. E1 endometritislerinde herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Lotagen® uygulamasından sonraki süreçte yapılan kontrollerde 0. ve 10. günler arasında ortalama gradient bakımından tüm endometritis derecelendirmelerinde (E1, E2, E3) ve kontrol grubunda uygulamaya bağlı herhangi bir değişiklik gerçekleşmediği gözlenmiştir. Buna karşılık kontrast bakımından E2 düzeyindeki endometritislerde, 0. güne göre 1., 6. saatlerden başlayarak 10. güne kadar artışların meydana geldiği belirlenmiştir (p<0,05, p<0,01). Aynı şekilde ortalama gri değer sonuçları bakımından da hem E2 hem de E3 düzeyindeki endometritislerde 1., 6. saatler 2. gün ve 10. günde 0. güne göre önemli düzeyde yükselmelerin olduğu (p<0,05, p<0,01) saptanmıştır. Homojenite bakımından ise 0. günde yapılan Lotagen® uygulamasından sonraki süreçteki 1., 6. saatlerden başlayarak 5. güne kadar elde edilen rakamsal veriler de önemli düzeyde düşmelerin meydana geldiğini (p<0,05, p<0,01) ortaya koymuştur.

Sunulan doktora çalışmasında ROC eğrisi analizleri sonucunda elde edilen eşik değerlerin üstü (gradient, kontrast ve ortalama gri değer) veya altındaki (homojenite) değerlerin tüm endometritis derecelerinde %61,29 (0,6129) ve %80,21 (0,8021) ile endometritis tanısında önemli olduğunu ortaya koymuştur.

Sonuç olarak endometriyal sitolojinin endometritisin tanısında ve tedavi sonrası uterustaki yangısal değişikliklerin incelenmesinde ek bir yöntem olarak uygulanabileceği saptanmıştır. Endometritisin tanısında ve tedavi sürecinin izlenmesinde ekostruktur parametrelerinin Entropy, Kurtosis gibi ek parametrelerinde katılmasıyla yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilceği düşünölmektedir.

**Anahtar kelimeler:** ekostruktur, endometritis, inek, Lotagen<sup>®</sup>, ultrasonografi

## SUMMARY

### **Evaluation of Endometrial Echostructure Following Lotagen<sup>®</sup> Administration in Cows with Chronic Endometritis**

The aim of this study was to find out if echotexture parameters could determine and differentiate different degrees of chronic endometritis cases in cows, as well as to evaluate the recovery period and the changes in the endometrium after treatment with Lotagen<sup>®</sup> administration.

Forty-five Holstein cows were used in this study. Transrectal palpation, vaginoscopy and ultrasonography (5.0 Mhz linear rectal probe) were used for postpartum examination. The severity of endometritis cases were classified as 1st degree (E1, slight, n=10), 2nd degree (E2, moderate, n=12), or 3rd degree (E3, severe, n=12), based on clinical symptoms and examination results. Intrauterine 3% Lotagen<sup>®</sup> was infused for the treatment of the study cows. Cows in the control group (n=12) received no treatment. Endometrial cytological samples were collected in all cows before and after the administration. Software (Bs200 Pro<sup>®</sup>) was used to perform computer-assisted analysis on images taken during the examinations (at hour 0, 1 and 6 and day 2, 3, 5 and 10).

We found that the PMN values of the E1 (11.80%), E2 (15.50%), E3 (28.00%) and control groups (6.08%) were significantly different ( $p<0.001$ ) before treatment. There were significant decreases in the PMN values of the E1, E2 and E3 groups 10 days after treatment ( $p<0.001$ ).

At hour zero, contrast values were significantly lower in group E2 (14.69) than in the control group (15.57) ( $p<0.01$ ). No significant differences were found between the E1, E2, E3 and control groups in gradient values during the study period from hour 0 to day 10. On the other hand, it was determined that there were increases in the contrast values of group E2 starting from hour 1 and hour 6 to day 10 as compared with hour 0 ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). There were similar increases in mean gray levels of group E2 during the time period in question ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). However, there was a decrease in homogeneity values after Lotagen<sup>®</sup> administration from hour 0 to day 5 ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). Gradient, contrast and mean gray level values of group E3 were significantly higher than the control group ( $p<0.01$ ), although homogeneity values were found to be lower. No differences were found in group E1.

It was determined that threshold values, upper values (gradient, contrast, mean gray level) and lower values (homogeneity) had a sensitivity of 61.29% (0.6129) and 80.21% (0.8021) for determining different degrees of endometritis with ROC analysis.

The results showed that endometrial cytology could be used as an additional method for assessing endometritis and evaluating changes in the endometrium. Threshold values for diagnosing endometritis and evaluating changes in the endometrium after treatment were determined. It is concluded that a helpful diagnostic method would be to add additional investigation of entropy and kurtosis to the other echotexture parameters used for diagnosing endometritis and evaluating the recovery period after treatment would be used as a helpful diagnostic method.

**Keywords:** echostructure, endometritis, cow, Lotagen<sup>®</sup>, ultrasonography



## KAYNAKLAR

- ACLAND, H., McGAVIN, M.D., CARLTON, W.W., ZACHARY, J.F. (2001). Reproductive system: Female. In: *Thomson's special veterinary pathology*, 3<sup>rd</sup> Edition, Mosby, St. Louis, 601-634.
- AHMADI, M.R., KHODAKARAM TAFTI, A., NAZIFI, S., GHASARI, H.R. (2005). The comparative evaluation of uterine and cervical mucosa cytology with endometrial histopathology in cows. *Comp Clin Pathol* **14**: 90-94.
- AITKEN, R. J., BURTON, J., HAXKINS, J., KERR-WILSON, R., SHORT, R. V., STEVEN, D.H. (1973). Histological and ultrastructural changes in the blastocyst and reproductive tract of the roe deer, *Capreolus capreolus*, during delayed implantation. *J. Reprod. Fertil.* **34** (3): 481-493.
- ALAÇAM, E. (1997). Sığırlarda dölverimi ve sorunları. Alınmıştır: *Sığır Hastalıkları*. Ed. E. Alaçam, M. Şahal. Medisan Yayınevi: Ulus-Ankara. s.: 325-389.
- ANDRESEN, P., SCHMIDT, H.C. (1972). Behandlung der Genitalkatarrhe des Rindes mit dem Säurederivat Lotagen® in 4%iger und 8%iger Lösung. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, **79**: 441-444.
- ARBEITER, K. (1973). Sterilitätsprophylaxe-eine Möglichkeit zur Bekämpfung der Herdensterilität beim Rind. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, **80**: 565-568.
- ARBEITER, K., DHANANI, J., WINDING, W. (1979). Die zyklische Ovarfunktion unter dem Einfluß intrauteriner Endometritisbehandlungen (Lugol, Lotagen®, Glukose) beim Rind. *Tierärztl. Umsch.*, **34**: 673-678.
- ARCHBALD, L.F., TSAI, I.F., THATCHER, W.W., TRAN, T., WOLFSDORF, K., RISCO, C. (1998). Use of plasma concentrations of 13,14-dihydro,15-keto-PGF2 alpha (PGFM) in the diagnosis of sub-clinical endometritis and its relationship to fertility in the postpartum dairy cow. *Theriogenology* **49** (8):1425-36.
- ARİF, Ş. (1987). Kronik endometritisli ineklerde intrauterin uygulamaların seksuel sikluslar ile luteolizis olgusuna etkisi üzerinde çalışmalar. *Doktora Tezi*: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- ASDELL, S. A., DE ALBA, J., ROBERTS, S. J. (1949). Studies on the estrous cycle of dairy cattle: cycle length, size of corpus luteum and endometrial changes. *Cornell Vet.*, **39**: 673-678.
- ASLAN, S., ARBEITER, K., DICKIE, M.B. (1995). İnekte puerperal dönemde düzenli kontrollerin fertilité üzerindeki etkileri. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **42**: 307-315.
- ASLAN, S., HANDLER, J., WESENAUER, G., ARBEITER, K. (2002). Eignung der sonographischen Beurteilung von Ovardynamik und Uterusinvolution zur Fertilitätsprognose im Puerperium des Rindes. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* **109**: 52-55.
- AURICH, J.E., AHLERS, D., ANDRESEN, P. (1996). Fruchtbarkeitsstörungen. In: *E. Grunert (Hrsg.): Buiatrik Bd. 1, Euterkrankheiten, Geburtshilfe und Gynäkologie, Andrologie und Besamung. 5. Aufl.*, Verlag Schaper, Hannover, p.: 220-225.

