



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**İNEKLERDE KRONİK ENDOMETRİTİS OLGULARINDA
LOTAGEN[®], EUCACOMP[®] ve PGF₂ α UYGULAMALARININ
FERTİLİTE PARAMETRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Duygu KAYA

**DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. M.Rifat SALMANOĞLU**

2008- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İNEKLERDE KRONİK ENDOMETRİTİS OLGULARINDA
LOTAGEN[®], EUCACOMP[®] ve PGF₂ α UYGULAMALARININ
FERTİLİTE PARAMETRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Duygu KAYA

**DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. M. Rifat SALMANOĞLU**

**Bu tez Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Bilim İnsanı Yetiştirme Projesi (BİYEP)
tarafından 2005-K-120140 proje numarası ile desteklenmiştir.**

2008- ANKARA

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	ix
Çizelgeler	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Postpartum Fizyolojik Süreç ve Uterusun İnvolüsyonu	2
1.2. Uterusun Savunma Mekanizması	5
1.3. Uterus Enfeksiyonları	8
1.4. Endometritis	12
1.4.1. Endometritisin Nedenleri	14
1.4.2. Endometritisin Ekonomik Önemi	20
1.4.3. Endometritisin Sınıflandırılması	23
1.4.3.1. Subklinik Endometritis	23
1.4.3.2. Kronik (Klinik) Endometritis	24
1.4.3.2.1. Kronik Endometritisin Derecelendirilmesi	26
1.5. Endometritisin Tanısı	26
1.5.1. İnceleme, Rektal Palpasyon ve Vaginoskopik Muayene	27
1.5.2. Ultrasonografik Muayene	30
1.5.3. Bakteriyolojik Muayene	31
1.5.4. Sitoloji ve Endometriyal Biyopsi	33
1.5.5. Diğer Tanı Yöntemleri	34
1.6. Endometritisin Tedavisi	36
1.6.1. Parenteral Tedavi	37
1.6.2. İntrauterin Tedavi	38
1.6.3. Alternatif Tedavi Seçenekleri	44
2. GEREÇ ve YÖNTEM	47
2.1. Gereç	47
2.1.1. Hayvan Materyalinin Seçimi	47
2.1.2. Kullanılan Alet ve Malzemeler	47
2.1.2.1. Sarf Malzemeleri	48

2.2.	Yöntem	49
2.2.1.	Çalışma Düzeni	49
2.2.2.	İşletme Kayıtlarının Kontrolü ve Anamnez	49
2.2.3.	Hayvan Materyalinin Gruplandırılması	50
2.2.4.	Postpartum Muayeneler	50
2.2.4.1.	İnspeksiyon	51
2.2.4.2.	Vaginal Muayene	51
2.2.4.3.	Rektal Palpasyon	52
2.2.4.4.	Ultrasonografik Muayene	52
2.2.5.	Kan Örneklerinin Alınması	54
2.2.6.	Tedavinin Uygulanması	54
2.2.7.	Östrus Takibi, Tohumlama ve Gebeliğin Belirlenmesi	55
2.2.8.	Serum P ₄ , CK ve AST Düzeylerinin Belirlenmesi	56
2.2.9.	Endometritislerin Sınıflandırılması	56
2.2.10.	Fertilite Parametrelerinin Değerlendirilmesi	57
2.2.11.	Bulguların İstatistiksel Değerlendirmesi	58
3.	BULGULAR	59
3.1.	Farklı Endometritis Dereceleri ve Etkileyen Nedenler Arasındaki İlişki	59
3.2.	Endometritis Derecelerinin Vücut Kondüsyon Skoru (VKS) ile İlişkisi	60
3.3.	Endometritis Derecelerine Göre Akıntı Bulgularının Değerlendirilmesi	61
3.3.1.	İnspeksiyon Bulguları	61
3.3.2.	Vaginoskopik Muayene Bulguları	62
3.4.	Endometritis Derecelerine Göre Rektal Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi	63
3.4.1.	Uterusun Pelvik Çatıdaki Konumunun Değerlendirilmesi	63
3.4.2.	Kornu Uteride Asimetri Bulgularının Değerlendirilmesi	64
3.4.3.	Kornu Uteri Kalınlıklarının Değerlendirilmesi	65
3.5.	Endometritis Derecelerine Göre Ultrasonografik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi	67
3.5.1.	Endometritis Derecelerine Göre Birinci ve İkinci Tedaviler Öncesindeki Ultrasonografik Bulguların Değerlendirilmesi	71
3.6.	Tedavi Gruplarına Göre Ultrasonografik Bulguların Değerlendirilmesi	74

3.6.1.	Birinci ve İkinci Tedaviler Öncesindeki Ultrasonografik Bulguların Değerlendirilmesi	74
3.7.	Tedavi Gruplarında Serum AST ve CK Bulgularının Değerlendirilmesi	75
3.8.	Korpus Luteum Oranları ve Ortalama Serum P ₄ Değerleri	75
3.8.1	Farklı Endometritis Derecelerinde Elde Edilen Korpus Luteum Oranları ve Ortalama Serum P ₄ Değerleri	75
3.8.2	Tedavi Gruplarına Göre Elde Edilen Korpus Luteum Oranları ve Ortalama Serum P ₄ Değerleri	78
3.9.	Fertilite Parametrelerinin Değerlendirilmesi	79
3.9.1.	Tedavi Gruplarında Fertilite Parametrelerinin Karşılaştırılması	79
3.9.2.	Farklı Endometritis Derecelerine Göre Fertilite Parametrelerinin Karşılaştırılması	80
4.	TARTIŞMA	83
5.	SONUÇ ve ÖNERİLER	98
	ÖZET	100
	SUMMARY	102
	KAYNAKLAR	104
	ÖZGEÇMİŞ	118

ÖNSÖZ

Süt inekçiliği yapan işletmelerde uygulanan sürü yönetim programlarının temel amacı reproduktif verimliliğin ve dolayısı ile elde edilen ekonomik faydanın devamlılığının sağlanmasıdır. Reprodüktif açıdan hedeflenen; sürüdeki her inekten bir yıl içerisinde bir buzağı elde etmektir. Bu hedefe ulaşmak için postpartum involüsyon sürecinin fizyolojik seyrini sürdürmesi ve bu sürece ilişkin reproduktif parametrelerin belirli sınırlar içerisinde kalması gerekmektedir. Bu süreci kesintiye uğratabacak ya da ineğin ekonomik ömrünü vaktinden önce sona erdirecek her türlü etken işletmenin elde edeceği ekonomik faydayı da azaltır, dolayısı ile işletmeyi kuruluş amacından uzaklaştırır. Postpartum dönem ineğin reproduktif verim sürecinin en önemli bölümünü oluşturur. Uterus enfeksiyonları, mastitis, ketosis, retensiyo sekundinarum gibi reproduktif verimliliği negatif yönde etkileyen pek çok hastalığın doğumu takip eden ilk birkaç haftalık süreçte ortaya çıkması postpartum sürecin takibinin sürünün reproduktif yönetiminde ne derece önemli olduğunu göstermektedir. Endometritis postpartum dönemde en sık rastlanan uterus enfeksiyonudur. Enfeksiyon şekillenen hayvanlarda fertilité parametrelerinin olumsuz etkilenmesi ve tedavi giderlerindeki artış bazen yüksek verimli hayvanların sürüden çıkarılması zorunluluğunu getirir. Bu nedenle endometritisin erken teşhisi ve tedavisinin en düşük maliyetle gerçekleştirilmesi önem taşımaktadır.

Bu doktora çalışması süresince destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. M. Rifat Salmanoğlu'na ve tez izleme komitesi üyesi Prof. Dr. Ali Daşkın'a, doktora çalışmam sırasında ilgi ve desteğini gördüğüm tez izleme komitesi üyesi Prof. Dr. Selim Aslan'a şükranlarımı sunarım. Ayrıca doktoramın saha çalışmalarında yardım ve desteğinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Serhan Ay'a, Akbel Süt ve Süt Ürünleri Üretim Çiftliği çalışanlarına ve Veteriner Hekim Olgu Çelik'e, eğitimim süresince destek ve katkılarından dolayı Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Araştırma Görevlisi ve Doktora Öğrencisi arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim. Doktora eğitimim süresince maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili aileme minnettarım.

SİMGELER ve KISALTMALAR

α	Alfa
DM	Alman Markı
US\$	Amerikan Doları
$\pm$	Artı-Eksi
asm	Asimetri
AST	Aspartat Aminotransferaz
Cu	Bakır
β	Beta
BUN	Blood Urea Nitrogen
>	Büyüktür
Zn	Çinko
DML	Dorsal-median Çizginin Lateralı
DDGS	Distillers Dried Grains with Solubles
ECLIA	Electrochemiluminescent Immunoassay
E1	Birinci derece endometritis
E2	İkinci derece endometritis
E3	Üçüncü derece endometritis
€	Euro
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
Gİ	Gebelik İndeksi
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
gr	Gram
G1	Grup 1
G2	Grup 2
G3	Grup 3
HCG	Human Chorionic Gonadotropin
İTGO	İlk Tohumlamada Gebelik Oranı
İT-ÖA	İlk Tohumlama-Östrus Aralığı
IgA	İmmünglobulin A
IgG	İmmünglobulin G
IgM	İmmünglobulin M
IGF-I	İnsulin benzeri büyüme faktörü-I
IL	İnterleukin
im	İntramuskuler
IUt	İntrauterin
İÖ	İstatistiksel Önem
CK	Kreatin kinaz
<	Küçüktür
$\leq$	Küçük Eşit
LH	Luteinleştirici Hormon
LPS	Lipopolisakkarit
MHz	Megahertz
μ l	Mikrolitre
μ g	Mikrogram
ml	Mililitre
NEB	Negative Energy Balance
NEFA	Non Esterified Fatty Acids
ng	Nanogram
$X \pm S$	Ortalama değer $\pm$ Standart sapma
P ₄	Progesteron
pct	Pekten pubiste (uterusun konumu)
PES	Peroksiasetik asit
PGFM	Prostaglandin F Metabolitleri

PGF2 α	Prostoglandin F2 α
plv	Pelviste (uterusun konumu)
PMN	Polimorf Nükleer Lökosit
pp	Postpartum
RIA	Radioimmunoassay
®	Registered mark
°C	Santigrad Derece
cm	Santimetre
srk	Sarkık (uterusun konumu)
£	Sterlin
TGO	Toplam Gebelik Oranı
TMR	Total Miks Rasyon
TNF α	Tümör Nekrozis Faktör- α
TÖKÇ	Tedavi Öncesinde Ölçülen Kornu Çapları
TS-GKA	Tedavi Sonrası-Gebe Kalma Aralığı
TS-İTA	Tedavi Sonrası-İlk Tohumlama Aralığı
VKS	Vücut Kondüsyon Skoru
VLU	Vertebra Lumbosakralis Uzantıları arası
YTL	Yeni Türk Lirası
%	Yüzde

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Ultrasonografik muayenede korpus uteriye en yakın noktadan alınan transversal kesitte eksternal çapın ölçülmesi	53
Şekil 3.1.	Endometritisin farklı derecelerinde dışarıdan akıntı gözlenme oranları	61
Şekil 3.2.	Endometritisin farklı derecelerinde vaginoskopik muayene sırasında belirlenen akıntı karakteri oranları	62
Şekil 3.3.	Endometritisin farklı derecelerinde vaginoskopik muayene sırasında belirlenen akıntı miktarları	63
Şekil 3.4.	Endometritisin farklı derecelerinde uterusun pelvik çatıdaki konumu	64
Şekil 3.5.	Endometritisin farklı derecelerinde uterus kornuları arasında asimetri bulguları	64
Şekil 3.6.	Endometritisin farklı derecelerinde uterus kornuları arasında asimetrisinin şiddeti	65
Şekil 3.7.	Endometritisin farklı derecelerinde sağ kornu uteri kalınlığının değerlendirilmesi	66
Şekil 3.8.	Endometritisin farklı derecelerinde sol kornu uteri kalınlığının değerlendirilmesi	66
Şekil 3.9.	Birinci derecedeki endometritiste (E1) homojen olmayan uterus duvarı (c) ve endometrial katmanda (a+b) yangısal alanların hiperekoik görünümü (a)	68
Şekil 3.10.	İkinci derecedeki endometritiste (E2) homojenitesi olmayan ve endometriyal katmanla (a) sınırları seçilemeyen uterus duvarı (b) ve uterus lumeninde yangıya bağlı sıvı birikimi (ok)	68
Şekil 3.11.	Üçüncü derecedeki endometritiste (E3) incelmış uterus duvarı (a) ve uterus lumeninde yangıya bağlı sıvı birikimi ile birlikte dalgali görünüm (b)	68
Şekil 3.12.	Endometritisin farklı derecelerinde ultrasonografik muayene sırasında sıvı birikimi belirlenme oranları	69

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1.	Çalışma gruplarında uygulanan tedaviler ve uygulama yolları	50
Çizelge 2.2.	Kronik endometritisin tanısı ve sınıflandırılmasında kullanılan vaginoskopik muayene kriterleri	51
Çizelge 2.3.	Kronik endometritisin tanısı ve sınıflandırılmasında kullanılan rektal muayene kriterleri	52
Çizelge 2.4.	Kronik endometritisin tanısı ve sınıflandırılmasında kullanılan ultrasonografik muayene kriterleri	54
Çizelge 2.5.	Tedavi başarısının değerlendirilmesinde kullanılan fertilité parametrelerinin hesaplanması	58
Çizelge 3.1.	Endometritisin değişik derecelerinin tedavi gruplarındaki dağılımı	59
Çizelge 3.2.	Endometritisin değişik dereceleri ve etkileyen nedenler arasındaki ilişki	60
Çizelge 3.3.	Farklı derecedeki endometritislerde ortalama VKS değerleri	61
Çizelge 3.4.	Endometritisin farklı derecelerinde ultrasonografik muayene bulguları	69
Çizelge 3.5.	Farklı derecedeki endometritislerde belirlenen sıvı birikimi oranları	70
Çizelge 3.6.	Farklı derecedeki endometritislerde belirlenen içerik karakterleri	71
Çizelge 3.7.	Endometritis derecelerine göre birinci ve ikinci tedavilerde ultrasonografik ölçümlerle belirlenen ortalama kornu çapları	73
Çizelge 3.8.	Tedavi gruplarında birinci ve ikinci tedaviler öncesinde belirlenen ortalama kornu çapları	74
Çizelge 3.9.	Tedavi gruplarında birinci ve ikinci tedavi ve tohumlama sırasında belirlenen ortalama serum CK ve AST düzeylerinin karşılaştırılması	75
Çizelge 3.10.	Farklı endometritis derecelerinde birinci ve ikinci tedavi öncesi CL belirlenen ve belirlenmeyen olgularda ortalama serum P4 düzeyleri	77
Çizelge 3.11.	Tedavi gruplarında elde edilen korpus luteum oranları ve ortalama serum P ₄ değerleri	78
Çizelge 3.12.	Tedavi gruplarına göre elde edilen fertilité parametreleri	80
Çizelge 3.13.	Endometritislerin derecelerine göre tedavi gruplarında elde edilen fertilité parametreleri	82

1. GİRİŞ

Reprodüktif performansın devamlılığı, süt üretimi yapan işletmelerde ekonomik açıdan en önemli kriterlerden bir tanesidir ve üretimin devamlılığında anahtar rol oynar (Youngquist ve Shore, 1997; Sheldon ve ark., 2006b). Sürü idaresi programlarında temel amaç sürüdeki hayvanların optimal zamanda ve ekonomik olarak karlılık getirebilecek aralıklarla buzağılamalarının planlanmasıdır. Uterus enfeksiyonları, süt ineklerinde postpartum (pp) dönem süresince sıklıkla gözlenen ve gerek süt verimini gerekse reprodüktif performansı düşürerek önemli ekonomik kayıplara neden olan patolojik karakterdeki değişikliklerdir (Sheldon ve ark., 2006a).

Uterus enfeksiyonlarının birçoğu endometritis olarak başlar ve bir süre sonra diğer yangı şekillerine dönüşür. Uterusta bulunan bakterilerin neden oldukları yangı ve bunun sonucu olarak şekillenen histolojik değişiklikler uterus involüsyon süresini uzatarak embriyonun yaşama şansını ortadan kaldırır (Sheldon ve Dobson 2004). Uterus enfeksiyonları; konsepsiyon oranında azalmanın yanı sıra buzağılama-ilk tohumlama veya buzağılama-gebe kalma aralığında uzamaya neden olduğundan yüksek verimli hayvanlar ekonomik ömrünü tamamlamadan kesime gönderilmektedir (Studer ve Morrow, 1978; Bosberry ve Dobson, 1989; Huszenicza ve ark., 1999; LeBlanc ve ark., 2002b).

Doğumun ardından yapılan puerperal dönem kontrolleri normal involüsyon sürecinin takip edilmesinin yanı sıra, sorunlu hayvanlara uygun zamanda tedavi şansı sağlar. Postpartum dönemde uterus ve serviks involüsyonunun yakından takip edilmesi fizyolojik ve patolojik değişimlerin ayırt edilebilmesi ve dolayısı ile tedavi girişimlerinin zamanında yapılabilmesi açısından önemlidir (Arbeiter, 1973; Aslan ve ark., 1995). Uterusla ilgili enfeksiyonların tedavisinde amaç mevcut yangısal değişikliklerin giderilerek fertilitenin devamlılığının sağlanmasıdır (Youngquist ve Shore, 1997; Handler ve ark., 2005; Sheldon ve ark., 2006a).

1.1. Postpartum Fizyolojik Süreç ve Uterusun İnvölüsyonu

Postpartum dönem (puerperium); doğumun ardından reproduktif dokuların doğum öncesi dönemdeki anatomik ve fonksiyonel yapısına kavuşması ve dolayısı ile yeni bir gebeliğe hazır hale gelmesi için geçen zaman dilimini kapsar (Senger, 2003).

İneklerde pp dönem süresince uterus involüsyonu; *myometrial kontraksiyonlar ve loşyanın atılması, endometriyumun rejenerasyonu, ovaryumda siklik faaliyetlerin tekrar başlaması ve uterus lumenindeki bakterilerin eliminasyonu* süreçlerini içerir (Noakes, 2001; Senger, 2003).

Doğumun hemen ardından uterus ortalama bir metre uzunluğunda, 8-10 kg ağırlığında büyük bir organdır. Uterusun fiziksel involüsyonun 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).

İneklerde yavru zarları doğumdan sonraki yaklaşık 6-24 saat içerisinde atılırlar. Ovaryum üzerinde pp 3-5. günlerde follikül, 9. gün civarında da ilk siklik korpus luteum belirlenebilir (Arbeiter, 1973).

Uterusun boyutları pp 4-9. günler arasında yavaş yavaş azalır. Bu dönemde gebelik geçirmiş kornunun çapı normal pp süreç geçiren ineklerde 12-14 santimetre (cm) arasında değişmektedir 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). Bununla birlikte uterus involüsyonu yaş, ırk, beslenme ve diğer bazı faktörlerden etkilenebilir ve bu nedenle involüsyondaki gecikme uterus enfeksiyonları için spesifik bir gösterge değildir (Fonseca ve ark., 1983).

Serviksin involüsyonu uterustan daha yavaş gerçekleşir. İneklerde normal pp 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 çapında ve tam olarak kapalı konumdadır (Eulenberger, 1984). Normal pp süreçte serviksin tamamen involüe olması pp 30. günü bulmaktadır (Leslie, 1983).

Doğumdan sonra uterusta, yırtılan fetal membranlar ve umbilikal damarlardan gelen kan, yavru suları ve özellikle karunkular yüzeylerden ayrılan doku artıklarından oluşan bir içerik bulunur. Bu içerik kısmen dışarı atılarak kısmende resorbe edilerek yok edilir. Uterustaki bu içeriğin çeşitli nedenlerle normal süreden daha fazla uterusta kalması her çeşit bakteri için uygun bir ortam hazırlar ve uterus enfeksiyonunu kolaylaştırır (Milli, 1998; Noakes, 2001).

Loşiyal akıntı başlangıçta renk, koku ve kıvam bakımından yavru sularına benzemektedir. Miktarı 500 ml (primipar) ile 2000 ml (multipar) arasında değişebilir. Postpartum 2-3. günlerden sonra 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 sarımsak akıntı pp 12-14. günlerde saptanabilir ve bu akıntı fizyolojiktir. İlerleyen günlerde (pp 15-20. günler) sözkonusu akıntının miktarı azalarak rengi östrustaki saydam cam rengine dönüşür. Normal loşiyal akıntının kokusu rahatsız edici değildir (Olson ve Mortimer, 1986; Aslan ve ark., 1995; Noakes, 2001).

Postpartum süreçteki akıntı kötü kokulu olmadığı ve kokuşmuş doku artıkları içermediği sürece involüsyonun normal seyrettiği kabul edilir. Eğer akıntı pp 18. günde hala devam etmekteyse herhangi bir tedavi girişiminden önce hayvan geciken involüsyon nedeniyle takip edilmeli ve enfeksiyon ihtimaline karşı tekrar muayene edilmelidir (Olson ve Mortimer, 1986).

İneklerde maternal plasentanın involüsyonu, karunküllerde vasokonstriksiyon ile başlar ve karunkülları örten epitelde dejenerasyon, erime ve dökölme ile sürer. Plasental bağlanma noktalarından ayrılan parçalanmış desidual dokuların atılmasının ardından uterusun yeni bir epitel doku ile kaplanması involüsyon sürecinin değişik aşamalarında gerçekleşir. Sözü edilen bu olaylar doğumdan sonra ortalama 5. günde başlar. Karunküller arasındaki çok fazla dejenerasyona uğramamış bölümlerin rejenerasyonu daha hızlı gerçekleşir ve pp ortalama sekiz günlük bir süreci kapsar. Karunküller ise pp 20. güne kadar yıkılmış bir durumdadır ve rejenerasyon için 4-5 haftalık bir sürece gereksinim vardır. Epitel dokunun tam rejenerasyonu 40-50 gün sonra son bulur. Rejenerasyon, sağlam kalan epitelden şekillenir. (Milli, 1998; Noakes, 2001; Senger, 2003).

Doğumun ardından 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 (Ball ve Peters, 2004) uterus enfeksiyonlarından da etkilenir (Kindahl ve ark., 1999).

Doğumdan hemen sonra hem östrojen hem de progesteron düşük seviyelerdedir. Düzenli siklusların başlayabilmesi için pp 10. günden itibaren Follikül Uyarıcı Hormon (FSH) ve Luteinleştirici Hormon (LH)'un düzenli pulzatil salınımları gereklidir (Aslan ve ark., 1998). Postpartum ilk birkaç gün Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH)'un sporadik salınımına plazma 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 LH salgılama yeteneği daha FSH'ya göre daha yavaş gelişir ve GnRH'nın erken dönmedeki 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 uyarak östradiol üretimini artırması nedeniyle ovulasyon sürecinde önemli rol oynar (Noakes, 2001).

Doğumu takip eden dönemde ilk dominant follikül pp 10-15. günlerde belirlenebilmektedir (Kindahl ve ark., 1999; Ball ve Peters, 2004). Bu follikül ovule olabilir ya da atreziye olarak yeni bir folliküler dalga 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 pp 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. Uterusun Savunma Mekanizması

Uterus mekanik olarak vulva, vestibular sfinkter ve servix tarafından bakteriyel kontaminasyondan korunur. Doğumdan hemen sonra bu mekanik bariyer etkinliğini kaybettiğinden uterus çeşitli patojenik ve patojenik olmayan (non-patojenik) mikroorganizmalarla kontamine haldedir. Postpartum dönem süresince bu bakterilerin büyük bölümü uterusun savunma mekanizması tarafından hızlı bir şekilde elimine edilir. Ancak bazı durumlarda patojenler uterusta kalarak enfeksiyona neden olurlar (Youngquist ve Shore, 1997; Parkinson, 2001).

Fiziksel bariyerin ortadan kalkmasına, dolayısıyla uterusun enfeksiyonlara açık hale gelmesine neden olan başlıca iki faktör çiftleşme/suni tohumlama ve doğumdur. Özellikle doğumun hemen sonrasındaki pp süreç bu yönden önem taşır. Fiziksel bariyerin etkinliğini kaybetmesiyle lokal doku savunma mekanizması devreye girer ve bu mekanizma üzerinde endokrin sistemin önemli etkisi vardır. Genel olarak östrojenik etkinin genital sistemin enfeksiyona direncini, progesteronun ise enfeksiyona duyarlılığı arttırdığı ortaya konulmuştur (Parkinson, 2001).

Mikroorganizmalara karşı uterusun savunma mekanizması anatomik olarak endometriyumu kaplayan çok katlı epitel, kimyasal olarak endometrial bezlerden salgılanan mukus ve immunolojik olarak çok çekirdekli yangı hücreleri ve humoral antikorlarca sürdürülür (Dhaliwal ve ark., 2001).

Uterusta meydana gelen patolojik değişikliklerde periferel dolaşımdan lumene en erken ulaşan fagositik hücreler nötrofillerdir (Subandrio ve Noakes, 1997). Vagina ve uterus lumeninin mikroorganizmalarca tekrarlayan kontaminasyonunda Polimorf Nükleer Lökositler (PMN) savunma mekanizması olarak kısmen yardımcı olurlar ve bu hücrelerin fagositik aktiviteleri humoral antikorlarca oluşturulan bakteriyel opsonizasyonla bağlantılıdır. Böylece bölgeye önemli miktarda lenfosit göçü olur. Östrus siklusunun diğer dönemleriyle karşılaştırıldığında uterus lumenindeki lökosit sayısı metöstrus ve diöstrus süresince daha yüksek olsa da fonksiyonel aktivite etkilenmez (Dhaliwal ve ark., 2001).

Patojenin tanınmasının ardından immun sistem hücreleri tümör nekrozis faktör- α (TNF α), interleukinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) ve nitrik oksitinde içinde bulunduğu yangı öncesi molekülleri (pro-inflammatory molecules) salgılarlar (Baumann ve Gauldie, 1994). Bu moleküller daha fazla immun sistem hücresinin bölgeye toplanmasını ve aktivasyonunu sağlamanın yanı sıra karaciğerden akut faz proteinlerinin salınımını uyarır. Bu uyarım ineklerde doğum sırasında periferel plazma akut faz proteinlerinin konsantrasyonundaki artışı sağlar. Uterus involüsyonuyla birlikte sağlanan bakteriyel eliminasyonun ardından bu proteinlerin düzeyleri düşer (Sheldon ve ark., 2001).

Prepartum dönemde yüksek IL-6 değerleri ile pp endometritis rastlantısı arasında önemli bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. IL-6, IL-1 ile birlikte yangı sürecini etkileyen proteinlerin yapımını gerçekleştirir. Özellikle akut yangılarda IL-1 kortikoidlerin salınımını artırarak GnRH sentezini baskılar (Ischikawa ve ark., 2004).

Reprodüktif dokulardaki humoral antikor konsantrasyonu lokal antijen salınımıyla uyarılır ve alınan yanıt bölgesel olur. Uterusta farklı immunglobulin türlerinden IgG baskınken, IgA vaginal mukozada yoğun olarak bulunur. Uterus lumeninde bulunan IgG1 lokal olarak endometriyumdan salınırken geri kalan IgG2'nin tamamı uterin dolaşımdan lumene geçer (Dhaliwal ve ark., 2001).

Uterus lumeninde bulunan immun baskılayıcı proteinlerin (uterine milk proteins-UTM, ovine uterine serpin-OvUS gibi) konsantrasyonları genellikle progesteron etkisi altında artar ve bu durum lenfosit proliferasyonunu baskılayarak uterusu enfeksiyonlara karşı duyarlı hale getirir. Östrus siklusunun luteal dönemi ile uterusun mikrobiyal kontaminasyona duyarlılığı arasındaki ilişki hala tam olarak açıklanamamıştır. Escherichia coli lipopolisakkaritleri (LPS) veya oystek glukojeni gibi immunomodölatörlerin intrauterin infüzyonu sağlıklı ineklerde 6-24 saat sonra uterus lumeninde lökositlerin infiltrasyonunda artış şekillenmektedir. Yapılan çalışmalar 100 µg dozunda lipopolisakkaritin sağlıklı endometriyum tarafından absorbe edilmediğini ve östrus siklus uzunluğunun etkilenmediğini göstermektedir (Hussain ve Daniel, 1992; Dhaliwal ve ark., 2001).

İnek ve koyunlarda yapılan çalışmalar uterustan salınan Prostaglandin F₂α (PGF₂α)'nın uterusun enfeksiyondan korunması ve enfeksiyonun eliminasyonunda önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. Prostaglandin F₂α'nın (ve muhtemelen Leukotrien B₄ gibi diğer eikonoidlerin) bu etkisi büyük oranda progesteronun uterusun immun mekanizması üzerindeki down-regülatif etkisini ortadan kaldırması ile bağlantılıdır. Böylece immun fonksiyonlar yeniden uyarılmış olur (Hussain, 1989; Hussain ve Daniel, 1991; Cai ve ark., 1994).

1.3. Uterus Enfeksiyonları

Uterus enfeksiyonlarının tanımlanması ve sınıflandırması farklı araştırmacılar tarafından değişik şekillerde yapılmaktadır. Bir standart tanımlama olmaması bazen terimlerin birbiri yerine kullanılmasına neden olmaktadır. Ancak güncel araştırmalarda kabul gören standart tanımlamaya göre; 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 “*metritis*”(akut *puerperal metritis*, toksik *metritis*) olarak isimlendirilirken, pp 3. haftadan sonra, sistemik enfeksiyon belirtisi olmaksızın çeşitli yoğunlukta purulent karakterli vaginal akıntı ile karakterize uterus enfeksiyonları “*endometritis*” (klinik *endometritis*, kronik *endometritis*) olarak tanımlanmaktadır (Bisping ve Bostedt, 1999; Noakes, 2001; Földi ve ark., 2006; Sheldon ve ark., 2006a; LeBlanc, 2008). “Metritis” teriminin yerine “akut endometritis” terimini kullanan araştırmacılarda mevcuttur (Berchtold, 1982; Lohuis ve ark., 1995; Kinsel, 1996).

Uterusun yangısal değişikliklerinin patolojik sınıflandırmasında; yangı endometriyumla sınırlıysa “*endometritis*”; uterus duvarının iç katmanınıda içine alacak kadar yaygınsa “*metritis*” serosaya ulaşmışsa “*perimetritis*” ve asıcı ligamentide içeriyorsa “*parametritis*” olarak isimlendirilmektedir (Bonnett ve ark., 1993). Özellikle yaşlı kısıraklarda endometritis olgusunda endometriyumda periglandular fibrozis ve glandular dilatasyon gibi dejeneratif kistik değişiklikler gözlenebilmektedir. Söz konusu durumda kullanılan patoloji terimi “*endometriosis*”tir (Troedsson, 1999). *Pyometra*da, normal luteal dönemden daha uzun süreli olarak varlığını sürdüren bir korpus luteum söz konusudur. Bu durumda uzun süreli progesteron salınımı mevcut endometritisin şiddetini artırarak pyometraya dönüşmesine sebep olur. Doğum sonrası erken şekillenen ovulasyon ve aktif korpus luteum pyometra gelişimine predispozisyon yaratabilir (Lewis, 1997; Bondurant, 1999, Sheldon ve Dobson, 2004).

Postpartum uterus enfeksiyonlarının büyük bir bölümü uterus lumeninin bakteriyel kontaminasyonu ile başlar. Bu noktada “uterus kontaminasyonu” ve “uterus enfeksiyonu” terimlerinin ayırt edilmesi önemlidir (Milli, 1998; Sheldon ve ark., 2006b).

Erken pp dönemdeki bir inekte uterus her zaman farklı oranda bakteriyle kontaminedir ancak bu durum klinik hastalık semptomlarıyla seyretmez. Doğum sonrası ilk iki haftalık süreçte ineklerde uterusun bakteriyel kontaminasyonu %90-100 oranındadır (Leslie, 1983; Sheldon ve Dobson, 2004; Sheldon, 2007). Bu bakterilerin önemli bir bölümü post partum ilk üç haftalık süreçte uterustan elemine 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 (Milli, 1998; Sheldon ve ark., 2006a).

Uterusun enfeksiyon ve yangıları çoğunlukla normal ve güç doğumlar sırasında, doğuma yardım girişimlerinin ardından, retensiyon sekundinarum, prolapsus uteri, metabolik hastalıklar gibi erken dönem pp sorunlara bağlı olarak şekillenirler. Ayrıca genital organların muayenesi sırasında ya da sağıltım girişimlerine bağlı olarak da uterus enfeksiyonlarıyla karşılaşılabilir (Alaçam, 1997).

