



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER DOĞUM VE JİNEKOLOJİ
ANABİLİM DALI

İNEKLERDE AKUT PUERPERAL METRİTİSLERİN SEFTİOFUR, SEFAPİRİN VE
DİNOPROST TROMHETAMİN İLE TEDAVİSİNİ TAKİBEN SUBKLİNİK
METRİTİSLERİN OLUŞUM İNSİDANSININ VE FERTİLİTENİN İZLENMESİ

Bilginer TUNA

(DOKTORA TEZİ)

Danışman: Doç Dr. Deniz NAK

Bursa-2010

Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼ne,

Bu tez, j¼rimiz tarafından doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Deniz NAK

¼ye

Prof. Dr. Kamil SEYREK-İNTAş

¼ye

Prof. Dr. Hayrettin ÇETİN

¼ye

Prof. Dr. Sezgin řENT¼RK

¼ye

Doç. Dr. Yavuz NAK

Bu tez, Enstit¼ Y¼netim Kurulunun tarih, sayılı toplantısında alınan numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. G¼rsel S¼NMEZ

Enstit¼ M¼d¼r¼

İTHAF

Türkiye Cumhuriyeti'nin varlığı için şehit ve gazi olanlar ile
onların geride kalan dul ve yetimlerine...

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----------|
| TÜRKÇE ÖZET..... | IV |
| İNGİLİZCE ÖZET..... | V |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. Metritislerin Oluşturdukları Olumsuzluklar ve Ekonomik Önemi..... | 3 |
| 2.2. Postpartum Fizyoloji ve Normal Uterus İnvölüsyonu..... | 3 |
| 2.3. Peripartum ve Postpartum Uterus İmmunolojisi ve Uterusun Savunma Mekanizmasının Hormonlar ile İlişkisi | 5 |
| 2.4. Patogenezis..... | 7 |
| 2.5. Uterus Hastalıklarının Tanısında Kullanılan Yöntemler..... | 9 |
| 2.5.1. Rektal Muayene..... | 10 |
| 2.5.2. Vaginal Muayene..... | 11 |
| 2.5.3. Ultrasonografik Muayene..... | 12 |
| 2.5.4. Bakteriyolojik Muayene..... | 13 |
| 2.5.5. Uterus Biyopsisi..... | 13 |
| 2.5.6. Endometriyal Sitoloji..... | 14 |
| 2.5.7. Prostaglandin F ₂ α Metabolitinin Araştırılması..... | 15 |
| 2.6. Metritislerin Tanımlanması ve Sınıflandırılması..... | 15 |
| 2.6.1. Akut Puerperal Metritis..... | 15 |
| 2.6.2. Klinik Metritis..... | 16 |
| 2.6.3. Klinik Endometritis..... | 16 |
| 2.6.4. Subklinik Endometritis..... | 16 |
| 2.6.5. Pyometra..... | 17 |
| 2.7. Uterus Enfeksiyonlarında Tedavi..... | 17 |

| | |
|--|-----------|
| 2.7.1. Antibiyotikler..... | 18 |
| 2.7.1.1. Antibiyotik seçiminde dikkat edilmesi gereken kriterler..... | 18 |
| 2.7.1.2. Tetrasiklinler..... | 19 |
| 2.7.1.3. Sefalosporinler | 20 |
| 2.7.1.4. Penisillin G ve Semisentetik Penisilinler..... | 21 |
| 2.7.2. İntrauterin Antiseptik Kullanımı..... | 22 |
| 2.7.3. Hormonlar..... | 22 |
| 2.7.3.1. PGF ₂ α kullanımı..... | 22 |
| 2.7.3.2. Östrojen Uygulamaları..... | 24 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM..... | 25 |
| 3.1. Gereç..... | 25 |
| 3.1.1. Hayvan Materyali..... | 25 |
| 3.1.2. Alet ve Malzemeler..... | 25 |
| 3.2. Yöntem..... | 27 |
| 3.2.1. Çalışma Yöntemi..... | 27 |
| 3.2.2. Hayvan Materyalinin Gruplandırılması ve Yapılan Tedaviler..... | 28 |
| 3.2.3. Muayene Zamanları ve Kaydedilen Veriler..... | 29 |
| 3.2.4. Muayeneler..... | 30 |
| 3.2.4.1. Genel Muayene..... | 30 |
| 3.2.4.2. İnceleme..... | 30 |
| 3.2.4.3. Rektal Muayene..... | 30 |
| 3.2.4.4. Ultrasonografik Muayene..... | 31 |
| 3.2.4.5. Vaginoskopik Muayene..... | 31 |
| 3.2.4.6. Endometriyal Sitoloji Örneklerinin Alınması ve İncelenmesi..... | 32 |
| 3.2.5. Östrus Takibi ve Tohumlama..... | 32 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2.6. Fertilite Parametrelerinin Hesaplanması..... | 33 |
| 3.2.7. Bulguların İstatistiksel Analizi..... | 33 |
| 4. BULGULAR..... | 34 |
| 4.1. Akut Puerperal Metritis ve Tedavi Bulguları | 34 |
| 4.2. Vaginoskopik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi..... | 35 |
| 4.3. Uterus Çapı Bulguları..... | 37 |
| 4.4. Serviks Çapı Bulguları..... | 37 |
| 4.5. PMN Bulguları..... | 38 |
| 4.6. Siklik Aktivite Bulguları..... | 39 |
| 4.7. Endometritislerin Değerlendirilmesi..... | 39 |
| 4.8. Fertilite Parametreleri..... | 40 |
| 5. TARTIŞMA ve SONUÇ..... | 42 |
| 6. KAYNAKLAR..... | 51 |
| 7. TEŞEKKÜR..... | 57 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ..... | 58 |
| 9. SİMGELER ve KISALTMALAR..... | 59 |

ÖZET

Bu çalışmanın amacı akut puerperal metritisli sütçü ineklerin tedavisinde intramuskuler (im) seftiofur hidroklorid, intrauterin (iu) sefapirin benzatin ve im dinoprost tromethamin uygulamalarının tedavi oranı, subklinik metritislerin oluşumu ve reproduktif parametreler üzerindeki etkilerini belirlemektir. Çalışmada tedavi grubunu 30 akut puerperal metritisli inek, kontrol grubunu 30 sağlıklı inek oluşturdu. Rektal vücut ısısı $\geq 39,5$ °C, rektal muayenede uterusu normalden büyük, kötü kokulu, kırmızımsı-kahverengi vaginal akıntısı ve iştahsızlığı bulunan, çevreye ilgisi azalmış inekler akut puerperal metritisli olarak tanımlandı. Bu ineklere 5 gün süreyle 2,2 mg/kg im seftiofur verilerek tedavi edildi. İneklerin rektal ısısı seftiofur ile tedavi esnasında 6 gün süreyle günlük olarak ölçüldü. Son seftiofur uygulamasından 15 gün sonra, 500 mg sefapirin iu ve 25 mg dinoprost tromethamin im olarak uygulandı. Tedavi ve kontrol grubundaki ineklere vaginal akıntı, servikal çap, uterus çapı, korpus luteum varlığı ve endometriyal sitoloji muayeneleri yapıldı. Cytobrush tekniğinden yararlanarak endometriyal sitolojide polimorfnükleer lökositlerin yüzdesine göre subklinik endometritis tanısı kondu. İlk seftiofur uygulamasını izleyen 6. günde tedavi grubundaki ineklerde beden ısısı ortalama 38,6 °C olarak belirlendi. Tedavi grubunda tanı gününde % 100 olarak belirlenen patolojik akıntı, 6. günde ineklerin % 3,23'ünde aynen devam etti. Buna karşılık %35,48 oranında sanguineus purulent ve % 61,29 oranında purulent vaginal akıntı tespit edildi. Tedavi ve kontrol gruplarının toplam kornu uteri çapları arasında 4 ve 5. muayene günlerinde istatistiksel açıdan fark belirlendi. Kontrol ve tedavi grubundaki ineklerin serviks çapları arasında tüm muayene günlerinde istatistiksel fark belirlendi. Klinik bulgular ve polimorfnükleer lökositlerin yüzde değerleri dikkate alındığında, 5. muayenede kontrol grubunda tedavi grubundan daha fazla subklinik endometritisli hayvan belirlendi.