- BADER, W., BÖHMER, S., OTTO, W. R., DEGENHARDT, F., SCHENEIDER, J. (1994). Texturanalyse: Ein neues Verfahren zur Beurteilung sonographisch darstellbarer Herdbefunde der Mamma. *Bildgebung* **61**: 284-290.
- BADER, W., BÖHMER, S., VAN LEEUWEN, P., HACKMANN, J., WESTHOF, G., HATZMANN, W. (2000). Does texture analysis improve breast ultrasound precision?. *Ultrasound Obstet Gynecol* **15** (4): 311-316.
- BALL, P.H.J., PETERS, A.R. (2004). The postpartum period. In: *Reproduction in Cattle*. Ed.: P.H.J. Ball, A.R. Peters, 3rd ed., T.J. International Ltd, Padstow, Cornwall. p.: 79-91.
- BAUMGARTNER, U. (1998). Farbdopplersonographische Untersuchung der A. uterina und des Corpus luteum beim Rind. *Vet. Med. Dess.*, München.
- BECERİKLİSOY, H. B., KAYA, M., BUMIN, A., ÖZENC, E., KANCA, H., YILDIRIM, M. Z., KUTSAL, O., KIOSSIS, E., BOLLWEIN, H., ASLAN, S. (2006). B-mode echo texture analysis and Color Doppler sonography in canine mammary tumors. *Rep. Dom. Animal* **41**: 4.
- BENMRAD, M., STEVENSON, J.S. (1986). Gonadotropin- releasing hormone and Prostaglandin F<sub>2</sub>α for postpartum dairy cows. *J. Dairy Sci.*, **69**: 800-811.
- BERCHTOLD, M. (1982). Uteruserkrankungen. In: *Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind*. Ed. E. Grunert, M. Berchtold. Verlag Paul Parey, Berlin and Hamburg, p.: 258-286.
- BERTMANN, J. (2005). Untersuchungen über den uterinen Blutfluss und die endometriale Echostruktur während der Frühgravidität des Rindes unter Berücksichtigung der Stickstoffmonoxid-Synthase-mRNA-Expression. *Doktora tezi*: Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians Universität München.
- BERTRAM, H. J. (1964): 25 Jahre Merckojod<sup>®</sup> in der Sterilitätsbehandlung. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.*, **77**: 5-6.
- BISPING W., BOSTEDT, H. (1999). Genitalinfektionen. In: *Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind*. Ed: E. Grunert ve A. Kruif. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien. p: 231-254.
- BLECK, J., GEBEL, M., HEBEL, R., WAGNER, S., SCHMIDT, K., KRUIP, S., WESTHOFF-BLECK, M., WOLF, M., THIESEMANN, C., MANN, M. (1994). Tissue charecterization using intelligent adaptive filter in the diagnosis of diffuse and focal liver disease. *Ultrasound in Med. & Biol.*, **20**: 521-528.
- BOHME, H., BETHGE, B., VINZELBERG, D. (1986). Untersuchungen zur Effektivität von Behandlungsvarianten im Spätperipartum. *Tierhygiene-Information* **18, Sonderh.**, **54**: 171-180.
- BONDURANT, R.H. (1999). Inflammation in the bovine reproductive tract. *J. Dairy Sci.*, **82**: 101-110.
- BONNETT, B.N., MARTIN, S.W., MEEK, A.H. (1993). Associations of clinical findings, bacteriological and histological results of endometrial biopsy with reproductive performance of postpartum dairy cows. *Prev. Vet. Med.*, **15**: 205-220.

- BONNETT, B.N., MILLER, R.B., ETHERINGTON, W.G., MARTIN, S.W., JOHNSON, W.H. (1991). Endometrial biopsy in Holstein-Friesian dairy cows- I. Technique, histological criteria and results. *Can. J. Vet. Med.*, **55**: 155-161.
- BOOS, A. (1981). Histomorphologische Veränderungen im Endometrium des Rindes während der verschiedenen Zyklusphasen. *Vet. Med. Diss.*, Hannover.
- BORSBERRY, N., DOBSON, H. (1989). Periparturient diseases and their effect on reproductive performance in five dairy herds. *Vet. Rec.*, **124**: 217-219.
- BRETZLAFF, K. (1987). Rationale for treatment of endometritis in the dairy cow. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, **3**: 593-606.
- BROOKS, G. (2000). Comparison of two intrauterine treatments for bovine endometritis. *Vet. Rec.*, **146**: 25.
- BUSCH, W., GRÜSSEL, T. (1998). Untersuchungen zur Anwendung von Peroxiethansäure (Peressigsäure-UterofertilR) zur Behandlung der Endometritis beim Rind. *Prakt. Tierarzt.*, **79**: 746-753.
- BUSCH, W., WERNER, E., BOENING, J. (1982). Untersuchungen zur Uterusbehandlung beim Rind. *Tierhygiene-Information*, **14**: 122-125.
- BUSCH, W., WERNER, E., SMOLLICH, A. (1985). Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung eines peressigsäurehaltigen Antiseptikums auf das Endometrium. *Monatsh. Veterinärmed.*, **40**: 411-415.
- BÜHL, A., ZÖFEL, P. (2002). SPSS. Version 11. Einführung in die moderne Dateanalyse unter Windows. Addison-Wesley, München, Germany
- CALLAHAN, C.J., HORSTMANN, L.A. (1993). Treatment of postpartum metritis in dairy cows caused by *Actinomyces pyogenes*. *The Bovine Practitioner*, **27**: 162-165.
- CORREA, M.T., ERB, H., SCARLETT, J. (1993). Path analysis for seven postpartum disorders of Holstein cows. *J. Dairy Sci.*, **76**: 1305-1312.
- DAWSON, L.J., AALSETH, E.P., HAWMAN, C.H., NALSEN, T., HOWARD, H.J. (1988). Reproductive performance of dairy cows after early detection and oxytetracycline treatment of postpartum metritis. *Bovine Pract.*, **23**: 24-28.
- De KRUIF, A. (1989). Endometritis post partum beim Rind. *Fachtagung Wels, Avusturya*. p.:1-13.
- De KRUIF, A. (1994). Posrpartale Endometritis beim Rind. *Der Prakt. Tierarzt*. **12**: 1071-1078.
- De KRUIF, A. (1999). Endometritis. In: *Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind*. Ed.: E. Grunert, A. De Kruif, 3rd ed., Verlag Parey: Berlin. p.: 191-200.