Uterus enfeksiyonlarında en sık rastlanan mikroorganizma *Actinomyces pyogenes*’tir (*Arcanobacter pyogenes*, *Corynebacterium pyogenes*). 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 elemine etsede bu hayvanların % 10-17'lik bir bölümünde fiziksel muayeneye belirlenebilecek düzeyde uterus enfeksiyonu şekillendiği bildirilmiştir (Borsberry ve Dobson, 1989; Alaçam, 1997; LeBlanc ve ark., 2002b; Sheldon, 2007).

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

Uterusta bakteriyel enfeksiyon gelişiminin bir nedeni olarak da hormonlar, özellikle uterus immun sistemini baskıladığı düşünülen progesteron, gösterilmektedir. Doğum sonrası ilk korpus luteum gelişimi ve progesteron sentezinin başlamasının sıklıkla uterus enfeksiyonunun şekillenmesinden önce gerçekleştiği bildirilmiştir (Lewis, 1997; Lewis, 2003). Postpartum dönemde deneysel olarak inrauterin *A. pyogenes* ve *E. coli* infuzyonu yapılan etçi ineklerde, periferik plazma progesteron konsantrasyonu artmaya başlamadan önce enfeksiyon şekillenmemesi bu görüşü desteklemektedir (Del Vecchio ve ark., 1994). Bununla birlikte spontan uterus enfeksiyonlarının önemli bir bölümü pp ilk 3 hafta içerisinde, ilk ovulasyon gerçekleşmeden önce gözlenmektedir. 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).

Uterusta enfeksiyon şekillendiğinde hipotalamus ve ovaryum fonksiyonlarında da düzensizlikler görülür. Uterus enfeksiyonlarına bağlı olarak hormon profilinde

düzensizlik ve subfertilite şekillenen 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 ovaryumlarda 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 destekler niteliktedir (Sheldon, 2007).

İn-vitro koşullarda endometriyum ve ovaryum hücre fonksiyonlarının bakterilerden ve bakteriyel ürünlerden (LPS'ler ve yangı öncesi sitokinler gibi) dolayı değişime uğradığı bilinmektedir. Ancak ilginç olan nokta uterus enfeksiyonlarına duyarlılık ve immun yanıtın kısmen ovaryum steroid hormonları tarafından düzenlenmesidir (Herath ve ark., 2006).

Uterus enfeksiyonlarına bağlı olarak endokrin fonksiyonlarda ortaya çıkan düzensizliklerden biri de luteolizis mekanizmasındaki bozukluktur. Luteolizis normal koşullarda endometriyumdan $\text{PGF}_2\alpha$ salınımı ile uyarılır. Ancak uterus enfeksiyon söz konusu olduğunda bakteriyel toksinlerin uterus epitelyumu ve stroma hücrelerine doğrudan etkisi sonucu bu hücrelerden luteotropik etkili PGE_2 salınımının uyarıldığı tespit edilmiştir. Bu durum progesteronun yüksek konsantrasyonunun devam etmesiyle ve dolayısıyla endometritisin eliminasyonunun engellenmesiyle sonuçlanarak bir kısır döngüye yol açar. Böylece geciken östrus nedeniyle, östrojenik etkiye duyarlı uterus immun mekanizması yetersiz kalır (Sheldon, 2007).

Fonksiyonel korpus luteumun bulunduğu durumlarda $\text{PGF}_2\alpha$ kullanılarak östrusun uyarılmasıyla uterus enfeksiyonunun ortadan kaldırılabilceği ve uterus enfeksiyonunun eliminasyonunda östrusun kendisinin de kısmen etkili olduğu bildirilmiştir (Lewis, 1997; Murray ve ark., 1990; Heuwieser ve ark., 2000). Aktif bir korpus luteum bulunmayan hayvanlarda eksojen $\text{PGF}_2\alpha$ kullanımı immun

fonksiyonları uyarak veya uterus motilitesini artırarak uterus enfeksiyonunun eliminasyonuna yardımcı olabilir (Nakao ve ark., 1997). Bununla birlikte $\text{PGF}_2\alpha$ '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).

1.4. Endometritis

Endometritis terimi hatalı olarak, metritis, endometritis ve pyometra kavramlarını içerecek şekilde kullanılmaktadır. Bu nedenle araştırmacıların uterus hastalıkları söz konusu olduğunda herkesçe kabul gören açık bir tanımlama kullanmaları önemlidir (Correa ve ark., 1993; Heuer ve ark., 1999).

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).

Borsberry ve Dobson (1989), endometritisi sistemik belirtiler olmaksızın, uterusun endometriyum katının yangısı ve uzayan uterus involüsyonu ile karakterize bir problem olarak tanımlamışlardır.

Histolojik olarak endometritis tanımı; uterusu 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).

Bu durumda endometriyal yangı; farklı derecede yangı hücre infiltrasyonu, yüzey epitelinin deskuamasyonu ve nekrozu, konjesyon, plazma hücrelerinin varlığı ve lenfositlerin bölgesel artışı ile karakterizedir. Hafif olgularda az sayıda lenfosit ve plazma hücre artışı ile yaygın olmayan periglandular fibrozisin ardından iyileşme şekillenebilirken şiddetli olgular endometriyum dokusunun yerine fibröz dokunun gelişmesi ile karakterizedir. Bu durumda devam eden lökositosis söz konusudur ve uterus dokusu yangı nedeniyle kalınlaşarak özelliğini kaybeder. Uterus bez dokusundaki bu dejenerasyon, uterus bezlerinin atrofisi ve glandular fibrozisle sonuçlanır (Bretzlaff, 1987).

Endometritiste yangı oviduktu da kapsayabilir. Uterus ile oviduktun yangısal reaksiyonları arasında %70-75 oranında bağlantı olduğu bildirilmiştir. Ovidukt epitelyumunda yangı süreci endometriyumdaki kadar kolay iyileşmediğinden bu bölgedeki en küçük yangısal değişiklik fonksiyonel bozuklukla sonuçlanabilmektedir. Bu durumda endometritise bağlı olarak ovidukt lezyonlarından kaynaklanan infertilite riski de artmaktadır (Bretzlaff, 1987).

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 pp dönem, enfeksiyonun sınıflandırılma biçimi ve araştırmanın gerçekleştirildiği sürünün idare şekline kaynaklanmaktadır (Lewis, 1997).

Yedi farklı işletmede yapılan bir çalışmada pp 5-14. günlerde uterus enfeksiyonu oranının ortalama %36 (%24-%51.3) olduğu belirlenirken (Markusfeld, 1987), pp üçüncü haftadan sonra endometritis insidensinin ortalama %10-20 arasında değiştiği bildirilmiştir (Borsberry ve Dobson, 1989; Sheldon ve Noakes, 1998; LeBlanc ve ark., 2002b).

1.4.1. Endometritisin Nedenleri

Endometritise neden olan mikroorganizmalar uterusu çoğunlukla çiftleşme, tohumlama, doğum sırasında ya da pp dönemde vaginal yolla ulaşırlar. Ancak bazı durumlarda kan yoluyla (hematojen) bulaşma da mümkün olabilir. İneklerin büyük çoğunluğunda doğum sonrasında uterusun bakteriyel kontaminasyonu söz konusudur ancak normal koşullarda bu flora hızla elemine edilir. Endometritis şekillenen hayvanlarda endometriyumun yangısal reaksiyonuyla birlikte bakterilerin uterustan eliminasyonu gerçekleştirilemez. Endometritisin gelişiminde uterusun bakteriyel kontaminasyon derecesi önemli olmakla birlikte hastalığın patogenezi bakterilerden çok hayvanın enfeksiyonu elimine etme yeteneğiyle bağlantılıdır (Markusfeld, 1984).

İnfertiliteye neden olan etkenlerin çoğu (*Campylobacter fetus*, *Trichomonas fetus* gibi) endometritisle sonuçlansa da, endometritisin en önemli nedeni uterusun pp dönemde spesifik olmayan opportunist bakterilerce kontaminasyonudur. Postpartum dönemde uterustan Gram pozitif ve gram negatif, aerob veya anaerob özellikte çok çeşitli bakteriler izole edilebilmektedir (Griffin ve ark., 1974; Olson ve ark., 1984).

Endometritise neden olan ve predispozisyon yaratan birçok faktörden söz etmek mümkündür. Bunların başında güç doğum, retensiyon sekundinarum ve doğuma yardım girişimleri gelmektedir. Güç doğum, endometritise predispozisyon yaratan önemli bir nedendir. Öncelikle, güç doğum geçiren hayvanlarda retensiyon sekundinarum rastlantısı normal doğum yapanlara oranla daha yüksektir. Bunun yanında, güç doğum sırasındaki doğuma yardım girişimleri ve maternal dokulardaki yaralanmalar uterusu patojenlerin girişini artırmaktadır. Akut puerperal metritise predispozisyon yaratan tüm bu faktörler aynı zamanda iyileşme sürecinde kronik endometritise de neden olmaktadır (Paisley ve ark., 1986; Correa ve ark., 1993; Noakes, 2001).

Araştırmaların büyük çoğunluğunda, retensiyon sekundinarum, endometritise neden olan faktörlerin en önemlilerinden biri olarak tanımlanmakta ve retensiyon sekundinarum ile endometritis arasında önemli derecede istatistiksel bağlantı

bulunduğu bildirilmektedir (Kaneene ve Miller, 1995; Han ve Kim, 2005). Sandals ve ark. (1979), retensiyon sekondinarum oluşan hayvanlarda endometritis insidensinin normal hayvanlara oranla 25 kez daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bir başka araştırmada retensiyon sekondinarum şekillenen hayvanlarda endometritis insidensi %78,9 olarak belirlenmiştir (Han ve Kim, 2005).

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 swap örnekleri aerobik ve anaerobik olarak değerlendirilmiş ve bakteriyel flora yönünden iki işletme arasında kalitatif ve kantitatif farklılık belirlenememiştir (Noakes ve ark., 1991).

İkiz doğumlarda ve doğumun uyarılması durumunda retensiyon sekondinarum rastlantısı yüksek olduğundan endometritis prevalansıda artmaktadır (Noakes ve ark., 1991).

Siklusun luteal döneminde uterusun enfeksiyona duyarlılığının arttığı bilinmektedir. Östrus döneminde uterusun hücrel savunma mekanizması güçlüdür, bununla birlikte sıklık aktivitedeki herhangi bir gecikmenin endometritise predispozisyon yarattığı kabul edilmektedir. Farklı olarak Olson ve ark. (1984), postpartum erken dönemde (pp ~15,5 gün) ovulasyon şekillenen hayvanlarda normal sürede şekillenenlere (pp ~21,8 gün) oranla pyometra rastlantısının arttığını bildirmişlerdir. Erken şekillenen ovulasyonun ardından henüz bakteriyel eliminasyonunu tamamlamamış olan uterus progesteronun etkisine girdiğinde, bakterilerin uterusu kolonizasyonu ve enfeksiyon oluşturma oranının arttığı savunulmuştur. Bununla birlikte erken pp dönemde (15-17. günler) GnRH veya Human Chorionic Gonadotropin (HCG) uygulamaları yapılan hayvanlarda artan progesteron konsantrasyonuna karşılık endometritis oranlarının uygulama yapılmayan kontrol grubuna oranla daha düşük olduğunu ve reproduktif

fonksiyonların yeniden başlamasının daha hızlı şekillendiğini bildiren araştırmacılar da mevcuttur (Aslan, 1992; Foote ve Riek, 1999).

Klinik hipokalsemili ineklerde endometritis rastlantısı ve şiddetinin arttığı bildirilmiştir. Bu hayvanlarda uterus çapı ölçüm değerlerinin yüksek olduğu, bu durumun düşük kan kalsiyum düzeyine bağlı olarak şekillenen yetersiz puerperal kontraksiyonlar ve uzayan involüsyon süreci ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Doğal olarak bu süreçte uterusun enfeksiyona duyarlılığı artmaktadır (Whiteford ve Sheldon, 2005).

Yapılan bir araştırmada ilk doğumunu yapmış ve süt verimi sürü ortalamasının altında olan hayvanlarda endometritis rastlantısının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durumun kilo artışı ve aşırı yağlanma ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (Nebel ve McGilliard, 1993). Bununla birlikte artan doğum sayısının endometritis insidensini artırdığını (Lee ve Kim, 2006) ya da ikisi arasında bir bağlantı olmadığını öne süren araştırmalarda mevcuttur (Fleischer ve ark., 2001).

Beslenme ile metabolik hastalıklar ve enfeksiyonlar arasında önemli bir bağlantı söz konusudur. Beslenmenin endometritis oluşumundaki etkisi üzerinde değişik görüşler öne sürülmekte özellikle yanlış ve yetersiz beslemenin etkili olduğu bildirilmektedir (Rukkwamsuk ve ark., 1999).

Negatif enerji dengesi (Negative Energy Balance; NEB) çoğunlukla erken pp dönemde artan süt verimi için aynı ölçüde artan enerji gereksiniminin yemle karşılanamaması ve bu açığın vücut rezervleriyle kapatılmaya çalışılması sonucu ortaya çıkar (Nebel ve McGilliard, 1993). NEB, erken pp dönemde ve gebelik döneminde önem kazanmaktadır. NEB oluştuğunda LH salınım ve frekansının yanı sıra (Canfield ve Bulter, 1991), insülin, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve glukoz konsantrasyonlarının azaldığı bildirilmiştir (Guo, 2004). Buna bağlı olarak erken pp dönemde ketozis gibi metabolik hastalıkların yanı sıra mastitis ve endometritis gibi enfeksiyöz hastalıkların görülme oranı artmaktadır (Rukkwamsuk ve ark., 1999).

Aşırı besleme, yağlı karaciğer sendromuna yol açarak uterus savunma mekanizmasını olumsuz etkiler ve bu durum endometritise predispozisyon yaratır (Noakes, 2001). Zerbe ve ark. (2000), karaciğerde triasilogliserol konsantrasyonundaki artışın hem genel dolaşımında hem de uterustaki nötrofillerin sitotoksik aktivitesini düşürdüğünü bildirmiştir. Bu bulgular metabolik bozuklukların, endometritis ve diğer bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığı artırdığını desteklemektedir. Bu nedenle kuru dönemden laktasyon periyoduna geçiş döneminde yem kompozisyonu, iz element takviyesi ve enerji-protein dengesi yönünden dikkatli takip edilmeli, ani değişikliklerden kaçınılmalı ve geçiş mümkün olduğunca aşamalı olarak gerçekleştirilmelidir (Meglia, 2004). Gebeliğin son döneminde yetersiz enerjili rasyonla beslenmenin, pp dönemde doğum-ilk östrus aralığı ve gebelik oranı gibi fertilité parametreleri üzerinde önemli olumsuz etkileri söz konusudur. Benzer şekilde, bu dönemde aşırı besleme de önerilmemektedir (Holtenius ve ark., 2003).

Vücut kondüsyon skoru yüksek olan hayvanlarda normal olanlara oranla doğum sonrası negatif enerji dengesinin daha yüksek olduğu gözlenir. Bu hayvanlarda erken laktasyon döneminde aşırı yağ doku mobilizasyonuna bağlı olarak esterleşmemiş yağ asitlerinin (NEFA) plazma konsantrasyonunda aşırı artış şekillenir (Holtenius ve ark., 2003). Bu yağ asitlerinin yaklaşık %50'si karaciğerde keton cisimlerine oksitlenir ya da yeniden esterleşerek trigliseridlere çevrilir. Ancak trigliseridler inekte karaciğer tarafından yeterli oranda uzaklaştırılamadığından önemli bir kısmı burada depo edilir (Rukkwamsuk ve ark., 1999). Karaciğerde yağ depolanmasıyla birlikte keton cisimlerindeki artış, yağlı karaciğer sendromu ve ketozis gibi metabolik bozuklukların şekillenmesiyle sonuçlanır ve bu durum immun sistemi olumsuz etkiler. Ruminantlarda keton cisimlerindeki yükselmenin T-lenfositlerin uyarıcı proteinlere karşı cevabında ve nötrofillerin fagositik ve kemotaktik kapasitesinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Hoeben ve ark., 1997; Suriyasathaporn ve ark., 1999).

Protein ihtiyacı hayvanın vücut kondüsyonu, süt verimi ve fizyolojik dönemi ile ilişkilidir. Kuru dönemdeki ve düşük verimli ineklerde ham protein ihtiyacı %12-13 iken yüksek verimli ineklerde %15-18 oranındadır (NRC, 2001). Yüksek verimli

ineklerde süt üretimini desteklemek amacıyla yem protein miktarının yüksek tutulması gerekmektedir. Ancak doğuma yakın dönemde amonyağın detoksifikasyonu yaklaşık %40 oranında azaldığından aşırı protein takviyesi kuru madde alımı ve reproduktif olayları olumsuz etkiler (Butler, 1998; Meglia, 2004). Yapılan araştırmalar yüksek protein alımına bağlı olarak kan üre-nitrojen konsantrasyonundaki (Blood Urea Nitrogen; BUN) artışın fertilitede azalma ile sonuçlandığını ortaya koymuştur. Buna göre kan ya da süt üre nitrojen seviyesi 19 mg/dl'nin üzerine çıktığında gebelik oranında yaklaşık %20'lik bir azalma belirlenmiştir (Laven ve Drew, 1999; Butler, 2005). BUN değerindeki artış uterus pH'sında etkiler. Normalde siklusun luteal döneminde ortalama 6,8 olan uterus pH'sında ortalama 7,1 seviyesine kadar bir artış şekillenirken yüksek proteinle beslenen ineklerde bu artışın gerçekleşmediği ve uterus pH'sının düşük olduğu bildirilmiştir. Bu hayvanlarda uterus sekresyonunda amonyak miktarında yüksek bulunmuştur. Bu durum embriyo ile uterus olayları arasında asinkroni yaratarak veya embriyo gelişimini direk etkileyerek (toksik etki oluşturarak) gebelik oranını azaltır (Butler, 2005).

Kuru dönem besleme lökosit alt gruplarını ve bunların fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Yüksek ve düşük kondüsyonlu hayvanlar normal kondüsyondaki hayvanlarla kıyaslandığında farklı laktasyon dönemlerinde aralarında büyük ölçüde metabolik farklılıklar gözlemlendiği belirlenmiştir (Meglia, 2004).

Modern işletmelerde hayvanların vücut kondüsyon skorunun takip edilmesi, beslenme programının denetimi için basit ve ucuz bir yöntemdir. Postpartum dönemde vücut kondüsyonundaki değişiklikler fertilité başarısı ile yakından ilişkilidir. Vücut kondüsyon skoru çok düşükse artan süt verimine karşılık mobilize edilebilecek yağ doku rezervi sağlanamaz. Skor çok yüksek olduğunda ise pp dönemde iştah ve dolayısı ile kuru madde alımında azalma şekillenebilir ve artan mobilizasyona bağlı olarak metabolik sorunlar ortaya çıkar (Sheldon ve ark., 2006b). Bu durumla bağlantılı olarak hem yüksek hem de düşük vücut kondüsyonuna sahip hayvanlarda uterus enfeksiyonu riskinin normal kondüsyondakilere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (Rukkwamsuk ve ark., 1999). Bunun yanında kuruya

çıkarma sırasında vücut kondüsyonunun yüksek olması uterus atonisine ve involüsyon gecikmesine neden olarak endometritisler için predispozisyon yaratır (Markusfeld, 1984).

Vitamin A vücutta epitel doku gelişimi ve enfeksiyonlara olan direncin artırılması başta olmak üzere henüz tamamı keşfedilmemiş pek çok fonksiyona sahiptir. Karotenoidlerin ve özellikle β -karotenin peripartum ve pp dönemde lenfosit proliferasyonunu ve fagositozisi uyarak etkili oldukları yapılan in-vivo ve in-vitro çalışmalarla kanıtlanmıştır (Michal ve ark., 1994). Bunun yanı sıra β -karotenin serbest oksijen radikallerinin etkilerini azaltarak özellikle erken embriyonik dönemde fertiliteye olumlu etkilerinin olduğu düşünülmektedir. β -karotenin bu etkinliği A vitamininin ön maddesi olmasının dışında bağımsız olarakta reproduktif sistemi etkiler. Geç prepartum ve erken postpartum dönemde yapılan β -karoten ve vitamin A uygulamalarının mastitis, uterus enfeksiyonları ve retensiyo sekundinarum riskini düşürdüğü bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Michal ve ark., 1994; NRC 2001).

β -karoten postpartum dönemde oluşan fonksiyonel bozuklukların düzeltilmesi veya bu bozukluklara karşı profilaktik amaçlı olarak parenteral yolla kullanılmaktadır (Arbeiter ve ark., 1990; Aslan ve ark., 1998).

Vitamin E, Selenyumla birlikte antioksidan özelliği ile hücre hasarından korunmada önemli rol oynar. En önemli stereoizomeri olan α - tokoferol serbest radikallerin ortadan kaldırılmasında ve oksidatif stresin azaltılmasında etkilidir (Bendich, 1993). Ayrıca araşidonik asit (dolayısı ile prostaglandin ve tromboksan) sentezini düzenler. Araşidonik asit metabolitlerinin nötrofil fonksiyonları ve patojen etkenlere karşı immun cevapta rol oynadıkları bilinmektedir. Dolayısı ile özellikle doğuma yakın dönemde oluşan Vitamin E eksikliklerinde immun sistem hücrelerindeki fonksiyonel bozukluklara bağlı olarak retensiyo sekundinarum, endometritis ve mastitis gibi puerperal dönem hastalıklarının insidensinde artış olduğu belirlenmiştir (Hemingway, 2003).

Selenyum, protein ve enzimlerin yapısına girerek etkili olan bir elementtir. Enzimatik reaksiyonlardaki katalitik etkisi ile Vitamin E ile birlikte sitosolik antioksidant olarak rol oynar. Bu özelliği ile fagositik hücrelerin mikrobiyal ve metabolik fonksiyonlarının korunmasında aktif olarak görev yapar (Larsen, 1993).

Çinko, bir metalloenzim komponenti olarak karbonhidrat, nükleik asit metabolizması ve protein sentezinde rol oynar. Aynı zamanda Vitamin A metabolizmasında görevlidir. Çinko eksikliği, prostaglandin sentezinin aksamasına yol açarak luteal fonksiyonları etkiler. Bu yönüyle reproduktif önemi büyüktür. Metalloenzimlerin yapısına katılan Cu-Zn superoksit dismutaz (Cu-Zn SOD), vitamin E gibi, hücre membranlarının stabilizasyonunu sağlar. Bu nedenle çinko, immun fonksiyonların devamlılığında ve hastalıklardan korunmada önemlidir (Meglia, 2004).

Pek çok yönetim faktörü endometritis insidensini etkiler. Yüksek süt veriminin endometritis insidensini artırdığı belirlenmiştir (Opsomer ve ark., 2000). Markusfeld (1984), ilk doğumunu yapmış hayvanlarda yaptığı araştırmada endometritis insidensinin, gebeliğinin son beş ayında düşük süt verimine sahip olanlarda, aynı dönemde ortalama ve yüksek süt verimlilere oranla daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte bu durumun süt veriminden çok beslenme ile bağlantılı olması olasıdır. Aşırı besleme endometritis nedenlerinden birisidir (Kaneene ve Miller, 1995).

1.4.2. Endometritisin Ekonomik Önemi

İneklerde reproduktif biyolojinin yoğun araştırmalara konu olmasının temel nedeni bu türün tarımsal üretim ve insan beslenmesindeki önemli rolüdür. Dolayısı ile çiftlik yönetiminde en önemli başarı ve karlılık kriteri sürüdeki reproduktif performansın en üst seviyede sürdürülmesidir.

Endometritis, sebep olduğu reproduktif bozukluklar nedeniyle fertiliteye ve dolayısı ile ekonomik olarak işletmeye ciddi zararlar verir. Son yıllarda yapılan araştırmalar bu durumun ciddiyetini rakamlarla açıkça göstermektedir. Endometritisli bir hayvanın tedavi edilse bile gebe kalma oranının sürüdeki sağlıklı hayvanlarla karşılaştırıldığında %20 oranında daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu hayvanlarda doğum-gebe kalma aralığının 30 gün daha uzun sürdüğü ve infertilite nedeniyle sürüden çıkarma oranında %3'lük bir artışa neden oldukları belirlenmiştir (Sheldon, 2007). LeBlanc ve ark. (2002b), kullanılan tanı yöntemiyle bağlantılı olarak endometritisli ineklerin reproduktif kayıp nedeniyle sürüden çıkarılma ihtimallerinin %73 oranında daha fazla olduğunu öne sürmüşlerdir. Aynı çalışmada kronik endometritis nedeniyle toplam gebelik oranında %27'lik bir düşme olduğu belirlenmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalar endometritis ve metritisin doğum-yeniden gebe kalma aralığında, gebelik başına düşen tohumlama sayısında (Sandals ve ark., 1979; Borsberry ve Dobson, 1989; LeBlanc ve ark. 2002b), doğum-ilk tohumlama aralığında artışa neden olurken, ilk tohumlamada gebelik oranını düşürdüğünü göstermektedir (Nakao ve ark., 1992). Ayrıca klinik endometritisli ineklerde reproduktif verimsizlik nedeniyle sürüden çıkarılma oranının diğer hayvanlardan 1,7 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (LeBlanc ve ark. 2002b).

Lotthammer (1984), endometritisin neden olduğu zararın hayvan başına yılda yaklaşık 30 € (61 DM) olduğunu bildirmiştir. Aynı araştırmada söz konusu ekonomik zararın %12'sinin Veteriner Hekim masraflarından, %88'inin ise uzayan gebe kalma aralığı ve sürüden çıkarılan hayvanlardan kaynaklandığı belirtilmiştir. İlerleyen yıllarda yapılan bir başka çalışmada endometritisten kaynaklanan ekonomik kayıp 400 US\$ ile daha yüksek olarak bildirilmiştir (Ferguson, 1994). Endometritis nedeniyle sürüden erken çıkarılan ineklerden dolayı yeniden yapılandırma için kaybın 650-1000 DM (yaklaşık 325-500 €) dolayında olacağı ortaya konulmuştur (Froyd, 1981; Busch, 1996).

Endometritise bağılı olarak uzayan doğum-gebe kalma aralığının işletmeye maliyetinin günlük 2,50-6,50 DM (yaklaşık 1,25-3,25 €) (Busch, 1996; Tenhagen ve Heuwieser, 1997) ya da 2,00-2,25 US\$ olduğu bildirilmiştir (Dijkhuizen ve ark., 1997).

Kronik endometritis, retensiyo sekundinarum ve ovaryum kistlerinin yanında süt ineklerinde en sık görülen puerperal bozukluktur (Borsberry ve Dobson, 1989). Kronik endometritisli ineklerde görülen doğum-yeniden gebe kalma süresinde uzama, tohumlama başarısında düşme, sürüden çıkarılma oranında artış nedeniyle yüksek ekonomik kayıplar söz konusudur. Söz konusu kaybın sütçü bir işletmede inek başına yılda ortalama 106 US\$ olduğu bildirilmiştir (Esslemont ve Peeler, 1993). İngilterede yapılan bir araştırmada uterus enfeksiyonları nedeniyle süt üretimindeki düşüş ve tedavi giderlerinin toplam maliyetinin yıllık 16 milyon avronun üzerinde olduğu bildirilmiştir (Sheldon ve Dobson, 2004). Aynı ülkede yapılan bir başka araştırmada, ortalama büyüklükte bir sürüde uzayan buzağılama aralığı ve yavru kayıplarına bağılı olarak sürüden çıkartılma oranındaki artış nedeniyle şekillenen ekonomik kaybın her 100 hayvan için yaklaşık 7,600 € ve hayvan başına ortalama tedavi giderinin yaklaşık 11£ (yaklaşık 14 €) olduğu belirlenmiştir (Esslemont ve Kossaibati, 1996).

Endometritisin neden olduğu ekonomik kayıplara ilişkin ülkemizde yapılmış ayrıntılı bir araştırma bulunmamaktadır. Ata (2000), tarafından yapılan bir çalışmada buzağılama-gebe kalma aralığının uzaması halinde günlük ekonomik kaybın kültür ırkı ineklerde 1.500.000 TL (1,5 YTL) olduğu belirlenmiştir. Bu hesaplama 1999 yılında Burdur'da süt fiyatının 100.000 TL olduğu dönemde yapılmıştır. Aynı çalışmada uterus involüsyonunun tamamlanmasından sonra boş geçen her östrus siklusunun 30.000.000 TL (30 YTL) olduğu bildirilmiştir. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Uygulama ve Araştırma Çiftliği Süt Sığırcılık Ünitesinde 1988-1997 tarihleri arasında yetiştirilen 126 ineğe ait 256 laktasyon kaydının incelendiği bir başka araştırmada buzağılama aralığındaki bir günlük gecikmenin maliyet artışının 1.643 YTL olduğu bildirilmiş ve bu döneme ait döl verimi kaynaklı kayıplar Nisan 1999 tarihindeki reel fiyatlarla yaklaşık 57.365 YTL (57,365,254,000 TL)

olarak hesaplanmıştır (Yalçın, 2000). Ancak bu ekonomik kayıplar doğrudan endometritisle ilişkilendirilmemiştir.

1.4.3. Endometritisin Sınıflandırılması

Endometritislerin sınıflandırılmasında güncel yaklaşım; “kronik (klinik)” ve “subklinik” endometritis sınıflandırmasıdır. Postpartum üçüncü haftadan itibaren şekillenen ve klinik semptomlarla seyreden uterus enfeksiyonları kronik endometritis olarak değerlendirilir (Sheldon ve ark., 2006a).

Bu sınıflandırmanın yanısıra endometriyumun, kendisini etkileyen her bakteriyel, viral, mekanik, termik, kimyasal ve toksik etkiye verdiği değişik derecelerdeki yanıtı akut endometritis, başlığı altında değerlendiren araştırmacılar da mevcuttur. Dolayısı ile kronik endometritise neden olan tüm faktörler akut endometritisinde nedenidir (Berchtold, 1982; Smith ve ark., 1998).

1.4.3.1. Subklinik Endometritis

Subklinik endometritis, endometriyumun sadece sitolojik inceleme ile belirlenebilen yangısını ifade eder. Endometritisin bu formunda vaginoskopi ve diğer muayene yöntemleriyle endometritis bulgusu belirlenemez (Gilbert ve ark., 1998; Sheldon ve ark., 2006a).

Subklinik endometritiste en geçerli tanı yöntemi uterustan yıkama, biyopsi veya özel sitoloji fırçaları ile alınan örneklerde nötrofil oranının tespiti (Gilbert, 2004; Kasimanickam ve ark., 2004, 2005; Sheldon, 2007). Söz konusu oran örnekleme günlerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yapılan bir araştırmada 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), örnekleminin 40-60. günlerde yapıldığı bir başka araştırmada nötrofil oranı yaklaşık

olarak >%5 bulunmuştur Aynı araştırmada pp 40-60. günlerde subklinik endometritis insidensi %53 olarak bildirilmiştir (Gilbert ve ark., 2005).

Subklinik endometritisin tanısında yararlanılan bir diğer yöntem biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesidir. Ergün (2000), repeat breeder olduğu belirlenen ineklerde yaptığı histopatolojik değerlendirmede, tipik kronik yangı belirtisi olarak değerlendirilmemekle birlikte endometrial asinkroni olarak adlandırılan ve fizyolojik olmayan bulguların %87,5 oranında belirlendiğini bildirmiştir.

Lenz ve ark. (2007), subklinik endometritisin tanısında ultrasonografik muayenenin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında pp 21-27. günler arasında yapılan muayenelerde uterus lumen genişliği ve ekojenik içerik varlığı ile gebelik oranı arasında önemli bir negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

1.4.3.2. Kronik (Klinik) Endometritis

Sheldon ve ark. (2006a), klinik endometritisi; pp 21 gün veya daha fazla süre geçmiş olgularda sistemik belirtiler olmaksızın purulent (>%50 purulent) veya mukopurulent (%50 mukus-%50 purulent) akıntının belirlenmesi şeklinde tanımlamışlardır. Araştırmacılar bu tanımlama için, pp 20-21. günden itibaren purulent vaginal akıntının var olduğu veya serviks çapının 7,5 cm den büyük olduğu durumlar ile pp 26. günden sonra mukopurulent akıntının varlığını önemli kriterler olarak kabul etmişlerdir (Sheldon ve ark., 2006a; LeBlanc ve ark., 2002a). 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 olabilir (Fonseca ve ark., 1983).

Akut metritislerin önemli bir bölümü bir süre sonra sonra 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 ve purulent karakterli akıntı aylarca sürebilir. (Berchtold, 1982; Olson ve ark., 1984; 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, pp muayenesinin 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 yetersiz besleme 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 pp 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 pp ilk yedinci hafta içerisinde % 67 (Griffin ve ark., 1974), 40-60. günler arasında % 61,6 oranında (Gilbert ve ark., 1998) endometritis insidensi belirlenmiştir. Diğer araştırmacılar ise rektal- vaginal kontroller ve uterus lavajı yöntemiyle kronik endometritis insidensinin pp 22.-60. günler arasında % 16-44 oranında olduğunu bildirilmişlerdir (Martinez ve Thibier, 1984; Heuwieser ve ark., 2000; Hammon ve ark., 2001; LeBlanc ve ark., 2002b).