Sonuç olarak sunulan bu çalışmada akut puerperal metritisli ineklerde ilk seftiofur uygulamasının akut puerperal metritisi, seftiofur uygulamasından 15 gün sonra uygulanan sefapirin ve dinoprost tromethaminin klinik metritisi, klinik ve subklinik endometritislerin büyük çoğunluğunu tedavi ederek ilk tohumlama ve total gebelik oranını normal postpartum fizyolojik süreci izleyen, sağlıklı ineklere yaklaştırdığı ve tedavi ve kontrol grupları arasında üreme parametreleri açısından istatistiksel fark bulunmadığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Sütçü inekler, cytobrush, akut puerperal metritis, seftiofur, sefapirin

SUMMARY

Evulation of Systemic Ceftiofur, Intrauterine Cephapirin and Intramuscular Dinoprost Tromethamine Administrations for Treatment of Acute Puerperal Metritis in Dairy Cows

The aim of this study was to determine the effects of intramuscular (im) ceftiofur hydrochloride, intrauterine (iu) cephalosporin benzathine and im dinoprost tromethamine applications on the treatment efficiency, formation of subclinical metritis and reproductive parameters in the treatment of dairy cows with acute puerperal metritis. In the study, treatment and control groups were formed by 30 cows with acute puerperal metritis and 30 healthy cows. Cows having $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ rectal body temperature, uterus larger than normal when examined rectally, reddish brown vaginal discharge, lack of appetite and apathy were described as cows with acute puerperal metritis. These cows were treated by giving 2.2 mg/kg ceftiofur per a day for 5 days. Rectal body temperatures of cows were measured daily during ceftiofur treatment for 6 days. Fifteen days after the last ceftiofur application, iu 500 mg cephalosporin and im 25 mg dinoprost tromethamine were applied. Vaginal discharge, cervical diameter, uterine diameter, presence of corpus luteum and endometrial cytology examinations were done in cows in the treatment and control groups. Subclinical endometritis was diagnosed according to the percentage of polymorph nuclear leucocytes in endometrial cytology using cytobrush technique. On day 6 after the first ceftiofur application, mean body temperature were determined $38,6^{\circ}\text{C}$ in cows in the treatment group. While pathological discharge was found in 100% of cows on the diagnose day, it continued in 3.23% of cows without any change on day 6. On the other hand, 35.48% sanguineous purulent and 61.29% purulent vaginal discharge were determined. Statistically important difference was determined between the total diameters of uterine horn of cows in the treatment and control groups on day 4 and 5 of treatment. Statistical difference was found between the cervical diameters of cows in the treatment and control groups on all examination days. When considering clinical findings and polymorph nuclear leucocytes % values, more animals with subclinical endometritis were found in control group than the treatment group on day 5 of treatment.

In conclusion, in the present study, it was determined that ceftiofur application treated acute puerperal metritis and co-application of cephalixin and dinoprost tromethamine 15 days after ceftiofur application treated clinical metritis, clinical and subclinical endometritis in the great majority; thus, pregnancy rate at first insemination and total pregnancy rate closed up to the healthy cows following normal post partum physiological period and there was no significant difference between the reproductive parameters of treatment and control groups.

Keywords: Dairy cows, cytobrush, acute puerperal metritis, ceftiofur, cephalixin

1.GİRİŞ

Çiftlik hayvanlarından elde edilen ürünlerin önemli bir bölümü sığırlardan sağlanmaktadır. İnsan beslenmesi açısından büyük önem taşıyan süt ve etin toplam üretim miktarları içerisinde sığır kökenli et ve süt üretimi büyük paya sahiptir. Bu nedenle sığır yetiştiriciliği, hayvancılığın en önemli kollarından biri olarak kabul edilmektedir (1). Süt inekçiliğinde temel ekonomik kayıplar endometritis, laminitis, mastitis gibi enfeksiyonlar ile uzamış buzağılama aralığı ve fazla sayıda planlanmamış hayvanın sürüden çıkartılmasından meydana gelir (2).

Üreme ile ilgili faaliyetlerin düzeyi, hayvansal üretimin başarısını belirleyen önemli bir faktördür. Süt inekçiliği ile uğraşan işletmelerin başta gelen amacı, süt üretimini bir önceki yıldan daha iyi duruma getirmektir (3). Sütçü işletmelerde fertilitate; genetik ilerleme için ve sürüden çıkarılan sağmal hayvanların yerine koymak için çok önemlidir (4). Üreme ile ilgili olgulardaki olumsuzluklar, sağılmakta olan inek sayısını etkileyerek buzağılamalar arasındaki sürenin uzamasına, buna bağlı olarak laktasyon sayısının başka bir deyişle ineklerin yaşamı boyunca üretmiş olduğu toplam süt miktarının azalmasına yol açmaktadır (5). Döl verimi ile ilgili problemler; yavru elde edememe, süt üretiminde ve süttten elde edilen gelirden azalma, hayvanların boşuna beslenmesi, reformelerin yerine koyulacak hayvanlar için ek bir harcama, fazladan işgücü kullanımı, sperma ve ilaç için fazladan harcamalar, yatırımda aksamalar gibi birçok sorunu da beraberinde getirerek parasal kayıplara yol açmaktadır (6, 7). Ayrıca üreme ile ilgili olguların, genetik ilerleme ve seleksiyon konularında da belirleyici faktörlerden biri olduğunu göz önünde bulundurmak gerekmektedir (3). Kısacası fertilitate ineklerin ömür boyu sürececek üretim performansını belirleyen en önemli faktörlerden birisidir (8). En basit ve ideal bir şekilde tanımlamak gerekirse fertilitate, bir ineğin 12 ay aralıklarla canlı bir buzağı doğurma yeteneğine sahip olması demektir (9). Yoğun süt üretimini hedefleyen ve buna yönelik olarak çalışan işletmelerde genel hedef yılda bir buzağı elde etmektir. Bu hedefe ulaşabilmek için buzağılamadan sonraki 90 gün civarında ineklerin gebe bırakılması gerekmektedir (8). Ekonomik tolerans sınırı olarak ise bir ineğin doğumu izleyen 100. günden önce gebe bırakılması gerekmektedir (10). Yılda bir yavru elde etme hedefine ulaşılmasının önündeki en büyük engel, fertilitenin azalması başka bir ifade ile buzağılama ve yeni bir gebelik oluşumu arasındaki sürenin uzaması, yani infertilitedir (9). İneklere infertilitenin en önemli sebeplerinden biri, yavru zarlarının retensiyonu (retensiyo

sekundinarum, ftal membran retensiyonu, FMR), puerperal metritis (PM), endometritis, pyometra ve uterusun nonspesifik enfeksiyonlarını içine alan bir dizi hastalık kompleksi yani enfeksiyöz infertilitedir (11).