- DEL VECCHIO, R.P., MATSAS, D.J., FORTIN, S., SPONENBERG, D.P., LEWIS, G.S. (1994). Spontaneous uterine infections are associated with elevated prostaglandin F<sub>2α</sub> metabolite concentration in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, **41**: 413-421.
- DELORME, S., ZUNA, I. (1995). Quantitative Auswerteverfahren in der B-Bild-und Farbdopplersonographie. *Ultraschall Klin. Prax.*, **10**: 50-61.
- DHALIWAL, G.S., MURRAY, R.D., WOLDEHIWET, Z. (2001). Some aspects of immunology of the bovine uterus related to treatments for endometritis. *Anim. Reprod. Sci.*, **67**: 135-152.
- DOHMEN, M.J.W., HUSZENICZA, G., LOHUIS, J.A.C.M., NAGY, P., GACS, M. (1995). The relationship between bacteriological and clinical findings in cows with subacute/chronic endometritis. *Theriogenology*, **43**: 1379-1387.
- DRILLICH, M., BEETZ, O., PFUTZNER, A., SABIN, M., SABIN, H.J., KUTZER, P., NATTERMAN, H., HEUWIESER, W. (2001). Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, **84**: 2010-2017.
- DRILLICH, M., BERGMANN, J., FALKENBERG, U., KURTH, A., HEUWIESER, W. (2002). Effects of the intensity of high yielding dairy cows. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, **109**: 158-168.
- DRILLICH, M., RAAB, D., WITTKE, M., HEUWIESER, W. (2005). Treatment of chronic endometritis in dairy cows with an intrauterine application of enzymes: A field trial. *Theriogenology*, **63**: 1811-1823.
- EBERSPÄCHER, J. (1991). Ultraschall in der bildgebenden Diagnostik. *Prakt. Tierarzt*. **9**: 739-744.
- EHRENBERG, N., MICHEL, G., ELZE, K. (1998). Klinischer Effekt einer meta-phylaktischen, intrauterinen Infusion von Lugolscher Lösung bei klinisch unauffälligen Kühen im Zeitraum von 25 bis 35 Tagen post partum. *Der Praktische. Tierarzt.*, **79**: 867-874.
- ERGÜN, Y. (2000). Repeat breeder ineklerde subklinik endometritis rastlantılarının belirlenmesi ve intrauterin sağaltım girişimi. *Doktora Tezi*: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- ESSLEMONT, R.J., KOSSAIBATI, M.A. (1996). An estimation of the costs of wastage in dairy herds. *Proc. XIX World Buiatrics Cong., Edinburg*, Vol. **I** : 230-237.
- ETHERINGTON, W.G., KELTON, D., ADAMS, J. (1994). Reproductive performance of dairy cows following postpartum treatment with fenprostalene, dinoprost or cloprostenol between 24 and 31 days post partum: A field trail. *Theriogenology*, **42**: 739-752.
- EULENBERGER, K. (1984). Physiologische und pathophysiologische Grundlagen für Maßnahmen zur Steuerung des Puerperiums beim Rind. *Doktora Tezi*: Veterinaermed. Fak., Leipzig.
- FELDMANN, M., TENHAGEN, B.A., EMMING, S., HOEDEMAKER, M. (2005). Factors influencing the effect of treatment of chronic bovine endometritis (abstract). *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, **112**: 1-40.

- FERRY, J. (1993). Dairy reproduction beyond palpation. *The Bovine Practitioner*, **27**: 58-60.
- FISCHER, W. (1977). Comparative studies of cows with and without endometritis with special reference to uterine mucosal smears. Inaugural Dissertation, Veterinar-Medizinische Fakultät, Zurich.
- FISSORE, R.A., EDMONSON, A.J., PASHEN, R.L., BONDURANT, R.H. (1986). The use of ultrasonography for the study of bovine reproductive tract. II. Non-pregnant, pregnant and pathological conditions of the uterus. *Anim. Reprod. Sci.*, **12**: 167-177.
- FÖLDI, J., KULCSAR, M., PECSI A., HUYGHEB, B., DESA, C., LOHUIS, J.A.C.M., COX, P., HUSZENICZA, G. (2006). Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. *Anim. Reprod. Sci.*, **96**: 265-281.
- FOURICHON C, SEEGER S, MALHER X. (2000) Effect of disease on reproduction in the dairy cow: a meta-analysis. *Theriogenology*. **53** (9): 1729-1759.
- FONSECA, F.A., BRITT, J.H., MCDANIEL, B.T., WILK, J.C., RAKES, A.H. (1983). Reproductive traits of Holstein and Jerseys. Effect of age, milk yield and clinical abnormalities on involution of cervix and uterus, ovulation, estrous cycles, detection of estrous, conception rate and days open. *J. Dairy Sci.*, **66**: 1128-1147.
- FRANKE, W. (1992). Nutzpflanzende. Nutzbare Pflanzen der gemäßigten Breiten, Subtropen und Tropen. 5. Aufl., G. Thieme, Stuttgart, 348-373.
- FREDRIKSSON, G., KINDAHL, H., SANDSTEDT, K., EDQVIST, L-E. (1985). Intrauterine bacterial findings and release of PGF<sub>2α</sub> in the postpartum dairy cow. *Zentralblatt für Veterinärmedizin A* **32**: 368-380.
- GARRA, B. S., KRASNER, B. H., HORII, S. C., ASCHER, S., MUN, S. K., ZEMAN, R. K. (1993). Improving the distinction between benign and malignant breast lesions: the value of sonographic texture analysis. *Ultrasonographic Imaging*, **15**: 267-285.
- GERTSCH, U. (1997). Bildanalytische Untersuchungen zur Bestimmung der Oedematisierung des Uterus bei der Stute. Vet. Med. Diss, Bern.
- GIER, H. T.; MARION, G. B. (1968): Uterus of the cow after parturition: Involutional changes. *Am. J. Vet. Res.*, **29**: 83-96.
- GILBERT, R.O. (1992). Bovine endometritis. The burden of proof. *Cornell Vet.*, **82**: 11-13.
- GILBERT, R.O. (1997). Bovine endometritis, a continuing enigma. In: *Proceedings of Cornell Annual Conference*, Cornell University, Ithaca, New York, p.: 207-219.
- GILBERT, R.O. (2004). Uterine disease in the postpartum period. In: *Proceedings of the 15th International Congress on Animal Reproduction*, p. 66-73.
- GILBERT, R.O., SHIN, S.T., GUARD, C.L., ERB, H.N. (1998). Incidence of endometritis and effects of reproductive performance of dairy cows (abstract). *Theriogenology*, **49**: 251.

- GILBERT, R.O., SHIN, S.T., GUARD, C.L., ERB, H.N., FLAJBLAT, N. (2005). Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology*, **64**: 1879-1888.
- GINTHER, O. J. (1998). Tubuler genitalia. In: Ultrasonic imaging and animal reproduction: Book 3. Ed.: Ginther, O. J. Equiservices publishing, Cross Plains, Wisconsin p: 105-128.
- GLADISCH, R. (1992). In: Praxis der abdominellen Ultraschalldiagnostik, 2. Aufl., Hrsg.: GLADISCH, R. Schatter Verlagsgesellschaft, Stuttgart, Newyork. 3-21.
- GRAU, H. (1960). Weibliche Geschlechtsorgane. Die Gebärmutter, Uterus. In: Lehrbuch der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haustiere, 10. Aufl. Hrsg.: Krölling, O., Grau, H. Parey Verlag, Berlin. 370-379.
- GRIFFIN, J.F.T., HARTIGAN, P.J., NUNN, W.R. (1974). Non-specific uterine infection and bovine fertility. I. Infection patterns and endometritis during the first seven weeks post-partum. *Theriogenology*, **1**: 91-106.
- GRÜBEL, T., BUSCH, W. (1997). Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung der Peressigsäure auf das Endometrium des Rindes. *Tierärztl. Prax.*, **25**: 28-34.
- GUILLOMOT, M. (1995). Cellular interactions during implantation in domestic ruminants. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* **49**: 39-51.
- HABERKORN, U., LAYER, G., ZUNA, I., GEBRAEMLACK, T. VAN KAICK, G. (1991). Der Einfluss unterschiedlicher Fettvorlaufstrecken auf das Ultraschall-B-Bild. *Ultraschall Klin. Prax.* **6**: 21-25.
- HAMMON, D.S., HOLYOAK, G.R., JENSON, J., BINGHAM, H.R. (2001). Effects of endometritis at the beginning of the breeding period on reproductive performance in dairy cows (abstract). *Proceedings of the 34th Annual Conference of the American Association of Bovine Practitioners*, Vancouver, p: 142-143.
- HANDLER, J., ASLAN, S., FINDIK, M., KALENDER, H., BASTAN, A., KAYMAZ, M., TOMASCHEK, N., WESENAUER, G. (2005). Wirksamkeit der intrauterinen Behandlung von puerperalen und post-puerperalen Endometritiden mit Eucacomp® bzw. Lotagen® beim Rind. *Der Praktische Tierarzt*, **86**: 188-195.
- HENDRICKS, K.E.M., BARTOLOME, J.A., MELENDEZ, P., RISKO, C., ARCHBALD, L.F. (2006). Effect of repeated administration of PGF2 $\alpha$  in the early post partum period on the prevalence of clinical endometritis and probability of pregnancy at first insemination in lactating dairy cows. *Theriogenology*, **65**: 1454-1464.
- HERATH, S., DOBSON, H., BRYANT, C.E., SHELDON, I.M. (2006). Use of the cow as a large animal model of uterine infection and immunity. *J. Reprod. Immun.*, **69**: 13-22.
- HERMES, R. (1997). Sonographie der Trächtigkeit beim Europäischen Reh (*Capreolus capreolus*) und Quantifizierung endometrialer Veränderungen während der Diapause mittels computergestützter Graustufen-analyse. Vet. Med. Diss., Berlin.