1.4.3.2.1. Kronik Endometritisin Derecelendirilmesi

Kronik endometritisin derecelendirmesi farklı araştırmacılar tarafından değişik şekillerde yapılmaktadır. Bazı araştırmacılar endometritisi hafif, orta ve şiddetli endometritis olarak sınıflandırırken (Murray ve ark., 1990; Knutti ve ark., 2000; Mateus ve ark., 2002), özellikle güncel araştırmalarda kabul gören sınıflandırma enfeksiyonun 1., 2. ve 3. 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:

Birinci derece endometritis (E1; Kataral Endometritis, Endometritis Kataralis): Serviksten özellikle östrus sırasında dumanlı görünümde, bazen küçük partiküller içeren muköz karakterli akıntı gözlenir. İnteröstrusta bu akıntı sadece vaginoskopi ile belirlenebilir. Rektal palpasyonda uterus çeperinde kalınlaşma tespit edilemez. Sikluslar düzenlidir.

İkinci 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.

Üçüncü 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.

1.5. 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 bakteriyel kültür incelemeleri, uterus sitolojisi, endometrial biyopsi, hematolojik muayeneler ve PGF₂ α 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 edilmektedir. Bununla birlikte mevcut literatürlerde kronik endometritisin standart bir tanımlanması yapılmamıştır (Gilbert, 1992; LeBlanc ve ark., 2002b; Drillich 2006).

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).

1.5.1. 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 siklus dönemi ile de yakından ilişkilidir. Östrus döneminde artan myometrial kontraksiyonlarında

etkisi ile uterustaki içerik açık olan serviksten dışarıya akarak endometritisin inspeksiyonla tanı oranını artırır (Gilbert, 1997).

Yüzbir 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 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 (Ferry, 1993; LeBlanc ve ark., 2002a; 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 (Oltenu 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 (Oltenu ve ark., 1983; LeBlanc ve ark., 2002b). Oltenu ve ark. (1983), serviks çapı ölçümünün pp üçüncü haftadan itibaren tanı kriteri olarak kullanılabileceğini 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, 5-7,5 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 ölçümlerin yaklaşık değerlendirmelerini yapmışlar ve buna göre normal uterus boyutunu 30 mm ve daha düşük çaplı ve iki kornu arasındaki farkı da 5mm'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 5mm'nin üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada 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 muayene yöntemi olarak değerlendirilmektedir (Youngquist ve Shore, 1997).

Vaginal muayeneden elde edilen veriler kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirildiğinde, akıntı belirlenen hayvanlardan elde edilen fertilité oranları akıntı belirlenmeyenlere oranla daha düşüktür (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 teşhis 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).

1.5.2. Ultrasonografik Muayene

Real-time ultrasonografi 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 (Kamimura ve ark., 1993; 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). Kronik endometritise bağlı şekillenen sıvı birikimi östrus ve gebelik sırasında görülen sıvı birikiminden ayırt edilebilir (Fissore ve ark., 1986). Yangıdan 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).

Aslan ve ark. (2002), tarafından yapılan bir çalışmada uterus kornularının çapı, uterus duvarının ekojenite ve teksur 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 sağlıklı olarak değerlendirilirken, 2 ile 3 aralığındakiler endometritisin değişik derecelerinde gruplandırılmışlardır. Özellikle

kategori 3 olarak değerlendirilen uteruslarda lumenin tam olarak seçilemediği, uterus katmanlarının sınırlarının belirlenemediği ve bu kategorideki hayvanlarda endometritis oranının çok yüksek olduğu belirlenmiştir.

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

Genel olarak ultrasonografik muayenelerde değişik derecelerdeki endometritislerde sıklıkla lümenin tam anlamıyla seçilemediği gözlenir. Bu olgularda lumen sadece kısa kesintiler tarzında gözlenir. 1 ve 3. derecedeki endometritislerde uterustaki sıvı birikimi değişik yoğunlukta olabilir. Endometritisin derecesine bağlı olarak ultrasonografik muayenede uterus duvarında kalınlaşma ve uterusu 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).

1.5.3. Bakteriyolojik Muayene

Endometritisin tanısı amacıyla 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 (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 endometrial swap ve endometrial 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 swap 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 swaplardan %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 korrelasyon olduğu bildirilmiştir (Dohmen ve ark., 1995).

Miller ve ark., (1980), tarafından yapılan bir 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 değerlendirmesi pozitif olduğu halde, bakteriyolojik sonuçların negatif olduğu olgularda bildirilmektedir (Bretzlaff, 1987).

1.5.4. Sitoloji ve Endometriyal Biyopsi

Reprodüktif dokuların sitolojik muayenesi insanda ve evcil hayvanlarda muhtemel lezyonların belirlenmesi amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Kadınlarda servikal, kısırak ve ineklerde endometrial sitolojik muayeneler endometritis olgularında önemli tanı yöntemleri olarak kabul edilmektedir (Kasimanickam ve ark., 2005). Sitolojik inceleme amacıyla endometriyum ve yangı hücrelerinin toplanmasında steril pamuklu swaplar (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 sitobraş (Kasimanickam ve ark., 2005; Sheldon ve ark., 2006a) teknikleri kullanılabilir.

Kasimanickam ve ark. (2005), klinik olarak sorunsuz pp dönem geçirdikleri belirlenen ineklerde uterus lavajı ve sitobraş tekniklerini karşılaştırdıkları araştırmalarında, sitobraş tekniğinin endometriyal sitolojik değerlendirmede ve uygulama yönünden diğer yöntemlere göre daha üstün olduğunu ortaya koymuşlardır.

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

Endometrial 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, ekipman ve zaman gerektirmesinin yanı sıra fertiliteye zarar verme ihtimali nedeniyle 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).

Sonuç olarak sözü edilen yöntemlerin uygulamadaki güçlükler, ekonomik yük getirmeleri, işgücü ve zaman gerektirmeleri nedeniyle çiftlik şartlarında kullanımları zordur (Sheldon ve ark., 2006b).

1.5.5. Diğer Tanı Yöntemleri

Akut faz proteinlerinin endometritisin tanısında belirleyici yöntem olarak kullanılmasına ilişkin farklı araştırmalar mevcuttur. İneklerde akut faz proteinlerinin endometritisin tanısında kullanılabilirliği henüz açıklık kazanmamış bir konudur. Kreatin kinaz (CK), kreatinin, kreatin fosfata (ve aynı zamanda ATP'nin ADP'ye) dönüşümünü sağlayarak enerji transferinde önemli rol oynayan bir enzimdir. Bu nedenle kas ve beyin gibi yüksek enerji transferi olan dokularda CK aktiviteside yüksektir. Uterus dokusu, iskelet ve kalp kaslarından sonra üçüncü yüksek CK aktivitesine sahip dokudur. Sağlıklı hayvanlarla karşılaştırıldığında endometritisli hayvanlarda plazma CK seviyesinin daha yüksek olduğu ve bu farkın endometritisin şiddetiyle doğru orantılı olarak arttığı bildirilmiştir (Sattler ve Fürll, 2004). Şiddetli akut endometritiste uterus lumeninden toksin absorpsiyonuna bağlı olarak iskelet kaslarındaki doku yıkımlanmasının CK aktivitesini artırdığı öne sürülmüştür (Smith ve ark., 1998).

Aspartat Aminotransferaz (AST), ineklerde kas ve karaciğer spesifik bir enzim olarak tanımlanır. Kedi ve köpeklerde hepatik sellüler nekrozun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır ancak sığırlar ve atlar için AST karaciğer dejenerasyonu için spesifik bir belirleyici değildir, bununla birlikte puerperal enfeksiyonlarda sıklıkla yükseldiği bildirilmiştir (Fürll, 1989; Turgut, 2000). Ayrıca normal

doğumdan hemen önce ve sonra serum AST düzeylerinde artış olduğu belirlenmiştir (Eulenberger, 1984; Fűrll, 1989).

Klinik endometritisin şiddetiyle bağlantılı olarak hem serum CK hem de AST aktivitesinin artış gösterdiği ve bu iki parametrenin endometritisin tanısında yardımcı tanı yöntemleri olarak kullanılabileceği bildirilmiş, ancak CK aktivitesinin daha spesifik bir parametre olduğu vurgulanmıştır. Bu parametrelerin endometritis tanısında belirleyici olarak kullanımının herhangi bir kas doku yıkımlanması ya da karaciğer dejenerasyonu söz konusu olmayan olgularda geçerli olduğu bildirilmiştir (Sattler ve Fűrll, 2004).

Periferik kan heptaglobin düzeyi bazı araştırmacılar tarafından endometritis olgularında tanı amacıyla kullanılmıştır. Bir akut faz proteini olan heptaglobin doku yıkımlanmasına bir yanıt olarak karaciğer tarafından sentezlenir ve serbest hemoglobini bağlayarak vücudu hemoglobinin oksidatif aktivitesinden korur Serum heptaglobin konsantrasyonunun akut metritiste artış gösterdiği belirlenmiş olmakla birlikte kronik olgularda normal değerlerden daha farklı değerler belirlenememiştir (Skinner ve ark., 1991; Smith ve ark., 1998). Aynı amaçla incelenen bir başka akut faz proteini de α -1 asit glukoproteindir, ancak elde edilen sonuçlar bu proteinin tanı bakımından heptaglobinden daha iyi sonuçlar vermediğini göstermektedir (Hirvonen ve ark., 1999).

İneklerde pp dönemde yapılan çalışmalarda prostaglandin F metabolitlerinin (PGFM) düzeyinin uterus enfeksiyonu şekillenen hayvanlarda enfeksiyon şekillenmeyenlerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu belirlenmiştir (Nakao ve ark., 1997; Seals ve ark., 2002). PGFM düzeyi uterus enfeksiyonunun başlangıç döneminde artış gösterir, bu artış muhtemelen bu dönemdeki bakteriyel etkenler ve endotoksinlere uterusun yangısal yanıtıdır (Leung ve ark., 2001).

Alternatif bir tanı yöntemi olarak geliştirilmiş olan ve vaginal akıntının belirlenmesi esasına dayanan Metricheck (intravaginal device) ile vaginoskopiye

göre daha yüksek sensitivitede ancak düşük spesivitede sonuçlar alındığı bildirilmiştir (McDougall ve ark., 2007).

1.6. 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 pp ilk üç hafta içerisinde elemine 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 üçüncü haftadan sonra klinik endometritis semptomları gösterdiği halde tedavi edilmeyen hayvanların yarısının suni tohumlamanın başladığı dönem olan yedinci hafta dolayında da aynı semptomları göstermeye devam ettiğidir. Bu nedenle üçüncü 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 başarı oranı %59,5 iken, bu dönemden sonra yapılan tedavilerde aynı oran %79,6 olarak bulunmuştur. Ancak bu bulgulara dayanarak tedavinin ertelenmesi gibi bir öneride bulunulmasının doğru bir yaklaşım olmadığı da vurgulanmıştır (Feldmann ve ark., 2005).

Buna karşılık pp dördüncü haftadan önce yapılacak endometritis tedavisinden herhangi bir yarar elde edilemeyeceğini öne sürülmüştür. Postpartum 20-26. günlerde palpe edilebilir bir korpus luteum bulunmayan hayvanlarda PGF₂ α 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). Yinede subakut ve kronik endometritis olgularında tedavinin mümkün olduğunca erken dönemde yapılması tavsiye edilmektedir (Knutti ve ark., 2000; Hüntelmann, 2005).

Endometritisin tedavisinde uterustaki bakteriyel kontaminasyonun eliminasyonunun yanısıra fertilité yeteneğinin korunması hedeflenmelidir.

1.6.1. Parenteral Tedavi

Endometritisin tedavisinde parenteral uygulamalar için antibiyotikler ve $\text{PGF}_2\alpha$ analogları kullanılmaktadır. Pulsatilla miniplex gibi homeopatik ajanların pp dönemde bir hafta ara ile iki kez subkutan uygulamasının da başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir (Vural ve ark., 1991; Tischer, 1998; Handler ve ark., 2005).

İntrauterin endometritis tedavisine alternatif olarak parenteral $\text{PGF}_2\alpha$ 'nın kullanımı önerilmektedir (Paisley ve ark., 1986; Vural ve ark., 1991; Mansfeld ve ark., 1999). $\text{PGF}_2\alpha$ ve analoglarının ineklerde diöstrus döneminde kullanılması sonucu ineklerin yaklaşık %90'ının 3-7 gün içinde östrus gösterdikleri bildirilmektedir. Her östrus bir fizyolojik lökositöz ve uterus motilitesinde artışla kendini gösterir ve böylelikle $\text{PGF}_2\alpha$ uygulamaları uterusun kendini temizlemesine neden olarak ovulasyonu hızlandırır (Folman ve ark., 1990).

Bazı yazarlar $\text{PGF}_2\alpha$ 'nın rutin olarak kullanıldığı sürülerde ilk tohumlamada gebe kalma oranının yükseldiğini bildirirlerken (Benmrar ve Stevenson, 1986; White ve Dobson, 1990; Salmanoğlu ve ark., 1997), bu uygulamanın fertilité parametrelerine olumlu etkisi olmadığını öne süren araştırmacılar da vardır (Tenhagen ve Heuwieser, 1999; Hendricks ve ark., 2006; Hirsbrunner ve ark., 2006). Diğer çalışmalar $\text{PGF}_2\alpha$ uygulanan grupta uygulama yapılmayan kontrol grubuna göre doğum-yeniden gebe kalma aralığında istatistiksel yönden önemli kısalmalar

olduğunu göstermektedir (Borsberry ve Dobson, 1989; Etherington ve ark., 1994). Benzer şekilde, üç farklı tedavi prosedürünün ($\text{PGF}_2\alpha$, İntrauterin ampicilin+oksasilin kombinasyonu ve Lotagen) karşılaştırıldığı bir başka çalışmada 42. günden sonraki uygulamalarda $\text{PGF}_2\alpha$ 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 yapılan araştırmalar eksojen uygulanan $\text{PGF}_2\alpha$ 'nın luteal fonksiyonun mevcut olmadığı durumlarda da uterusun immun fonksiyonları üzerine etkili olduğunu açıkça ortaya koymuşlardır. Bu noktada tartışılması gereken konu $\text{PGF}_2\alpha$ 'nın bu etkisinin direkt olarak immun fonksiyonları uyarmasından mı yoksa luteal fonksiyonu ortadan kaldırmasından mı kaynaklandığıdır (Del Vecchio ve ark., 1994; Lewis, 2003).

Son yıllarda yapılan geniş çaplı bir araştırmada pp erken (7-14. günler) ve geç (22-35. günler) dönemde yapılan $\text{PGF}_2\alpha$ 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.

1.6.2. 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 subendometrial katmanlardan eliminasyonunun sağlanması olmalıdır (Tenhagen ve Heuwieser, 1999).

İntrauterin uygulanan ilaçlarla mikroorganizmaların yıkımlanması, 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 Grüssel, 1998; Handler ve ark., 2005). Ayrıca Pulsatilla Miniplex, Apis Mellifica, Bironia gibi homeopatiklerde 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 bugüne kadar açıklık kazanmamıştır (De Kruif, 1994). Pratikte yapılan bazı çalışmalarda antibiyotik kullanılan tedavi gruplarının fertilité parametrelerinin kontrol grubundan daha başarılı olduğu bildirilirken (LeBlanc ve ark., 2002a; Sheldon ve Noakes, 1998) bunun aksini öne süren araştırmalarda bulunmaktadır. (Dawson ve ark., 1988; Thurmond ve ark., 1993).

İntrauterin sağıaltımda 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, penisilin (Thurmond ve ark., 1993), sefapirin (Dohmen ve ark., 1995; LeBlanc ve ark., 2002a) intrauterin infüzyonundan 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 fertilitite 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 kullanılamaması 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 fertilitiyi artırmalarıdır (De Kruif, 1994). Aström tedavi olarak tanımlanan bu yöntem düşük konsantrasyonlarda Lotagen kullanıldığında da iyi sonuçlar vermektedir (Berchtold, 1982)

Endometritisin tedavisinde intrauterin yolla irritan preparatların kullanımı yaygındır. Bu amaçla Lugol solüsyonu, iyot içeren solüsyonlar (Bertram, 1964), Metakrezolsüfonik asit (Tischer, 1998; Heuwieser ve ark., 2000; Handler ve ark., 2005), akridin solüsyonları (Bohme ve ark., 1986) ve ön sirke asidi içeren solüsyonlar (Grüssel 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® (pH: 0,6); %36 oranında yoğunlaştırılmış Metakrezolsülfonik asit ve formaldehit içeren bakterisid, fungusid ve trichomonasid etkili bir antiseptik solüsyondur. Lotagen® intrauterin tedavide kullanılan diğer antiseptik solüsyonlardan

ayırır en önemli özelliği sağlıklı dokuya zarar vermeden dejenerasyona uğramış doku üzerinde etkili olmasıdır. Lotagen[®], patolojik değişikliğe uğramış dokuyu koagule ederken sağlıklı dokuda viabiliteyi etkilemeden astrenjan (kapillar damarlarda kontraksiyona yol açar) ve hiperemizan etki gösterir. Granülasyon ve epitelizeasyonu uyarır ancak granüler hiperplaziye neden olmaz (Zwillenberg ve Bosiger, 1986). Bu özelliği ile intrauterin tedavinin yanı sıra yara iyileşmesi amacıyla farklı kullanım alanlarında 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 kolloidal 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 varolan kronik yangıyı akut forma çevirerek uterusun iyileşme sürecinde etkili olurlar (Strube ve ark., 1991). Endometritiste bu tip irkiltici ajanlarla yapılan sağıltım sonrasında hücresel reaksiyon olarak sağıltımı takip eden üçüncü 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, üçüncü günden itibaren rejeneratif süreç ön plandadır. Rejenerasyon süreci en az bir hafta sürer ve çoğunlukla onuncu güne kadar devam eder (Ehrenberg ve ark., 1998). Schnyder ve ark. (1990), Lotagen[®]'in intrauterin infüzyonundan üç gün sonra endometriyumda orta derecede yangı semptomları oluşturduğunu ve uygulama sonrası yaklaşık altıncı günde kübik yüzey epitelinde rejenerasyon şekillendiğini bildirmişlerdir. Vandeplasseche (1984), intrauterin uygulanan pek çok antiseptiğin uterustaki fagositozisi birkaç gün süreyle durdurduğunu ortaya koymuştur.

[Küplülü ve ark. \(1993\)](#), repeat breeder ineklerde siklusun dördüncü gününde % 4 yoğunlukta kullanılan intrauterin Lugol solüsyonunun tedavide etkili olduğunu ve gebelik oranını artırdığını bildirmişlerdir.

Lugol ve Lotagen® solüsyonlarının intrauterin kullanımlarından çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. [Arif \(1987\)](#), yaptığı çalışmada kronik endometritis olgularında lugol solüsyonunun kimyasal endometrial 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](#)).

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 günü 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 endometrial hasar, uygulamadan ortalama üç gün sonra prostaglandin salgılamasına neden olurlar. Korpus luteum ovulasyondan itibaren siklusun ortalama olarak 5. gününe kadar prostaglandin uyarımlı lizise duyarlıdır. Dolayısı ile siklusun 4. gününde yapılan intrauterin uygulamanın luteolizis ile sonuçlanması 7. günü bulurken, infüzyonun siklusun 3. gününden daha erken yapılması ise luteolizisi uyarmaz. Siklusun 15. gününde yapılan intrauterin infüzyon, normal prostaglandin salgılaması ile aynı döneme rastladığından luteal dönemin uzamasına neden olur ([Hopkins, 2003](#)).

[Arbeiter ve ark. \(1979\)](#), 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, metöstrus ve östrusta ise siklusu kısalttıklarını saptamışlardır. Tedavi başarısı proöstrusta %64, östrusta %40, erken metöstrusta %33 olarak belirlenmiş ve bu bulgulara dayanılarak Lotagen tedavisi sonrasında elde edilen fertilité parametrelerinin diğer gruplara oranla daha başarılı olduğu bildirilmiştir.

EucaComp®; okaliptus yaprakları (100 gram (gr); 0,5 gr), melissa (1:2; 10 gr), tıbbi nergis (1:2; 10 gr) ve mercan köşk tinkturu (1:2.5; 12,5 gr) içeren fitoteropötik bir ilaçtır (Schnellbach, 1991). Franke (1992)'e göre EucaComp®'da sinerjik etkisi bulunan maddeler endometriyum üzerindeki adrenjan, antibakteriyel, dezenfektan, granülasyon artırıcı ve sekresyon oluşturunu etkiden sorumludurlar. Ökaliptus yapraklarının eter yağı, ana madde olarak 1,8 Ökaliptol (Cineol) ve ayrıca Flavonid ve Öglabol (Euglabale) içerir. Ökaliptusun bakteri ve mantar gelişimini engelleyici etkisi yanında sekret artırıcı ve serinletici etkisi vardır. Ayrıca lokal olarak zayıf ölçüde hiperemizandır. Melisa kontraksiyon oluşturunu, sakinleştirici ve antimikrobiyel etkisi vardır, viral enfeksiyonlarda da kullanılmaktadır. Tıbbi nergis bileşenleri antimikrobiyel, immun uyarıcı, yangı durdurucu ve yara iyileştirici etkileriyle bilinirler. Mercan köşk yağının fungusid, bakterisid, antiviral ve antioksidatif etkisi vardır. Ayrıca antiflojistik, antiproteolitik ve adrenje (birleştirici) etkisinin yanında parasempatomimetik etkisi de tanımlanmıştır (Franke, 1992).

Yapılan çalışmalar EucaComp® ve Lotagen® tedavilerinde fertilité parametreleri yönünden benzer sonuçlar elde edildiğini göstermekle birlikte (Tischer, 1998; Heuwieser ve ark., 2000) üçüncü derecedeki endometritis olgularında EucaComp® tedavisinden elde edilen sonuçların daha başarılı olduğunu öne süren araştırmacılar da bulunmaktadır (Handler ve ark., 2005).

Busch ve ark. (1982; 1985) ve Salzmann (1985), endometritisin ön sirke asidiyle (PES; peroksiasetik asit) hemen her siklus döneminde başarıyla tedavi edilebileceğini, bu maddenin sadece mantarlara karşı yeterli etkinliğin olmadığını bildirmişlerdir. Ön sirke asidi uterusda asıl etkisini fagositozisi artıran dezenfekte

edici özelliği ile gösterir. Genellikle %0,2 oranında ve 200 ml miktarında kullanılmaktadır. [Grüssel ve Busch \(1998\)](#), PES tedavisi ile fagositozisin desteklendiğini, dolayısı ile pp 6. günden itibaren intrauterin infüzyonlarla fertilité parametrelerinin düzeltilebileceğini ortaya koymuşlardır.

1.6.3. Alternatif Tedavi Seçenekleri

Endometritisin lokal tedavisinde östrojenler, yüzey epitellerinin geçirgenliğini artırmaları ve lökosit aktivasyonunu sağladıklarından sağaltıma yardımcı olmaktadır. GnRH'nın puerperal dönemde profilaksi amacıyla uygulanmasının başarılı olduğu bildirilmektedir ancak [Barth ve ark. \(1990\)](#) bu uygulamanın endometritis oluşumunun engellenmesinde hiçbir etkisinin olmadığını ortaya koymuşlardır.

[Balcerek ve ark. \(1994\)](#), endometritis purulentlarda β -reseptör antagonistleri ile sağaltımında başarının hayvanların barınma koşullarıyla ilgili olduğunu bildirmiştir. Alternatif tedavi yöntemi olarak paraimmunité indikatörü veya muterkom alkaloidleri gibi uterotonik etkili ilaçların kullanılabileceği bildirilmiştir ([Kral ve ark., 1990](#)). [Schnellbach \(1991\)](#), fitoterapötik bir ajan (EucaComp®) ile paraimmunité indikatörü β -reseptör antagonisti kombinasyonunu (Carazolol-Pind-Orf) karşılaştırmış, her iki uygulamanında kontrol grubuna oranla daha başarılı sonuçlar elde edildiğini bildirmiştir.

[Zerbe ve ark. \(1996\)](#), yangı mediatörü olan Leukotrien B₄'ün intaruterin uygulaması sonucunda uterusu nötrofil lökosit göçünün uyarıldığını ortaya koymuştur. Aynı uyarımın oster glukojen gibi maddelerle de sağlanabileceği ve böylece tedavi sürecine katkıda bulunulacağı öne sürülmüştür.

Cymotripsin, Tripsin ve Papain gibi enzimlerin yangılı dokuda proteolitik aktivite göstererek etkili oldukları bilinmektedir. Bu etkinin aynı zamanda hücresel savunma mekanizmasını da desteklediği düşünülmektedir. İn-vitro koşullarda bu

enzimler *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* ve *E.coli* gibi mikroorganizmaların yaşamasını ve üremesini baskılar (Dohmen ve ark., 1995). Enzimlerin intrauterin kullanımının uterus dokusuna zarar vererek izleyen dönemde fertilitiyi olumsuz etkilediğini savunan araştırmaların yanısıra (Paisley ve ark., 1986; Kasimanickam, 2004), bunun aksini bildiren araştırmalarda mevcuttur (Drillich ve ark., 2005). Ancak yinede PGF₂ α ile karşılaştırıldığında endometritis tedavisinde enzim kullanımının daha iyi bir tedavi seçeneği olmadığı sonucuna varılmıştır (Drillich ve ark., 2005).

Uterusa *Escherichia coli* lipopolisakkaritlerinin (LPS) infüzyonu polimorf nükleer lökositler için kimyasal uyarıcı işlevi görmektedir. Endometriyumda PMN sayısındaki bu artışın hem ineklerde hem de kısırta endometritisin iyileşme sürecine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Singh ve ark. (2000), repeat breeder ineklerde östrus döneminde uterusu 100 μ g *E. coli* LPS'nin tek doz uygulamasının enfeksiyonun eliminasyonunda etkili olduğunu bildirmiştir. Sağlıklı ve deneysel olarak endometritis oluşturmuş ineklerde alınan benzer sonuçlara dayanılarak *E. coli* LPS'nin intrauterin kullanımının antibiyotik veya prostaglandinlerin geleneksel kullanımına bir alternatif oluşturabileceği öne sürülmüştür (Hussain ve Daniel, 1992). Bununla birlikte koyunlarda yapılan bazı çalışmalar yüksek periferik LPS konsantrasyonunun pulsatil LH salınımını olumsuz etkileyerek hipotalamustan GnRH salınımını baskıladığını ve hipofizin eksojen ve endojen GnRH'ya cevabını etkilediğini ortaya koymuştur. Bazı koyunlarda LPS'in normal LH salınımı olsa bile periferik plazma östradiol seviyesinin ovulasyon öncesi artışını baskılaması, ovaryum üzerine de doğrudan etkili olabileceğini düşündürmüştür (Battaglia ve ark., 2000; Karsch ve ark., 2002). Bu bulgular uterus enfeksiyonlarının sağaltımında LPS'lerin kullanımının geçerli bir tedavi yöntemi olup olmadığının belirlenmesi için yeni araştırmaların gerekliliğini göstermektedir.

Akridin boya içeren antiseptiklerle yaptırılan vaginal duşlarında endometritisin tedavisinde etkili olduğu ve alternatif olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Aurich ve ark., 1996).

Endometritisin tedavisinde akupunktur veya farma akupunktur yönteminde etkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle sidik kesesi meridyanda vertebra lumbalis uzantılarının (VLU) arasında, dorsal-median çizginin bir el büyüklüğü lateralinde (DML) bulunan B24 (3.-4. VLU arası DML), B25 (4.-5. VLU arası DML), B26 (5.-6. VLU arası DML), B27 (crista iliaca üzerinde), B28 (crista iliacanın ortası) ve yönlendirici damarlarda bulunan Lg3 (spatium lumbosacrale), Lg4 (2-3. Lumbal vertebral uzantıların arası) gibi noktalar iğneyle uyarıldığında, nöral terapi uygulandığında veya akupunktur noktalarına ısı uygulaması (noksa tedavisi) yapıldığında iyi sonuçlar elde edilmektedir (Kothbauer ve Meng, 1990; Aslan ve Kılıçoğlu, 1993).

Verilen bu bilgiler ışığında; sunulan doktora tez çalışmasında, farklı derecedeki kronik endometritis olgularında geleneksel tedavi biçimi olan $\text{PGF}_2\alpha$ ve intrauterin antiseptik kullanımının yanında fitoterapik uygulamanın tedavi etkinliğinin araştırılmasının yanısıra endometritisin tanısı ve derecelendirmesinde kullanılan tanı yöntemlerinin uygunluğunun ortaya konulması ve yapılan derecelendirme ile elde edilen tedavi başarısı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Hayvan Materyalinin Seçimi

Bu çalışmanın hayvan materyalini Konya'nın Ereğli ilçesinde bulunan Akbel Süt ve Süt Ürünleri'ne ait işletmede, yarı açık ahır sisteminde barındırılan, bir örnek total mix rasyonla [TMR; Mısır silajı, DDGS (Distillers Dried Grains with Solubles), kuru yonca/yonca silajı, tritikale silajı, mısır samanı, buğday samanı, yaş pancar posası, konsantre yem] beslenen, yaşları 2-5 arasında olan 63'ü primipar, 12'si multipar olmak üzere 75 adet Holstein ırkı sağmal inek oluşturdu.

İneklerin vücut kondüsyon skorları (VKS) 2,0-4,5 arasında ve bir laktasyondaki süt verimleri ortalama $5465,82 \pm 1511,68$ kilogram olarak belirlendi. Çalışma, genel durumu iyi olan ve yapılan rutin postpartum muayeneler sırasında kronik endometritis bulguları saptanan inekler üzerinde yapılmıştır.

Postpartum dönemin 28-35. günlerinden itibaren kontrollerine başlanan ve 15 gün aralıklarla yapılan periyodik muayenelerde kronik endometritis tespit edilen hayvanların yanında, iki veya üç kez tohumlandığı halde yeniden östrus gösterdiği veya gebe olmadığı belirlenen ve yapılan muayenelerde endometritis olduğu saptanan hayvanlar da tedaviye alındı.

2.1.2. Kullanılan Alet ve Malzemeler

Ultrasonografik muayenelerde işletmeye ait olan 5 MHz linear rektal prob donanımlı real-time B-mode portatif ultrasonografi cihazı (Agroscan® L, E.C.M Company,

Angoulême-Fransa) kullanıldı. Seçilen görüntüler dijital görüntü cihazı ile (SSF-M20 Multimedia Player) kaydedildi.

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

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

2.1.2.1. Sarf Malzemeleri

Kan örneklerinin alınmasında 10 ml’lik vakumlu, antikoagulan içermeyen ve elde edilen serumların derin dondurucuda muhafazası için 2ml’lik Eppendorf® tüpler kullanıldı. Ayrıca intrauterin uygulama amacıyla kullanılacak solüsyonların hazırlanması ve infüzyonunda 5ml ve 60ml’lik steril plastik enjektörlerden yararlanıldı. Muayenelerde kullanılan aletlerin dezenfeksiyonu amacıyla Dezen (200 mg Benzalkonyum Klorür/ml) solüsyonu, rektal ve vaginal muayeneler sırasında tek kullanımlık rektal ve lateks muayene eldivenleri kullanıldı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Çalışma Düzeni

Çalışma süresince tedavi ve kontrollere bağlı olarak işletmeye 10 -20 gün aralıklarla periyodik ziyaretler yapıldı. Muayeneler öncesinde işletme kayıtları kontrol edildi ve anamnez alındı, daha sonra pp dönemdeki ineklerin sırasıyla; inspeksiyon, vaginoskopi, rektal palpasyon ve ultrasonografi muayeneleri uygulandı. Bu ziyaretler sırasında rutin pp muayenelerde belirlenen endometritis olguları aynı gün ait oldukları tedavi grubuna bağlı olarak intrauterin veya parenteral uygulama ile tedavi edildiler. Bu hayvanların on gün (± 1 gün) sonra aynı ilaçla ikinci tedavileri gerçekleştirildi.

Tedavi sonrası östrus takipleri ve tohumlamalar işletmedeki deneyimli Veteriner Hekim tarafından yapıldı ve östrus göstermeyen inekler Veteriner Hekim tarafından bildirildikten sonra bu hayvanların ovaryum ve uterus bulguları tekrar kontrol edildi.