Bu çalışmanın amacı akut puerperal metritisli (APM) stu ineklerin tedavisinde intramuskuler (im) seftiofur hidroklorid, intrauterin (iu) sefapirin benzatin ve im dinoprost tromethamin (DT) uygulamalarının tedavi oranı, sublinik metritislerin oluşumu ve reproduktif parametreler üzerindeki etkilerini pozitif kontrol grubunun bulguları ile karşılaştırıp belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metritislerin Oluşturdukları Olumsuzluklar ve Ekonomik Önemi

Enflamasyon yani yangı, insan ve hayvanlar gibi yaşam zincirinin ileri basamaklarında bulunan canlıların, dokularında şekillenen yaralanma ve hasarlara veya yabancı organizmaların invazyonlarına karşı spesifik veya nonspesifik cevabıdır. Yangı, süt ineklerinin uterusunda şekillendiği zaman bu sürecin klinik bir sonucu olarak ilk tohumlama gebelik oranı düşer, buzağılama ve gebe kalma arasındaki süre uzar yani infertilite şekillenir. Böylece sütçü işletmenin elde edeceği gelir azalır (12, 13). Uterusta oluşan enfeksiyonlar sadece reproduktif etkinliğin azalmasına neden olmazlar, aynı zamanda yem tüketiminin ve buna bağlı olarak süt üretiminin azalmasına, tedavi ile ilgili masrafların ve istem dışı sürüden çıkarma oranının artmasına yol açarlar. Ayrıca postpartum (pp) dönemde şekillenen akut toksik metritisler hayati tehdit oluşturabilirler (13, 14).

2.2. Postpartum Fizyoloji ve Normal Uterus İnvölüsyonu

İneklerin doğumu takiben tekrar gebe kalabilmesi için geçirmesi gereken süreçler, uterusun involüsyonu, endometriyumun rejenerasyonu, uterusun bakteriyel kontaminasyonunun eliminasyonu ve ovaryumun siklik aktivitesinin tekrar başlaması şeklinde sıralanabilir. Yukarıda bahsedilen süreçler başlamadan önce fötusun çıkartılması ve yavru zarları ile uterustaki sıvıların atılması gerekmektedir (15).

Uterusun involüsyonu, fiziksel olarak küçülme, nekrozis, karunkulaların lize olup dökülmesi ve endometriyumun rejenerasyonunu içeren aşamalardan geçilerek tamamlanır. Allantokoryonun atılmasını takiben uterus karunkulalarının nekrozisi genellikle doğumu takiben 12. güne kadar tamamlanır. Uterus karunkulalarının lize olup dökülmesi doğum sonrası uterusun ağırlığının hızla azalmasına katkıda bulunur ve involüsyon süreci devam ederken uterusun ağırlığı 13 kg'dan doğum sonrası 3. hafta sonuna kadar 1 kg'a düşer. Çünkü karunkulalar uterusun ağırlığının yarısından fazlasını oluşturur. Lize olup dökülen karunkulalar loşya akıntısını şekillendirir ve ayrıca loşya içerisinde fetal sıvılar ve kopan umbilikal damarlardan gelen kan bulunur. Başlangıçta endometriyal rejenerasyon interkarunkular bölgede oluşur ve daha sonra karunkular bölgeleri kaplayacak şekilde hücrelerin çoğalması ile devam eder (15).

Uterus involüsyonunun normal şartlardaki seyrini anlayabilmek için fizyolojik ve patolojik postpartum bulgularını doğru bir şekilde belirlemek, değerlendirmek ve sınıflandırmak gerekmektedir (15). Normal şartlarda postpartum 14–23. günler civarında loşya kesilir (15, 16). Loşya kırmızı-kahverengi renktedir ve kokusu yoktur. Bazen ise loşya daha akıcı kıvamda ve sarı-beyaz renkte olabilir (16). İlk 15 gün içerisinde servikal involüsyon uterusun involüsyonuna göre daha yavaştır ve normal olarak serviksin çapı kornu uterilerin çapından daha fazladır. Postpartum 25–47 gün içerisinde serviks ve uterusun involüsyonu fiziksel büyüklük açısından (palpasyon ile tespit edilen involüsyon) önemli ölçüde tamamlanır. Tam bir mikroskobik involüsyon ise daha uzun sürer ve yaklaşık postpartum 25–50. günler civarında sonuçlanır. Postpartum ilk bir ay içerisinde prostaglandin F₂ alfa (PGF₂α)'nın fizyolojik rolü çok net olarak belirlenmemiş olmakla beraber, uterusun kontraksiyonlarının uyarılmasında rol oynadığı ve böylece uterus involüsyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (15). Sağlıklı bir hayvanda postpartum 25–30. günler civarında kornu uterinin çapı 3–4 cm civarındadır. Postpartum 40. güne kadar servikal çap 5 cm'den daha azdır (16).

Doğum sonrası uterus lümenindeki ortam aerobik ve anaerobik bakterilerin çoğalmasını destekler. Bu bakterilerin çoğu uterus lümenini kontamine eder ve daha sonra uterus savunma mekanizması yardımıyla bakteriler uzaklaştırılır. Bununla birlikte *Arcanobacterium pyogenes* (*A. pyogenes*), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Fusabacterium necrophorum* (*F. necrophorum*) ve *Prevotella spp.* gibi bakteriler genellikle uterus hastalıklarının oluşumunda rol oynar. Gerçekten de *A. pyogenes*, *F. necrophorum* ve *Prevotella spp.* sinerjik olarak etki ederek uterus hastalıklarının oluşma ihtimalini arttırdıkları belirlenmiştir (15). Ayrıca bu bakterilerin klinik endometritislerin (KE) meydana gelme ihtimalini ve enfeksiyonların şiddetini arttırdıkları tespit edilmiştir. Sayısal olarak en sık rastlanan patojenler *E. coli* ve *A. pyogenes*'dir. *E. coli* enfeksiyonları daha önce şekillenir ve *A. pyogenes* enfeksiyonları için zemin hazırlar (15).