- HEUWIESER, W., TENHAGEN, B.A., TISCHER, M., LUHR, J., BLUM, H. (2000). Effect of three programmes for the treatment of endometritis on the reproductive performance of a dairy herd. *Vet. Rec.*, **146**: 338-341.
- HIRNING, T., ZUNA, I., SCHALPS, D., LORENZ, D., MEYBIER, H., TSCHAHARGANE, C., KAICK, G. V. (1998). Quantification and classification of echographic findings in the thyroid gland by computerized B-Mode texture analysis. *Europ. J. Radiol.* **9**: 244-247.
- HIRSBRUNNER, G., KNUTTI, B., KÜPFER, U., BURKHARDT, H., STEINER, A.. (2003). Effect of prostaglandin E2, DL-cloprostenol, and prostaglandin E2 in combination with D-cloprostenol on uterine motility during diestrus in experimental cows. *Anim Reprod Sci.* **79** (1-2): 17-32.
- HOEDEMAKER, M., LUND, L.A., WAGNER, W.C. (1992). Influence of arachidonic acid metabolites and steroids on function of bovine polymorphonuclear neutrophils. *Am J Vet Res.* **53** (9): 1534-9
- HOPKINS, S.M. (2003). Reproductive patterns of cattle. In: *McDonald's Veterinary Endocrinology and Reproduction*, Ed.: M.H. Pineda, M.P. Dooley, Iowa State Press: Iowa, p.:395-411.
- HUNTELMANN, C., (2005). Untersuchung zum Einfluss des Untersuchungszeitpunktes und des Therapiebeginns eines PGF2 $\alpha$ -Programmes zur Behandlung chronischer Endometritiden beim Milchrind. *Doktora Tezi*: Freien Universität Berlin. Erişim: [[http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS\\_thesis\\_00000002082](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_00000002082)], Erişim Tarihi: 06.05.2008.
- HUSSAIN, A.M., DANIEL, R.C.W. (1991). Bovine endometritis: current and future alternative therapy. *Zentrabl. Veterinarmed. A*, **38**: 641-651.
- KÄHN, W. (2004). Ultrasonography in the cow. In: *Veterinary Reproductive Ultrasonography*. Ed: W. Kähn, Schlüetersche Verlagsgesellschaft, Hannover. p.:83-185.
- KANEENE, J.B., MILLER, R. (1995). Risk factors for metritis in Michigan dairy cattle using herd-and cow-based modeling approaches. *Prev. Vet. Med.*, **23**: 183-200.
- KARSCH, F.J., BATTAGLIA, D.F., BREEN, K.M., DEBUS, N., HARRIS, T.G. (2002). Mechanisms for ovarian cycle disruption by immune/inflammatory stress. *Stress*, **5**: 101-112.
- KASIMANICKAM, R., DUFFIELD, T.F., FOSTER, R.A., GARTLEY, C.J., LESLIE, K.E., WALTON, J.S., JOHNSON, W.H. (2005). A comparasion of the cytobrush and uterine lavage techniques to evaluate endometrial cytology in clinically normal postpartum dairy cows. *Can. Vet. J.*, **46**: 255-259.
- KASIMANICKAM, R., WALTON, J.S, LESLIE, K.E., FOSTER, R.A, DUFFIELD, T.F., GARTLEY, C.J., JOHNSON, W.H. (2004). Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, **62**(1-2): 9-23.
- KAYA, D. (2008). İneklerde Kronik Endometritis Olgularında Lotagen®, Eucacomp® ve PGF2 $\alpha$  Uygulamalarının Fertilité Parametreleri Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması. *Doktora tezi*: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- KENNEDY, P.C., MILLER, R.B. (1993). The female genital system. In: *Pathology of Domestic Animals*, Ed.: P.C. Kennedy, N. Palmer, Academic Press, San Diego, CA, USA, p.: 374–385.
- KINDAHL, H., BEKANA, M., KASK, K., KONIGSSON, K., GUSTAFSSON, H., ODENSVIK, K., (1999). Endocrine aspects of uterine involution in the cow. *Reprod. Dom. Anim.*, **34**: 261-268.
- KINSEL, M.L. (1996). Definitions, decisions, and dilemmas. In: *The bovine proceedings 29*, San Diego, 12. - 14. 09.1996, p.: 3-6.
- KIOSSIS, E, BROZOS, CN, NIKOLAIDIS, N, SOUGLIS, E, BOLLWEIN, H (2010) Changes in echostructure values of the cervix during pregnancy in Holstein Friesian cows *Reproduction in Domestic Animals*, **45** (s1): 24
- KNUTTI, B., KUPFER, U., BUSATO, A. (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**: 609-615.
- KRETZSCHMAR, J. (2004). Einfluss biologischer und methodischer Faktoren auf die Ergebnisse der Echotexturanalyse am Endometrium der Stute, Doktora tezi, Tierärztlichen Fakultät der Ludwig – Maximilians – Universität München
- KRUPP, F. J. (1959). Die Bedeutung des Stromas im Endometrium steriler Kühe. Vet. med. Diss., München.
- KÜPLÜLÜ, Ş., VURAL, R., GÜVEN, B., KILIÇOĞLU, Ç., İZGÜR, H. (1993). Döner (repeat breeder) ineklerde intrauterine uygulamaların seksüel siklus uzunluğuna ve fertilitateye etkisi. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **40**: 49-63.
- LANDER CHACIN, M.F., HANSEN, P.J. AND DROST, M. (1990). Effects of stage of the estrous cycle and steroid treatment on uterine immunoglobulin content and polymorphonuclear leukocytes in cattle. *Theriogenology* **34**: 1169–1184
- LeBLANC, S.J. (2008). Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: a review. *Vet. J.*, **176** (1): 102-114.
- LeBLANC, S.J., DUFFIELD, T.F., LESLIE, K.E., BATEMAN, K.G., KEEFE, G.P., WALTON, J.S., JOHNSON, W.H. (2002a). The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, **85**: 2237-2249.
- LeBLANC, S.J., DUFFIELD, T.F., LESLIE, K.E., BATEMAN, K.G., KEEFE, G.P., WALTON, J.S., JOHNSON, W.H. (2002b). Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, **85**: 2223-2236.
- LEFEBVRE, F., MEUNIER, M., THIBAUT, F., LAUGIER, P., BERGER, G. (2000). Computerized ultrasound B-scan characterization of breast nodules. *Ultrasound Med. Biol.* **26** (9): 1421-1428.
- LENZ, M. (2004). Evaluierung der Sonografie als Diagnoseverfahren zur Erkennung subklinischer Endometritiden im Puerperium bei Milchkühen *Doktora tezi*: Freie Universität Berlin.