2.2.2. İşletme Kayıtlarının Kontrolü ve Anamnez

Anamnez ve işletme kayıtlarının kontrolünde hayvanın yaşı, buzağılama tarihi ve sayısı, doğumun niteliği (güç/normal), akıntı varlığı ve karakteri, doğum-postpartum ilk tohumlamaya kadar geçen süre, tohumlama tarihi, sayısı ve puerperal dönem sorunlarının varlığı araştırıldı. Elde edilen veriler takip formuna kaydedilerek muayene bulgularıyla karşılaştırıldı.

2.2.3. Hayvan Materyalinin Gruplandırılması

Muayeneler sonucunda kronik endometritis tespit edilen inekler her grupta 25 hayvan olacak şekilde üç tedavi grubuna ayrıldı. Tedavi gruplarında farklı derecelerdeki endometritis olgularından eşit sayıda hayvan olmasına özen gösterildi. Gruplarda yapılan tedaviler Çizelge 2.1’de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Çalışma gruplarında uygulanan tedaviler ve uygulama yolları.

Grup	Uygulanan solüsyon/enjeksiyon	Uygulama yolu
Grup 1 (n=25)	Lotagen® -%3’lük solüsyon (Metacreasolsülfon-Formaldehit)	İntrauterin (i.ut)
Grup 2 (n=25)	EucaComp® -%25’lik solüsyon (Okaliptus yaprakları, melissa, tıbbi nergis, mercan köşk tinkturu)	İntrauterin (i.ut)
Grup 3 (n=25)	İliren® C LG-5 ml (Tiaprost 0,750 mg)	İntramuskuler (i.m)

2.2.4. Postpartum Muayeneler

İnspeksiyon, vaginoskopi, rektal palpasyon ve ultrasonografik muayene sırasıyla yapıldı. Kronik endometritis tespit edilerek tedaviye alınan hayvanlar on gün sonra muayeneleri tekrarlanarak ikinci kez tedavi edildiler. Bulgularda objektif olunabilmesi amacıyla yapılan ikinci muayenelerde ilk muayenenin kayıtları göz önünde bulundurulmadı.

Çalışmaya alınan hayvanların VKS’ları ilk uygulama öncesi 5’lik sisteme göre (Rodenburg, 2000) belirlendi.

2.2.4.1. İnspeksiyon

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

2.2.4.2. Vaginal Muayene

Muayenelere başlanmadan önce, seçilen hayvanların zapt-ı raprı işletmede bulunan yemlik kilit sistemiyle sağlandı. Vaginal muayeneler için Polanski spekulumu kullanıldı. Muayene bulgularını etkilememesi yönünden vaginal muayenede kullanılan antiseptik solüsyonun renksiz olmasına özen gösterildi. Vulva dudakları ve çevresi antiseptikli suyla temizlenip kurulandıktan sonra muayenelere geçildi. Vulva dudakları aralanarak spekulum önce dorsal yönde 30-45 derecelik açı ile, ardından düz bir konuma getirilerek vaginaya yerleştirildi ve vaginoskopik muayeneler soğuk ışık kaynağı yardımıyla gerçekleştirildi. Muayenelerde servikal akıntının varlığı, miktarı ve karakteri değerlendirildi (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.2. Kronik endometritisin tanısı ve sınıflandırılmasında kullanılan vaginoskopik muayene kriterleri (LeBlanc ve ark. (2002b) ve Drillich ve ark. (2005)'na göre modifiye edilmiştir).

VAGİNSKOPIK MUAYENE KRİTERLERİ				
Akıntı miktarı	Yok (-)	Az (+)	Orta (++)	Yoğun (+++)
Akıntı karakteri	Seröz-temiz	Bulanık-partiküllü	Muko-purulent	Purulent

2.2.4.3. Rektal Palpasyon

Rektal palpasyon sırasında, muayene kurallarına uygun olarak, sırasıyla; serviks uteri, korpus-kornu uteri ve ovaryumlar palpe edildi. Elde edilen bulgular aynı anda takip formuna kaydedildi.

Muayenelerde uterusun konumu, kornuların durumu, kıvamı, kalınlığı ve palpe edilebilir lumen ve içerik varlığı değerlendirildi. Kornuların simetrik (asm yok) veya asimetrik (asm var) durumları belirlenerek kornu kalınlıkları parmak kalınlığı temel alınarak (bir parmak, iki parmak kalınlığı gibi) saptandı. Uterus bulgularına ek olarak ayrıca ovaryumların büyüklüğü, ovaryum üzerinde aktif yapı olup olmadığı ve niteliği (korpus luteum/folikül) değerlendirilerek bulgular kaydedildi (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.3. Kronik endometritisin tanısı ve sınıflandırılmasında kullanılan rektal muayene kriterleri (LeBlanc ve ark. (2002b) ve Drillich ve ark. (2005)'na göre modifiye edilmiştir).

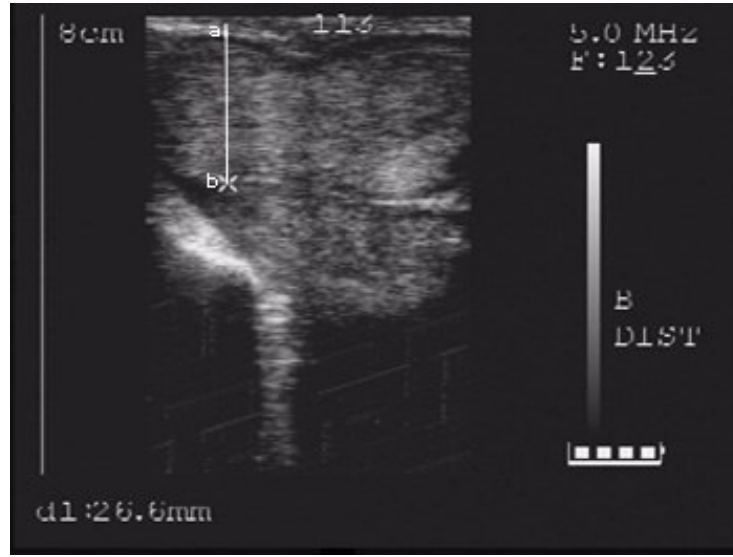
REKTAL MUAYENE KRİTERLERİ				
	Konum	Pelviste	Pecten pubiste	Sarkık
Uterus	Asimetri	asm var		asm yok
	Kornuların kalınlığı		Sağparmak Solparmak	
Ovaryum	Aktif yapı	Yok	Korpus luteum (Cl)	Folikül (F)

2.2.4.4. Ultrasonografik Muayene

Ultrasonografik muayenelerde uterus duvarının ekojenitesi ve endometriyumdaki değişiklikler, sıvı birikiminin varlığı ve yoğunluğu incelendi, ayrıca her iki kornunun dış çapları (mm) ölçüldü (Çizelge 2.4).

Muayeneler sırasında alınan görüntüler üzerlerinde gerekli ölçümler yapıldıktan sonra dijital görüntü kaydediciye (SSF-M20 Multimedia Player) yüklenerek daha sonra bilgisayara aktarıldı.

Uterus çaplarının ölçümünde eksternal çap olarak tanımlanan, endometrium ve stratum vaskularis tabakalarında içine alan alt ve üst seroza tabakaları arasındaki mesafe esas alındı (Kamimura ve ark., 1993). Ölçümler mümkün olduğunca korpus uteriye en yakın noktadan alınan transversal görüntü üzerinde yapıldı (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Ultrasonografik muayenede korpus uteriye en yakın noktadan alınan transversal kesitte eksternal çapın (a-b) ölçülmesi.

Çizelge 2.4. Kronik endometritisin tanısı ve sınıflandırılmasında kullanılan ultrasonografik muayene kriterleri (Aslan ve ark. (2002) ve Kähn, (2004)’a göre modifiye edilmiştir).

ULTRASONOGRAFİK MUAYENE KRİTERLERİ		
Ekojenite	Homojen (Düzenli)	Heterojen (Düzensiz)
Sıvı Birikimi	Var: + / ++ / +++	Yok
Uterus		
	Kornu dış çapı	Sağ Kornu mm
	Endometrium sınırı	Sol Kornu mm
	Seçilebiliyor	Seçilemiyor

2.2.5. Kan Örneklerinin Alınması

Tüm gruplarda tedavinin başladığı gün (0. gün), ikinci tedavi uygulamasından önce (10. gün) ve tohumlama sırasında Vena jugularisten 10 ml’lik vakumlu, antikoagulan içermeyen cam tüplere en az 5 ml olacak şekilde kan örnekleri alındı. Alınan örnekler pıhtılaşma için +4°C de 2 saat bekletildikten sonra 3000 devir/dk’da 15 dakika santrifüj edilerek serumları çıkarıldı ve elde edilen serumlar her örnekten iki porsiyon olacak şekilde eppendorf tüplere aktarılacak serum progesteron ölçümleri ve CK/AST biyokimyasal analizleri yapılınca kadar derin dondurucuda -18°C’de saklandı.

2.2.6. Tedavinin Uygulanması

Tedavi grubuna bağlı olarak uygulanacak solüsyon (Lotagen® veya Eucacomp®) her seferinde uygulamadan hemen önce ve vücut ısısında olacak şekilde taze olarak hazırlandı. Solüsyonlar steril distile su ile sulandırıldı. İnfüzyon sırasında hazırlanan solüsyonun her iki kornuya eşit miktarda verilmesine özen gösterildi.

Tedavi amacıyla solüsyonlar ve enjeksiyonlar aşağıdaki şekilde hazırlanmış ve uygulanmıştır:

- Grup 1 : 3 ml Lotagen® + 97 ml distile su, İntrauterin (IUt.)
- Grup 2 : 25 ml Eucacomp® +75 ml distile su, İntrauterin (IUt.)
- Grup 3 : 5ml İliren® (5 ml/inek), İntramuskuler (i.m.)

Her grupta yapılan tedaviler ilk uygulamayı takip eden 10. günde tekrarlandı. Ayrıca iki tedavi arasındaki süre içerisinde hayvanların östrus gösterip göstermedikleri belirlendi. İkinci tedavinin ardından hayvanlar gözlenen ilk östrusta suni tohumlama yöntemiyle tohumlandılar.

2.2.7. Östrus Takibi, Tohumlama ve Gebeliğin Belirlenmesi

Östrus takibi hayvanların günde üç kez gözlenmesi ve işletmede mevcut bilgisayarlı sürü kayıt sisteminden podometrik aktivitenin belirlenmesi ile yapıldı. Östrusun dış bulguları olarak; başka hayvanların üzerine atlama ve üzerine atlanmasına izin verme, vulvanın ödemleşmesi ve müköz akıntı gelmesi (çara), aşırı hareketlilik, duldung refleksinin varlığı değerlendirildi, ayrıca rektal ve vaginal muayene yoluyla östrusun saptanması [Bercthold \(1982\)](#)'un verileri temel alınarak gerçekleştirildi.

Gebelik muayeneleri tohumlamadan sonraki 30-45. günler arasında ultrasonografi ve daha sonraki dönemlerde (60-70.günler) rektal palpasyon ile gerçekleştirildi. Tedavi sonrası üçüncü tohumlamanın ardından gebe olmadıkları belirlenen ineklerin sonraki tohumlama sonuçları değerlendirilmedi ve bu hayvanların gebelik sonucu negatif olarak kabul edildi.

2.2.8. Serum Progesteron, CK ve AST Düzeylerinin Belirlenmesi

Elde edilen serumlardan progesteron hormonu ölçümleri uluslararası akreditasyon (TÜRKAK) belgesine sahip bir özel laboratuvarı (Düzen Laboratuvarlar Grubu) Electrochemiluminescent Immunoassay (ECLIA) yöntemi ile Roche Modular E170 analizatöründe gerçekleştirildi.

Serum CK ve AST düzeyleri yine aynı laboratuvarı sırasıyla Kinetik UV ve Enzimatik UV yöntemleri ile Roche Cobas Integra 800 analizatörü kullanılarak belirlendi.

2.2.9. Endometritislerin Sınıflandırılması

Rektal ve vaginal spekulum muayeneleri sonucunda elde edilen bulgulara dayanarak endometritisler 1., 2. ve 3. derece olarak sınıflandırıldı. Bu değerlendirmede [Lotthammer \(1984\)](#), [LeBlanc ve ark. \(2002b\)](#), [Drillich ve ark. \(2005\)](#)'nın yaptıkları sınıflandırmalar temel alınarak belirlenen semptomlara göre bir kombinasyon oluşturuldu ve derecelendirmeler aşağıda olduğu gibi yapıldı:

- *Birinci derece endometritis (E1)*: Rektal 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 endometriumun net olarak izlenemediği heterojen görünümlü uterus dokusu.

- *İkinci derece endometritis (E2)*: Rektal muayenede hafif asimetric, çoğunlukla vaginoskopide belirlenen yoğun partiküller içeren mukopurulent akıntı ve ultrasonografide farklı derecelerde patolojik karakterli sıvı birikimi ile uterus duvarında bir yada daha fazla sayıda hiperekojenik alanların varlığı.

- *Üçüncü derece endometritis (E3)*: Rektal muayenede kornular arasında belirgin asimetri ve bazen uterus duvarında incelme, vaginoskopide kokusuz mukopurulent 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.

2.2.10. Fertilite Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Çalışmada tedavi gruplarının karşılaştırılmasında fertilite parametreleri olarak; ilk tedavi sonrası östrus görülme oranı (%), ilk tedavi sonrası östrus görülme aralığı (gün), tedavi sonrası-ilk tohumlama aralığı (gün), tedavi sonrası-gebe kalma aralığı (gün), toplam gebelik oranı (%), ilk tohumlamada gebelik oranı (%), gebelik indeksi (sayı) değerlendirildi.

Fertilite parametrelerinin hesaplanması; [Sheldon ve Noakes \(1998\)](#), [Tischer, \(1998\)](#), [Tenhagen ve Heuwieser \(1999\)](#) ve [Handler ve ark. \(2005\)](#)'nın hesaplamaları temel alınarak Çizelge 2.5'de verilen formüllerle gerçekleştirildi.

Çizelge 2.5. Tedavi başarısının değerlendirilmesinde kullanılan fertilite parametrelerinin hesaplanması.

Fertilite Parametresi	Hesaplama yöntemi
Toplam gebelik oranı (TGO; %)	$\frac{\text{Gebe kalan hayvan sayısı}}{\text{Tohumlanan hayvan sayısı}} \times 100$
İlk tohumlamada gebelik oranı (İTGO; %)	$\frac{\text{İlk tohumlamada gebe kalan hayvan sayısı}}{\text{İlk tohumlamadaki hayvan sayısı}} \times 100$
İlk tedavi sonrası östrus oranı (İTSÖ; %)	$\frac{\text{İlk tedaviden sonra östrus gözlenen hayvan sayısı}}{\text{İlk tedavideki hayvan sayısı}} \times 100$
Tedavi sonrası-ilk tohumlama aralığı (TS-İTA; gün)	Tedavi bitim tarihinden ilk tohumlamaya kadar geçen gün
Tedavi sonrası-gebe kalma aralığı (TS-GKA; gün)	Tedavi bitim tarihinden gebelik belirleninceye kadar geçen gün
İlk tedavi sonrası-östrus aralığı (İT-ÖA; gün)	İlk tedavi uygulama tarihinden sonra östrus belirleninceye kadar geçen gün
Gebelik indeksi (sayı)	$\frac{\text{Gebe kalan hayvanların tohumlama sayısı}}{\text{Gebe kalan hayvan sayısı}}$

2.2.11. Bulguların İstatistiksel Değerlendirmesi

Elde edilen bulguların istatistiksel hesaplaması SPSS® (SPSS, 14,0) programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm SD$) şeklinde verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney U-Test, birbirinden bağımsız ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testinden yararlanıldı. Yüzde oranlarının karşılaştırılmasında Chi-square testi, dağılımı normal grupların karşılaştırılmasında ise Varyans analizi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde $p < 0,05$; $p < 0,01$ ve $p < 0,001$ değerleri önemli kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Farklı Endometritis Dereceleri ve Etkileyen Nedenler Arasındaki İlişki

Çalışmanın yapıldığı Ağustos-2005 ile Kasım-2006 ayları arasında muayenesi yapılan 284 inekten 75 tanesinde farklı derecelerdeki endometritis olguları belirlenerek tedavileri yapılmış ve bu dönemde sürüdeki kronik endometritis prevalansı %26,40 olarak belirlenmiştir.

Tedaviye alınan hayvanlar arasında E1 olgularının oranının %44 ile %36 arasında, E2 olgularının oranının %40 ile %44 arasında ve E3 olgularının oranının ise %16 ile %20 arasında dağıldığı belirlenmiştir. Yapılan klinik sınıflandırmada endometritis olgularının en yüksek oranla (%42,7) E2 düzeyinde olduğu belirlenmiştir. (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Endometritisin değişik derecelerinin tedavi gruplarındaki dağılımı.

Endometritis Derecesi	Toplam % (x/n)	Grup 1 % (x/n)	Grup 2 % (x/n)	Grup 3 % (x/n)
E1	38,7 (29/75)	44,0 (11/25)	36,0 (9/25)	36,0 (9/25)
E2	42,7 (32/75)	40,0 (10/25)	44,0 (11/25)	44,0 (11/25)
E3	18,6 (14/75)	16,0 (4/25)	20,0 (5/25)	20,0 (5/25)

Normal doğum sonrasında E1 ve E3 düzeyindeki endometritisler %21,4 ve %1,3 oranında belirlenirken, güç doğumlar sonucunda bu oranların E2 olgularında %29,3 ve E3 olgularında %17,3 olduğu ortaya konulmuştur. Retensiyo sekundinarum olgularından sonra belirlenen endometritis olgularının oranının ise %2,7 ile %6,7 arasında değiştiği gözlenmiştir (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Endometritisin değişik dereceleri ve etkileyen nedenler arasındaki ilişki.

Parametreler	Toplam	Endometritis Derecesi		
	% (x/n)	E1 % (x/n)	E2 % (x/n)	E3 % (x/n)
Normal doğum	36,0 (27/75)	21,4 (16/75)	13,3 (10/75)	1,3 (1/75)
Güç doğum	61,3 (46/75)	14,7 (11/75)	29,3 (22/75)	17,3 (13/75)
Retensiyo sekundinarum*	13,3 (10/75)	4,0 (3/75)	2,6 (2/75)	6,7 (5/75)
Embriyonik ölüm	1,3 (1/75)	1,3 (1/75)	-	-
Abort	1,3 (1/75)	-	1,3 (1/75)	-
İkizlik**	1,3 (1/75)	1,3 (1/75)	-	-

* : Güç doğum ve normal doğumlarla birlikte şekillenen olgular.

** : Güç doğumla birlikte şekillenen olgular.

3.2. Endometritis Derecelerinin Vücut Kondüsyon Skoru (VKS) ile İlişkisi

Endometritisin farklı derecelerindeki VKS değerleri karşılaştırıldığında E1 olgularında ortalama VKS değeri 3,06 olarak bulunurken E3’de bu değerin ortalama 3,48 ile daha yüksek olduğu belirlenmiş, ancak bu farklılığın istatistiksel yönden önemli olmadığı ($p>0,05$) ortaya konulmuştur (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Farklı derecedeki endometritislerde ortalama VKS değerleri.

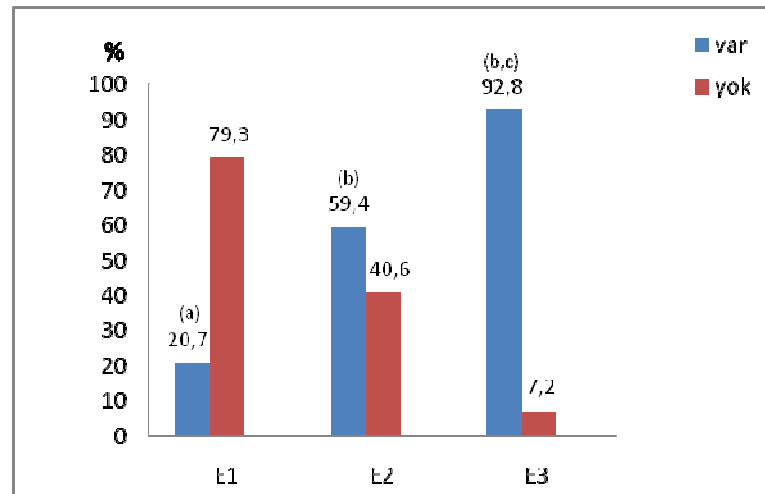
Endometritis Derecesi	VKS değeri ($\bar{x} \pm s$)
E 1 (n=29)	$3,06 \pm 0,62^a$
E 2 (n=32)	$3,32 \pm 0,74^a$
E 3 (n=14)	$3,48 \pm 0,68^a$

a:a p>0,05

3.3. Endometritis Derecelerine Göre Akıntı Bulgularının Değerlendirilmesi

3.3.1. İnspeksiyon Bulguları

Dışarıdan gözlenebilen akıntı varlığı %92,8 oranı ile en yüksek E3 olgularında belirlenmiştir. E1 olgularında ise akıntının dışarıdan gözlenme oranı %20,7 olmuştur (Şekil 3.1).

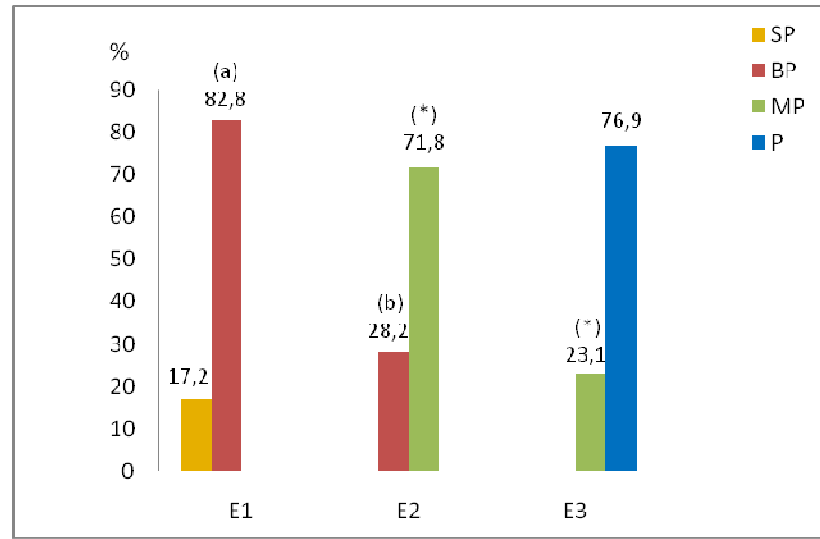


Farklı harflerle (a,b,c) gösterilen değerler arasında istatistiksel yönden önemli düzeyde (a:b p<0,05; a:c p<0,01; b:c p>0,05) farklılık belirlenmiştir.

Şekil 3.1. Endometritisin farklı derecelerinde dışarıdan akıntı gözlenme oranları.

3.3.2. Vaginoskopik Muayene Bulguları

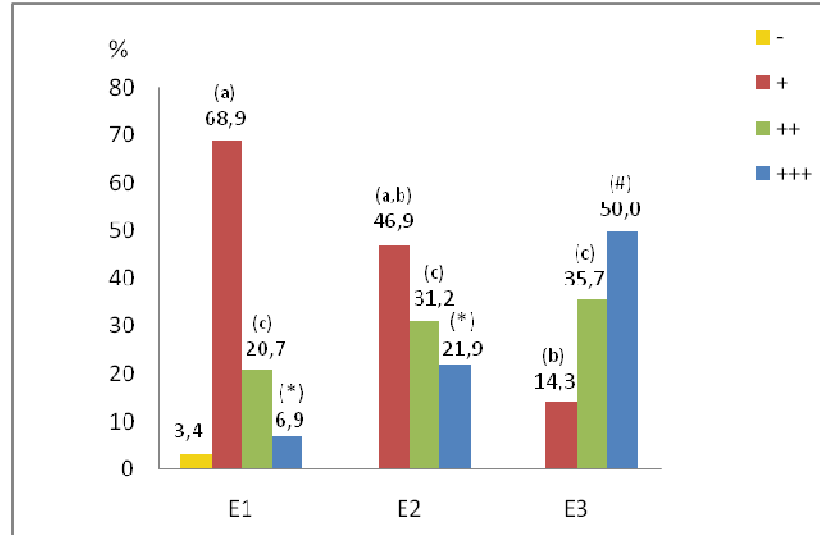
Vaginoskopik muayeneler sonucu E1 olgularında seröz-partiküllü (SP) akıntı %17,2, bulanık partiküllü akıntı (BP) %82,8 oranında bulunurken, mukopurulent akıntı (MP) E2 olgularında %71,8, purulent akıntı (P) ise E3 olgularında %76,9 ile en yüksek oranda gözlenmiştir (Şekil 3.2). E1 ve E2 derecesindeki endometritis olgularında purulent karakterli akıntı gözlenmemiştir.



Farklı harflerle (a,b,) gösterilen değerler arasında istatistiksel yönden önemli düzeyde (a:b p<0,05) farklılık belirlenmiştir.

Şekil 3.2. Endometritisin farklı derecelerinde vaginoskopik muayene sırasında belirlenen akıntı karakteri oranları (SP: Seröz-partiküllü; BP: Bulanık-partiküllü; MP: Mukopurulent; P: Purulent).

Bulgular akıntı miktarı bakımından değerlendirildiğinde; + düzeyindeki akıntı miktarına %68,9 ile E1, +++ düzeyine ise %50,0 ile E3 olgularından daha yüksek oranda rastlanmıştır. E2 olgularında ise %46,9 ve %31,2 ile + ve ++ düzeyindeki akıntı miktarının varlığı ortaya konulmuştur (Şekil 3.3).



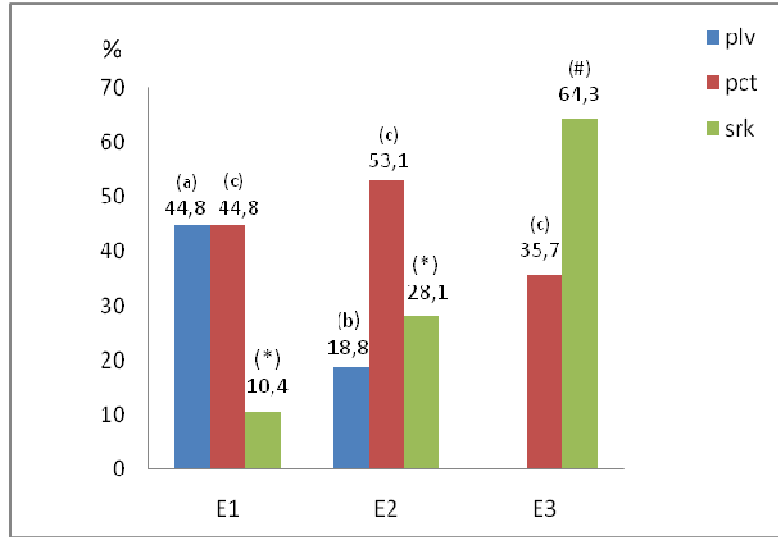
Farklı harflerle/asterisklerle (a,b; *,#) gösterilen değerler arasında istatistiksel yönden önemli düzeyde (a:b $p<0,05$ ve *:# $p<0,05$) farklılık belirlenmiştir (c:c $p>0,05$).

Şekil 3.3. Endometritisin farklı derecelerinde vaginoskopik muayene sırasında belirlenen akıntı miktarları (-: akıntı yok; +: hafif akıntı; ++: orta şiddette akıntı; +++: şiddetli akıntı).

3.4. Endometritis Derecelerine Göre Rektal Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi

3.4.1. Uterusun Pelvik Çatıdaki Konumunun Değerlendirilmesi

Rektal palpasyon sırasında E1 olgularında uterusun %44,8 oranları ile pelvis sınırları içerisinde (plv) kolaylıkla el altında toplanabilir pozisyonda olduğu ya da pekten pubiste (pct) sınırlarının belirlenebildiği saptanmıştır. E2 olgularında uterus %53,1 oranı ile pekten pubiste belirlenirken E3 derecesindeki endometritislerde %64,3 oranında uterusun el altında toplanamaz durumda (sarkık: srk) olduğu ortaya konulmuştur. Bu oran E1 olgularında %10,4 ve E2 olgularında %28,1 olarak ($p<0,01$) bulunmuştur (Şekil 3.4).

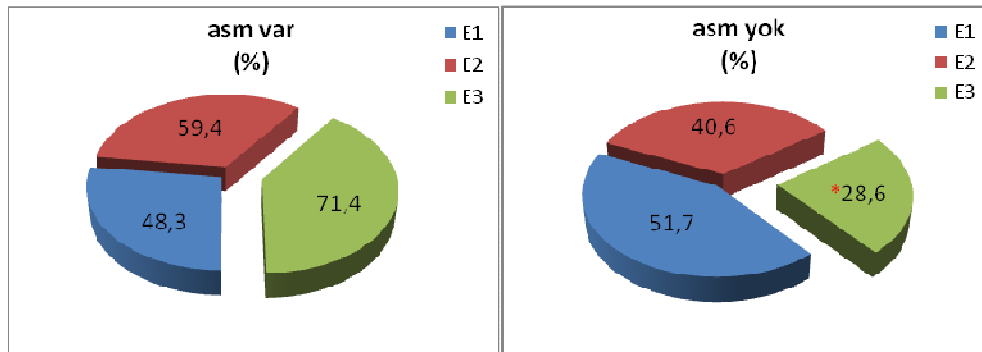


Farklı harflerle/asterisklerle (a,b; *,#) gösterilen değerler arasında istatistiksel yönden önemli düzeyde (a:b $p < 0,05$ ve *:# $p < 0,01$) farklılık belirlenmiştir (c:c $p > 0,05$).

Şekil 3.4. Endometritisin farklı derecelerinde uterusun pelvik çatıdaki konumu (plv: pelviste; pct: pekten pubiste; srk: sarkık).

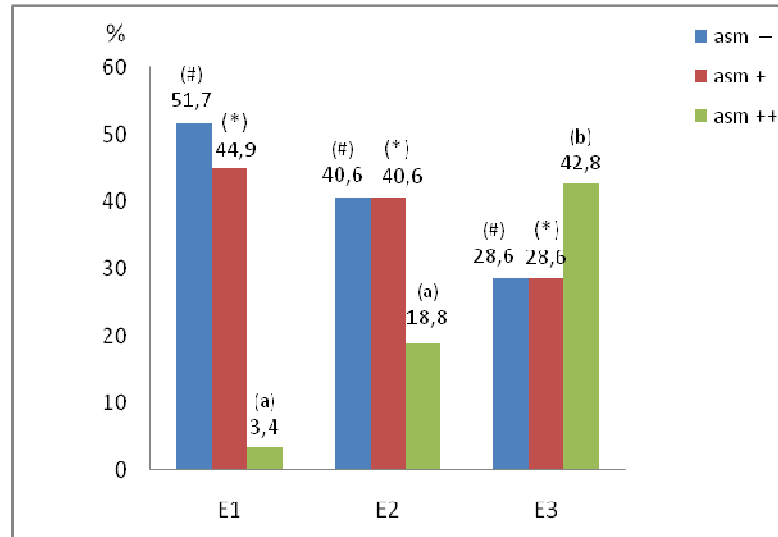
3.4.2. Kornu Uteride Asimetri Bulgularının Değerlendirilmesi

Kornuların simetrik olarak belirlenme oranı E1 olgularında %51,7 iken, bu oranın E2 olgularında %40,6, E3'de ise %28,6'ya düştüğü belirlenmiştir (Şekil 3.5). E3 derecesindeki endometritislerde asimetri belirlenmeyen olgularda her iki kornuda kalınlaşma olduğu saptanmıştır.



Şekil 3.5. Endometritisin farklı derecelerinde uterus kornuları arasında asimetri bulguları (*her iki kornuda genişleme).

Asimetri belirlenen kornular asimetrisinin şiddeti yönünden değerlendirildiğinde hafif derecedeki asimetri E1 olgularının %44,9’unda belirlenirken E3 olgularında bu oran %28,6 olarak bulunmuştur. E3 derecesindeki endometritislerde belirgin düzeyde asimetri belirlenen olguların oranı %42,8 ile E1 (%3,4) ve E2 (%18,8) derecelerine göre önemli düzeyde ($p<0,001$) yüksek bulunmuştur (Şekil 3.6).