Doğumdan sonra steroid hormonlar bazal seviyelerine düştükten sonra plazma follikül uyarıcı hormon (follicle stimulating hormone, FSH) seviyesi yükselir ve ilk postpartum folliküler dalga uyarılır. Sonuç olarak buzağılamayı izleyen 10–12. günler civarında ilk dominant follikül seçilir. Bu postpartum ilk follikülün geleceği ile ilgili 3 ihtimal bulunur; 1- ovulasyon ve postpartum ilk korpus luteumun (corpus luteum, CL) oluşumu yani doğum sonrası siklik aktivitenin tekrar başlaması, 2- ovulasyon olmaksızın

bir veya daha fazla folliküler dalganın folliküler atrezi ile sonuçlanması (anöstrus), 3-folliküler kist şekillenmesidir (15, 17). Folliküler aktivitenin erkenden başlaması, sonraki fertilité için olumlu bir gelişme olarak kabul edilir. Bununla birlikte uterus enfeksiyonları elimine edilmeden ilk postpartum ovulasyon erken şekillendiğinde uterus içerisinde irin ve CL'nin birlikte bulunması sonucu pyometra oluşabilmektedir (15).

2.3. Peripartum ve Postpartum Uterus İmmunolojisi ve Uterusun Savunma Mekanizmasının Hormonlar ile İlişkisi

Çevresel mikroorganizmaların reproduktif bölgede oluşturdukları invazyonlara karşı dolaylı fakat etkili bir savunmada; spesifik ve nonspesifik cevaplara ilave olarak anatomik ve fonksiyonel bariyerler tarafından da oluşturulur (12, 14). Mikroorganizmalar ile kontamine çevre ve kısmen steril uterus ortamı arasındaki en önemli anatomik bariyerler; vulva, vestibulum (kassal bir sfinkter ile korunan) ve servikstir (12). İneklerde serviks, mukoza ile örtülmüş bir dizi kollajen halkalardan oluşan güçlü bir fiziksel bariyerdir. Ayrıca vaginal mukus, assendens olarak yani ters istikamette gelen mikroorganizmalara karşı fiziksel bir bariyer oluşturur. Bunun yanı sıra uterusun longitudinal ve muskuler katları, mikroorganizmaların da içerisinde bulunduğu partiküler yapılara karşı fiziksel olarak geri itici bir güç meydana getirir (12).

Uterus savunma mekanizması, hücresel ve humoral olmak üzere iki kısımdan oluşur. Hücresel savunma büyük ölçüde polimorf nükleer lökositlerden (PMN), humoral savunma mekanizması ise globulinlerden oluşur (18). Bakteriler uterusu ulaştığı zaman uterusun bakterilere karşı gösterdiği savunmanın en önemli kısmını nötrofil lökositlerin oluşturduğu nonspesifik fagositozis meydana getirir (19). Nötrofil lökositler, yangı bölgesinde mikroorganizmaların ürettiği çeşitli peptitlerin uyarısıyla yangı bölgesine gelirler. Nötrofiller doku yüzeylerine ve kavitelere gelerek çeşitli mekanizmalar yolu ile mikroorganizmaları fagosite ederler ve öldürürler. Fagosite edilen organizmalar oksijene bağlı (respiratorik burst) ve oksijenden bağımsız mekanizmalar (lizozimler ve proteolitik enzimler) yolu ile öldürülürler. Nötrofillerin fagositoz yeteneği; opsoninler adı verilen komponentler ile spesifik antikorlardan oluşan ve nötrofillerin bakterilerin yüzeyine tutunmalarını kolaylaştıran maddeler yardımıyla güçlenir. Uterus mukozası immünoglobulin (Ig) A salgılama yeteneğine sahiptir. IgA ajanlara bağlanır ve muhtemelen mukozal yüzeylerde mikrobiyel adezyonu engeller. IgG₁ lokal olarak sentez

edilirken, IgG₂ uterusu periferel sirkulasyon yolu ile gelir. IgG'ler ise opsonizasyon da rol oynar ve komplementleri aktive ederler (12, 22).

İneklerin immun fonksiyonları üzerinde hormonlar önemli etkilere sahiptir. Progesteronun baskın olduğu dönemlerde immun fonksiyonlar tipik bir şekilde azalırken, östrojenin hakim olduğu dönemlerde ise immun fonksiyonlar uyarılır (13). İnekler uterus enfeksiyonlarına karşı östrus dönemine göre diöstrusta çok daha duyarlıdır ve lökositler östrusa nazaran diöstrusta intrauterin bakteriyel inokulasyonlara karşı çok daha az cevap verirler (13).

Östradiol (E₂) endometriyumun vaskularizasyonunu ve epitelizasyonunu uyarır, servikal mukus ile ovidukt sekresyonlarını arttırır. Yüksek östrojen miktarı sirkulasyondaki nötrofillerin sayı ve oranlarını değiştirir ve sola kayma şekillenir. Özellikle östrojen etkisi altında uterusu giden kan miktarı ve migrasyon yolu ile uterusu ulaşan nötrofil sayısı artar. Östrojen etkisi altında artan vaginal mukus bakterilere karşı fiziksel bir bariyer rolü oynar ve bakterileri yakalayarak bakteriyel kontaminasyonun yoğunluğunu azaltır. E₂ uterusun kontraktilitesini arttırır ve sekretorik sistem üzerinde spesifik etkiler oluşturur.

Progesteron endometriyal bezlerin farklılaşmasında rol oynar, uterusdaki bezlerin sekresyonunu arttırır, servikal mukus üretimini ve uterus kontraksiyonlarını azaltır, reproduktif bölge üzerinde E₂'nin oluşturduğu koruyucu etkilere karşı zıt etkiler oluşturur. Gebe ineklerde uterus hemen hemen 280 günün tümünde büyük ölçüde progesteronun etkisi altındadır. Bununla birlikte plasenta gebeliğin son 6–8 haftasında östrojenlerin yavaş yavaş artmasına katkıda bulunur (12, 14). İneklerde gebeliğin son 10–15. günlerinde östradiol–17 β konsantrasyonu önemli derecede artar (13) ve bu durum buzağılamadan önceki 1–3. günde östrojenin çarpıcı bir şekilde artışı ile sonuçlanır (12). Buna karşılık progesteron konsantrasyonu ise aynı periyodun hemen hemen tümünde çok az miktarda düşer. Progesteron konsantrasyonu buzağılamadan hemen önce ve östradiol konsantrasyonu ise buzağılamadan hemen sonra aniden azalır. Böylece ineklerin doğumları civarında ve östrus siklusu süresince progesteron ve östradiol konsantrasyonlarında oluşan değişikliklere bağlı olarak fonksiyonlarda da değişiklikler şekillenir (13). Erken postpartum dönemde plasental östrojenlerin seviyesi düşük ve ovaryum aktivitesi henüz başlamamıştır. Bu düşük östrojen seviyesi, spesifik savunmanın yetersizliği ve sadece nonspesifik cevabın oluşması nedeniyle uterus bakteriyel