- LENZ, M., DRILLICH, M., HEUWIESSER, W. (2007). Evaluation of the diagnosis of subclinical endometritis in dairy cattle using ultrasound. *Berl Munch Tierärztl Wochenschr*, **120**: 237-244.
- LESLIE, K.E. (1983). The events of normal and abnormal postpartum reproductive endocrinology and uterine involution in dairy cows: a review. *Can. Vet. J.*, **24**: 67-71.
- LEWIS, G.S. (1997). Uterine health and disorders. *J. Dairy Sci.*, **80**: 984-994.
- LEWIS, G.S. (2003). Steroidal regulation of uterine resistance to bacterial infection in livestock (Review). *Reprod. Biol. Endocrinol.*, Erişim: [<http://www.rbej.com/content/1/1/117>], Erişim Tarihi: 08.10.2008.
- LIEBACK, E., HARDOUIN, R., MEYER, R., BELLACH, J., HETZER, R. (1996). Clinical value of echocardiographic tissue charecterization in the diagnosis of myocarditis. *Europ. Heart. J.* **17**: 135-142.
- LIEBACK, E., MEYER, R., ROMANIUK, P., VILSER, J., GEISSLER, W., FÖRSTER, A., NAWROCKI, M., LINSS, G. (1989). Ultraschallsonographische Diagnostik der Myokarditis mittels quantitativer Textureanalyse von zweidimensionalen Echokardiographiebildern. *Z. gesamate inn. Med.* **44**: 484-487.
- LIEBACK, E., NAWROCKI, M., MEYER, R., VILSER, J., BELLACH, J., HETZER, R. (1991). Erkennung einer Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation durch echokardiographische Gewebecharakterisierung. *Z. Herz-, Thorax-, Gefäßchir.* **5**: 207-214.
- LIEBLICH, H. G. (1993). Mikroskopische Anatomie: Weibliche Geschlechtsorgane. In: Funktionelle Histologie: Farbatlas und Kurzlehrbuch der mikroskopischen Anatomie der Haussäugetiere, 2. Aufl., Hrsg.: Lieblich, H. G. Schattauer Verlagsgesellschaft, Stuttgart. p: 255-272.
- LOHUIS, J., DOHMEN, M., CORNELIS, C. (1995). Subacute/chronic endometritis and metricure. *Intervet VSD Newsletter* no: 10.
- LORBER, K. (1999). Ultrasonographische Gewebetexturanalyse des equinen Endometriums mit Hilfe einer computergestützten Graustufenanalyse. *Vet. med. Diss.*, Hannover.
- LOTTHAMMER, K.H. (1984). Ursachen und Maßnahmen beim primär nicht infectiösen Genitalkatarrh des Rindes. *Pract. Tierarzt. Coll. Vet. XV*, 79-85.
- LUCY, M.C., STEVENSON, J.S., CALL, E.P. (1986). Controlling first service and calving intervall by prostaglandin F<sub>2α</sub>, gonadotropin releasing hormone and timed insemination. *J. Dairy Sci.*, **69**: 2186-2194.
- MANSFELD, R., HEUWIESER, W., HOEDEMAKER, M. (1999). Two different programs to improve reproductive efficiency in dairy herds with special regard to the treatment of endometritis. *Reprod. Dom. Anim.*, **34**: 275-276.
- MARTINEZ, J., THIBIER, M. (1984). Reproductive disorders in dairy cattle. Respective influence of herds, seasons, milk yield and parity. *Theriogenology*, **21**: 569-581.

- MATEUS, L., LOPES DA KOSTA, L., BERNARDO, F., SILVA, J.R. (2002). Influence of puerperal uterine infection on uterine involution and postpartum ovarian activity in dairy cows. *Reprod. Dom. Anim.*, **37**: 31-35.
- MCDOUGALL, S., MACAULAY, R., COMPTON, C. (2007). Association between endometritis diagnosis using a novel intravaginal device and reproductive performance in dairy cattle. *Anim. Reprod. Sci.*, **99**: 9-23.
- MESSIER, S., HIGGINS, R., COUTURE, Y., MORIN, M. (1984). Comparison of swabbing and biopsy for studying the flora of the bovine uterus. *Can. Vet. J.*, **25**: 283-288.
- MILLER, H.V., KIMSEY, P.B., KENDRICK, J.W., DORING, L., FRANTI, C., HORTON, J. (1980). Endometritis of dairy cattle: diagnosis, treatment and fertility. *Bov. Pract.*, **15**: 13-23.
- MİLLİ, Ü.H. (1998). Dişi genital sistem. Alınmıştır: *Veteriner Patoloji*, Ed.: R. Hazıroğlu, Ü.H. Milli, Tamer Matbaacılık, Yayıncılık, Ankara, p.: 433-538.
- MORRIS, D. T. (1988). An evaluation of the use of texture measurements for the tissue characterisation of ultrasonic images of in vivo human placentae. *Ultrasound Med. Biol.* **14**(5): 387-395.
- MORROW, D.A, ROBERTS, S.J., MCENTEE, K, GRAY, H.G.(1966). Postpartum ovarian activity and uterine involution in dairy cattle. *J. Am. Vet. Assoc.* **149**: 1596
- MURRAY, R.D., ALLISON, J.D., GARD, R.P. (1990). Bovine endometritis: Comparative efficacy of alfaprostol and intrauterine therapies, and other factors influencing clinical success. *Vet. Rec.*, **127**: 86-90.
- NAKAO, T., GAMAL, A., OSAWA, T., NAKADA, K., MORIYOSHI, M., KAWATA, K. (1997). Postpartum plasma PGF metabolite profile in cows with dystocia and/or retained placenta, and effect of fenprostalene on uterine involution and reproductive performance. *J. Vet. Med. Sci.*, **59**: 791-794.
- NIKOLAKOPOULOS E, WATSON ED (1999). Uterine contractility is necessary for the clearance of intrauterine fluid but not bacteria after bacterial infusion in the mare. *Theriogenology*. **52**(3):413-23.
- NOAKES, D.E. (2001). The Puerperium and the care of the newborn. In: *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics*, 8th ed. Eds.: D.E. Noakes, T.J. Parkinson and G.C.W. England, Saunders Company: Philadelphia, p.: 189-202.
- NOAKES, D.E., WALLACE, L., SMITH, G.R. (1991). Bacterial flora of the uterus of cows after calving on two hygienically contrasting farms. *Vet. Rec.*, **128**: 440-442.
- OBUCHOWSKI, N.A. (1998). Sample size calculations in studies of test accuracy. *Stat Meth. Med. Res.* **7**: 371-392.
- OETTEL M. (2001): *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. In: Frey H. H., Löscher W. (Hrsg.), 2. Auflage, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.

- OHTANI, S, OKUDA, K, NISHIMURA, K, MOHRI, S (1993). Histological changes in bovine endometrium during the estrous cycle. *Theriogenology* **39**: 1033–1042.
- OLSON, J.D., BALL, L., MORTIMER, R.G., FARIN, P.W., ADNEY, W.S., HUFFMAN, E.M. (1984). Aspects of bacteriology and endocrinology of cows with pyometra and retained fetal membranes. *Am. J. Vet. Res.*, **45**: 2251-2255.
- OLSON, J.D., MORTIMER, R.G. (1986). The Metritis-Pyometra Complex. In: *Current Therapy in Theriogenology*, Ed.: D.A. Morrow, W.B. Saunders Company: Philadelphia, p.: 227-236.
- OLTENACU, P.A., BRITT, J.H., BRAUN, R.K., MELENBERGER, R.W. (1983). Relationships among type of parturition, type of discharge from genital tract, involution of cervix, and subsequent reproductive performance in Holstein cows. *J. Anim. Sci.*, **66**: 612-619.
- OPSOMER, G., GROHN, Y.T., HERTL, J., CORYN, M., DELUYKER, H., De KRUIF, A. (2000). Risk factors for postpartum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: a field study. *Theriogenology*, **53**: 841-857.
- ORAL, H, SÖZMEN, M, SERİN, G, KAYA, S, (2009). Comparison of the Cytobrush Technique, Vaginoscopy and Transrectal Ultrasonography Methods for the Diagnosis of Postpartum Endometritis in Cows. *Journal of Animal and Veterinary Advances* **8** (7): 1252-1255.
- ÖZDAMAR, K. (2003). SPSS ile Biyoistatistik. 5. Baskı, Eskişehir, Kaan Kitabevi s.:411-422
- PAISLEY, L.G., MICKELSEN, W.D., ANDERSON, P.B. (1986). Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections in cows: a review. *Theriogenology*, **25**: 353-381.
- PAPANICOLAU, G.N. (1942). A New procedure for staining vaginal smears. *Science* **95**: 438-439
- PARKINSON, T. (2001). Infertility in the cow. In: *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics*. 8th ed. Ed.: D.E. Noakes, T.J. Parkinson and G.C.W. England, Saunders Company: Philadelphia, p.: 383-471.
- PIERSON, R.A., GINTHER, O.J. (1987). Ultrasonographic appearance of the bovine uterus during the estrous cycle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **190**: 995-1001.
- RAAB D. (2004) Evaluierung der Cytobrush-Methode zur Diagnostik von subklinischen Endometritiden und Auswirkungen der Entzündung auf die folgende Fruchtbarkeitsleistung von Milchkühen., *Dissertation*: Free University of Berlin,.
- RÄTH, U., SCHLAPS, B., LIMBERG, B., ZUNA, I., LORENZ, A., VAN KAICK, G., LORENZ, W. J., KOMMERELL, B. (1985). Diagnostic Accuracy of Computerized B-Scan Texture Analysis and Conventional Ultrasonography in Diffuse Parenchymal and Malignant Liver Disease. *J. Clin. Ultrasound* **13**: 87-99.
- RASBECH, N. O. (1950): Den normale involutio uteri hos koen. *Nord. Vet. Med.* 2: 655-87.
- ROCHE, J.F. (2006) The effect of nutritional management of the dairy cow on reproductive efficiency *Animal Reproduction Science* **96** 282–296