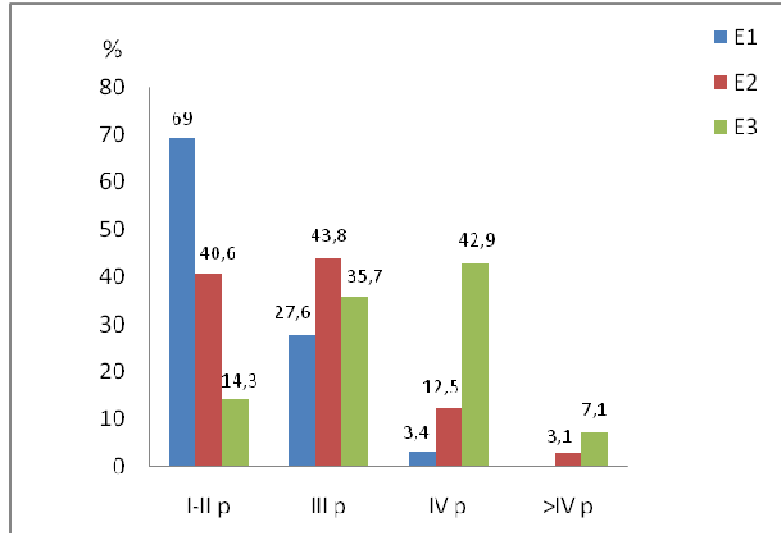


Farklı harflerle (a, b) gösterilen değerler arasında istatistiksel yönden önemli düzeyde ($a:b p<0,001$) farklılık belirlenmiştir (* : # $p>0,05$).

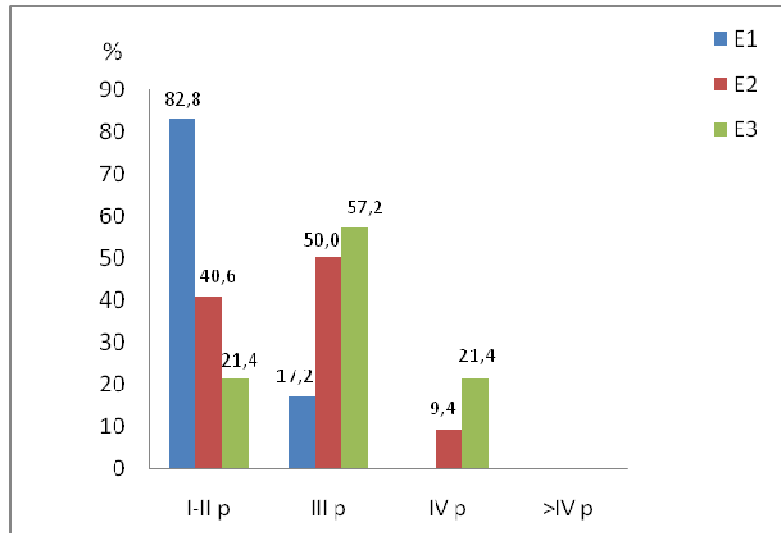
Şekil 3.6. Endometritisin farklı derecelerinde uterus kornuları arasında asimetrisinin şiddeti (asm -: Kornular simetrik; asm +: Kornular arasındaki hafif asimetri; asm ++: Kornular arasında belirgin asimetri).

3.4.3. Kornu Uteri Kalınlıklarının Değerlendirilmesi

Kontrolleri yapılan tüm hayvanlarda kornu uteri kalınlığının I-II parmak olarak belirlendiği olgular sağ ve sol kornu için sırası ile %69,0 ve %82,8 ile en yüksek oranda E1 olgularında gözlenmiştir. Kornuların kalınlığı sağ kornu uteride %27,6 ve solda %17,2 ve oranında III parmak olarak saptanırken bu oranın E2 olgularında %43,8 ve %50,0’ye, E3’de ise %35,7 ve %57,2’ye yükseldiği gözlenmiştir. IV parmak kalınlığındaki kornu uteri oranı ise en yüksek E3 olgularında (sağ: %42,9; sol: %21,4) belirlenmiştir (Şekil 3.7 ve 3.8).



Şekil 3.7. Endometritisin farklı derecelerinde sağ kornu uteri kalınlığının değerlendirilmesi (p: parmak kalınlığı).



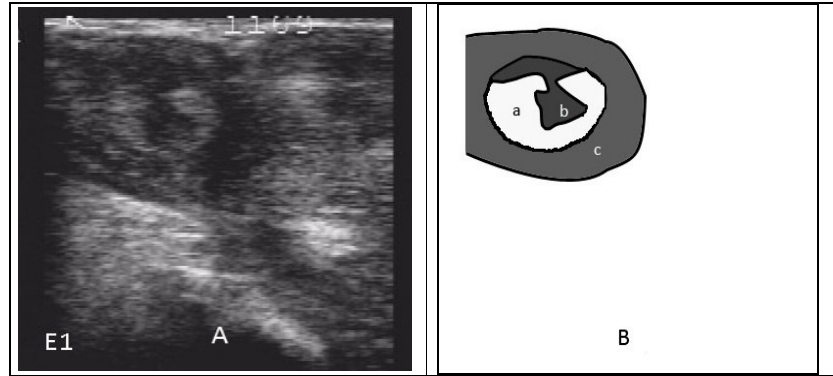
Şekil 3.8. Endometritisin farklı derecelerinde sol kornu uteri kalınlığının değerlendirilmesi (p: parmak kalınlığı).

3.5. Endometritis Derecelerine Göre Ultrasonografik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi

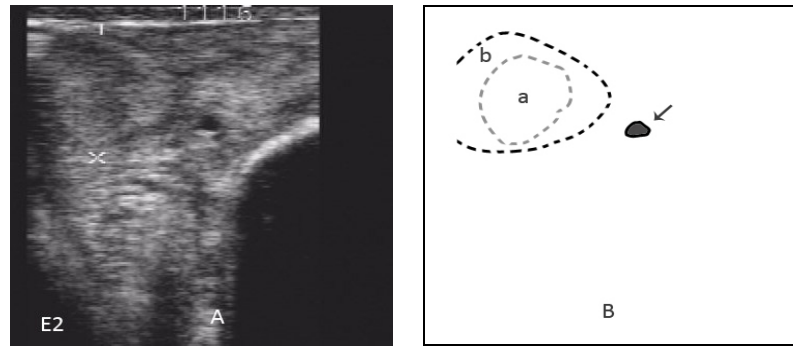
Farklı derecedeki endometritis olgularına ait ultrasonografik görüntülerin genel değerlendirilmesinde uterustaki ekojenite ve sıvı birikimi bulgularının endometritis derecesi ile bağlantılı olarak değişiklik gösterdiği belirlenmiştir. Birinci derecedeki endometritislerde; uterus duvarının ekojenik dağılımının düzensiz olduğu, endometriyal katmanlarda yangısal alanların hiperekojenik görüntü sergilediği ve hiper/hipoekojenik alanların uterus duvarında farklı alanlarda lokalizasyonu nedeniyle homojen olmayan bir görüntü elde edildiği gözlenmiştir (Şekil 3.9). Bu bulguların yanında olguların yaklaşık yarısında (%52,6) yangılı bölgelerde endometriyum-myometriyum sınırının net olarak seçilemediği belirlenmiştir (Çizelge 3.4).

İkinci derecedeki endometritis olgularında da benzer şekilde ekojenite düzensizliklerinin daha fazla alanda belirlendiği, aynı zamanda endometriyum-myometriyum sınırının tam anlamıyla seçilemediği (Şekil 3.10), olguların oranının da daha fazla olduğu (%76,5) ortaya konulmuştur (Çizelge 3.4).

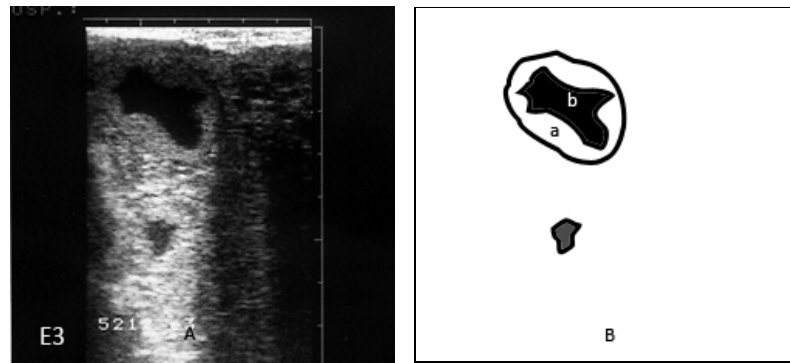
Üçüncü derecedeki endometritis olgularında sıvı birikiminin gözlendiği bölümlerin daha geniş alanda ve belirgin olarak görüntülenebildiği (Şekil 3.11), olguların çoğunda uterus duvarının bu alanlarda lumene doğru dalgalı bir görünüm oluşturacak şekilde çıkıntılar yaptığı ve uterus duvarının (endometriyum/myometriyum) belirgin oranda incelmış olduğu saptanmış (Şekil 3.11), endometriyum/myometriyum sınırının seçilememe oranının %83,3 ile bu grupta en yüksek olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.4).



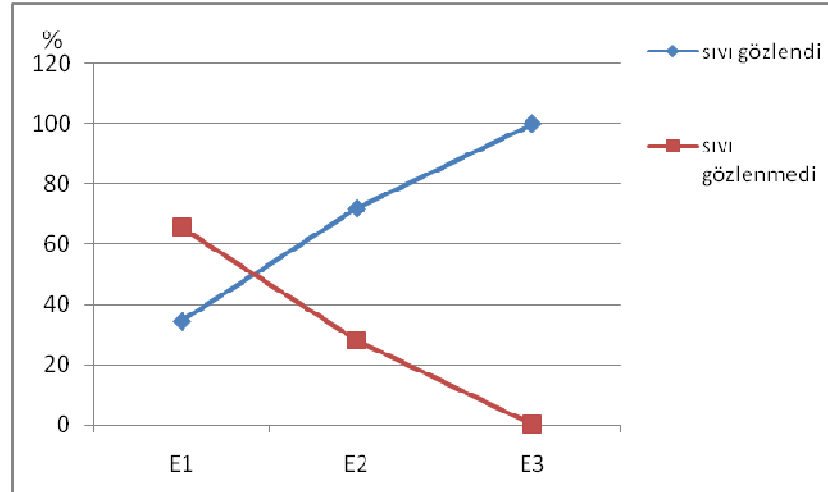
Şekil 3.9. Birinci derecedeki endometritiste (E1) homojen olmayan uterus duvarı (c) ve endometrial katmanda (a+b) yangısal alanların hiperekoik görünümü (a).



Şekil 3.10. İkinci derecedeki endometritiste (E2) homojenitesi olmayan ve endometriyal katmanla (a) sınırları seçilemeyen uterus duvarı (b) ve uterus lumeninde yangıya bağlı sıvı birikimi (ok).



Şekil 3.11. Üçüncü derecedeki endometritiste (E3) incelmış uterus duvarı (a) ve uterus lumeninde yangıya bağlı sıvı birikimi ile birlikte endometriumda dalgalı görünüm (b).



Şekil 3.12. Endometritisin farklı derecelerinde ultrasonografik muayene sırasında sıvı birikimi belirlenme oranları.

Ultrasonografik görüntülerde sıvı belirlenme oranı bakımından yapılan değerlendirmede en yüksek düzeyde sıvı birikimi %100 oranıyla E3 olgularında belirlenirken, E1 derecesindekilerde sıvı birikimi %34,5 ile en düşük düzeyde ($p<0,001$) belirlenmiştir. Sıvı görülme oranı ise E3 olgularında %0,0 iken E1 olgularında %65,5 ($p<0,001$) olarak tespit edilmiştir (Çizelge 3.4; Şekil 3.12).

Çizelge 3.4. Endometritisin farklı derecelerinde ultrasonografik muayene bulguları.

Parametreler		Endometritis Derecesi			İÖ
		E 1 % (x/n)	E 2 % (x/n)	E 3 % (x/n)	
Endometriyum sınırı	Seçilebiliyor	47,4 ^a (9/19)	23,5 ^a (4/17)	16,7 ^a (2/12)	$p>0,05$
	Seçilemiyor	52,6 ^a (10/19)	76,5 ^a (13/17)	83,3 ^a (10/12)	$p>0,05$
Uterus duvarının ekojenitesi	Homojen	21,1 ^a (4/19)	17,6 ^a (3/17)	16,7 ^a (2/12)	$p>0,05$
	Heterojen	78,9 ^a (15/19)	82,4 ^a (14/17)	83,3 ^a (10/12)	$p>0,05$
Uterus lumeninde sıvı birikimi	Var	34,5 ^a (10/29)	71,9 ^b (23/32)	100 ^c (14/14)	a:b $p<0,01$ b:c $p<0,05$ a:c $p<0,001$
	Yok	65,5 ^a (19/29)	28,1 ^b (9/32)	0,0 ^c (0/14)	a:b $p<0,01$ b:c $p<0,05$ a:c $p<0,001$

Farklı harflerle (a,b,c) gösterilen değerler arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde ($p<0,05$; $p<0,01$ ve $p<0,001$) farklılık belirlenmiştir (a:a $p>0,05$).İÖ: İstatistiksel önem.

Ultrasonografik görüntüde bir yada birden fazla alanda + düzeyinde sıvı birikimi belirlenme oranı E1 için %27,6; E2 için %50,0 ve E3 için %28,6 olarak bulunurken ($p>0,05$), ++ düzeyinde sıvı birikimi belirlenme oranı ise sırasıyla %6,9; %21,9 ve %28,6 olarak saptanmıştır ($p>0,05$). Muayeneler sırasında +++ düzeyinde sıvı birikimi %42,8 oranıyla sadece E3 düzeyindeki endometritislerde belirlenmiştir ($p<0,001$) (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.5. Farklı derecedeki endometritislerde belirlenen sıvı birikimi oranları.

Endometritis Derecesi	Sıvı birikimi (%)			
	-	+	++	+++
E 1 (n=29)	65,5 ^a (19/29)	27,6 ^a (8/29)	6,9 ^a (2/29)	0,0 ^a (0/29)
E 2 (n=32)	28,1 ^b (9/32)	50,0 ^a (16/32)	21,9 ^a (7/32)	0,0 ^a (0/32)
E 3 (n=14)	0,0 ^c (0/14)	28,6 ^a (4/14)	28,6 ^a (4/14)	42,8 ^b (6/14)
İÖ	$p<0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p<0,001$

Farklı harflerle (a,b) gösterilen değerler arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde (a:b $p<0,001$) farklılık belirlenmiştir (a:a $p>0,05$). İÖ: İstatistiksel önem.

Uterustaki içeriğin ultrasonografik görüntü karakteri değerlendirildiğinde; E1 ve E2 olgularında anekojenik ve hipoekojenik karakterli sıvı birikimi belirlenirken, E3 olgularında hipoekojenik karakterde sıvı birikiminin daha fazla olduğu (%57,2) ortaya konulmuştur. Anekojenik karakterli sıvı birikimi, E3 olgularında %21,4 ile en düşük oranda ($p<0,05$) belirlenmiştir (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. Farklı derecedeki endometritislerde belirlenen içerik karakterleri.

Endometritis Derecesi	İçerik karakteri (%)		
	Anekojenik	Hipoekojenik	Hiperekojenik
E 1 (n=10)	60,0 ^{a,b} (6/10)	40,0 ^a (4/10)	0,0 ^a (0/10)
E 2 (n=23)	60,9 ^a (14/23)	30,4 ^a (7/23)	8,7 ^a (2/23)
E 3 (n=14)	21,4 ^b (3/14)	57,2 ^a (8/14)	21,4 ^a (3/14)
İÖ	p<0,05	p>0,05	p>0,05

Farklı harflerle (a,b) gösterilen değerler arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde (a:b p<0,05) farklılık belirlenmiştir (a:a p>0,05). İÖ: İstatistiksel önem.

3.5.1. Endometritis Derecelerine Göre Birinci ve İkinci Tedaviler Öncesindeki Ultrasonografik Bulguların Değerlendirilmesi

Çizelge 3.7. incelendiğinde; tüm endometritis derecelerinde (E1, E2, E3) birinci tedavi öncesinde ölçülen kornu çaplarının (TÖKÇ) ikinci tedavi öncesi ölçümlerde rakamsal bir küçülme gösterdiği ancak olguların büyük çoğunluğunda bu küçülmenin istatistiksel yönden önemsiz (p>0,05) olduğu belirlenmiştir.

Ayrıca E1, E2 ve E3 dereceleri TÖKÇ ölçümleri bakımından kendi aralarında karşılaştırıldıklarında birinci tedavi öncesi hem Grup 1 hem de Grup 2’de kornular arasındaki ölçüm farklılıklarının E2 ve E3 derecelerindeki endometritislerden elde edilen değerler arasındaki farklılıktan kaynaklandığı (p<0,05 ve p<0,01) ortaya konulmuştur. Benzer şekilde Grup 3’te de E2 ve E3 derecesindeki endometritislerde 1. tedavi öncesinde sağ ve sol kornu TÖKÇ ölçümlerinin daha yüksek olduğu (p<0,05) belirlenmiştir.

İkinci tedavi öncesinde yapılan ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde Grup 1’de E2 olgularında sol kornunun TÖKÇ 25,27 mm ile diğer endometritis derecelerine

göre (E1: 28,87 mm; E3: 27,60 mm) daha düşük değere sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Grup 2’de istatistiksel farklılık ($p<0,01$) ikinci tedavi sırasında sağ kornu uteride E3 (31,00 mm) ile E1 (24,3 mm) arasındaki farklılıktan kaynaklanmıştır.

Grup 3’te ise II. tedavi öncesi TÖKÇ bakımından sağ kornu uteride E3 derecelendirmesi (30,92 mm) ile E1 derecelendirmesi (25,87 mm) arasındaki farklılık istatistiksel yönden önemli bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 3.7. Endometritis derecelerine göre birinci ve ikinci tedavilerde ultrasonografik ölçümlerle belirlenen ortalama kornu çapları.

Tedavi Grupları		Sağ kornu (mm)			p	Sol kornu (mm)			İÖ
		E 1	E 2	E 3		E 1	E 2	E 3	
G1	1. tedavi	29,23±6,99 ^{a,#} (n=10)	30,01±5,91 ^{a,#} (n=10)	37,20±18,82 ^{a,#} (n=4)	p>0,05	29,82±3,70 ^{a,#} (n=9)	31,16±4,37 ^{a,#} (n=10)	37,04±5,46 ^{b,#} (n=4)	p<0,05
	2. tedavi	26,4±4,82 ^{a,#} (n=7)	25,12±3,80 ^{a,#} (n=8)	33,70±13,49 ^{a,#} (n=4)	p>0,05	28,87±4,05 ^{a,#} (n=8)	25,27±3,61 ^{b,*} (n=8)	27,60±7,80 ^{a,b,#} (n=4)	p<0,05
İÖ		p>0,05	p>0,05	p>0,05		p>0,05	p<0,05	p>0,05	
G2	1. tedavi	27,57±4,44 ^{a,#} (n=8)	31,49±7,83 ^{a,#} (n=9)	40,18±4,42 ^{b,#} (n=5)	p<0,05	25,26±2,26 ^{a,#} (n=8)	27,06±4,93 ^{a,b,#} (n=11)	32,05±7,58 ^{c,#} (n=5)	a,c:p<0,01 b,c:p<0,05
	2. tedavi	24,3±3,73 ^{a,#} (n=8)	28,98±5,91 ^{a,b,#} (n=10)	31,00±2,58 ^{b,*} (n=4)	p<0,01	24,48±5,18 ^{a,#} (n=7)	27,04±5,17 ^{a,#} (n=10)	28,35±1,78 ^{a,#} (n=4)	p>0,05
İÖ		p>0,05	p>0,05	p<0,05		p>0,05	p>0,05	p>0,05	
G3	1. tedavi	28,44±4,71 ^{a,#} (n=8)	33,14±7,09 ^{a,#} (n=8)	33,25±6,87 ^{a,#} (n=4)	p>0,05	27,29±4,14 ^{a,#} (n=8)	32,62±3,45 ^{b,#} (n=8)	33,92±6,27 ^{a,b,#} (n=4)	p<0,05
	2. tedavi	25,87±3,46 ^{a,#} (n=8)	29,52±6,50 ^{a,b,#} (n=9)	30,92±2,92 ^{b,#} (n=4)	p<0,05	25,61±3,09 ^{a,#} (n=8)	28,64±5,99 ^{a,#} (n=9)	31,62±5,17 ^{a,#} (n=4)	p>0,05
İÖ		p>0,05	p>0,05	p>0,05		p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Satırlar arasındaki istatistiksel farklılık harflerle (a,b,c), sütunlar arasındaki istatistiksel farklılık asterisklerle (#,*) gösterilmiştir. Farklı harflerle/asterisklerle gösterilen değerler istatistiksel olarak birbirinden önemli düzeyde farklıdır (p<0,01; p<0,05). İÖ: İstatistiksel önem.

3.6. Tedavi Gruplarına Göre Ultrasonografik Bulguların Değerlendirilmesi

3.6.1. Birinci ve İkinci Tedaviler Öncesindeki Ultrasonografik Bulguların Değerlendirilmesi

Tedavi gruplarının hepsinde tedavi öncesi ve sonrasında yapılan kornu ölçümleri arasında rakamsal yönden bir küçülme gözlenmiştir. Bu küçülmenin istatistiksel yönden değerlendirmesinde; Grup 1’de sol kornuda önemli düzeyde bir daralma ($p<0,01$) belirlenirken, Grup 2’de ise sağ kornuda meydana gelen daralmanın istatistiksel yönden önemli ($p<0,05$) olduğu ortaya konulmuştur. Grup 3’te ise ikinci tedavi öncesi ölçülen kornu çaplarında her iki kornuda da diğer gruplardakine benzer şekilde rakamsal bir küçülme gözlenirken bu küçülmenin istatistiksel yönden önemli olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. Tedavi gruplarında birinci ve ikinci tedaviler öncesinde belirlenen ortalama kornu çapları.

Tedavi Grupları		Sağ kornu (mm)	Sol kornu (mm)
G 1	1. tedavi	30,88±9,35 ^a	31,66±4,85 ^a
	2. tedavi	27,40±7,43 ^a	27,18±4,82 ^b
iÖ		$p>0,05$	$p<0,01$
G 2	1. tedavi	32,04±7,55 ^a	27,33±4,09 ^a
	2. tedavi	27,64±5,27 ^b	26,43±4,72 ^a
iÖ		$p<0,05$	$p>0,05$
G 3	1. tedavi	31,28±6,31 ^a	30,75±5,05 ^a
	2. tedavi	28,40±5,17 ^a	28,06±5,18 ^a
iÖ		$p>0,05$	$p>0,05$

Farklı harflerle (a,b) gösterilen değerler istatistiksel olarak birbirinden önemli düzeyde farklıdır ($p<0,01$; $p<0,05$). iÖ: İstatistiksel önem.

3.7. Tedavi Gruplarında Serum AST ve CK Bulgularının Değerlendirilmesi

Tüm tedavi gruplarında 1. ve 2. tedavi öncesinde alınan örnekler arasında serum AST ve CK düzeyleri bakımından istatistiksel yönden önemli bir farklılık olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.9. Tedavi gruplarında birinci ve ikinci tedavi sırasında belirlenen ortalama serum CK ve AST düzeylerinin karşılaştırılması.

Örnekleme zamanı	Ortalama serum AST düzeyi (IU/l)			Ortalama serum CK düzeyi (IU/l)		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3
1. tedavi öncesi	88,55±15,27 ^a (n=18)	86,52±14,22 ^a (n=21)	83,81±17,66 ^a (n=16)	225,00±128,28 ^a (n=21)	248,14±153,25 ^a (n=21)	257,55±137,55 ^a (n=18)
2. tedavi öncesi	87,06±14,33 ^a (n=15)	88,65±14,19 ^a (n=20)	84,11±19,04 ^a (n=18)	271,52±163,22 ^a (n=21)	282,84±157,70 ^a (n=19)	210,15±63,77 ^a (n=20)
İÖ	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

a:a p>0,05; İÖ: İstatistiksel önem.

3.8. Korpus Luteum Oranları ve Ortalama Serum P4 Değerleri

3.8.1. Farklı Endometritis Derecelerinde Elde Edilen Korpus Luteum Oranları ve Ortalama Serum P4 Değerleri

Birinci ve ikinci tedavi öncesinde en yüksek korpus luteum belirlenme oranları %78,6 ve %61,5 ile E3 olgularında saptanmış olmakla birlikte, birinci ve ikinci tedavi öncesinde korpus luteum oranları bakımından endometritis derecelerine bağlı herhangi bir istatistiksel farklılık olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir (Çizelge 3.10).

Tedaviler sırasında korpus luteum belirlenen olgularda serum progesteron düzeyleri bakımından 1. tedaviler arasında istatistiksel yönden önemli bir farklılık ortaya konulmamışken ($p>0,05$), ikinci tedavilerde E2 olgularındaki progesteron düzeyi 3,16 ng/ml (1 ng/ml = 3,18nmol/L) diğer derecelerden daha düşük olarak belirlenmiştir ($p<0,05$).

Çizelge 3.10. Farklı endometritis derecelerinde birinci ve ikinci tedavi öncesi CL belirlenen ve belirlenmeyen olgularda ortalama serum P4 düzeyleri.

Endometritis Derecesi	1. tedavi öncesi				2. tedavi öncesi				İÖ
	CL (+)		CL (-)		CL (+)		CL (-)		
	% (x/n)	P4 x±SD (min-max)	% (x/n)	P4 x±SD (min-max)	% (x/n)	P4 x±SD (min-max)	% (x/n)	P4 x±SD (min-max)	
E1	66,7 ^{a,*} (16/24)	5,42±3,29 ^{a,*} (1,24-11,38)	33,3* (8/24)	0,40±0,22 (0,12-0,89)	40,9 ^{a,*} (9/22)	4,84±2,55 ^{a,*} (3,21-11,45)	59,1* (13/22)	0,28±0,17 (0,10-0,62)	p>0,05
E2	71,0 ^{a,*} (22/31)	4,97±3,09 ^{a,*} (1,08-11,90)	29,0* (9/31)	0,33±0,28 (0,1-0,96)	48,0 ^{a,*} (12/25)	3,16±2,56 ^{b,#} (1,48-10,0)	52,0* (13/25)	0,33±0,22 (0,06-0,89)	p<0,05
E3	78,6 ^{a,*} (11/14)	5,73±3,91 ^{a,*} (1,06-14,12)	21,4* (3/14)	0,38±0,21 (0,11-0,62)	61,5 ^{a,*} (8/13)	5,75±2,90 ^{a,*} (1,67-9,28)	38,5* (5/13)	0,32±0,24 (0,05-0,66)	p>0,05
İÖ	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-	p>0,05	p<0,05	p>0,05	-	

Satırlar arasındaki istatistiksel farklılık harflerle (a,b), sütunlar arasındaki istatistiksel farklılık asterisklerle (*, #) gösterilmiştir. Farklı harflerle/asterisklerle gösterilen değerler istatistiksel olarak birbirinden önemli düzeyde farklıdır (a:b p<0,05 ve *: # p<0,05). İÖ: İstatistiksel önem.a:a ve *: * p>0,05

3.8.2. Tedavi Gruplarına Göre Elde Edilen Korpus Luteum Oranları ve Ortalama Serum P₄ Değerleri

Birinci ve ikinci tedavi öncesinde elde edilen korpus luteum oranları bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel farklılık olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir (Çizelge 3.11).

Tedavi grupları serum progesteron düzeyleri bakımından değerlendirildiğinde; CL (+) bulunan olgularda 1. ve 2. tedaviler arasında G1 ve G3'te istatistiksel yönden önemli bir farklılık olmadığı ($p>0,05$), G2 de ikinci tedavideki ortalama progesteron düzeyinin ($2,27\pm2,86$) ise daha düşük olduğu ($p<0,05$) belirlenmiştir (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.11. Tedavi gruplarında elde edilen korpus luteum oranları ve ortalama serum P₄ değerleri.

Tedavi grupları		CL + (%)	P ₄ (ng/ml)	CL - (%)	P ₄ (ng/ml)
G1	1. tedavi	66,6 ^a (16/24)	2,83±3,29 ^a	33,4 (8/24)	0,33±0,28 ^a
	2. tedavi	52,0 ^a (13/25)	2,71±3,43 ^a	48,0 (12/25)	0,23±0,05 ^a
İÖ		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
G2	1. tedavi	65,2 ^a (15/23)	4,47±3,52 ^a	34,8 (8/23)	0,38±0,25 ^a
	2. tedavi	48,0 ^a (12/25)	2,27±2,86 ^b	52,0 (13/25)	0,29±0,06 ^a
İÖ		$p>0,05$	$p<0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
G3	1. tedavi	54,5 ^a (12/22)	3,78±3,68 ^a	45,6 (10/22)	0,33±0,28 ^a
	2. tedavi	75,0 ^a (18/24)	3,06±3,31 ^a	25,0 (6/24)	0,26±0,07 ^a
İÖ		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel olarak birbirinden farklıdır (a:b; $p<0,05$). İÖ: İstatistiksel önem.

3.9. Fertilité Parametrelerinin Değerlendirilmesi

3.9.1. Tedavi Gruplarında Fertilité Parametrelerinin Karşılaştırılması

Uygulanan tedaviler sonucunda elde edilen fertilité parametreleri Çizelge 3.12’de verilmiştir. Endometritislerin tedavisi amacıyla yapılan ilaç uygulamalarının fertilité parametreleri üzerindeki etkisi incelendiğinde; ilk tedaviden sonra östrus beldeklerinin G3’te en yüksek oranda (%64,0) gözleendiği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Yapılan tedaviler sonrasında G1’de 1 inek, G3’te ise 2 inek hiç tohumlanmamış ve toplam gebelik oranı (TGO), ilk tohumlamada gebelik oranı (İTGO) ve tedavi sonrası-ilk tohumlama aralığı (TS-İTA) hesaplanırken bu hayvanlar hesaplamalara dahil edilmemiştir.

İTGO oransal olarak G1 ve G2’de %50,0 ve %44,0 ile G3’den (%30,4) daha yüksek bulunmuştur ($p>0,05$). Toplam gebelik oranı (TGO) G2’de %72,0 ile G1 (70,8) ve G3’ten (69,6) daha yüksek olarak hesaplanmış ancak TGO ve TS-İTA bakımından gruplar arasında istatistiksel yönden önemli bir farklılık olmadığı ($p>0,05$) ortaya konulmuştur. İlk tedavinin ardından östrus gösteren hayvanlarda ilk tedavi-östrus aralığı (İT-ÖA) ortalama 5,86 gün ile G2’de en uzun olarak belirlenmiş ve diğer gruplarla arasındaki farklılığın istatistiksel yönden önemli olduğu ($p<0,01$) belirlenmiştir.

Gebelik indeksi (Gİ) değerleri G1’de (1,7) en düşük, buna karşılık G3’te (1,9) en yüksek olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 3.12. Tedavi gruplarına göre elde edilen fertilite parametreleri.

Fertilite Parametreleri	Tedavi Grupları			İÖ
	G 1 (n=25)	G 2 (n=25)	G 3 (n=25)	
İTSÖ % (x/n)	48,0 ^a (12/25)	44,0 ^a (11/25)	64,0 ^a (16/25)	p>0,05
TGO % (x/n)	70,8 ^a (17/24)	72,0 ^a (18/25)	69,6 ^a (16/23)	p>0,05
İTGO % (x/n)	50,0 ^a (12/24)	44,0 ^a (11/25)	30,4 ^a (7/23)	p>0,05
İT-ÖA (gün)	3,91±2,19 ^{a,b} (n=12)	5,86±2,59 ^a (n=11)	3,69±1,89 ^b (n=16)	p<0,01
TS-İTA (gün)	32,72±24,30 ^a (n=24)	30,16±18,25 ^a (n=25)	22,03±16,91 ^a (n=23)	p>0,05
TS-GKA (gün)	34,53±23,51 ^a (n=17)	39,55±27,31 ^a (n=18)	36,37±16,57 ^a (n=16)	p>0,05
Gİ (sayı)	1,7	1,8	1,9	-

İTSÖ: İlk tedavi sonrası östrus gözlenme oranı, TGO: Toplam gebelik oranı, İTGO: İlk tohumlamadaki gebelik oranı, İT-ÖA: İlk tedavi-östrus aralığı, TS-İTA: Tedavi sonrası ilk tohumlama aralığı, TS-GKA: Tedavi sonrası-gebe kalma aralığı, Gİ: Gebelik indeksi (a;b; p<0,01; a: p>0,05). İÖ: İstatistiksel önem.

3.9.2. Farklı Endometritis Derecelerine Göre Fertilite Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tedavi grupları fertilite parametreleri bakımından kendi içlerinde endometritis derecelerine göre karşılaştırıldığında (Çizelge 3.13) tüm gruplarda artan endometritis şiddetiyle ters orantılı olarak TGO ve İTGO bakımından bir düşme olduğu belirlenmiştir. Buna göre birinci derecedeki endometritislerde (E1) G1’de TGO %81,8 olarak belirlenirken bu oranın E3 olgularında %25’e kadar düştüğü belirlenmiştir. Grup 3 aynı parametre bakımından incelendiğinde E1 ve E3 olgularındada %75,0’dan %50’ye bir düşme olduğu ortaya konulmuştur.

TS-İTA bakımından üç tedavi grubu arasında istatistiksel yönden herhangi bir farklılık olmadığı ($p>0,05$) ortaya konulmuştur.