kolonizasyona predispozedir. Postpartum bakteriyel flora, hipofizin gonadotropin salgılatıcı hormona (gonadotrophin releasing hormone, GnRH) tekrar duyarlılık kazanmaya başladığı yaklaşık postpartum 14. günler civarında ovaryumdan az miktardaki E₂ pulzasyon üretimi ile birlikte azalmaya başlar (12). Buzağılama sırasında yoğun bir şekilde artan kortizolün sistem üzerinde baskılayıcı etki oluşturduğu belirtilmektedir. Gebelik öncesi ve sonrası dönemde steroidlerin ve kortizolün düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin yanı sıra, doğum öncesi ve sonrasında enerji, vitamin ve mineral madde alımındaki azalmalar, negatif enerji balansının oluşumu, yağ ve protein mobilizasyonu gibi nedenlerde sistem üzerinde önemli derecede olumsuz etkiler oluşturur (15). Östrus süresince progesteron düzeyi azalır ve östrojen düzeyi yükselir. Bununla birlikte uterusu PGF₂α ve endometriyal leukotrine B₄ üretimi artar. Böylece uterusun gelişen enfeksiyonları engelleme yeteneği normal olarak devam eder. Prostaglandin F nötrofillerin kemotaksisini ve bakterileri sindirme yeteneğini artırır. Ayrıca leukotrine B₄ de kemotaksisi, migrasyonu, antikorlardan bağımsız sitotoksitesiteyi artırır. PGF₂α proenflamatuvar bir molekül olarak değerlendirilir fagositozis ve lenfosit fonksiyonlarını arttıran proenflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarır. Ekzojen PGF₂α uygulamaları, intrauterin PGF₂α üretiminde artışa sebep olur (14). İn vitro olarak PGF₂α'nın nötrofiller için kemoatraktant etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (13, 14).

2.4. Patogenezis

Buzağılamadan önce uterus sterildir. Doğum sırasında ve postpartum dönemde ineklerin dışkı ve derilerinden, hayvanın yaşadığı çevreden assendens olarak gelen bakteriler ile doğum kanalı ve uterus kontamine olur (23). Buzağılamayı takiben postpartum ilk iki hafta süresince ineklerin uterusu % 80–100 arasında değişen oranlarda çok değişik türdeki bakteriler ile kontamine durumdadır (13, 14). Bu dönemde uterusu bakterilerin varlığı olağan kabul edilir (21). Doğum sonrası ilk 15 gün içerisinde ineklerin % 90'ından fazlasında uterus bakteriler ile kontamine iken, involüsyon süreci ilerledikçe ve zaman geçtikçe, postpartum 2–4 hafta içerisinde uterusun bakteriyel kültür oranı yavaş yavaş azalır. Doğumu izleyen 45. günde bu oran % 9 veya daha düşük olarak belirlenir (12). Kısacası doğum sonrası ilk iki haftadaki uterusun bakteriyel kontaminasyonu tam anlamıyla klinik bir yangı olduğu anlamını taşımaz. Yani uterusun kontaminasyonu ile uterus enfeksiyonları arasında bir ayırım yapmak gerekir (14). Uterusta enfeksiyon, patojenik bakterilerin mukozaya tutunması, çoğalarak kolonize olması, kolonize olan bakterilerin epitel dokuya penetrasyonu ve bakteriyel toksinlerin salınımı şeklindeki bir

dizi olayı takiben uterus ile ilgili hastalığın şekillenmesi anlamını taşır (14, 16). Uterus enfeksiyonlarının oluşumu, uterus ortamı, bakterilerin türü ve sayısı yani virülensi ve immun sistem arasındaki denge ile ilişkilidir (14, 22). Bu denge, yavru zarlarının retensiyonu, güç doğum, ikizlik ve ölü doğum gibi faktörlerin etkisi ile klinik hastalık oluşumu yönünde bozulabilir (23). Doğum sonrası uterus ortamı bütünlüğünü kaybetmiş bir epiteliyal yüzey, sıvı ve doku döküntülerini içerir. Böyle bir ortam bakterilerin üremesi için çok uygun bir vasat oluşturur (14). Bununla birlikte yavru zarlarının retensiyonunu takiben oluşan nekrotik partikülleri içeren loşya, bakteriler için çok uygun bir vasat oluşturabilir. Ayrıca doğum sırasında oluşan travmalar mikroorganizmaların invazyon ve adezyonunu kolaylaştıracak bir ortam meydana getirir (22). Postpartum dönemdeki bakterilerin sayısı septisemi meydana getirecek düzeye ulaştığında hayati tehdit oluşturabilecek enfeksiyonlar şekillenebilir (14). Klinik belirtiler ile seyreden uterus enfeksiyonları oluşturduğu en sık olarak belirlenen patojenler, *A. pyogenes*, *E. coli*, *F. necrophorum* ve *Prevotella spp.*'dir (22, 23). Doğumdan sonraki ilk 10 gün içerisinde puerperal metritis belirtisi gözlenmeyen ineklerden *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* ve *Bacillus spp.* izole edilirken, aynı dönemde klinik olarak hasta ineklerden *A. pyogenes*, *E. coli*, *F. necrophorum*, *Prevotella spp.* ve *Bacteriodes spp.* gibi gram negatif zorunlu anaerobik bakteriler dominant olarak izole edilir (21). Gerçekten de *A. pyogenes*, *F. necrophorum* ve *Prevotella melaninogenicus* (*P. melaninogenicus*) sinerjik olarak etkili olurlar ve uterustaki yangının şiddeti ve süresini arttırmaları. *F. necrophorum* lökotosin, *P. melaninogenicus* ise fagositozu inhibe eden maddeler, *A. pyogenes* ise *F. necrophorum* için büyüme faktörü üretir (23). Doğumu izleyen ilk günler ve haftalarda oluşan *E. coli* enfeksiyonları uterus hastalıklarının yanı sıra, hayvanın genel sağlık durumu, ovaryum ve ovaryum-hipotalamus bağlantısı üzerinde de olumsuz etkiler oluşturur. Bununla birlikte en şiddetli endometriyal lezyonları *A. pyogenes* şekillendirir. Uterustan izole edilen *A. pyogenes* suşları virülens bir gen ekspresyonuna neden olurlar. Bu gen kolesterole bağımlı pyolysin adı verilen bir sitotoksinin kodlanmasına yol açar. Pyolysin molekülleri hücre membranlarındaki kolesterolden zengin alanlara çekilirler ve o bölgede por oluşumuna ve ozmotik hücre ölümüne neden olurlar. Bu şekilde pyolysin endometriyal, epiteliyal ve stromal hücrelerin ölümüne yol açar (22). Kısacası *A. pyogenes* en belirgin ve uzun süreli yangısal hasar oluşturan bakteridir. Doğumu izleyen 3–4 haftadan sonra *A. pyogenes* enfeksiyonlarının devam etmesi, fertilitiyi önemli ölçüde olumsuz yönde etkiler (12, 21). Muhtemelen bu dönemde ineklerin çoğunda siklik aktivite başlar ve progesteron seviyesi artar. Progesteronun immun sistem üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle enfeksiyonların