- RODRIGUEZ-MARTINEZ, H., MCKERNNA, D., WESTON, P.G., WHITMORE, H.L., GUSTAFSSON, B.K. (1987). Uterine motility in the cow during the estrus cycle. I. Spontaneous activity, *Theriogenology* **27**: 337–348.
- ROTH, J.A., KAEBERLE, M.L., APPELL, L.H. AND HACHREINER, R.F., (1983). Association of increased estradiol and progesterone blood values with altered bovine polymorphonuclear leucocyte function. *Am. J. Vet. Res.* **44**: 247–253.
- ROYAL, M.D., DARWASH, A.O., FLINT, A.P.F., WEBB, R., WOOLIAMs, J.A., LAMMING, G.E. (2000). Declining fertility in dairy cattle: changes in traditional and endocrine parameters of fertility. *Anim. Sci.*, **70**: 487-501.
- SALMANOĞLU, R., ALAÇAM, E., ÇELEBİ, M., BAŞ, A. (1997). Sütçü ineklerde hızlı progesteron testi yardımıyla yapılan prostaglandin F<sub>2</sub> alfa kontrollü tohumlamaların fertiliteye etkisi. *Türk J. Vet Anim. Sci.*, **23 (1)**: 115-121.
- SALONIEMI H, GRÖHN Y, SYVÄJÄRVI J. (1986). An epidemiological and genetic study on registered diseases in Finnish Ayrshire cattle. II. Reproductive disorders. *Acta Vet Scand.*; **27 (2)**:196-208.
- SALZMANN, H. (1985). Vergleichende Untersuchungen zum Einsatz von Peressigsäure bei Uteruskrankheiten des Rindes. Fachtierarztarbeit, HU Berlin, Sektion TPV.
- SCHMADUER, S. (2003). Zyklus- und entzündungsbedingte Veränderungen der endometrialen Echostruktur beim Rind unter Berücksichtigung der Stickstoffmonoxid-Synthase-Expression. *Doktora tezi*: Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians Universität München.
- SCHNELLBACH, K. (1991). Vergleichende Untersuchungen zur Prophylaxe und Therapie puerperaler Endometritiden beim Rind. *Tierärztl. Umschau* **46**: 741-749.
- SCHNYDER, D., KÜPFER, U., ZWAHLEN, R. (1990). Veränderungen am Endometrium der Kuh nach intrauteriner Applikation verschiedener Medikamente. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* **132**: 353–364.
- SCOTT, H.M., SCHOUTEN, M.J., GAISER, J.C., BELSCHNER, A.P., JORDAN, E.R. (2005). Effect of intrauterine administration of ceftiofur on fertility and risk of culling in postparturient cows with retained fetal membranes, twins, or both. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **226**: 2044-2052.
- SEGERSON, E.C., GODFREY, R.W., RANDEL, R.D., GUNSETT, F.C. (1986). Immunosuppressive activity of uterine luminal protein from steroid-treated ovariectomised heifers. *Theriogenology* **25**, 639–651.
- SEGUIN, B. (1980). Altering estrous cycles in cows by intrauterine infusion. In: *Current Therapy in Theriogenology*, Ed.: D.A. Morrow, W.B. Saunders Company: Philadelphia, p.: 177-180.
- SENGER, P.L. (2003). The puerperium and lactation. In: *Pathways to Pregnancy and Parturition*. 2nd ed., Ed.: P.L. Senger, Current Conceptions: Pullman, p.: 326-345.
- SHELDON, I.M. (2007). Endometritis in cattle: pathogenesis, consequences for fertility, diagnosis and therapeutic recommendations. *Intervet Reproduction Management Bulletin*,

Erişim: [/http://www.patterns-in-reproduction.com/vets/newsletters/newsletter\\_2.pdf](http://www.patterns-in-reproduction.com/vets/newsletters/newsletter_2.pdf) Erişim Tarihi: 23.09.2007.

- SHELDON, I.M., DOBSON, H. (2004). Postpartum uterine health in cattle. *Anim. Reprod. Sci.*, **82-83**: 295-306.
- SHELDON, I.M., LEWIS, G.S., LEBLANC, S., GILBERT, R.O. (2006a). Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, **65**: 1516-1530.
- SHELDON, I.M., NOAKES, D.E. (1998). Comparison of three treatments for bovine endometritis. *Vet. Rec.*, **142**: 575-579.
- SHELDON, I.M., WATHES, D.C., DOBSON, H. (2006b). The management of bovine reproduction in elite herds (review). *Vet. J.*, **171**: 70-78.
- SINGH, J., PIERSON, R.A., ADAMS, G.P. (1997). Ultrasound image attributes of the bovine corpus luteum: structural and functional correlates. *J. Reprod. Fertil.* **109**: 35-44.
- SLAMA, H., VAILLANCOURT, D., GOFF, A.K. (1991). Pathophysiology of the puerperal period: relationship between prostaglandin E2 (PGE2) and uterine involution in the cow. *Theriogenology*, **36**:1071-1090.
- SMITH, B.I., DONOVAN, G.A., RISCO, C.A., YOUNG, C.R., STANKER, L.H. (1998). Serum heptaglobin concentration in Holstein dairy cattle with toxic puerperal metritis. *Vet. Rec.*, **142**:83-85.
- STEFFAN, J., ANDRIAMANGA, S., THIBIER, M. (1984). Treatment of metritis with antibiotics or prostaglandin F2 $\alpha$  and influence of ovarian cyclicality in dairy cows. *Am. J. Vet. Res.*, **45**: 1090-1094.
- STEMPFLE, H. U., KRAML, P., SCHÜTZ, A., DREWELLO, R., KEMKES, B. M., THEISEN, K., ANGERMANN, C. E. (1994). Echokardiograpsiche Texturanalyse zur Erkennung acuter kardialer Abstoßungen. *Z. Kardiologie* **83**: 562-570.
- STROBAND, H. W., TAVERNE, N., LANGENFELD, K., BARENDS, P. M. (1986). The ultrastructure of the uterine epithelium of the pig during the estrous cycle and early pregnancy. *Cell Tissue Res.* **246**(1): 81-89.
- STRUBE, K., HÜHN, R., BUSCH, W., WERNER, E. (1991). Ein Phagocytosetest zur Einschätzung der lokalen Abwehrsituation bei Endometritistherapie unter besonderer Berücksichtigung des Uterofertileinsatzes beim Rind. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, **98**: 230-234.
- STUDER, E., MORROW, D.E. (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.
- SZCZYPINSKI, P., KOCIOLEK, M., MATERKA, A., STRZELECKI, M. (2001). Computer program for image texture analysis in PhD students laboratory. International conference on signals and electronic systems, Lodz, Polen: 255-262.