Gruplar TS-GKA yönünden incelendiğinde G2'nin E1 olgularında ortalama 16,4 günle diğer tedavi gruplarından (G1: 32,44 gün; G3: 31,83gün) daha kısa olduğu belirlenmiştir. Ancak gruplar arasındaki farklılık istatistiksel yönden önemli bulunmamıştır ($p>0,05$). Gebelik indeksi ise G1'de 1,4 ile G2 ve G3'e (1,5 ve 1,7) göre daha düşük bulunmuştur.

İkinci derecedeki endometritislerde ise (E2); TGO %81,8 oranı ile G2'de diğer gruplara göre (G1: %77,8; G3: %72,7) daha yüksek bulunmuştur ($p>0,05$). TS-GKA Grup 1'de 34,14 gün ile G2 ve 3'e göre daha düşük bulunmasına karşın gruplar arasında istatistiksel yönden önemli bir farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Gİ değerlerinin Grup 1'de 1,4 ile Grup 2 (1,7) ve Grup 3'den (1,8) daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Üçüncü derecedeki endometritislerde denek sayısı düşük olduğundan sadece ortalama değerler birbiriyle karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası ilk tohumlama aralığı (TS-İTA) G3'te 20,33 gün değeriyle her iki gruptan daha düşük G1'de ise 63,50 gün ile en yüksek bulunmuştur. Gİ'nin ise G2'de 1,7 oranı ile en düşük olduğu belirlenmiştir. Buna göre üçüncü derecedeki endometritislerde (E3); TGO G2'de %60,0 oranı ile en yüksek, buna karşılık G1 ve 3'te sırası ile %25,0 ve %50,0 oranlarıyla daha düşük bulunmuştur.

Birinci derecedeki endometritislerde en yüksek Gİ 1,7 ile Grup 3'te hesaplanmıştır. İkinci derecedeki endometritislerde Gİ değerleri Grup 1 ile karşılaştırıldığında (1,4) Grup 2 ve 3'te daha yüksek (1,7 ve 1,8) bulunmuş, üçüncü derecedeki endometritislerde ise en yüksek Gİ değerleri 2,1 ve 2,2 ile Grup 1 ve Grup 3'te hesaplanmıştır (Çizelge 3.13).

Çizelge 3.13. Endometritislerin derecelerine göre tedavi gruplarında elde edilen fertilitte parametreleri.

Tedavi Grubu	E. Derecesi	Fertilite Parametreleri				
		TGO % (n/x)	İTGO % (n/x)	TS-İTA (gün)	TS-GKA (gün)	Gİ (sayı)
G1	E1	81,8 ^a (9/11)	63,6 ^a (7/11)	24,91±12,53 ^a (n=11)	32,44±16,10 ^a (n=9)	1,4
	E2	77,8 ^a (7/9)	55,5 ^a (5/9)	30,44±28,82 ^a (n=9)	34,14±32,32 ^a (n=7)	1,4
	E3	25,0 ^a (1/4)	0,0 ^a (0/4)	63,50±25,64 ^a (n=4)	53,00 ^a (n=1)	2,1
İÖ		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	
G2	E1	66,7 ^a (6/9)	44,4 ^a (4/9)	20,00±10,93 ^a (n=9)	16,40±12,46 ^a (n=6)	1,5
	E2	81,8 ^a (9/11)	45,4 ^a (5/11)	30,73±17,22 ^a (n=11)	48,60±27,30 ^a (n=9)	1,7
	E3	60,0 ^a (3/5)	40,0 ^a (2/5)	47,20±20,58 ^a (n=5)	48,00±28,62 ^a (n=3)	1,7
İÖ		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	
G3	E1	75,0 ^a (6/8)	37,5 ^a (3/8)	21,00±19,29 ^a (n=8)	31,83±19,30 ^a (n=6)	1,7
	E2	72,7 ^a (8/11)	36,4 ^a (4/11)	31,50±22,15 ^a (n=11)	39,50±17,00 ^a (n=8)	1,8
	E3	50,0 ^a (2/4)	0,0 ^a (0/4)	20,33±13,05 ^a (n=4)	37,50±4,95 ^a (n=2)	2,2
İÖ		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	

TGO: Toplam gebelik oranı, İTGO: İlk tohumlamadaki gebelik oranı, TS-İTA: Tedavi sonrası ilk tohumlama aralığı, TS-GKA: Tedavi sonrası-gebe kalma aralığı, Gİ: Gebelik indeksi.(a: p>0,05). E.: Endometritis, İÖ: İstatistiksel önem.

4. TARTIŞMA

Endometritis, sütçü işletmelerde doğum-yeniden gebe kalma aralığı ve gebelik başına tohumlama sayısı gibi önemli reproduktif parametreler üzerine olumsuz etkisinin yanı sıra yüksek tedavi giderleri nedeniyle çok önemli bir ekonomik kayıp nedenidir. Bu nedenle tedavi seçenekleri tartışılırken üzerinde durulması gereken konu doğru zamanda en az tedavi gideri ile en yüksek tedavi başarısını elde edilmesi olmalıdır. Sütte neden olduğu kalıntı ve dolayısı ile süt kaybının yanı sıra antibiyotik direncine bağlı olarak tedavi etkinliğindeki ciddi düşüş, kronik endometritis tedavisinde klasik tedavi yöntemi olarak kabul görmüş olan antibiyotik kullanımından son yıllarda vazgeçilmesine neden olmaktadır. Buna alternatif olarak geliştirilen parenteral ve intrauterin tedavi yöntemleri tartışılmakta, en az maliyetle yüksek tedavi başarısı sağlamayı amaçlayan araştırmalar yayımlanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı kronik endometritis olgularında geleneksel tedavi biçimi olan PGF₂ α ve intrauterin yolla antiseptik özellikli Lotagen[®] kullanımının yanında, fitoterapötik bir ilaç olan EucaComp[®]'un farklı endometritis derecelerindeki tedavi etkinliğinin araştırılmasıdır. Sunulan çalışmada aynı zamanda endometritisin tanısı ve derecelendirmesinde kullanılan yöntemlerin uygulanabilirliğinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Kronik endometritisin sınıflandırmasında akıntı ve rektal muayene bulgularının yanında (Tenhagen ve Heuwieser, 1999; Grunert, 1999; Knutti ve ark., 2000) ultrasonografik bulgular da göz önünde bulundurulduğunda (Aslan ve ark., 2002; Kähn, 2004; Kasimanickam ve ark., 2004; Sheldon ve ark., 2006a) daha güvenilir sonuçlar elde edilebilmektedir.

Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda, tedavi başarısını etkilemesi nedeniyle kronik endometritisin şiddetine göre derecelendirilmesi ve uygulanacak tedavinin bu yönde değerlendirilmesi kabul gören bir yaklaşımdır. Bu derecelendirme bazı araştırmacılar tarafından *hafif*, *orta* ve *şiddetli* endometritis

şeklinde yapılırken (Murray ve ark., 1990; Knutti ve ark., 2000; Mateus ve ark., 2002), özellikle güncel araştırmalarda kabul gören sınıflandırma enfeksiyonun 1., 2., ve 3. derece endometritis (E1, E2 ve E3) olarak derecelendirilmesidir (Aslan ve ark., 1995; Tenhagen ve Heuwieser, 1999; Drillich ve ark., 2005; Hüntelmann, 2005).

Yapılan çalışmalar her iki derecelendirme yönteminde de şiddetli (E3) endometritis rastlantısının diğer endometritis derecelerine göre daha düşük olduğunu göstermektedir (Sheldon ve Noakes, 1998; Tenhagen ve Heuwieser, 1999; Drillich ve ark., 2005). Söz konusu araştırmaların bir sürü idaresi programı dahilinde gerçekleştirildikleri ve endometritis derecelerindeki artışa paralel olarak endometritis olgularının görülme oranlarında azalma olduğu bildirilmiştir. Buna göre farklı araştırmalarda E1 oranları %20,0-67,6 arasında değişirken E2’de bu oranın %28,5-62,0 ve E3’te ise %3,9-18,0 olduğu belirlenmiştir (Tischer, 1998; Drillich ve ark., 2005; Hüntelmann, 2005).

Sunulan çalışmada farklı derecelerdeki endometritis oranları çalışmanın yapıldığı dönemde işletmedeki endometritis dağılımını yansıtmaktadır ve yukarıda sözü edilen araştırmacıların sonuçlarıyla benzer şekilde E3 olgularında daha az oranda (%18,6) rastlandığı belirlenirken E1 ve E2 derecesindeki endometritis oranları (%38,7 ve %42,7) birbirine yakın bulunmuştur.

Endometritisin oluşumuna neden olan çeşitli risk faktörleri söz konusudur. Retensiyon sekondinarum (Paisley ve ark., 1986; Correa ve ark., 1993), güç doğum (Kaneene ve Miller, 1995), abort, ölü doğum ve çoklu doğumlar (Noakes ve ark., 1991) endometritis insidensini artıran önemli nedenlerdir.

Berchtold (1982), endometritisin patogenezi bakımından endometriyumun ante-partum dönemde negatif etkilenmesi, pp dönemde bakteriyel enfeksiyonların etkisi ve çiftleşme/tohumlama sırasında şekillenen enfeksiyonlar olmak üzere üç farklı olgudan söz etmektedir. Genital sistemdeki enfeksiyonlar endometritislerin oluşumu için bir zorunluluk teşkil etmezler. Primer enfeksiyöz gelişmeyen endometritislerde ubiquiter gelişen mikroorganizmaların sekonder artışı görülür.

Yapılan çalışmada endometritis nedenleri arasında güç doğum %61,3'lük oranla ilk sırayı almaktadır. Normal doğum sonucunda da %36,0 oranında endometritis olgusunun belirlenmesi bu durumun beslenme kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir.

Protein düzeyindeki artış sığırcılık işletmelerinde sık görülen endometritis nedenlerinden biridir (Lotthammer, 1984; Butler, 2005). Proteinlerin yıkımlanması süresince açığa çıkan yüksek düzeyde amonyak sonucu metabolizma alkalozisten etkilenir ve aynı zamanda uterus PH'sı değişir. Bu durum embriyo ile uterus olayları arasında asinkroni yaratarak veya embriyo gelişimini doğrudan etkileyerek (toksik etki oluşturarak) gebelik oranını azaltır. Bunun yanı sıra Fosfor miktarındaki artış beraberinde mangan rezorbsiyonunun blokajını oluşturur. Bu durumda uterusun östrojenlere yanıt verme yeteneğinde azalma meydana gelir ve uterus atonisi şekillenir. Loşiyal akıntının tam anlamıyla eliminasyonu gerçekleşmez ve buna bağlı olarak mikroorganizma artışı için uygun ortam oluşur (Parkinson, 2001; Butler, 2005).

Puerperal hastalıkların en önemli nedenlerinden birisi de retensiyo sekundinarumdur ve retensiyo sekundinarum oluşan hayvanların büyük çoğunluğunda endometritisin değişik dereceleri şekillenmektedir (Paisley ve ark., 1986; Mollo ve ark., 1997; Han ve Kim, 2005). Bu çalışmada retensiyo sekundinarum sonrasında endometritis şekillenme oranı %13,3 olarak belirlenmiştir.

Kuru dönem süresince vücut ağırlığı normalden fazla artan ve laktasyona yüksek kondüsyonla giren hayvanlarda puerperal uterus atonisine ve dolayısı ile endometritise daha fazla rastlandığı bildirilmektedir (Markusfeld, 1984). İneğin doğum sayısı ve vücut kondüsyon skorunun (VKS) endometritisin oluşumunda bir risk faktörü olduğunu savunan araştırmalara karşılık (Markusfeld ve ark., 1997; Heuer ve ark., 1999; Bell ve Roberts, 2007) bazı araştırmacılar bu faktörlerle endometritis arasında herhangi bir bağlantı olmadığını öne sürmektedirler (Kaneene ve Miller, 1995; Kim ve Kang, 2003). Sheldon ve Noakes (1998), ilk tedavi sırasında belirlenen VKS değerinin endometritis derecesi ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmada endometritisli hayvanlardan elde edilen ortalama VKS değerlerinin (3,06-3,48) [Keown'un \(1991\)](#) 5'lik sisteminde önerilen pik laktasyon (2,0) ve laktasyon ortası (2,5) değerlerinin üzerinde olması yüksek VKS değerinin endometritis oluşumunda bir risk faktörü olarak etkili olduğunu düşündürmektedir. Elde edilen ortalama VKS değerleri ile endometritis dereceleri arasında mevcut sayısal farklılık [Sheldon ve Noakes \(1998\)](#)'ın bulguları ile paralel olarak istatistiksel yönden önemli bulunmamıştır ($p>0,05$).

Endometritislerin tanısında rektal palpasyon, vaginoskopi, bakteriyolojik muayene ([Bonnert ve ark., 1993](#); [LeBlanc ve ark., 2002b](#)), uterus biyopsisi ([Messier ve ark., 1984](#); [Gilbert ve ark., 1998](#)), uterusun yıkanması ([Heuwieser ve ark., 2000](#); [Hammon ve ark., 2001](#)), ultrasonografi ([Kasimanickam ve ark., 2004](#); [Aslan ve ark., 2002](#)), sitoloji ([Kasimanickam ve ark., 2005](#)) yöntemleri birlikte ya da birbirinden bağımsız olarak kullanılmaktadır.

Uterusun form, büyüklük ve içerik bulgularının kontrolü yapan kişi, ineğin yaşı, doğum sayısı gibi faktörlere göre farklılık göstermesi nedeniyle, endometritis tanısında tek başına rektal palpasyonun yetersiz olduğu bildirilmekle birlikte ([Paisley ve ark., 1986](#); [Gilbert, 1992](#); [Lewis, 1997](#); [LeBlanc ve ark., 2002b](#)) pratikte muayene yöntemi olarak en çok rektal palpasyon uygulanmaktadır ([Gilbert ve ark., 2005](#)).

Bu doktora çalışmasında da daha önce değişik araştırmacıların endometritis tanımlaması ve sınıflandırmalarına uygun veriler elde edilmiş ([Lotthammer, 1984](#); [Aslan ve ark., 1995](#); [Tenhagen ve Heuwieser, 1999](#); [Knutti ve ark., 2000](#); [Drillich ve ark., 2005](#)) ve özellikle pratikte vaginal spekulum ve rektal muayene bulgularının endometritisin tanısında önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Rektal palpasyon ile elde edilen muayene bulgularına göre E3 olgularının %71,4'ünde asimetri, %28,6'sında ise her iki kornu uteride kalınlaşma olduğu belirlenmiştir. Asimetri şiddeti bakımından yapılan değerlendirmede ise kornular arasında hafif (+) asimetri E1 olgularında daha fazla görülürken (%44,9), belirgin asimetri (+++) E3 olgularında daha fazla (%42,8) saptanmıştır.

Yapılan çalışmalar kronik endometritiste vaginoskopik muayene ile akıntının belirlenme oranının inspeksiyona göre çok daha duyarlı olduğunu ortaya koymuştur (Dohmen ve ark., 1995; LeBlanc ve ark., 2002b). Endometritis derecelerinin ortak olarak değerlendirildiği bir çalışmada inspeksiyon ile hayvanların sadece %43'ünde akıntının belirlenenebildiği bildirilmiştir (Dohmen ve ark., 1995). Vaginoskopik muayenede ise, özellikle akıntının purulent karakterini artıran bakterilerden (*A. pyogenes*, *F. necrophorum*, *Proteus spp.* gibi) kaynaklanan enfeksiyonlarda, uterustaki yangının doğrulukla belirlenme oranı %59-82 olarak bildirilmiştir (Miller ve ark., 1980; Dohmen ve ark., 1995; Williams ve ark., 2005). Kasimanickam ve ark. (2004) tarafından yapılan benzer bir çalışmada, uterus kaynaklı akıntının vaginoskopik muayene sırasında %9'a varan oranda belirlenemeyebileceğini bildirilmiştir, ancak klinik endometritiste vaginal akıntının belirlenmesi ve sınıflandırılmasında vaginoskopik muayenenin duyarlı ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması tanıda kullanımını gerekli hale getirmektedir (LeBlanc, 2008).

Bu çalışmada vaginoskopik muayene bulguları, akıntının miktarı (-,+,++,+++) ve karakteri (seröz-partiküllü, bulanık partiküllü, mukopurulent, purulent) birlikte değerlendirilerek endometritisler derecelendirilmiş ve olguların neredeyse tamamında farklı derecelerde endometritisi işaret eden akıntı bulgusu belirlenmiştir. Vaginoskopik muayeneler sırasında E3 olgularında şiddetli akıntı (+++) %50 ile en yüksek oranda belirlenmiş, buna karşılık (+) düzeyindeki akıntı yoğunluğu %68,9 oranı ile en fazla E1 olgularında görülmüştür. Elde edilen sonuçlar söz konusu çalışmalara paralel olarak vaginoskopinin endometritis tanısında önemli bir yöntem olduğunu destekler niteliktedir.

Ultrasonografi, pratikte jinekolojik muayenede rektal palpasyon bulgularının desteklenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Mateus ve ark. (2002), intrauterin sıvı birikiminin ultrasonografi ile değerlendirilmesinin endometritis tanısı için önemli bir kriter olduğunu ortaya koyarken, Aslan ve ark. (2002), sıvı birikiminin yanı sıra, uterus involüsyonunun sistemik izlenmesi, uterus kornusunun bir bölümünün enine kesitlerinin diğer alanlarla karşılaştırılması ve uterusun tekstur ve ekojenite yapısının incelenmesi ile endometritis tanısını koymuşlardır. Söz konusu araştırmada E1

olgularında uterus lumeninde toplanan sıvının daha çok hipoekojenik, E3 düzeyindekilerde ise anekojenik/hiperekojenik karakterde olduğu, endometritis derecesi ve sıvı birikimi arttıkça endometriyum sınırının seçilmesinin güçleştiği ortaya konulmuştur.

Bu çalışmada endometritis dereceleri kendi aralarında karşılaştırılmış (E1, E2, E3) ve endometriyum sınırının en yüksek düzeyde E1 olgularında seçilebildiği (%47,4) belirlenmiştir. Bu oran E3 derecesindeki olgularda %16,7 olmuştur.

Uterus duvarının ekojenitesi ekostruktur analizleri ile (Schmauder, 2003) yapılan ortalama gri tonlarının veya gradient ölçümleri ile belirlenebileceği gibi, ultrasonografik resimlerin anekojen, hipoekojen, hiperekojen, heterojen, homojen gibi görüntü sınıflandırması ile de ortaya konulabileceği (Aslan ve ark., 2002; Lenz ve ark., 2007) bildirilmiştir. Bu çalışmada ultrasonografik muayene sırasında uterus duvarının ekojenitesi sadece “*homojen*” ve “*heterojen*” alanların dağılımı ile değerlendirilmiş ve bu sınıflandırma sonucunda endometritis dereceleri arasında uterus duvarının ekojenitesi bakımından önemli bir farklılık ortaya konulamamıştır. Bununla birlikte özellikle E1 ve E2 endometritis derecelerinde normal bir uterus dokusunun ekojenitesinden farklı olarak homojen olmayan ve endometritisin şiddetiyle paralel olarak artış gösteren bir hiperekoik/hipoekoik dalgalı görünüm belirlenmiş, E3 derecesindeki olgularda ise bu görünüme ek olarak belirgin düzeyde sıvı birikimi ve bazı olgularda uterus duvarında incelleme tespit edilmiştir.

Endometritislerde ultrasonografik muayene sırasında uterusu belirlenen sıvı birikimi, östrus yada erken gebelik sırasında belirlenenden daha yoğun olan ekojenitesinden dolayı farklı bir şekilde görüntülenmektedir (Fissore ve ark., 1986).

Sunulan doktora çalışmasında E1 düzeyindeki endometritislerde uterus lumeninde sıvı birikimi belirlenme oranı %34,5 olarak saptanırken, E3 düzeyindeki endometritislerin tamamında (%100) uterus lumeninde farklı miktarlarda sıvı birikimi belirlenmiştir. Uterus lumeninde sıvı birikimi oranının endometritis derecesindeki artışla paralel olarak belirgin düzeyde arttığını gösteren bu veriler,

değişik skorlama sistemleriyle sıvı birikimi arttıkça endometritis derecesinde arttığını gösteren çalışmalarla (Aslan ve ark., 2002; Mateus ve ark., 2002) uyum göstermektedir.

Elde edilen bu veriler, ultrasonografik muayene sırasında uterus duvarının ekojenik yapısı, lumenindeki sıvı birikimi ve endometriyum-myometriyum sınırının *seçilebilme/seçilememe* parametrelerinin endometritisin şiddetinin ortaya konulmasında diğer yöntemlerle birlikte değerli bir yardımcı bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Çeşitli çalışmalarda akut puerperal metritis (Melendez ve ark., 2004) ve puerperal dönemde uterus involüsyonu ve patolojik değişimlerin ortaya konulmasında ultrasonografik ölçümlerden yararlanılmış, serviks ve kornu uteri kalınlıklarının ultrasonografik ölçümlerle belirlenebileceği, endometriyum kalınlığının, duvar ödeminin tanınabileceği ortaya konulmuştur (Okano ve Tomizuka, 1987; Pierson ve Ginther, 1987; Aslan ve ark., 2002; Lenz ve ark., 2007). Primipar akut endometritisli hayvanlarda yapılan bir çalışmada tedavi edilen grupta uterus çapının tedavi yapılmayan kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde ($p \leq 0,05$) küçülme elde edildiği (serozadan-serozaya 49,2 ve 56,2 mm; submukozadan-submukozaya 24,7 ve 25,2 mm) belirlenmiştir (Melendez ve ark., 2004).

Bu doktora çalışmasında endometritis dereceleri göz önünde bulundurularak ultrasonografi ile yapılan uterus ölçümleri sonucu birinci ve ikinci tedavi öncesi ölçümleri arasında hem sağ hem de sol kornu uteri çapında sayısal bir küçülme belirlenmesine karşılık, bu küçülme sadece G1 tedavi grubunda E2 decesindeki endometritis olgularında sol kornuda, G2 tedavi grubunda da E3 olgularında sağ kornuda istatistiksel yönden önemli ($p < 0,05$) bulunmuştur. Endometritis derecelendirmeleri göz önünde bulundurulmadan sadece tedavi grupları (G1, G2, G3) değerlendirildiğinde 1. ve 2. tedavi başlangıcında yapılan ultrasonografik ölçümler sonucunda G1 tedavi grubunda sol kornuda ($p < 0,01$), G2 tedavi grubunda sağ kornuda ($p < 0,05$) uterus çapında istatistiksel yönden önemli bir küçülmenin meydana geldiği belirlenmiştir. G3 tedavi grubunda 1. tedaviden sonraki 10 gün

içinde küçülme görülmesine karşılık, bu küçülmenin istatistiksel yönden önemli olmaması ($p>0,05$) bu gruptaki tedavi seçeneği ile uterusun çapının küçülmesi için daha fazla zamana ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Elde edilen veriler uterusu yapılan ultrasonografik ölçümlerin kronik endometritislerin iyileşme sürecinin izlenmesinde uygulanabileceğini, G1 ve G2’de yapılan intrauterin tedavilerin endometritis nedeniyle kalınlaşmış uterusun daha kısa sürede küçülmesinde etkili olduğunu ortaya koymuştur.

Yapılan çalışmalarda uterustaki patolojik değişikliklerde normal hayvanlara göre serum CK ve AST düzeylerinin daha yüksek olduğunu belirlemiş ancak endometritisin tedavisinin ardından bu parametrelerde nasıl bir değişiklik meydana geldiğine ilişkin herhangi bir sonuç bildirilmemiştir (Smith ve ark., 1998; Sattler ve Füll, 2004).

Bu çalışmada CK değerlerinin endometritis olgularında bir iyileşme indikatörü olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmış, ilk tedaviden 10 gün sonra ikinci tedavi öncesinde alınan serum örneklerinden elde edilen değerlerin 1. tedavi ile aynı olması nedeniyle bu parametrenin tedavi sürecinin izlenmesinde bir etkinliğinin olmayacağı sonucuna varılmıştır.

Serum AST düzeylerinde CK aktivitesi ile bağlantılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir çünkü ineklerde serum AST değerlerindeki artışın sadece karaciğer hasarı ile bağlantılı olmadığı, sıklıkla puerperal bozukluklarla ilişkili olarak AST aktivitesinde artış şekillendiği bildirilmiştir (Füll, 1989)

Normal postpartum dönem geçiren ineklerle karşılaştırıldığında sorunlu postpartum sürece sahip hayvanlarda yüksek AST aktivitesi belirlenmiştir (Eulenberger, 1984)

Yapılan ilk tedaviden sonra 10. günde ikinci tedavi öncesinde AST değerlerinde bir farklılık belirlenmemesi bu parametrenin, serum CK aktivitesinde

olduğu gibi, iyileşmenin değerlendirilmesinde bir parametre olarak kullanılamayacağını göstermektedir.

Uterus enfeksiyonlarının serviks ve uterus involüsyonu üzerine (Slama ve ark., 1991) olduğu gibi ovaryum aktivitesi üzerine de olumsuz etkileri bildirilmiştir (Huszenica ve ark., 1999; Opsomer ve ark., 2000; Mateus ve ark., 2002). İlk ovulasyonun şekillendiği dönemde uterusu yoğun kontaminasyon bulunması sonucu, şekillenen korpus luteum kalıcı hale geçebilmektedir (Olson ve ark., 1984).

Normal puerperal dönem $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın yoğun salınımı ile karakterizedir ve bu hormonun düzeyi pp 10-20 gün içerisinde bazal seviyeye iner. Dolayısı ile normal puerperal dönem geçiren ineklerde $\text{PGF}_{2\alpha}$ salınımının miktar ve süresi uterus involüsyonu ile negatif korrelasyon gösterir (Kindahl ve ark., 1992). Ancak anormal puerperal dönem geçiren ineklerde bu iki parametre arasında pozitif korrelasyon söz konusudur (Kindahl ve ark., 1992; Del Vecchio ve ark., 1994).

Anormal puerperal dönem geçiren ineklerde uterus enfeksiyonu ve gelişen yangısal cevapta daha çok COX-2 ve PG sentez mekanizmasının aktivasyonu (Kindahl ve ark., 1996) ya da PGE_2 gibi diğer immunaktif eikanoidlerin rol oynadığı (Slama ve ark., 1991) bildirilmiştir. Bu faktörler progesteronun uterus enfeksiyonunda $\text{PGF}_{2\alpha}$ ve bazı sitokinlerin sentezinde baskılayıcı rol oynayarak immunsupresif etkisinin ortaya çıkmasına yol açarlar. İnterlökin- 1β (IL- 1β), Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve γ -interferonların progesteron sentezini baskıladığı bildirilmiştir (Pate, 1995). Böylelikle endometritisin şiddetiyle bağlantılı olarak kısa (hafif endometritis) veya uzayan (şiddetli endometritis) luteal dönem görülmektedir (Mateus ve ark., 2002). Deneyisel olarak oluşturulan endometritis (Opsomer ve ark., 2000) ve pyometra (Etherington ve ark., 1991) olgularında özellikle uzayan luteal dönemin sıklıkla görüldüğü ortaya konulmuştur.

Endometritisli hayvanlarda folliküler gelişim ve ovulasyon şekillenebileceği bildirilmiştir (Olson ve ark., 1984; Peter ve Bosu, 1987). Ancak bu olgularda follikülogenezisin normal gelişim göstermediği (Peter ve Bosu, 1988; Sheldon ve

Dobson; 2004), ovaryum kisteri (Huszenica ve ark., 1999) ve uzayan anöstrus (Huszenica ve ark., 1999; Opsomer ve ark., 2000) olguları ile karşılaştıldığı belirtilmiştir. Sözü edilen mekanizmalar ve enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak uterus enfeksiyonları, korpus luteumun premature lizisine ya da luteolizis mekanizmasının aksaması sonucu uzayan luteal döneme neden olmaktadır (Opsomer ve ark., 2000). Janowski ve ark. (1998), yaptıkları çalışmada puerperal endometritis olduğu belirlenen ineklerin yaklaşık %15'inin siklusun luteal döneminde olduğunu belirlemişler, %45'inde düzensiz, %35'inde geciken siklus tespit etmişlerdir.

Sunulan doktora çalışmasında da ilk tedaviden 10 gün sonra yapılan ovaryum muayenelerinde oransal bir düşme eğilimi olmakla birlikte korpus luteum belirlenme oranının yüksekliği ve serum progesteron değerlerinin 1ng/ml'nin üzerinde (3,16-5,75) bulunması endometritislerin ovaryum aktivitesinin yeniden başlaması üzerindeki negatif etkisini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada elde edilen veriler ilk tedavi öncesinde korpus luteum belirlenme oranının endometritisin farklı derecelerinde %66,7 (E1) ile %78,6 (E3) arasında değiştiğini ve ikinci tedaviye kadar geçen 10 günlük süre sonunda istatistiksel yönden önemli olmamakla birlikte ($p>0,05$) korpus luteum oranında düşme eğilimi olduğunu (E1: %40,9 ve E3: %61,5) göstermektedir. Bununla birlikte sonuçlar tedaviye başlanmadan önce %33,3 (E1) ve %21,4 (E3) oranında korpus luteumun gelişmediği endometritis olgularının varlığında göstermiş ve bu hayvanlarda P4 ortalama değerlerinin 0,40 ve 0,38 ng/ml arasında olduğu belirlenmiştir.

Postpartum endometritisin tedavisi ve oluşumunun engellenmesinde antibiyotik-antiseptik ve enzimlerin intrauterin infüzyonları (Bretzlaff, 1987; Arif, 1987; Thurmond ve ark., 1993; Mollo ve ark., 1997; Biziulevichius ve Lukauskas, 1998; Handler ve ark., 2005), sistemik antibiyotik uygulamaları, hormonal tedavi (östrojen, prostaglandin ve GnRH) gibi pek çok farklı yöntem tanımlanmıştır (Tenhagen ve Heuwieser, 1999; Heuwieser ve ark., 2000; Drillich ve ark., 2005).

Değişik ilaçlar ve farklı uygulama yollarıyla yapılan kronik endometritis tedavilerinde TGO yönünden tedavi başarısının %57,1 (Huggenberger, 1982) ile %100 (De Kruif ve ark., 1977) arasında değiştiği bildirilmektedir. Kronik endometritis tedavisinde Lotagen®'in intrauterin kullanımının tedavi edici etkisini ortaya koyan çalışmaların yanında (Arbeiter ve ark., 1979; Tischer, 1998; Heuwieser ve ark., 2000; Handler ve ark., 2005) özellikle mukopurulent endometritis olgularında fertilite parametreleri üzerinde çok etkili olmadığını öne süren araştırmacılar (Nakao ve ark., 1988) bulunmaktadır.

Kronik endometritis tedavisi üzerinde Handler ve ark. (2005), yaptıkları çalışmada EucaComp® tedavisinden elde edilen toplam gebelik oranı %62,9, Lotagen® tedavisinde ise %56,9 olarak belirlenmiştir. Benzer bir başka çalışmada gebelik oranı EucaComp® ile tedavi edilen grupta %61,5 olarak belirlenirken Lotagen® ve İliren® gruplarında sırasıyla %46,3 ve 50,8 olarak saptanmıştır (Heuwieser ve ark., 2000). Tischer (1998), hem toplam (%46) hem de ilk tohumlamadaki (%53) gebelik oranlarını Lotagen® ile tedavi uygulanan grupta daha yüksek belirlemiştir. Ancak sözü edilen araştırmaların tamamında tedavi grupları arasındaki oransal farklılıkların istatistiksel yönden önemli olmadığı ($p>0,05$) bildirilmiştir.

Lotagen®, EucaComp® ve İliren®'in tedavi etkinliğinin karşılaştırıldığı benzer bir çalışmada TGO ise sırasıyla %77,0; %84,0 ve %76,0; İTGO sırasıyla %53,0; %48,0 ve %54,0 olarak belirlenmiştir (Tischer, 1998). Yine sözü edilen üç ilacın EucaComp® + İliren® kombinasyonu ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada İTGO'nun İliren®, EucaComp® ve EucaComp® + İliren® grupları için sırasıyla %48,0; %44,0 ve %44,0 oranında, TGO'nun ise sırasıyla %69,2; %65,8 ve %56,9 olduğu ortaya konulmuştur (Handler ve ark., 2005).

Yapılan araştırmalarda, Prostaglandin F2 α ve analogları ile yapılan endometritis tedavisinde çok farklı başarı oranlarından söz edilmekle birlikte klinik iyileşme oranının ortalama %64 ile %68 arasında olduğu bildirilmiştir (Sheldon ve Noakes, 1998; Drillich ve ark., 2005; Feldman ve ark., 2005).