elimine edilme şansı azalır. Bu nedenle *A. pyogenes* enfeksiyonları pp ilk ovulasyondan önce elimine edilmez ise ovulasyon sonrası luteal dönemde bu enfeksiyonların eliminasyonu çok daha güç olur (12). Uterusun bakteriyel kontaminasyonunun niteliği ve niceliği bakteriyel kontaminasyon ve hayvanın savunma mekanizması arasındaki dengeye göre şekillenir (23). İmmun sistem anatomik, fizyolojik, fagositik ve enflamatuvar savunma mekanizmalarını içeren bir dizi sistem yolu ile uterusun bakteriyel kontaminasyonu ile mücadeleden sorumludur. Daha öncede bahsedildiği gibi vulva, vestibulum, vagina ve serviks assendens olarak genital bölgede bulaşma oluşturan bakterilere karşı fiziksel bariyer oluşturan yapılardır. Asıl fagositik bariyer bakteriyel üremeye karşı nötrofillerin invazyonu ile oluşturulurken, enflamatuvar bariyerler ise laktoferrin, defansinler ve akut faz proteinler gibi non-spesifik moleküllerden oluşur. Bakterileri öldürme görevini üstlenen ve öldüğü zaman irin oluşumuna katkıda bulunan, periferel kandan uterus lümenine en erken ulaşan, en önemli fagositik hücreler nötrofillerdir. Bununla birlikte çoğu inekte nötrofillerin fonksiyonel kapasiteleri doğumdan sonra azalır ve bu durum uterus ile ilgili hastalıkların şekillenmesine predispozisyon oluşturur. Nötrofillerden sonra uterus immün cevabının oluşumunda makrofajların önemli rol oynadığı düşünülmektedir. İmmun hücreler çan benzeri reseptörleri yolu ile endotoksin ve peptidoglycan gibi bakteriyel komponentleri tespit ederler. Bu komponentler tümör nekrozis faktör α ve interlökinler (IL) gibi sitokinlerin salınımını stimüle ederler. Bu sitokinler beden ısısının artmasına neden olurlar ve ayrıca immün hücre metabolizmasını hızlandırırlar. Proenflamatuvar sitokinler bakteriyel enfeksiyonlar veya hücre ölüm-yenilenme sürecine cevap olarak salınırlar, akut faz proteinlerin hepatik sekresyonunu uyarırlar. Bu nedenle periferel akut faz protein konsantrasyonu doğum sürecinde artar ve involüsyon süreci ile bakteriyel eliminasyon birlikte bir uyum içerisinde devam eder (23).

2.5. Uterus Hastalıklarının Tanısında Kullanılan Yöntemler

Uterus enfeksiyonlarının klinik bulguları, hastalık eğilimini arttıran faktörlerin varlığı ve sebep olan mikroorganizmaların virülensiyle değişir. Loşya normal olarak buzağılamadan sonraki birkaç hafta süresince reproduktif kanaldan atılır ve eğer uterus involüsyonu gecikirse, akıntı postpartum 30. güne kadar kalıcı olabilir (24). Vaginal akıntının rengi koyu kahve kırmızıdan beyaz renge değişir ve genellikle akıntı pis koku veya diğer anormal klinik bulgular göstermiyorsa normal olarak kabul edilir (25). Akıntının miktarı değişkendir, fakat sık sık serviks gevşediği ve fazla miktarda vaginal

mukusun var olduğu östrus zamanlarında artar. Nadiren inekler sistemik hastalık bulgusu gösterir, buna karşın bazı durumlarda süt üretiminde ve çevreye ilgide hafif azalma olabilir. Uterus enfeksiyonlarını zamanında ve doğru bir şekilde tanımlamak, uygun tedavi yöntemini belirlemek ve alınacak önlemleri tespit etmek açısından büyük önem taşımaktadır (13). Uterus enfeksiyonlarının tanısında uterusun rektal muayene, vaginal muayene, ultrason muayenesi, uterus svabı veya yıkantı örneklerinin sitolojik ve bakteriyolojik muayenesi, uterus biyopsi örneklerinin incelenmesi, hematolojik muayene ve PGF₂α metabolitinin araştırılması gibi çok çeşitli diagnostik metotlardan faydalanılmaktadır (13, 21, 24).

2.5.1. Rektal Muayene

Rektal muayene çiftleşme yaşına gelmiş düve ve ergin ineklerde başta genital organlar olmak üzere karın organlarının rektum yoluyla muayenesi olarak tanımlanan bir tanı yöntemidir (26). Rektal muayene uterus enfeksiyonlarının tanısında çok yaygın olarak kullanılan bir metot olmakla beraber, duyarlılığı ve spesifikliğı en düşük olan metottur. Reprodüktif performansı değerlendirirken çoğunlukla yanlış yorumlanabilir (25). Rektal muayene ile uterusun ve serviksin büyüklüğü ile kıvamı ve uterusun sıvı içeriğı normal postpartum dönemdeki bulgular ile karşılaştırılarak değerlendirilebilir (13). Rektal muayene postpartum ilk 2 haftada uterus involüsyonundaki gecikmelerin tanısı için yararlı olmayabilir. Daha sonraki dönemde, involüsyonun geciktiğı ineklerde, involüsyonu normal olan ineklerin uterus duvarındaki tipik olan involüsyon çizgileri yoktur ve uterus atoniktir. Sepsisle komplike vakalarda uterus ve diğer organlar arasında veya uterus kornusu ve korpusu arasında fibrin birikintilerinden kaynaklanan yapışmalar palpe edilebilir. Eğer involüsyon normale buzağılamadan sonraki 14–18. günlerde uterus lümeni içinde sıvı palpe edilemez (24). Rektal muayenede involüsyonun derecesini belirlemek için kornu çapları kriter alınarak involüsyon için iyi (2,50–3,75 cm), orta (3,75–5,00 cm) ve düşük (> 5,00 cm) olarak sınıflandırılabilir (27). Vagina ile uterusu birleştiren serviks uterinin büyüklüğü hayvanın yaşına, yaptığı doğum sayısına, seksüel siklusun evresine, anomali veya yangı olup olmadığına göre değişir. Gebe olmayan ergin ineklerde serviksin boyu 7–10 cm ve çapı 3–4 cm'dir (26). Uterus enfeksiyonlarının tanısında sadece rektal muayene metodundan faydalanmak tamamıyla beceri ve deneyim gerektirmektedir. Bu nedenle rektal muayenenin hata olasılığı çok yüksek olan bir metot olduğu düşünülmektedir (13, 25, 24, 27).

2.5.2. Vaginal Muayene

Vaginal muayene, vaginal akıntılı ineklerin değerlendirilmesinde kullanılan vazgeçilmez bir muayene yöntemidir (14). Vaginal akıntının fiziksel özellikleri uterus enfeksiyonlarının bir göstergesi olarak değerlendirilebilir (13).

En basit olarak vaginanın elle muayenesini yapmak ve inspeksiyon için mukusu vaginadan almaktır. Bu tekniğin avantajı ucuz ve hızlı olması, yangı bulgusu olarak akıntının karakterinin belirlenmesi, vaginanın laserasyonunun belirlenmesi ve vaginadaki mukusun kokusunun tespit edilmesidir. İlk olarak vulvayı ıslak kağıt havlu ile temizlemek ve kayganlaştırılmış eldivenle vulvadan vagina içine girmektir. Vaginanın lateral, dorsal, ventral duvarı ve serviksin eksternal kısmı palpe edilir. Vagina içeriği muayene etmek için dışarı alınır. El genellikle 30 saniye kadar vaginada tutulur. Elle yapılan vaginal muayenenin uterus involüsyonunu geciktirmediği veya akut faz protein cevabını uyarmadığı, uterusun bakteriyel kontaminasyonuna sebep olmadığı belirtilmektedir. Buna karşın hatalı yapılan muayenelerin vaginitis, servisitisi, sistiti veya purulent nefritise sebep olabileceğinin de bilinmesi gerekir (16).