- TENHAGEN, B.A., HEUWIESER, W. (1999). Comparison of a conventional reproductive management programme based on rectal palpation and uterine treatment of endometritis with a strategic prostaglandin F<sub>2α</sub> programme. *J. Vet. Med.* **46**: 167-176.
- TENHAGEN, S (2001). Comparison of different treatments of chronic bovine endometritis with special regards to factors influencing the success of treatment. Doktora Tezi. Tierärztliche Hochschule, Hannover,
- TINKANEN, H., KUJANSUU, E., LAIPPALA, P. (1995). The association between hormone levels and vascular resistance in uterine and ovarian arteries in spontaneous menstrual cycles- a Doppl ultrasound study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **74**: 297-301.
- TISCHER, M. (1998). Vergleich von intrauterinen Arzneimittelapplikationen mit einem strategischen Prostaglandinprogramm zur Behandlung von chronischen Endometritiden in einer Milchviehherde *Doktora Tezi*, Freien Universität, Berlin, *Erişim: [http://diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS\_thesis\_0000000033]* *Erişim tarihi: 30.06.2008*
- TIZARD, I.R., 1996. *Veterinary Immunology: An Introduction*, fifth ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA, pp. 32–87.
- TOM, J. W., PIERSON, R. A., ADAMS, G. P. (1998). Quantitative echotexture analysis of bovine corpora lutea. *Theriogenology* **49**: 1345-1352.
- VANDEPLASSCHE, M. (1984). Stimulation and inhibition of phagocytosis in domestic animals. *Proc Xth Int. Congr. Anim. Reprod. AI, Urbana-Champaign, Vol.III*, p.:475.
- VEZNIK, Z., HRUSKA, K., KUMMER, V. (1979). Endometriumsreaktionen unter dem Einfluss von Biotechnika. *Monatsh. Veterinärmed.* **4**: 924-929.
- VOLLMERHAUS B. (1957). Die zyklischen Veränderungen des Endometriums beim Rind. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* **65**: 461-465.
- VOLLMERHAUS, B. (1958) Die zyklischen Veränderungen des Endometriums beim Rind, *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* **65**: 461–465.
- VURAL, R., KÜPLÜLÜ, Ş., KILIÇOĞLU, Ç., İZGÜR, H. (1991). Süt ineklerinde postpartum endometritis olgularının PGF<sub>2</sub> alfa enjeksiyonu ve intrauterine iyot solüsyonu enfüzyonu ile sağaltımları üzerine çalışmalar. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **38**: 339-346.
- WADE, D.E., LEWIS, G.S. (1996). Exogenous prostaglandins F<sub>2α</sub> stimulate utero-ovarian release of PGF<sub>2α</sub> in sheep: A possible component of the leukocyte mechanism of action of PGF<sub>2α</sub>. *Dom. Anim. Endocrinol.* **13**: 383–395.
- WAGNER, W. G. (1968): Reproductive physiology of the postpartum cow. *Diss. Abstr.*, **29B**: 353.
- WAGNER, W. G.; HANSEL, W. (1969): Reproductive -physiology of the postpartum cow. I. Clinical and histological findings. *J. Reprod. Fert.* **18**: 493-500.

- WAITE, L. R., FORD, S. P., YOUNG, D. F., CONLEY, A. J. (1990). Use of ultrasonic Doppler waveforms to estimate changes in uterine artery blood flow and vessel compliance. *J. Anim. Sci.* **68**: 2450-2458.
- WHITE, A.J., DOBSON, H. (1990). Effect of prostaglandin F<sub>2α</sub> on fertility of dairy cows after calving. *Vet. Rec.* **127**: 588-592.
- WILLIAMS, E.J., FISCHER, D.P., PFEIFFER, D.U., ENGLAND, G.C.W., NOAKES, D.E., DOBSON, H., SHELDON, I.M. (2005). Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology*, **63**: 102–117.
- YOUNGQUIST, R.S., SHORE, M.D. (1997). Postpartum uterine infections. In: *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*, Ed.: R.S. Youngquist, W.B. Saunders Company: Philadelphia, p.: 335-340.
- ZWILLENBERG, L.O., BÖSIGER, G. (1986). Vergleichende in vitro-Studie zur antimikrobiellen Wirksamkeit von Novugen. *Schweiz Arch. Tierheilk.* **128**: 99-102.

## ÖZGEÇMİŞ

### I. Bireysel Bilgiler

<b>Adı</b>	<b>İbrahim</b>
<b>Soyadı</b>	<b>Küçükcaslan</b>
<b>Doğum Yeri Ve Tarihi</b>	<b>Kırıkkale-22.08.1979</b>
<b>Uyruğu</b>	<b>TC</b>
<b>Medeni Durumu</b>	<b>Evli</b>
<b>Askerlik Durumu</b>	<b>Tecilli</b>
<b>İletişim Adresi ve Telefonu</b>	<b>Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı 21280 Kampüs, Diyarbakır 0 412 212 28 40</b>

### II. Eğitimi

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi/Ankara 1998-2004  
 MEV Özel Toros Lisesi/Mersin 1994-1997  
 MEV Özel Toros Ortaokulu/Mersin 1991-1994  
 MEV Özel Toros İlkokulu/Mersin 1986-1991  
 Yabancı dili: İngilizce

### III. Unvanları

Araştırma Görevlisi, Aralık- 2005  
 Veteriner Hekim, Temmuz-2004

### IV. Mesleki deneyimi

1-Temmuz-25 Eylül 2008: Sığır Kliniği, Veteriner Fakültesi,  
 Hannover-ALMANYA

### V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Veteriner Jinekoloji Derneği  
 Türk Buiatri Derneği  
 ESDAR

### VI. Bilimsel İlgi Alanları

#### Yayımları:

1. KOWALEWSKI, M.P., BECERIKLISOY, H.B., PFARRER, C., ASLAN S., KINDAHL, H., KUCUKASLAN, I., HOFFMANN, B. (2010). Canine placenta: a source of prepartal prostaglandins during normal and anti progesterin-induced parturition. *Reproduction* **139** (3): 655-664.
2. BECERIKLISOY, H.B., AY, S.S., KAYA, D., AĞAOĞLU, A.R., KÜÇÜKASLAN, İ., AKSOY, O.A., ERÜNAL-MARAL, N., FINDIK, M., ASLAN, S. (2010). Treatment of hypersexuality and benign prostatic hypertrophy with delmadinone



- acetate in intact male dogs. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* , **34** (1): 25-31.
3. SCHÄFER-SOMI, S., KLEIN, D., BECERİKLİSOY, H.B., SABITZER, S., AY, S.S., AGAOĞLU, A.R. , **KUCUKASLAN, I.**, KAYA, D., AKSOY, O.A., ASLAN, S. (2009). Uterine Progesterone Receptor and Leukaemia Inhibitory Factor mRNA Expression in Canine Pregnancy. *Reproduction in Domestic Animals* **44**(s2): 109-114.
  4. BECERİKLİSOY, H.B., SCHÄFER-SOMI, S., **KUCUKASLAN, I.**, AGAOĞLU, R., GULTIKEN, N., AY, S.S., KAYA, D., ASLAN, S. (2009). Cytokines, Growth Factors and Prostaglandin Synthesis in the Uterus of Pregnant and Non-pregnant Bitches: The Features of Placental Sites. *Reproduction in Domestic Animals* **44**(s2):115-119.
  5. OZYURTLU, N., CETIN, Y., **KUCUKASLAN, I.**, KOCAMUFTUOĞLU, M (2009). Induction of Oestrus with Norgestomet Ear Implant and PRID in Acyclic Holstein Heifers. *Journal of Animal and Veterinary Advances* **8** (5): 1035–1039.
  6. YESİLMEN, S., OZYURTLU., N., **KUCUKASLAN, I.**, ALTAN, F. (2008). The Effect of Progestagen on the Changes of the Vaginal Flora Arising from Intravaginal Sponge Treatment and Susceptibility of the Vaginal Flora to Antibiotics in Ewes. *Journal of Animal and Veterinary Advances* **7** (11): 1418-1421.
  7. OZYURTLU, N., YESİLMEN, S., **KUCUKASLAN, I.** (2008). Effectiveness of Using Antibiotic with Intravaginal Sponge and Duration of Sponge Treatments on the Vaginal Flora and Fertility in Anestrous Ewes. *Journal of Animal and Veterinary Advances* **7** (6): 723–727.
  8. ÖZYURTLU, N., ZONTURLU, A.K., **KÜÇÜKASLAN, İ.** (2008). İnaktif ve aktif ovaryumlu düvelerde PRID ve GnRH kombinasyonunun fertilité parametrelerine etkisi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* **55** (1): 13–16.
  9. KANCA, H., WALTER, I., SCHÄFER-SOMI, S., BUDİK, S., AY, S. S., **KUCUKASLAN, I.**, AGAOĞLU, A. R., IZGUR, H., ASLAN, S. (2008). Induction of abortion with aglepristone significantly changed the expression of progesterone and estrogen receptors in canine endometrial stromal cells. *Theriogenology* **70** (9): 1439-48.