Kronik endometritis olgularında puerperal dönemin 42. gününden başlayarak ya da değişik pp dönemlerde 14 gün arayla yapılan $\text{PGF}_2\alpha$ uygulamalarının fertilité parametreleri üzerine olumlu etkilerini belirleyen (Benmrád ve Stevenson, 1986; White ve Dobson, 1990) araştırmacılar olduğu gibi fertilité parametrelerinde bir düzelme olmadığını savunanlar da mevcuttur (Tenhagen ve Heuwieser, 1999).

Yapılan farklı araştırmalarda da elde edilen sonuçlar aktif korpus luteum belirlenen ineklerde yapılan $\text{PGF}_2\alpha$ tedavisinin ardından elde edilen TGO ve İTGO parametrelerinin diğer tedavi seçeneklerine göre daha iyi olmadığını göstermiştir (Bruns, 1997; Thiel, 1998). Bonnett ve ark. (1990), pp 26±3. günde yapılan tek doz $\text{PGF}_2\alpha$ uygulamasının bu günlerdeki progesteron konsantrasyonundan bağımsız olarak vaginal akıntı görölme oranında, uterus boyutunda ve 40. günde yapılan izolasyonlarda *A. pyogenes* belirlenme oranında azalma ile sonuçlandığını bildirmişlerdir. Bunun yanında korpus luteumun olmadığı durumlarda da $\text{PGF}_2\alpha$ 'nın endometritis tedavisinde etkili olacağını öne süren yayınlar da bulunmaktadır (Huggenberger, 1982; Lewis ve Wulster-Radcliffe, 2006).

Bu doktora çalışmasında elde edilen sonuçlar değeriendirildiğinde; tek başına $\text{PGF}_2\alpha$ uygulamalarında elde edilen İTGO oranının (%30,4) daha düşük, gebelik başına düşen tohumlama sayısının (Gİ) ise en yüksek (1,9) sayısal değerde olduğu belirlenmiştir. İTGO bakımından $\text{PGF}_2\alpha$ grubu için elde edilen bu sonuç Tischer, (1998) ve Handler ve ark., (2005)'nin sonuçlarından daha düşük olmakla birlikte G1 ve G2'den elde edilen veriler bu araştırmacıların sonuçları ile paralellik göstermektedir.

İlk tedavinin ardından östrusa gelme aralığı (İT-ÖA) G3'te 3,69 gün ortalama değeri ile G2 (5,86) ve G1 (3,91) gruplarından daha kısa olduğu ve G2 ile G3 arasındaki farkın istatistiksel yönden önemli olduğu ($p<0,01$) belirlenmiştir. Tedavi sonrası-gebe kalma aralığı (TS-GKA) bakımından ise tedavi grupları arasında önemli bir farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Elde edilen sonuç endometritis olgularında 11 gün arayla iki kez $\text{PGF}_{2\alpha}$ uygulaması ile luteolizisin uyarılmasının TS-GKA'nı kısaltmadığını göstermektedir. Bu bulgu [Leidl ve ark. \(1983\)](#)'nın bildirdiği gibi luteolizis olgusunun endometritislerin iyileşme sürecinde en önemli faktör olmadığını ortaya koymaktadır. Bu sonuç [Young ve arkadaşları \(1984\)](#) tarafından da desteklenmiştir.

Kronik endometritisli hayvanlarda fitoterapötik *Eucalyptus compositus* (EucaComp®) ile yapılan tedavilerden %61 ([Schnellbach, 1991](#)) ile %75 ([Handler ve ark., 2005](#)) arasında başarılı sonuç alındığı belirlenmiş, benzer şekilde intrauterin Lotagen® uygulaması ile yapılan sağaltımda elde edilen TGO'ları %59,3 ile %83,0 oranında olmuştur ([De Kruif ve ark., 1977](#); [Bruns, 1997](#); [Handler ve ark., 2005](#)).

Bu doktora çalışmasında da sözkonusu çalışmaların bulgularıyla paralel olarak TGO Lotagen® grubunda, EucaComp®, ve İlire® gruplarında ise sırasıyla %70,8 , %72,0 ve %69,7 olarak belirlenmiş ve istatistiksel olarak gruplar arasında bir farklılık olmadığı ($p>0,05$) ortaya konulmuştur. İlk tohumlamadaki gebelik oranı (İTGO) ise G1 ve G2'de %50,0 ve %44,0 ile G3'den (%30,4) daha yüksek bulunmuş ancak farklılığın yine istatistiksel önem oluşturacak düzeyde olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir.

Kronik endometritiste, endometritisin şiddetinin tedavi başarısını etkileyen önemli bir faktör olduğu ve artan endometritis şiddeti ile birlikte TGO ve İTGO oranlarının düştüğü bildirilmektedir ([Sheldon ve Noakes, 1998](#); [Tenhagen ve Heuwieser, 1999](#); [Handler ve ark., 2005](#)). Yapılan bir çalışmada TGO'nun E1, E2 ve E3 derecelerinde sırası ile %74,4; %64,8 ve %20,0 olarak belirlenmiş, fertilité parametrelerinin tamamı değerlendirildiğinde E1 ve E2 olguları arasındaki farklılık önemli bulunmamıştır ([Tenhagen ve Heuwieser, 1999](#)). Sunulan çalışmada da tedavi gruplarında endometritis derecelerine göre yapılan fertilité parametreleri değerlendirmesinde Grup 1'de E1 olgularında %81,8 olarak belirlenen TGO'nun kademeli bir düşüşle E2'de %77,8 ve E3'te %25,0'e gerilediği saptanmıştır. Grup 2 ve Grup 3'te E2 olgularında TGO bakımından sırasıyla %81,8 ve %72,7 oranında başarı sağlanırken E3 için bu oran %60,0 ve %50,0 olarak hesaplanmıştır.

Endometritisin farklı derecelerinde oksitetrasiklin, prostaglandin ve östrojenin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada TS-İTA üç farklı endometritis derecesi için (hafif, orta şiddette ve şiddetli endometritis) sırasıyla 47,0; 52,3 ve 59,7 gün olarak belirlenmiş ve bu değerler arasındaki farklılığın istatistiksel yönden önemli olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada TS-GKA prostaglandin grubunda ortalama 68,8 gün ile diğer gruplardan daha kısa bulunmuş (70,2 ve 86,4 gün) ancak aynı parametre üzerinde endometritis derecelerinin etkili olmadığı ortaya konulmuştur (Sheldon ve Noakes, 1998).

Bu doktora çalışmasında da endometritis derecelerindeki artışa paralel olarak TS-İTA ve TS-GKA değerlerinde artışlar meydana geldiği belirlenmiştir. TS-İTA'da PGF₂α ile yapılan tedavinin ardından E1 ve E3 dereceleri arasında bir farklılık görülmezken, tüm tedavi gruplarında E1 düzeyindeki endometritislerde en kısa TS-GKA saptanırken, E2 ve E3 düzeyindekilerde bu sürenin uzadığı belirlenmiştir.

Endometritis derecelerindeki artışın fertilité üzerindeki olumsuz etkilerine bağlı olarak özellikle İTGO ve Gİ parametrelerinin önemli düzeyde etkilendiği belirlenmiştir. E1 olgularında İTGO %66,7 ile %81,8 oranları arasında belirlenirken, E3 derecesinde bu oranlar %0,0-40,0'a düşmüş, Gİ değerleride de E1 olgularında (1,4-1,7) E3'den (1,7-2,2) daha düşük bulunmuştur.

Sheldon (2007) yaptığı araştırmada tedavi başarısını şiddetli kronik endometritis olgularında %44, birinci derece olarak nitelediği olgularda ise %78 olarak belirlemiştir. Huggenberger (1982)'de bu çalışmada elde edilen sonuçlarla paralel olarak, endometritis derecelerindeki artışla birlikte elde edilen gebelik oranlarında düşme olduğunu belirlemiştir. Benzer şekilde Bockius (1994), TGO ve İTGO değerlerinin E3 olgularında E1'e göre önemli oranda düşük olduğunu bildirmiş, Porraath (1991) tüm fertilité parametrelerinin artan endometritis derecelerinden olumsuz etkilendiğini ortaya koymuştur. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, sözkonusu araştırmalara paralel olarak düşük endometritis derecelerinde tedaviye olumlu yanıt verme oranının ve dolayısı ile tedavi başarısının şiddetli olgulara oranla daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Fertilite parametreleri tedavi gruplarına göre değerlendirildiğinde TGO ve Gİ bakımından E1 ve E2 olgularında G1 ve G2 birbirine yakın bulunurken E3 olgularında G2'nin diğer gruplara göre daha başarılı olduğu görülmektedir. Bu bulgu EucaComp®'un E3 düzeyindeki endometritislerde de yüksek tedavi başarısına sahip olduğunu savunan [Handler ve ark. \(2005\)'nın](#) bu bulgusunu destekler niteliktedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sunulan doktora tez çalışmasının verileri değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlar ve bu sonuçlara ilişkin öneriler aşağıdaki şekilde özetlenmiştir;

1- Uterusun ultrasonografik muayenesinin, rektal palpasyon ve vaginoskopi gibi bilinen muayene yöntemlerinin yanında ve bu yöntemlere ek olarak, endometritis tanısında önemli bir diagnostik yöntem olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Özellikle uterusu içerik varlığı ve miktarı, katmanları arasındaki sınırların belirlenebilmesi ve ekojenite karakteri gibi kriterlerin kronik endometritisin tanısı ve sınıflandırılmasında önemli olduğu belirlenmiştir. Endometriyum sınırının belirlenme oranı (E1: %47,4; E3: %16,7), lumende belirlenebilir düzeyde sıvı birikimi (E1: %34,5; E3: %100) gibi parametreler yönünden endometritis dereceleri arasındaki farklılıklar bu sınıflandırmada temel alınabilir. Bunun yanı sıra, birinci ve ikinci tedavi sırasında yapılan kornu ölçümlerinin karşılaştırılması sonucu belirlenen sayısal küçülmeye dayanılarak bu ölçümlerin endometritisin iyileşme sürecine ilişkin fikir verebileceği düşünülmektedir.

2- Vaginoskopik muayene yöntemi ile E1 düzeyindeki endometritis olgularında %82,8 oranında bulanık-partiküllü, E2 düzeyindeki endometritis olgularında da %71,8 oranında mukopurulent akıntının belirlenmesi endometritis tanısında rektal palpasyona ek olarak vaginoskopinin uygulanma gerekliliğini ortaya koymaktadır,

3- İstatistiksel farklılık belirlenmemiş olmakla birlikte ortalama VKS değerlerinin endometritis şiddetiyle paralel bir artış göstermesi bu iki parametre arasındaki muhtemel ilişkinin açıklanabilmesi için daha fazla sayıda hayvanla çalışılması gerektiği sonucuna varılmıştır,

4- Serum AST ve CK değerlerinin kronik endometritisin tanı ve tedavi sürecinin değerlendirilmesinde ve yönlendirilmesinde önemli bir parametre olarak değerlendirilemeyeceği düşünülmektedir,

- 5- Endometritis şiddetindeki artışın serum progesteron değerlerinde önemli bir değişikliğe neden olmadığı belirlenmiş, ayrıca korpus luteum oranları bakımından da endometritis dereceleri arasında istatistiksel önem oluşturacak bir farklılık olmadığı ortaya konulmuştur ($p>0,05$),
- 6- Endometritisin şiddetinde E1'den E3'e doğru gözlenen artışla paralel olarak fertilite parametrelerinin negatif yönde etkilendiği belirlenmiştir,
- 7- Elde edilen sonuçlar, karşılaştırılan üç tedavi seçeneği arasında TGO, İTGO, TS-GKA ve Gİ gibi fertilite parametreleri bakımından önemli bir farklılık olmadığını ($p>0,05$) göstermiştir. Bu sonuç, hayvan başına düşen tedavi masrafı göz önünde bulundurularak her üç tedavi seçeneğinde pratikte uygulanabileceğini göstermektedir,
- 8- EucaComp® grubunda E3 düzeyindeki endometritis olgularında TGO (%60) ve İTGO (%40) değerlerinin daha yüksek, Gİ değerinin ise (1,7) diğer gruplara oranla (G1:2,1 ve G3: 2,2) daha düşük bulunması bu fitoterapötik ilacın şiddetli endometritislerde tedavi seçeneği olarak başarıyla kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir.

ÖZET

İneklerde Kronik Endometritis Olgularında Lotagen[®], EucaComp[®] ve PGF₂α Uygulamalarının Fertilite Parametreleri Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması

Bu çalışmada kronik endometritis olgularında geleneksel tedavi biçimi olan PGF₂α ve antiseptik özellikli Lotagen[®] kullanımının yanında, fitoterapötik bir ilaç olan EucaComp[®]'un farklı endometritis derecelerindeki tedavi etkinliğinin araştırılması ve aynı zamanda endometritisin tanısı ve derecelendirmesinde kullanılan tanı yöntemlerinin uygulanabilirliğinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Çalışmanın hayvan materyalini, postpartum 28-35. günlerden itibaren periyodik postpartum muayenelerde kronik endometritis tespit edilen ya da iki veya üç kez tohumlandığı halde gebe kalmayan ve yapılan muayenelerde endometritis bulgularına rastlanan toplam 75 adet Holstein ırkı inek oluşturmıştır. Postpartum muayene yöntemi olarak rektal palpasyon, vaginoskopi ve ultrasonografi yöntemleri kullanılmıştır. Tedaviler sırasında vaginal akıntının karakteri ve miktarı, uterusun konumu, büyüklüğü ve asimetri varlığı kaydedilmiştir. Endometritis olguları muayene bulguları ve klinik semptomlara göre, hafif (E1), orta dereceli (E2) ve şiddetli (E3) olarak sınıflandırılmıştır. Çalışma gruplarında intrauterin %3 Lotagen[®] (Grup 1; n=25), %25 EucaComp[®] (Grup 2; n=25) ve parenteral PGF₂α (İliren[®]) (Grup 3; n=25) uygulamaları ile endometritis tedavisi yapılmış ve tedaviler 10 gün sonra yapılan ikinci kontrollerin ardından tekrarlanmıştır.

Çalışma sürecinde sürüdeki kronik endometritis prevalansı %26,40 olarak bulunmuş, yapılan klinik sınıflandırmada endometritis olgularının çoğunluğunun (%42,7) E2 düzeyinde olduğu belirlenmiştir.

Vaginoskopik muayeneler sonucu E1 olgularında en çok (%82,8) bulanık-partiküllü akıntı gözlenirken, E3 olgularında %76,9 ile purulent akıntı belirlenmiştir. Rektal palpasyon sırasında E1 olgularının tamamında uterusun pelvis ya da pekten pubiste kolaylıkla el altında toplanabilir pozisyonda olduğu, E3'lerde ise uterusun %64,3 oranında el altında toplanamadığı/sarkık olduğu ortaya konulmuştur. Yapılan ultrasonografik muayeneler sırasında E1 ve E2 olgularının %34,5 ve %71,9'unda, E3 olgularının ise tamamında (%100) farklı düzeylerde sıvı birikimi gözlenmiştir.

Çalışmada reproduktif performans parametreleri hem tedavi grupları hem de farklı derecedeki endometritisler yönünden değerlendirilmiştir.

Tedavi grupları fertilite parametreleri yönünden değerlendirildiğinde; ilk tohumlamada gebelik oranı (İTGO) Grup 1 ve Grup 2'de %50,0 ve %44,0 ile Grup 3'den (%30,4), Toplam gebelik oranı (TGO) ise Grup 2'de %72,0 ile Grup 1 (70,8) ve Grup 3'ten (69,6) daha yüksek bulunmuş, tedavi sonrası ilk tohumlama aralığı (TS-İTA) Grup 1 için ortalama 32,72 gün Grup 2 ve 3 için sırasıyla 30,16 ve 22,03 gün olarak hesaplanmıştır. Ancak sözkonusu parametreler bakımından gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel yönden önemli bulunmamıştır (p>0,05). Gebelik indeksi (Gİ) değerleri ise Grup 1'de 1,7 ile en düşük, Grup 3'te 1,9 ile en yüksek olarak hesaplanmıştır.

Tedavi gruplarında fertilite parametreleri endometritis derecelerine göre karşılaştırıldığında Grup 1'deki E1 olgularında İTGO ve TGO parametrelerinin sırasıyla %63,6 ve %81,8 ile diğer tedavi gruplarındaki E1 olgularına göre daha yüksek olduğu TS-İTA bakımından ise üç tedavi grubu arasında istatistiksel yönden herhangi bir farklılık olmadığı (p>0,05) ortaya konulmuştur. Ayrıca ikinci derecedeki endometritislerde (E2);

TGO %81,8 ile Grup 2’de diğer gruplara göre (Grup 1: %77,8; Grup 3: %72,7) daha yüksek bulunmuştur. TS-GKA Grup 1’de 34,14 gün ile Grup 2 ve 3’e göre daha düşük bulunmasına karşın gruplar arasında istatistiksel yönden önemli bir farklılık olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir. Tedavi sonrası ilk tohumlama aralığı (TS-İTA) Grup 3’te 20,33 gün değeriyle her iki gruptan daha düşük bulunmuştur. E3 olgularında TGO Grup 2’de %60,0 oranı ile en yüksek, buna karşılık Grup 1 ve 3’te sırası ile %25,0 ve %50,0 oranlarıyla daha düşük bulunmuştur.

Elde edilen sonuçlar AST ve CK değerlerinin endometritisin tanısında ve iyileşme sürecinin değerlendirilmesinde önemli parametreler olmadığını ortaya koymuştur. Buna karşılık geleneksel klinik muayene yöntemleri ve ultrasonografinin tanıda önemli olduğu gözlenmiştir. Karşılaştırılan üç tedavi seçeneği arasında TGO, İTGO, TS-GKA ve Gİ gibi fertilite parametreleri bakımından önemli bir farklılık olmadığı ($p>0,05$), ancak fertilite parametrelerinin, seçilen tedavi yönteminden bağımsız olarak, endometritisin şiddetinden negatif yönde etkilendiği belirlenmiştir. EucaComp® grubunda E3 düzeyindeki endometritis olgularında elde edilen fertilite parametreleri, bu fitoterapötik ilacın şiddetli endometritislerde tedavi seçeneği olarak başarıyla kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: EucaComp®, Fertilite parametreleri, inek, kronik endometritis, Lotagen®, tedavi, Prostaglandin $F_{2\alpha}$.

SUMMARY

The Investigation of Influences of EucaComp[®], Lotagen[®] and PGF₂α Application on Fertility Parameters in Cattle with Chronic Endometritis.

The aim of this study was to investigate and compare the therapeutic effects of a phitotherapeutic agent (EucaComp[®]) with conventional methods (PGF₂α and Lotagen[®]) in dairy cows with different degree of endometritis. In addition, investigation of the practicability of different diagnostic methods for endometritis diagnosis and classification were purposed.

Seventy five lactating Holstein cows were used for this study which were examined periodically beginning on the day of 28-35 postpartum or failed to conceive despite two or three insemination. The examinations included vaginoscopy, rectal palpation and ultrasonography. Volume and character of vaginal discharge, uterine position, size and symmetry beings were investigated which recorded during first and second treatment. The severity of endometritis cases were classified as slight (E1), moderate (E2) or severe (E3) on the bases of clinical symptoms and examination results. The treatment of endometritis in studying groups with intrauterine infusion of 3% Lotagen[®] (Group 1; n=25), 25% EucaComp[®] (Group 2; n=25) and parenterally PGF₂α (Iliren[®]) (Group 3; n=25) were administrated and treatments were repeated after second examination afterwards in 10 days.

During the study period the prevalence of chronic endometritis was observed in the rate of 26.4% and classification of endometritis majority was determined as E2 (42.7%).

The percentage of cows with vaginal discharge with flakes of pus was highest in E1 cases (82.8%) and purulent discharge in E3 cases (76.9%) compared to other categories. According to rectal palpation examinations it was observed that the uterus was localized in pelvic area or pecten osis pubis that can pick up on hand easily in E1 cases, on the contrary in E3 cases the uterus could not pick up on hands in the rate of 64,3%. Different degree of fluid accumulation was observed in the uterine cavity in E1 (34.5%), E2 (71.9%) and E3 (100%) cases during ultrasonographic examination, respectively.

Reproductive performance parameters were evaluated both treatment groups and severity of endometritis.

The evaluation of treatment groups according to fertility parameters, the rate of pregnancy after first insemination (PRFI) in groups (Group 1, 2 and 3) was observed 50%, 44 and 30.4%, respectively. The overall pregnancy rate (OPR) was observed higher in Group 2 (72.0%) and group 1 (70.8%) than Group 3 (69,6). It was calculated that the interval of first insemination day after treatment in average day of 32.72; 30.16 and 22.03, respectively in groups (group 1, 2 and 3). However, according to these parameters there was no statistically significance between groups ($p>0.05$). Lowest rates of pregnancy index in Group 1 (1.7); highest rates in Group 3 (1.9) was observed.

The percentage of pregnancy rate after first insemination (PRFI) were higher in Group 1 and in Group 2 (50.0% and 44.0%) than Group 3 (30.4%). The overall pregnancy rate (OPR) was also higher in Group 2 (72.0%) than other two groups. The last treatment-first

insemination interval (LT-FI) were determined as 32.72 days in Group 1 and 30.16 and 22.03 days in Group 2 and 3, respectively. Nevertheless, no significant difference was observed between treatment groups ($p>0.05$) for these parameters. The pregnancy index calculated the lowest in Group 1 (1.7) and the highest in Group 3 (1.9).

Comparison of fertility parameters according to endometritis severity in treatment groups; E1 cases in Group1 PRFI and OPR parameters were observed 63.6 % and 81.8% , respectively which higher than E1 cases of the other treatment groups. There was no statistically significance in LT-FI interval between three treatment groups ($p>0.05$). Furthermore, in E2 cases; OPR rate (81.8%) was higher than the other groups (Group 1: 77.8%; Group 3: 72.7%). Although, in E2 cases, the last treatment-pregnancy interval (LT-PI) was observed lower than the others in Group 1 (34.14 days) there was not any significant differences between groups. In E3 cases, highest OPR rate was observed in Group 2 (60.0%) , whereas lower rates of 25.0% and 50.0% in Group 1 and 3, respectively.

The results of the present study state, that AST and CK values are not essential parameters in endometritis diagnosis and evaluation of recovery process. On the other hand, it was observed that traditional clinical examination methods and ultrasonography are important for diagnosis. Comparison of three treatment alternatives, it was determined that fertile parameters such as OPR, PRFI, LT-PI and PI have no considerable differences ($p>0.05$), but the treatment success was influenced negatively by severity of endometritis independent from the selected treatment method. In EucaComp group, fertility parameters which attained from E3 cases ,showed that this phytotherapeutic agent can be used in severe endometritis cases as a successful treatment option.

Key Words: EucaComp[®], Fertility parameters, Cow, Chronic endometritis, Lotagen[®], Treatment, Prostaglandin F₂ α .

KAYNAKLAR

- AHMADİ, M.R., TAFTİ, A.K., NAZİFİ, S., GHAİSARİ, H.R. (2005). The comparative evaluation of uterine and cervical mucosa cytology with endometrial histopathology in cows. *Comp. Clin. Path.*, **14**: 90-94.
- ALAÇAM, E. (1997). Sığırlarda dölverimi ve sorunları. Alınmıştır: *Sığır Hastalıkları*. Ed. E. Alaçam, M. Şahal. Medisan Yayınevi: Ulus-Ankara. s.: 325-389.
- ARBEITER, K. (1973). Sterilitätsprophylaxe-eine Möglichkeit zur Bekämpfung der Herdensterilität beim Rind. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, **80**: 565-568
- ARBEITER, K., ASLAN, S., SCHWARZENBERGER, F. (1990). Untersuchungen über die Ovarzyste beim Rind-Entstehung, Therapieerfolge, Fruchtbarkeit. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, **97**: 380-382.
- 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.
- ARİF, Ş. (1987). Kronik endometritisli ineklerde intrauterin uygulamaların seksüel sikluslar ile luteolizis olgusuna etkisi üzerinde çalışmalar. *Doktora Tezi*, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- ASLAN, S. (1992). Die Auswirkung verschiedener behandlungen während der pp.-periode auf die fruchtbarkeit von kühen. *Doktora Tezi*, Veterinärmedizinischen Universität, Viyana.
- ASLAN, S., ARBAITER, 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., ARBEITER, K. (1998). Frühgravidität und embryonale bzw. Frühfetale Mortalität bei der Kuh –Gelbkörperdynamik, Progesteron, Vitamin E, Vitamin-B12, β-Carotin- und Folsäurekonzentrationen im peripheren Blut. *Wien. Tierärztl. Mschr.*, **85**: 141- 147.
- ASLAN, S., HANDLER, J., WESENAUER, G., ARBEITER, K. (2002). Eignung der sonographischen beurteilung von ovarodynamik und uterusinvolution zur fertilitätsprognose im puerperium des Rindes. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, **109**: 52-55.
- ASLAN, S., KILIÇOĞLU, Ç. (1993). Veteriner doğum ve jinekolojide akupunktur. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **40(1)**: 38-48.
- ATA, A. (2000). Sütçü sığırlarda erken postpartum dönemde GnRH kullanımının döl verimi üzerine etkisi. Erişim: [<http://veteriner.istanbu.edu.tr/vetfakdergi/yayinlar/2000-2/makale-9.pdf>] ErişimTarihi: 03.12.2007
- 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.
- BALCEREK, R.S., INDARDEN, J., KRAUSS, V., RAUULZKIEWICZ S.T., TIESSEN, M. (1994). Behandlung der Endometritis purulenta bei Kühen im Puerperium. *Der Praktische. Tierärztl.*, **75**: 901-903.
- 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.

- BARTH, T., KIESSLING, J., WALTHER, A. (1990). Untersuchungsergebnisse zum Einsatz von GnRH im Puerperium des Rindes. *Monatsh. Veterinärmed.*, **45**: 407-409.
- BATTAGLIA, D.F., KRASA, H.B., PADMANABHAN, V., KARSCH, F.J. (2000). Endocrine alterations that underlie endotoxin-induced disruption of the follicular phase in ewes. *Biol. Reprod.*, **62**: 45-53.
- BAUMANN, H., GAULDIE, J. (1994). The acute phase response. *Immunol. Today*, **15**: 74-80.
- BELL, M.J., ROBERTS, D.J. (2007). The impact of uterine infection on a dairy cow's performance. *Theriogenology*, **68**: 1074-1079.
- BENDICH, A. (1993). Antioxidants, immune response and animal function. *J. Dairy Sci.*, **76**: 2789-2794.
- BENMRAD, M., STEVENSON, J.S. (1986). Gonadotropin-releasing hormone and Prostaglandin F2 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.
- BERTRAM, H. J. (1964): 25 Jahre Merckojod[®] in der Sterilitätsbehandlung. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.*, **77**: 5-6.
- BISPING, W., BOSTEDT, H. (1999). Uteruserkrankungen. In: *Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind*. Ed. E. Grunert, A. de Kruif. Parey Buchverlag, Berlin, p.: 231-254.
- BIZIULEVICHUS, G.A., LUKAUSKAS, K. (1998). In vivo studies on lysosubtilin. 2. Efficacy for treatment of postpartum endometritis in cows (abstract). *Vet. Res.*, **29**: 47-58.
- BOCKIUS, U. (1994). Untersuchungen zur Behandlung von Genitalkatharrhen des Rindes mit einer Kombination aus Enrofloxacin und Penicillin. *Doktora Tezi*, Tierärztliche Hochschule Hannover.
- BOHME, H., BETHGE, B., VINZELBERG, D. (1986). Untersuchungen zur Effektivität von Behandlungsvarianten im Spätpuerperium. *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., ETHERINGTON, W.G., MARTIN, S.W., JOHNSON, W.H. (1990). The effect of prostaglandin administration to Holstein-Friesian cows at day 26 postpartum on clinical findings and histological and bacteriological results of endometrial biopsies at day 40. *Theriogenology*, **33**: 877-890.
- 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.
- BORSBERRY, S., 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.
- BRUNS, G.U. (1997). Vergleichende Untersuchungen zur Behandlung des Genitalkatarrhes des Rindes mit dem Prostaglandin-Analogon Cloprostenol (Estrumate®) oder Metakresolsulfonsäure/Formaldehyd (Lotagen®). *Doktora Tezi*, Tierärztliche Hochschule Hannover.
- BUSCH, W. (1996). Einflussfaktoren auf die Höhe der Fruchtbarkeitsleistung beim Rind. *Milchpraxis*, **34**: 68-73.
- BUSCH, W., GRÜSSEL, T. (1998). Untersuchungen zur Anwendung von Peroxiethansäure (Peressigsäure-Uterofertil R) 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., SMOLICH, A. (1985). Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung eines peressigsäurehaltigen Antiseptikums auf das Endometrium. *Monatsh. Veterinärmed.*, **40**: 411-415.
- BUTLER, W.R. (1998). Effect of protein nutrition on ovarian and uterine physiology in dairy cattle (review). *J. Dairy Sci.*, **81**: 2533-2539.
- BUTLER, W.R. (2005). Relationship of dietary protein and fertility. *Adv. Dairy Tech.*, **17**: 159-168.
- CAI, T.Q., WESTON, P.G., LUND, L.A., BRODIE, B., McKENNA D.J., WAGNER, W.C. (1994). Association between neutrophil functions and periparturient disorders in cows. *Am. J. Vet. Res.*, **55**: 934-943.
- CANFIELD, R.W., BUTLER, W.R. (1991). Energy balance. First ovulation and the effects of naloxone on LH secretion in early postpartum dairy cows. *J. Anim. Sci.*, **69**: 740-746.
- 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). Postpartale Endometritis beim Rind. *Der Prakt. Tierärztl.*, **74**: 1071-1078.
- De KRUIF, A. (1999). Endometritis. In: *Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind*. Ed.: E. Grunert, A. De Kruiif, 3rd ed., Verlag Parey: Berlin. p.: 191-200.
- De KRUIF, A., VAN DER WIELEN, N. J. G. J., BRAND, A., DIELEMAN, S. J. (1977). Behandeling van runderen lijdende aan een pyometra met oestrogenen en prostaglandinen. *Tijdschr. Diergeneeskd.*, **102**: 851-856.
- DEL VECCHIO, R.P., MATSAS, D.J., FORTIN, S., SPONENBERG, D.P., LEWIS, G.S. (1994). Spontaneous uterine infections are associated with elevated prostaglandin F2α metabolite concentration in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, **41**: 413-421.
- 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.

- DIJKHUIZEN, A., HUIRNE, R.B.M., JALVING, A.W., STELWAGEN, J. (1997). Economic impact of common health and fertility problems. In: *Animal Health Economics*, Eds.: A.A. Dijkhuizen, R.S. Morris, University of Sidney, p.: 41-55.
- 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. (2006). An update on uterine infections in dairy cattle (review paper). *Slov. Vet. Res.*, **43**: 11-15.
- DRILLICH, M., BEETZ, O., PFUTZNER, A., SABIN, M., SABIN, H.J., KUTZER, P., NATTERMAN, H., HAUWIESER, 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.
- 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.
- ESSLEMONT, R.J., PEELER, E.J. (1993). The scope for raising margins in dairy herds by improving fertility and health. *Br. Vet. J.*, **149**: 537-547.
- ETHERINGTON W.G., CHRISTIE K.A., WALTON J.S., LESLIE K.E., WICK-STROM S., JOHNSON W.H., (1991). Progesterone profiles in postpartum dairy cows as an aid in the study of retained fetal membranes, pyometra and anestrus. *Theriogenology*, **35**:736-746.
- ETHERINGTON, W.G., KELTON, D.F., ADAMS. J.E. (1994). Reproductive performance of dairy cows following treatment with fenprostalene, dinoprost, or cloprostenol between 24 and 31 days post partum: a field trial. *Theriogenology*, **42**:739-752.
- EULENBERGER, K. (1984). Physiologische und pathophysiologische Grundlagen für Maßnahmen zur Steuerung des Puerperiums beim Rind. *Doktora Tezi*, Veterinaarmed. 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.
- FERGUSON, (1994). Reproductive health programs-future directions. *North East Dairy Producers Meeting*, 3/94, Rochester, p.: 16-28.
- FERRY, J.W. (1993). Dairy reproduction beyond palpation. *Bov. Pract.*, **27**: 58-60.