Vaginoskopi bir spekülüm yardımı ile yapılabileceği gibi vaginadaki akıntıyı alıp muayene etmek için geliştirilmiş “Metricheck” adı verilen aletler de vardır. Bu muayene yöntemi ile vulva kenarlarında görülen eksudatın orijini ve karakteri belirlenebilir (14, 28, 29). Vaginoskopinin, subakut endometritis ve kronik endometritisin varlığını belirlemek için rektal muayeneden daha doğru bir metot olduğu ifade edilmektedir (30).

Araştırmacılar (14, 23, 31) servikal içeriğin ve irinin belirlenmesi için kullanılan vaginoskopinin endometritisin tanısı için çok yararlı bir metot olduğunu bildirmişlerdir. Uterus içeriğinin vaginoskopik ve bakteriyolojik muayenesi arasında belirgin bir ilişki olduğu gözlenmiştir (30). Vaginoskopide klinik endometritisin tanısı için purulent akıntının varlığının belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (16, 25). Birkaç skor sistemi klinik endometritisin şiddetini tahmin etmek için tanımlanmaktadır. Vaginal mukusun karakteri ve kokusu skorlanabilir. Karakter skoru uterusu belli bakterilerin varlığını ve yükünü yarısayısal olarak yansıtır (16, 21, 28). *A. pyogenes* mukopurulent bir akıntıya sahip ineklerin % 74'ünde ve purulent akıntıya sahip ineklerin % 93'ünde izole edilmiştir (30). Postpartum 1, 14, 28. günlerde anormal servikal akıntının varlığı *A. pyogenes*'in varlığıyla ve yine postpartum 1. gün hariç Gram negatif anaerobların varlığı ile ilişkilendirilmiştir. *E. coli*'nin varlığı akıntının görünüşü ile ilişkilendirilememiştir (32).

Williams ve arkadaşlarının (28) yaptığı bir çalışmada mukopurulent akıntı *F. necrophorum* ile purulent akıntı ise *A. pyogenes* ve *Proteus spp.* ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşın kötü kokulu akıntı *A. pyogenes*, *E. coli*, *Streptococci* ve *Mannheimia haemolytica*'nın daha fazla miktarları ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada şeffaf mukusta birkaç purulent içerik olduğunda uterus lümeninde patojenik bakterilerin fazla sayısının varlığıyla ilişkilendirilememiştir. Fertilite üzerine etkileri tutarlı değildir. Vajinal akıntı skoru (VAS) temiz (0); şeffaf bir mukusun olduğu durum, sisli (I); hafif purulent akıntının varlığı yani dumanlı veya birkaç purulent içerikli, mukopurulent (II); purulent içerik oranının \leq % 50'den az olduğu durum, purulent (III); purulent içeriğin $>$ % 50'den fazla olduğu durum beyaz veya sarı, bazen kırmızı renkli olarak değerlendirilmiştir. Vajinal akıntı kokusu açısından değerlendirildiğinde kokusuz (0); kötü koku içermeyen, kötü kokulu (I); kötü koku içeren şekilde değerlendirilmiştir (16, 28). Könnigsson ve arkadaşları (33) ise vajinal akıntı skorunu 5 kategoriden biri olarak sınıflandırmışlardır. Temiz akıntı (I), mukopurulent akıntı (II), purulent akıntı (III), purulent sanguineus akıntı (IV), sulu sanguineus ve kötü kokulu akıntı (V) olarak tanımlamışlardır. Bu bilgilerin yanında, vaginoskopide uterustan gelen purulent veya mukopurulent bir içeriğin olmaması uterusta enfeksiyonun olmadığı anlamına da gelmez (18, 34).

2.5.3. Ultrasonografik Muayene

Ultrasonografi teknolojisinin gelişimi ineklerde reproduktif amaçlı birçok uygulamayı da beraberinde getirmiştir. Bu uygulamalar transvajinal follikül aspirasyonu, oosit toplanması ve embriyo transferi işlemi için tamamlayıcı bir teknoloji, ovaryum yapılarının doğru değerlendirilmesi, folliküler ve luteal ovaryum kistlerinin ayırıcı tanısı, erken gebelik tanısı, embriyoda canlılığın tespit edilmesi, fötusun cinsiyetinin belirlenmesi ve subklinik endometritislerin (SE) tanısıdır (14). Transrektal ultrasonografinin kullanımı kornu uterilerin ve serviksin çapının ölçümüne ve uterus lümeni içindeki mukusun veya purulent içeriğin gözlemlenmesine olanak sağlar (16). Real-time ultrasonografi, postpartum uterus enfeksiyonlarının belirlenmesi için kullanılmaktadır. Uterus enfeksiyonlarında uterus sıvısı ekojenik partikülleri içerdiği için gebelik ve östrustaki anekojenik sıvının varlığından kolayca ayırt edilebilir. Ayrıca uterus enfeksiyonlarında uterus duvarında kalınlaşma da belirlenmiştir (24).

Kornu uterilerin farklı katları değişik eko görüntüsü verirler. Oldukça ekoik olan endometriyumu çevreleyen koyu renkli çizgi bu bölümü dış katlardan ayırır. Serviks,

ultrasonografik olarak ekoik bir yapı gösterir ve yapısındaki plikalar nedeniyle çeşitli derecelerde akustik gölgelenmeler izlenir. Servikal kanalın zigzag şeklindeki seyri, transüderin hafif rotasyonu ile izlenebilir (26).

Mateus ve arkadaşları (35) ultrasonografi ile belirlenen intrauterin sıvı miktarı ile intrauterin bakteriyel kültürler arasında önemli derecede bir pozitif ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. İneklerde SE'ler reproduktif performansta azalmaya yol açmaktadır. Endometriyal sitoloji ve ultrasonografi SE'li hayvanların belirlenmesinde kullanılabilir ve erken tedavi yoluna gidilebilmektedir (34). Uterus korpusunun çapı, postpartum 6 hafta sonra, gebelik öncesindeki boyutuna ulaşmasına rağmen, intrauterin sıvı hacmi kontrol grubu ve hafif enfeksiyona sahip ineklerle karşılaştırıldığında, şiddetli puerperal enfeksiyona sahip ineklerde daha kalıcı olduğunu tespit etmişlerdir (34).

2.5.4. Bakteriyolojik Muayene

Uterus içeriğinden alınan svap örnekleri postpartum aerobik ve anaerobik florayı belirlemek amacıyla kültüre edilebilir. Uterus svap örneklerinin kültürü bilgi verici olmakla beraber, ineğin uterus enfeksiyonunun tedavisi için gerekli anlamına gelmez. Ayrıca uterus svap örneklerinin kültüre edilmesi yaygın biçimde kullanılan diğer tanı metotlarına göre daha fazla zaman ve para harcanmasını gerektirir(13).