#### **Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar**

1. AY, S.S., BECERİKLİSOY, H.B., KAYA, D., AĞAOĞLU, A.R., **KÜÇÜKASLAN, İ.**, MÜLAZIMOĞLU, B., ASLAN, S. (2006). Köpeklerde uterus patolojilerinde parenteral PGF2 $\alpha$ ; ve intrauterin antibiyotik sağaltım yöntemlerinin kombinasyonu. II. Veteriner Jinekoloji Kongresi (Uluslar arası katılımlı), 2-5 Kasım, Belek, Antalya.
2. KAYA, D., AY, S.S., BECERİKLİSOY, H.B., AĞAOĞLU, A.R., **KÜÇÜKASLAN, İ.**, ÇELİK, O., ÖZYURTLU, N., ASLAN, S. (2006). Sütçü ineklerde postpartum dönemde profilaktik amaçlı ceftiofur ve oksitosin uygulamalarının fertilité parametreleri üzerine etkisi. II. Veteriner Jinekoloji Kongresi (Uluslar arası katılımlı), 2-5 Kasım, Belek, Antalya.

3. BECERİKLİSOY, H.B., **KÜÇÜKASLAN, İ.**, AY, S.S., AĞAOĞLU, A.R., AKSOY, O.A., ERÜNAL-MARAL, N., FINDIK, M., ASLAN, S. (2006). Erkek köpeklerde delmadinon asetat (Tardax ® veya Tardastrex ®) ile hiperseksüalite ve prostat hipertrofisi olgularının sağaltımı. III. Ulusal Küçük Hayvan Hekimliği Kongresi, 18-21 Mayıs, Bursa.
4. KAYA, D., AY, S.S., BECERİKLİSOY, H.B., AĞAOĞLU, A.R., **KUCUKASLAN, I.**, CELİK, O., ASLAN, S. (2007). Metaphylactic effect of ceftiofur HCl, oxytocin and PGF2 $\alpha$  applications on fertility parameters in dairy cows during postpartum period. 40th Annual Conference of Physiology and Pathology of Reproduction and 32nd Mutual Conference on Veterinary and Human Reproductive Medicine Berlin, Almanya (22-24 Şubat 2007), *Reproduction in Domestic Animals* **42** (Suppl. 1)14.
5. KAYA, D., AY, S. S., AĞAOĞLU, A.R., BECERİKLİSOY, H. B., **KÜÇÜKASLAN, İ.**, ÇELİK, O., ASLAN, S. (2007). Sütçü ineklerde  $\beta$ -karoten destekli yapılan prostaglandin F2 $\alpha$  uygulamaları ile östrus senkronizasyonu ve fertilitate parametreleri üzerindeki etkisi. V.Ulusal Reprodüksiyon ve Suni Tohumlama Kongresi, 25-28 Ekim 2007, Manavgat/Antalya.
6. KANCA, H., WALTER, I., SCHAFFER-SOMİ, S., BUDİK, S., AY, S. S., **KÜÇÜKASLAN, İ.**, AĞAOĞLU, A. R., İZGÜR, H., ASLAN, S. (2008). Köpeklerde aglepriston uygulaması ile gebeliklerin sonlandırılmasında, endometriyal stromal hücrelerde, progesteron ve östrojen reseptörlerinin ekspresyon değişimleri, III. Veteriner Jinekoloji Kongresi, uluslararası katılımlı, 23-26 Ekim 2008, Antalya.
7. MÜLAZIMOĞLU, B., KAYA, D., AĞAOĞLU, A. R., EMRE, B., BAL, Y., **KÜÇÜKASLAN, İ.**, İZGÜR, H., ASLAN, S. (2008). Köpeklerde değişik siklus dönemlerinde hücrelerin alan büyüklükleri ve RGB değerlerinin siklus tayini amacıyla dijital ortamda geliştirilen bir yazılımla değerlendirilmesi, III. Veteriner Jinekoloji Kongresi, uluslararası katılımlı, 23-26 Ekim 2008, Antalya.
8. BECERİKLİSOY, H. B., SCHAFFER-SOMİ, S., **KÜÇÜKASLAN, İ.**, AĞAOĞLU, A. R., GÜLTİKEN, N., AY, S. S., KAYA, D., KORKMAZ, Ö., ASLAN, S. (2008). Gebe Köpeklerin Uterusunda; Plasental Bölgelerin Özelliklerine Moleküler Bakış, 7. Ankara Biyoteknoloji Günleri, Veteriner Bilimlerinde Biyoteknoloji, 13-14 Kasım 2008, A. Ü. Rektörlük 100. Yıl Salonu, Ankara.
9. KAYA, D., AY, S.S., **KUCUKASLAN, I.**, AĞAOĞLU, A.R., SALMANOĞLU, M.R., ASLAN, S. (2008). Effect of Repeated Intrauterine and PGF2 $\alpha$  Treatments on Reproductive Performance in Cows with Chronic Endometritis **43** (s5): 103.
10. AĞAOĞLU, A.R., KAYA, D., EMRE, B., **KUCUKASLAN, I.**, MÜLAZIMOĞLU, B., AY, S.S., ASLAN, S. (2009). The effect of beta-carotene in combination with PGF2 $\alpha$ +GnRH treatment on ovarian cysts in cows. 42. Jahrestagung Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung (der DVG), gleichzeitig 34. Veterinär-Humanmedizinische

Gemeinschaftstagungam 26. und 27. Februar 2009 in Leipzig ), *Reproduction in Domestic Animals*, **44** (Suppl. 1)3.

11. SCHÄFER- SOMI, S., KANCA, H., WALTER, I., **KUCUKASLAN, I.**, AY, S. S., AGAOGLU, A. R., BECERIKLISOY, H. B., KORKMAZ, O., IZGUR, H., ASLAN, S. (2009). The expression and activity of MMP-2 and MMP-9 in the uterus of pregnant bitches after spontaneous and induced abortion 42. Jahrestagung Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung (der DVG), gleichzeitig 34. Veterinär- Humanmedizinische Gemeinschaftstagungam 26. und 27. Februar 2009 in Leipzig ), *Reproduction in Domestic Animals* **44** (Suppl. 1) 31.
12. GÜLTİKEN, N., GÜVENC, T., KAYA, D., AGAOGLU, A.R., AY, S.S., **KUCUKASLAN, I.**, EMRE, B., FINDIK, M., SCHÄFER-SOMI, S., ASLAN, S. (2010). Immunohistochemical Findings of Canine Mammary Adenocarcinomas after therapie with Tarantula Cubensis. *Reproduction in Domestic Animals* **45** (s1) (February 2010) .
13. **KUCUKASLAN, I.**, KAYA, D, EMRE, B, OZYURTLU, N, ASLAN, S. (2009). Use of Echo-texture Parameters for the Determination of Different Degree Endometri tis in Cows and Evaluation of the Recovery Period after Treatment. *Reproduction in Domestic Animals* **44** (s3): 78-78.
14. MULAZIMOGLU, S.B., BAL, Y, KAYA, D, **KUCUKASLAN, I.**, AY, S.S., EMRE, B, AGAOGLU, A.R., IZGUR, H., SCHÄFER-SOMI, S., ASLAN, S. (2010). Evaluatoin of Vaginal Cytology by Traditional Microscopy Method and BS200Pro Software in Digital Format for Cycle Determination in Bitches. *Reproduction in Domestic Animals* Volume 45 Issue s1 (February 2010)

## VII. Diğer Bilgiler

### Katıldığı Bilimsel Toplantı, Seminer ve Kurslar:

- III. Ulusal Küçük Hayvan Hekimliği Kongresi (Uluslar Arası Katılımlı), Bursa (18-21 Mayıs 2006)
- II. Veteriner Jinekoloji Kongresi (Uluslar Arası Katılımlı), Antalya, (2-5 Kasım 2006).
- 41th Annual Conference of Physiology and Pathology of Reproduction and 33nd Mutual Conference on Veterinary and Human Reproductive Medicine Giessen, Almanya (28-29 Şubat 2008).
- 13<sup>th</sup> Conference of the European Society of Domestic Animal Production (ESDAR) and Annual Meeting of EU AI-VETS, Gent, Belçika, (9-12 Eylül 2009).