- 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.
- FLEISCHER, P., METZNER, M., BEYERBACH, M., HOEDEMAKER, M., KLEE, W. (2001). The relationship between milk yield and the incidence of some diseases in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, **84**: 2025-2035.
- FOOTE, R.H., RIEK, P.M. (1999). Gonadotropin-releasing hormone improves reproductive performance of dairy cows with slow involution of the reproductive tract. *J. Anim. Sci.*, **77**: 12-16.
- FOLMAN, Y., KAIM, M., HERZ, Z., ROSENBERG, M. (1990). Comparison of methods for the synchronization of estrous cycles in dairy cows. 2. Effects of progesterone and parity on conception. *J. Dairy Sci.*, **73**: 2817-2825.
- 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.
- 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.
- FRANKE, W. (1992). Nutzpflanzenkunde. Nutzbare Pflanzen der gemäßigten Breiten, Subtropen und Tropen. 5. Aufl., G. Thieme, Stuttgart, p.: 348-373.
- FREDRIKSSON, G., KINDAHL, H., SANDSTEDT, K., EDQVIST, L-E. (1985). Intrauterine bacterial findings and release of PGF_{2α} in the postpartum dairy cow. *Zentralblatt für Veterinärmedizin A* **32**: 368-380.
- FROYD, G. (1981). Wirtschaftliche Bedeutung der Unfruchtbarkeit beim Rind. *Zuchthygiene*, **16**: 235.
- FÜRLI, M. (1989). Vorkommen, Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und medikamentelle Beeinflussung von Leberschaden beim Rind. *Doktora Tezi*, Univ., Veterinärmed. Fak., Leipzig.
- 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.
- 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.
- GRUNERT, E. (1999): Die gynäkologische Untersuchung. In: *Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind*. Ed.: E. Grunert, A. De Kruif 3. Aufl., Verlag Parey, Berlin, p.: 29-56.

- GRÜSSEL, T., BUSCH, W. (1997). Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung der Peressigsäure auf das Endometrium des Rindes. *Tierärztl. Prax.*, **25**: 28-34.
- GRÜSSEL, T., BUSCH, W. (1998). Das Verhalten von Kühen nach intrauteriner Applikation von Desinfizienzien zur Behandlung der Endometritis. *Tierärztl. Prax.*, **26**: 67-72.
- GUO, K. (2004). Effects of milk urea nitrogen and other factors on probability of conception of dairy cows. *J. Dairy Sci.*, **87**:1878-1885.
- 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.
- HAN, Y-K., KIM, I-H. (2005). Risk factors for retained placenta and the effect of retained placenta on the occurrence of postpartum diseases and subsequent reproductive performance in dairy cows. *J. Vet. Sci.*, **6(1)**: 53-59.
- HANDLER, J., ASLAN, S., FINDIK, M., KALENDER, H., BASTAN, A., KAYMAZ, M., TOMASCHEK, N., WESENAUER, G. (2005). Wirksamkeit der intrauterinen Behandlung von puerperalen und postpuerperalen Endometritiden mit Eucacomp® bzw. Lotagen® beim Rind. *Prakt. Tierärztl.*, **86**: 188-195.
- HEMINGWAY, R.G. (2003). The influences of dietary intakes and supplementation with selenium and vitamin E on reproduction diseases and reproductive efficiency in cattle and sheep. *Vet. Res. Commun.*, **27**: 159-174.
- HENDRICKS, K.E.M., BARTOLOME, J.A., MELENDEZ, P., RISK, C., ARCHBALD, L.F. (2006). Effect of repeated administration of PGF₂ α 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.
- HEUER, C., SCHUKKEN Y.H., DOBBELAAR, P. (1999). Postpartum body condition score and results from the first test day milk as predictors of disease, fertility, yield, and culling in commercial dairy herds. *J. Dairy Sci.*, **82**: 295-304.
- 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.
- HIRSBRUNNER, G., BURKHARDT, H.W., STEINER, A. (2006). Effects of a single administration of prostaglandin F₂ alpha, or a combination of prostaglandin F₂ alpha and prostaglandin E₂ or placebo on fertility variables in dairy cows 3-5 weeks postpartum, a randomized, double-blind clinical trial. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, Erişim: [<http://www.rbej.com/content/4/1/65>], Erişim Tarihi: 08.7.2008
- HIRVONEN, J., HUSZENICZA, G., KULCSAR, M., PYORALA, S. (1999). Acute-phase response in dairy cows with acute postpartum metritis. *Theriogenology*, **51**:1071-1083.
- HOEBEN, D., HEYNEMAN, R., BURVENICH, C. (1997). Elevated level of β -hydroxybutyric acid in periparturient cows and in vitro effect on respiratory burst activity of bovine neutrophils. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **58**: 165-170.
- HOLTENIUS, K., AGENÄS, S., DELAVALD, C., CHILLIARD, Y. (2003). Effects of feeding intensity during the dry period. 2. Metabolic and hormonal responses. *J. Dairy Sci.*, **88**: 883-891.

- 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.
- HUGGENBERGER, G. (1982). Vergleichende Untersuchungen zur Therapie der chronischen Endometritis des Rindes mit PGF₂-Analogen [PGF-alpha-Analogen] oder Lugol'scher Lösung, *Doktora Tezi*, München.
- HUSSAIN, A.M. (1989). Bovine uterine defense mechanisms: a review. *Zentrabl. Veterinarmed. B*, **36**: 641-651.
- HUSSAIN, A.M., DANIEL, R.C.W. (1991). Bovine endometritis: current and future alternative therapy. *Zentrabl. Veterinarmed. A*, **38**: 641-651.
- HUSSAIN, A.M., DANIEL, R.C.W. (1992). Effects of intrauterine infusion of *Escherichia coli* endotoxin in normal cows and cows with endometritis induced by experimental infection with *Streptococcus agalactia*. *Theriogenology*, **37**: 791-810.
- HUSZENICZA, G., FODOR, M., GACS, M., KULCSAR, M., DOHMEN, M.J.W., VAMOS, M., PORKOLAB, L., KEGL, T., BARTYIK, J., LOHUIS, J.A.C.M., JANOSI, S., SZITA, G. (1999). Uterine bacteriology, resumption of cyclic ovarian activity and fertility in postpartum cows kept in large-scale dairy herds. *Reprod. Dom. Anim.*, **34**: 237-245.
- HÜNTELMANN, C., (2005). Untersuchung zum Einfluss des Untersuchungszeitpunktes und des Therapiebeginns eines PGF_{2α}-Programmes zur Behandlung chronischer Endometritiden beim Milchrind. *Doktora Tezi*, Freien Universität Berlin. Erişim: [http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_00000002082], Erişim Tarihi: 06.05.2008
- ISCHIKAWA, Y., NAKADA, K., HAGIWARA, K., KIRISAWA, R., IWAI, H., MORIYOSHI, M., SAWAMUKAI, Y. (2004). Changes in interleukin-6 concentration in peripheral blood of pre- and post-partum dairy cattle and its relationship to postpartum reproductive diseases. *J. Vet. Med. Sci.*, **66**: 1403-1408.
- JANOWSKI, T., ZDUNCZYK, S., CHMIELEWSKI, A., MWAANGA, E.S. (1998). Untersuchung über Progesteronprofile bei Kühen mit puerperalen Endometritiden. *Tierärztl. Umsch.*, **53**: 399-402.
- KÄHN, W. (2004). Ultrasonography in the cow. In: *Veterinary Reproductive Ultrasonography*. Ed: W. Kähn, Schlüetersche Verlagsgesellschaft, Hannover. p.:83-185.
- KAMIMURA S., OUI, T., TAKAHASHI, M., TSUKAMOTO, T. (1993). Postpartum resumption of ovarian activity and uterine involution monitored by ultrasonography in Holstein cows. *J. Vet. Med. Sci.*, **55**: 643-647.
- 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.

- KEOWN, J.F. (1991). How to body condition score dairy animals? Erişim: [<http://www.goatworld.com/articles/management/bodycondition.shtml>], Erişim Tarihi: 06.05.2008
- KIM, I.H., KANG, H.G. (2003). Risk factors for postpartum endometritis and the effect of endometritis on reproductive performance in dairy cows in Korea. *J. Reprod. Dev.*, **49**: 485-491.
- 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.
- KINDAHL, H., ODENSVIK, K., AIUMLAMAI, S., FREDRIKSSON, G. (1992). Utero-ovarian relationships during the bovine postpartum period. *Anim. Reprod. Sci.*, **28**: 363-369.
- KINDAHL, H., ODENSVIK, K., BEKANA, M., KASK, K. (1996). Prostaglandin release as a radiator between infections and impaired reproductive performance. *Reprod. Dom. Anim.*, **31**: 441-444.
- KINSEL, M.L. (1996). Definitions, decisions, and dilemmas. In: *The bovine proceedings* 29, San Diego, 12. - 14. 09.1996, p.: 3-6.
- 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.
- KOTHBAUER, O., MENG, A. (1990). Grundlagen der Veterinär-Akupunktur: Spezielle Akupunktur bei Rind, Schwein und Pferd. 2nd ed. Wels, Austria.
- KRAL, L., BOROVICKA, A., BILEK, P., SEVCIK, B., PICOVA, D., PICMAUSOVA, D. (1990). Preclinical trial on the efficacy of a terguride preparation (Mysalvon inj. Spofa) in treating endometritis (bulgarisch). *Biol. Chem. Zwocisme.*, **26**: 129-140.
- KÜPLÜLÜ, ř., VURAL, R., GÜVEN, B., KILIÇOğLU, ř., İZGÜR, H. (1993). Dönen (repeat breeder) ineklerde intrauterine uygulamaların seksüel siklus uzunluğuna ve fertiliteye etkisi. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **40**: 49-63.
- LARSEN, H.J. (1993). Relation between selenium and immunity. *Norwegian Journal of Agricultural Sciences*, **11**: 105-119.
- LAVEN, R.A., DREW, S.B. (1999). Dietary protein and the reproductive performance of cows. *Vet. Rec.*, **145**: 687-695.
- 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.
- LEE, J.Y., KIM, I.H. (2006). Advancing parity is associated with high milk production at the cost of body condition and increased periparturient disorders in dairy herds. *J. Vet. Sci.*, **7**: 161-166.
- LEIDL, W., BRAUN, U., HUGGENBERGER, G., OKUDA, K., GLATZEL, P., KÄHN, W., DAUM, V., BUCK, G. (1983). Zur Therapie der Endometritis des Rindes. *Coll. Vet.*, **14**: 56-59.

- LENZ, M., DRILLICH, M., HEUWIESSER, W. (2007). Evaluation of the diagnosis of subclinical endometritis in dairy cattle using ultrasound (abstract). *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.
- LEUNG, S.T., CHENG, Z., SHELDRIK, E.L., DERECKA, K., DERECKA, K., FLINT, A.P., WATHES, D.C. (2001). The effects of lipopolysaccharide and interleukins-I alpha, -2 and -6 on oxytocin receptor expression and prostaglandin production in bovine endometrium. *J. Endocrinol.*, **168**: 497-508.
- 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
- LEWIS, G.S., WULSTER-RADCLIFFE, M.C. (2006). Prostaglandin F2a upregulates uterine immune defenses in the presence of the immunosuppressive steroid progesterone. *Am. J. Reprod. Immun.*, **56**: 102-111.
- LOHUIS, J., DOHMEN, M., CORNELIS, C. (1995). Subacute/chronic endometritis and metritis. *Intervet VSD Newsletter* no: 10.
- LOTTHAMMER, K.H. (1984). Ursachen und Maßnahmen beim primär nicht infektiösen Genitalkatarrh des Rindes. *Pract. Tierarzt. Coll. Vet.* XV, 79-85.
- MANSFELD, R., HEUWIESER, W., HOEDEMAEKER, 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.
- MARKUSFELD, O. (1984). The influence of post parturient metritis, corpus luteum enucleation and cloprostenol on conception rates in dairy cows. *Refuah. Vet.*, **41**: 76-79.
- MARKUSFELD, O. (1987). Periparturient traits in seven high dairy herds. Incidence rates, association with parity and interrelationships among traits. *J. Dairy Sci.*, **70**: 158-166.
- MARKUSFELD, O., GALON, N., EZRA, E. (1997). Body condition score, health, yield and fertility in dairy cows. *Vet. Rec.*, **141**: 67-72.
- 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.
- MEGLIA, G.E. (2004). Nutrition and immune response in periparturient dairy cows. *Doktora Tezi*. Swedish University of Agricultural Sciences, Upsala. Erişim: [<http://diss-epsilon.slu.se/archive/00000431>] Erişim Tarihi: 22.08.2007

- MELLENDEZ, P., MCHALE, J., BARTOLOME, J., ARCHBALD, L.F., DONOVAN, G.A. (2004). Uterine involution and fertility of Holstein cows subsequent to early postpartum PGF2 α treatment for acute puerperal metritis. *J. Dairy Sci.*, **87**: 3238–3246.
- 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.
- MICHAL, J.J., HEIRMAN, L.R., WONG, T.S., CHEW, B.P., FRIGG, M., VOLKER, L. (1994). Modulatory effects of dietary β -carotene on blood and mammary leukocyte function in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.*, **77**: 1408-1421.
- 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.
- MILLİ, Ü.H. (1998). Dişi genital sistem. Alınmıştır: *Veteriner Patoloji*, Ed.: R. Hazıroğlu, Ü.H. Milli, Tamer Matbaacılık, Yayıncılık, Ankara, p.: 433-538.
- MOLLO, A., VERONESI, M.C., CAIROLI, F., SOLDANO, F. (1997). The use of oxytocin for the reduction of cow placental retention and subsequent endometritis. *Anim. Reprod. Sci.*, **48**: 47-51.
- 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.
- NAKAO, T., MORIYOSHI, M., KAWATA, K. (1988). Effects of postpartum intrauterine treatment with 2% polyvinylpyrrolidone-iodine solution on reproductive efficiency in cows. *Theriogenology*, **30**: 1033.
- NAKAO, T., MORIYOSHI, M., KAWATA, K. (1992). The effect of postpartum ovarian dysfunction and endometritis on subsequent reproductive performance in high end medium producing cows. *Theriogenology*, **27**: 341-349.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC) (2001). Nutrients Requirements of Dairy Cattle. 7th revised edition, National Academy Press, Washington.
- NEBEL, R.L., MCGILLIARD, M.L. (1993). Interactions high milk yield and reproductive performance in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, **76**: 3257-3268.
- 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.
- OKANO, A., TOMIZUKA, T. (1987). Ultrasonic observation of postpartum uterine involution in the cow. *Theriogenology*, **27**: 369-376.
- 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.
- 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.
- 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.
- PATE J.L. (1995). Involvement of immune cells in regulation of ovarian function. *J. Reprod. Fertil.*, **49**: 365-77.
- PETER A.T., BOSU W.T.K. (1987). Effect of intrauterine infection on the formation of the corpora lutea formed after first postpartum ovulations in dairy cows. *Theriogenology*, **27**: 593-609.
- PETER, A. T., BOSU, W.T.K. (1988). Influence of intrauterine infections and follicular development on the response to GnRH administration in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, **29**: 1163-1175.
- 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.
- PORRATH, H. (1991): Prophylaktische und therapeutische intrauterine Behandlung mit Kanajekt® und Omnygram® bei Genitalkatarrhen des Rindes. *Doktora Tezi*, Tierärztl. Hochsch., Hannover.
- RODENBURG, J. (2000). Body condition scoring of dairy cattle. Erişim: [<http://www.omafra.gov.on.ca/english/livestock/dairy/facts/00-109.htm>] Erişim Tarihi: 14.03.2008
- 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.
- RUKKWAMSUK, T., KRUIP, T.A.M., WENSING, T. (1999). Relationship between overfeeding and overconditioning in the dry period and the problems of high producing dairy cows during the postparturient period. *Vet. Q.*, **21**: 71-77.
- SALMANOĞLU, R., ALAÇAM, E., ÇELEBİ, M., BAŞ, A. (1997). Sütçü ineklerde hızlı progesteron testi yardımıyla yapılan prostaglandin F₂ alfa kontrollü tohumlamaların fertiliteye etkisi. *Turk J. Vet Anim. Sci.*, **23** (1): 115-121.
- SALZMANN, H. (1985). Vergleichende Untersuchungen zum Einsatz von Peressigsäure bei Uteruskrankheiten des Rindes. Fachtierarztarbeit, HU Berlin, Sektion TPV.
- SANDALS, W.C.D., CURTIS, R.A., COTE, J.F., MARTIN, S.W. (1979). The effect of retained placenta in dairy cattle-A case control study. *Can. Vet. J.*, **20**: 131-135.
- SATTLER, T., FÜRL, M. (2004). Creatine Kinase and Aspartate Aminotransferase in cows as indicators for endometritis. *J. Vet. Med. Association*, **51**: 132-137.

- SCHMAUDER, S. (2003). Zyklus und entzündungsbedingte Veränderungen der endometrialen Echostruktur beim Rind unter Berücksichtigung der Stickstoffmonoxid-Synthase-Expression. *Doktora Tezi*, Tierärztliche Fakultät der Universität München.
- SCHNYDER, D., KÜPFER, U., ZWAHLEN, R. (1990). Veränderungen am Endometrium der Kuh nach intrauteriner Applikation verschiedener Medikamente. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.*, **132**: 353-364.
- SCHNELLBACH, K. (1991). Vergleichende Untersuchungen zur Prophylaxe und Therapie puerperaler Endometritiden beim Rind. *Tierärztl. Umsch.*, **46**: 741-749.
- 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.
- SEALS, R.C., MATAMOROS, I., LEWIS, G.S. (2002). Relationship between postpartum changes in 13, 14-dihydro-15-keto-PGF₂ α concentrations in Holstein cows and their susceptibility to endometritis. *J. Anim. Sci.*, **80**: 1068-1073.
- 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] 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., NOAKES, D.E., RYCROFT, A., DOBSON, H. (2001). Acute phase protein response to postpartum uterine bacterial contamination in cattle. *Vet. Rec.*, **148**: 172-175.
- 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., SIDHU, S.S., DHALIVAL, G.S., PANGAONKAR, G.R., NANDA, A.S., GREWAL, A.S. (2000). Effectiveness of lipopolysaccharide as an intrauterine immunomodulator in curing bacterial endometritis in repeat breeding cross-bred cows. *Anim. Reprod. Sci.*, **59**: 159-166.
- SKINNER, J.G., BROWN, R.A.L.I., ROBERTS, L. (1991). Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions. *Vet. Rec.*, **128**: 147-149.
- 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 α and influence of ovarian cyclicity in dairy cows. *Am. J. Vet. Res.*, **45**: 1090-1094.
- 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.
- SUBANDRIO, A.L., NOAKES, D.E. (1997). Neutrophil migration into the uterine lumen of the cow: the influence of endogenous and exogenous sex steroid hormones using two intrauterine chemoattractants. *Theriogenology*, **47**: 825-835.
- SURIYASATHAPORN, W., DAEMEN, A.J.J.M., NORDHUIZEN-STASSEN, E.N., DIELEMAN, S.J., NIELEN, M., SCHUKKEN, Y.H. (1999). β -hydroxybutyrate levels in peripheral blood and ketone bodies supplemented in culture media effect the in vitro chemotaxis of bovine leukocytes. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **68**: 177-186.
- TENHAGEN, B.A. (2001). Vergleich verschiedener Behandlungen der chronischen Endometritis des Rindes unter Berücksichtigung von Faktoren des Behandlungserfolges. *Doktora Tezi*, Tierärztl. Hochsch., Hannover.
- TENHAGEN, B.A., HEUWIESER, W. (1997). Use of sensitivity analysis to economically evaluate reproductive management programs in dairy herds. DVG Fachgruppe Fortpflanzung und ihre Störungen (*Zusammenfassung der Referate aus Gießen am 27.06.1997*)
- TENHAGEN, B.A., HEUWIESER, W. (1999). Comparison of a conventional reproductive management program based on rectal palpation and uterine treatment of endometritis with a strategic prostaglandin F2 α program. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **46**:167-176.
- THIEL, K.C. (1998). Zur Behandlung des Genitalkatarrhes 2. bis 4. Grades des Rindes mit Cloprostenol oder Polyvinylpyrrolidon-Jod-Lösung unter Berücksichtigung des Plasmaprogesterongehaltes und des Keimgehaltes im Genitaltrakt zum Behandlungszeitpunkt. *Doktora Tezi*, Tierärztl. Hochsch., Hannover.
- THURMOND, M.C., JAMESON, C.M., PICANSO, J.P. (1993). Effect of intrauterine antimicrobial treatment in reducing calving to conception interval in cows with endometritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **203**:1576-1578.
- 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_00000000033] *Erişim tarihi*: 30.06.2008
- TURGUT, K. (2000). Klinik enzimoloji. Alınmıştır: *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis*, Ed.: K. Turgut, 2.baskı: Bahçivanlar, Konya, p.:130-152.
- TROEDSSON, M.H.T. (1999). Uterine clearance and resistance to persistent endometritis in the mare. *Theriogenology*, **52**: 461-471.
- VANDEPLASSCHE, M. (1984). Stimulation and inhibition of phagocytosis in domestic animals. Proc Xth Int. Congr. Anim. Reprod. AI, Urbana-Champaign, Vol.III, p.:475.

- VURAL, R., KÜPLÜLÜ, Ş., KILIÇOĞLU, Ç., İZGÜR, H. (1991). Süt ineklerinde postpartum endometritis olgularının PGF2 alfa enjeksiyonu ve intrauterine iyot solüsyonu enfüzyonu ile sağaltımları üzerine çalışmalar. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **38**: 339-346.
- WHITE, A.J., DOBSON, H. (1990). Effect of prostaglandin F2 α on fertility of dairy cows after calving. *Vet. Rec.*, **127**: 588-592.
- WHITEFORD, L.C., SHELDON, I.M. (2005). Association between clinical hypocalcemia and postpartum endometritis. *Vet. Rec.*, **157**: 202-204.
- 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.
- YALÇIN, C. (2000). Süt sığırcılığında infertiliteden kaynaklanan mali kayıplar. *Lalahan Hay. Araşt. Enst. Derg.*, **40**: 39-47.
- YOUNG, I. M., ANDERSON, D.B., PLENDERLEITH, R.W.J. (1984): Increased conception rate in dairy cows after early postpartum administration of prostaglandin F2 THAM. *Vet. Rec.*, **115**: 429-431.
- 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.
- ZERBE, H., SCHUBERTH, H.J., HOEDEMAKER, M., GRUNERT, E., LEIBOLD, W. (1996). A new model system for endometritis: basic concepts and characterisation of phenotypic and functional properties of bovine uterine neutrophils. *Theriogenology*, **46**: 1339-1356.
- ZERBE, H., SCHNEIDER, N., LEIBOLD, W., WENSING, T., KRUIP, T.A.M., SCHUBERTH, H.J. (2000). Altered functional and immunophenotypical properties of neutrophil granulocytes in postpartum cows associated with fatty liver. *Theriogenology*, **54**: 771-786.
- ZWILLENBERG, L.O., BÖSİGER, G. (1986). Vergleichende in vitro-Studie zur antimikrobiellen Wirksamkeit von Novugen. *Schweiz Arch. Tierheilk.*, **128**:99-102.

ÖZGEÇMİŞ

Ad: Duygu
Soyad: KAYA
Doğum yeri/tarihi: Ardahan-1977
Medeni durumu: Bekar
İletişim adresi: Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, 36100,
Paşacayırı/KARS
Telefon: 0474 242 68 01
Eğitim: A.Ü. Veteriner Fakültesi, Ankara 1995-2001
Sakarya Atatürk Lisesi, Adapazarı, 1991-1994
Bafra- Kolay Ortaokulu, Samsun, 1989-1991
Digor İlkokulu, Kars, 1984-1989
Yabancı dil: İngilizce
Ünvanları: Araştırma Görevlisi, Şubat-2005
Veteriner Hekim, Haziran-2001
Mesleki deneyim: Eylül 2006-Ekim 2006; Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz
und Bestandsbetreuung Ludwig-Maximilians-Universität
Münih-Almanya (Direktör: Prof. Dr. Rolf Mansfeld)
Üye olduğu bilimsel kuruluşlar: IVIS, International Veterinary Information Service, 2002
Türk Veteriner Jinekoloji Derneği, 2003
European Society of Domestic Animal Reproduction
(ESDAR), 2008

Bilimsel etkinlikler:

- 12th Annual Conference of the European Society for Domestic Animal Reproduction (ESDAR), 20-23 Kasım 2008, Utrecht, Hollanda.
- Jahrestagung Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung, 28-29 Şubat 2008, Gießen, Almanya.
- Jahrestagung Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung, 22-24 Şubat 2007, Berlin, Almanya.
- II. Ulusal Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi, 2-5 Kasım 2006, Belek, Antalya.
- III. Ulusal Küçük Hayvan Hekimliği Kongresi, 18-21 Mayıs 2006, Bursa.
- Ulusal Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi, 4-6 Eylül 2003, Konya.

Bilimsel ilgi alanları:

Yayınları:

- 1) HB BECERİKLİSOY, N. ÖZYURTLU, **D KAYA**, J. HANDLER, S. ASLAN (2008). Effectiveness of Thuja Occidentalis and Urtica Urens in Pseudopregnant Bitches. *Vet. Med. Austria / Wien. Tierärztl. Mschr.*, **95**: 263-268.
- 2) HB BECERİKLİSOY, SS AY, **D KAYA**, A.R. AĞAOĞLU, İ. KÜÇÜKASLAN, O.A. AKSOY, N. ERÜNAL-MARAL, M. FINDIK, S. ASLAN (2008). Treatment of hypersexuality and benign prostatic hypertrophy with delmadinone acetate in intact male dogs. *Turk J. Vet Anim. Sci.*, (yayına kabul edildi).
- 3) Ş.M. PANCARCI, Y. ÖZTÜRKLER, Ö. GÜNGÖR, C. KAÇAR, S. YILDIZ, **D. KAYA** (2008). Use of carazolol at pre-synchronized timed artificial insemination in cows. *Acta Vet. Brno.*, **77**: 59-64.
- 4) ÖZYURTLU, N., **KAYA, D** (2005). Unilateral uterine prolapse in a cat (case report). *Turk J. Vet Anim. Sci.*, **29**: 941-943.
- 5) GÜRBULAK, K., PANCARCI, Ş.M., GÜNGÖR, Ö., KAÇAR, C., ORAL, H., KIRMIZIGÜL, A.H., KAMİLOĞLU, N.N., KARAPEHLİVAN, M., **KAYA, D.** (2005). Kış döneminde doğuran Tuj koyunlarında uterus involüsyon süresi ve subklinik hipokalseminin doğum sonrası uyerus involüsyon süresine etkisi. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **11**: 55-59.
- 6) **KAYA, D.**, SALMANOĞLU, M.R. (2005). İneklerde meme başı stenozlarının teşhis ve tedavisinde endoskopi tekniğinin kullanımı. *Vet. Hek. Dern. Derg.*, **76**: 49-54.

Dergilerde Yayınlanan Kongre ve Poster Özetleri:

- 1 **D. KAYA**, S.S. AY, İ. KÜÇÜKASLAN, A.R. AGAOGLU, M.R. SALMANOGLU, S.ASLAN (2008). Effect of repeated intrauterine and PGF₂ α treatments on reproductive performance in cows with chronic endometritis. *Reprod. Dom. Anim.*, 43(suppl 5):103.
- 2 E. ÖZENÇ, M. KAYA, A. BUMİN, H.B. BECERİKLİSOY, M.Z. YILDIRIM, O. KUTSAL, B. EMRE, N. GÜLTİKEN, **D. KAYA**, H. BOLLWEIN, E. KİOSSİS, S. ASLAN (2008). Köpek meme tümörlerinde B-mode ekosutruktur analizi ve renkli doppler ultrasonografinin uygulanması. *III. Veteriner Jinekoloji Kongresi (Uluslar Arası Katılımlı)*, 23-26 Ekim, Lara/Antalya, s:102-103.
- 3 B. MÜLAZIMOĞLU, **D. KAYA**, R. AĞAOĞLU, B. EMRE, Y. BAL, İ. KÜÇÜKASLAN, H. İZGÜR, S. ASLAN (2008). Köpeklerde değişik siklus dönemlerinde hücrelerin alan büyüklükleri ve RGB değerlerinin siklus tayini amacıyla dijital ortamda geliştirilen bir yazılımla değerlendirilmesi. *III. Veteriner Jinekoloji Kongresi (Uluslar Arası Katılımlı)*, 23-26 Ekim, Lara/Antalya, s: 106-107.

- 4 S. SCHAFER-SOMİ, İ. KÜÇÜKASLAN, AR. AGAOĞLU, N. GÜLTİKEN, SS. AY, **D. KAYA**, S. ASLAN (2008): Growth Factors, cytokines, and prostaglandin synthesis in the uterus of pregnant bitches-The features of placental sites. *In: 6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction*. Eds. G England, P Concannon, S Schafer-Somi. University of Veterinary Medicine Vienna, 9th-11th July 2008, p. 219-220.
- 5 S. SCHAFER-SOMİ, HB. BECERİKLİSOY, İ. WALTER, S. SABITZER, **D. KAYA**, AR. AGAOĞLU, H. IZGUR, S. ASLAN (2008). Expression of MHC-I and -II in uterine tissues from early pregnant bitches. *In: 6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction*. Eds. G England, P Concannon, S Schafer-Somi. University of Veterinary Medicine Vienna, 9th-11th July 2008, p. 218-219.
- 6 **D. KAYA**, S.S. AY, A.R. AĞAOĞLU, H.B. BECERİKLİSOY, İ. KÜÇÜKASLAN, M.C. GÜN, J.HANDLER, S. ASLAN (2008). Efficiency of postpartum beta-carotene and PGF₂ treatment on fertility parameters in dairy cows. *Reprod. Dom. Anim.*, 43 (Suppl. 1): 17-18.
- 7 HB BECERİKLİSOY, M KÜÇÜKKEBAÇI, SS AY, **D KAYA**, B. POLAT, İS GÜRCAN, M FINDIK, S ASLAN (2008). Reproductive parameters in Anatolian Water Buffalos and affecting factors of these parameters. *Reprod. Dom. Anim.*, 43 (Suppl. 1): 4.
- 8 **D. KAYA**, S.S. AY, H. B. BECERİKLİSOY, A.R. AĞAOĞLU, İ. KÜÇÜKASLAN, O. ÇELİK, S. ASLAN. (2007). Metaphylactic effect of ceftiofur HCl, Oxytocin and PGF₂ applications on fertility parameters in dairy cows during postpartum period. *Reprod. Dom. Anim.*, 42 (suppl.1)
- 9 H.B. BECERİKLİSOY, İ. KÜÇÜKASLAN, S.S. AY, **D. KAYA**, A.R. AĞAOĞLU, O.A. AKSOY, N. ERÜNAL-MARAL, M. FINDIK, S. ASLAN (2006). Erkek köpeklerde delmadinon asetat (Tardaks® veya Tardastrex®) ile hiperseksüalite ve prostat hipertrofisi olgularının sağaltımı. *III. Ulusal küçük hayvan hekimliği kongresi*, 18-21 Mayıs, Uludağ/Bursa.
- 10 **D. KAYA**, S.S. AY, H. B. BECERİKLİSOY, A.R. AĞAOĞLU, İ. KÜÇÜKASLAN, O. ÇELİK, N. ÖZYURTLU, S. ASLAN (2006). Sütçü ineklerde postpartum dönemde profilaktik amaçlı ceftiofur ve oksitosin uygulamalarının fertilité parametreleri üzerine etkisi. *II. Ulusal Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi*, 2-5 Kasım, Belek/Antalya.
- 11 S.S. AY, H. B. BECERİKLİSOY, **D. KAYA**, A.R. AĞAOĞLU, İ. KÜÇÜKASLAN, S.B. MÜLAZIMOĞLU, S. ASLAN. (2006). Köpeklerde uterus patolojilerinde parenteral PGF₂ ve intrauterin antibiyotik sağaltım yöntemlerinin kombinasyonu. *II. Ulusal Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi*, 2-5 Kasım, Belek/Antalya.
- 12 EKER, K., SALMANOĞLU, R., **KAYA, D.** (2004). Ultrasonographic evaluation of bitch's ovaries in various phases of cycles and a comparison between ultrasonographic measurement (in-vivo) and caliper compass measurement (in-vitro) after ovariectomy. (Free Communication). *29th World Small Animal Veterinary Congress*, October 6-9, Rhodes-Greece, p:86.

- 13 EKER, K., SALMANOĞLU, R., **KAYA, D.** (2003). Siklusun değişik aşamalarındaki dişi köpeklerin ovaryumlarının ultrasonografi ile saptanması, ovariohisterektomi operasyonu öncesi (in-vivo) ultrasonografi ile elde edilen ölçümlerin, operasyon sonrası (in-vitro) kompas ölçümleri ile karşılaştırılması. *Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi*, Konya, 4-6 Eylül, s: 180.
- 14 AKSOY, O. A., BECERİKLİSOY, H.B., KANCA, H., **KAYA, D.**, ASLAN, S., İZGÜR, H. (2003). Dişi köpeklerde siklus dönemi ve optimum çiftleşme zamanının saptanmasında hızlı progesteron testi (OvulasyonTest®) ve RIA Testinin (Immunotech®) karşılaştırılması. *Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi*, Konya, 4-6 Eylül, s: 132.