2.5.5. Uterus Biyopsisi

Uterus biyopsi örneklerinin alınması ve değerlendirilmesinden, metritislerin araştırılması amacıyla yararlanılabilir. Ayrıca alınan biyopsi örneklerinin kültürü de postpartum mikroflora ile ilgili olarak svap örneklerinin kültürü ile benzer bilgiler vermektedir. *A. pyogenes* ve gram negatif anaerobların varlığı ile endometriyal biyopsilerde yangı değişikliklerinin şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Buna karşın *A. pyogenes* enfeksiyonunun elimine edilmesinden 3–4 hafta sonra, endometritisin belirleyici histopatolojik değişikliklerini hala gösterebilir (30). Bununla birlikte svap kültürü ile aynı dezavantajlara sahiptir. Buna ilave olarak biyopsi alma prosedürü ve uterusun maniplasyonunun travmatik bir şekilde yapılması fertilité üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilir. Buna rağmen bu metot uterus enfeksiyonu bulunan ineklerin reproduktif potansiyeli hakkında anlamlı bilgiler verebilir (13). *A. pyogenes*'in izolasyonu ve endometriyal lezyonlar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (24). Bununla birlikte bu metottan pratikte faydalanmak zordur (13). Uterus biyopsilerinin bakteriyolojik ve

histopatolojik muayeneleri, endometritisin rutin tanısı için tavsiye edilmez. Çünkü örneklerin alınması ve işlenmesi, sonuçların yorumlanması gibi tüm işlemler özel teknikler gerektirir (30).

2.5.6. Endometriyal Sitoloji

Endometritisin tanısı için en güvenilir yöntemdir (36).

Sığır uterusunun ilk savunma mekanizması uterus lümeninde nötrofiller tarafından, bulaşmış mikroorganizmaların fagositozsidir. Nötrofiller, antijenik materyalin varlığında kan dolaşımından gelirler. Lümeninde nötrofillerin varlığı bir aktif yangı sürecinin iyi bir göstergesidir. Bu nedenle sağlıklı uterus içeriğinin muayenesinde nötrofiller görülmez. Yangı durumlarında nötrofillerin gözlenmesi uterusun sitolojik muayenesi için temeldir (25). Sitolojik muayene ineklerde yangının varlığını veya yokluğunu tespit etmek için güvenilir bir metottur. Bu metot, kronik endometritisin tanısına oldukça yardımcı olurken diğer muayene yöntemleri ile yangının varlığı ortaya koyulamayabilir (14, 25, 31).

Endometriyal hücreleri toplamak için Senosy ve arkadaşları (37) dış çapı 2 mm, uzunluğu 51 cm olan paslanmaz bir çelik boru, Kasimanickam ve arkadaşları (38) dış çapı 5 mm çapında ve uzunluğu 50 cm olan sert paslanmaz çelik boru, Barlund ve arkadaşları (36) ise dış çapı 4 mm uzunluğu 65 cm olan paslanmaz çelik boru kullanmışlardır.

Endometriyal ve yangı hücreleri, bir pamuk svapla, uterus biyopsisi, uterusu lavaj yapılması veya cytobrush tekniklerinden biriyle toplanarak endometriyal sitolojiyi değerlendirmek suretiyle endometritisin tanısında kullanılabilir. Hazırlanan smear örneklerinin uterustan alındığından emin olmak için aynı zamanda epitel hücreleri içermelidir. Epitel nötrofil oranı hesaplanmalıdır. Eğer oran 10 epitel hücrelerinde bir nötrofilden daha fazla ise yangı düşünülmelidir (25, 35). Subklinik endometritis, klinik endometritisin bulguları olmaksızın endometriyal hücrelerin uterus lavajı veya cytobrush tekniğiyle alınması sonucu hazırlanan preparatta nötrofil varlığının oranının belirlenmesiyle tanımlanır (16). Subklinik endometritis, uterustan alınan sitolojik örneklerde postpartum 20–33. günler arasında nötrofiller > % 18 olduğunda veya postpartum 34–47. günler arasında nötrofiller > % 10 olduğunda teşhis edilir (16, 34).

2.5.7. Prostaglandin F₂α Metabolitinin Araştırılması

Bakteriyel kültürler sağlıklı ineklerin uterusunun içine nakledildiğinde 13, 14-dihydro15-keto-prostaglandin F₂α metaboliti (PGFM) artmıştır. Benzer şekilde, periferal PGFM konsantrasyonları da artar (21, 24). Sonuç olarak PGFM konsantrasyonlarının ölçülmesi, postpartum ineklerde uterus enfeksiyonlarının tanısında kullanılabilir (24).

2.6. Metritislerin Tanımlanması ve Sınıflandırması

Metritis uterus boşluğunun, uterusun yüzeysel ve derin katmanlarının yangısı olarak tanımlanır. Metritiste, uterus duvarının tüm katmanlarında ödem, lökosit infiltrasyonu ve miyometriyel dejenerasyon gibi yangısal belirtiler görülür. Metritis serozayı içine alırsa perimetritis, suspensör ligamente kadar yayılırsa parametritis adını alır. Buna karşılık endometritis ise uterusun yüzeysel katmanının yangısıdır. Aslında endometritis endometriyumun stratum spongiosuma kadar yayılmayan yüzeysel katının yangısıdır (15, 16).

2.6.1. Akut Puerperal Metritis

Doğumu izleyen ilk 21 gün içerisinde kırmızı-kahverengi, pis kokulu, sulu, içerisinde nekrotik döküntüler bulunan büyük miktardaki uterus içeriği ile involüsyondaki gecikme nedeniyle anormal şekilde genişlemiş ince duvarlı bir uterus, ateş ($\geq 39,5$ °C), iştahsızlık, durgunluk, süt veriminde düşme gibi sistemik hastalık belirtileri ile seyreden uterus yangısı olarak tanımlanabilir (15,16, 21). APM'in ortaya çıktığı dönemde sağlıklı hayvanlardaki ortalama beden ısısı 38,6 °C belirlenmiştir (39). APM bazı araştırmacılar tarafından akut septik metritis, akut toksik metritis, toksik puerperal metritis (TPM) veya akut puerperal metritis olarak da adlandırılmaktadır (13, 14, 40, 41). Patolojik açıdan bakıldığında uterusun, virülensi yüksek bakteriler ile yoğun bir kontaminasyonundan dolayı akut pütrefaksiyon oluşturan yangısıdır. Oluşturduğu infiltratif ve dejeneratif süreçler nedeniyle luminal ve glanduler epitelde aşırı derecede hasara yol açar. Doğumu izleyen ilk 21 gün içerisinde oluşmakla beraber, genellikle doğumu izleyen ilk 2 hafta ve tipik olarak doğum sonrası 4–10. günlerde şekillenir. *A. pyogenes*, *E. coli* ve *F. necrophorum*, *Bacterioides spp.*, *provetella spp.* gibi gram negatif anaerobik bakteriler bir araya gelerek bu şiddetli enfeksiyonu oluştururlar. İnsidansı % 2,2–37,3 arasında değişmektedir (18).

2.6.2. Klinik Metritis

Doğumdan sonraki ilk 21 gün içerisinde purulent vaginal akıntı, anormal şekilde genişlemiş büyük uterus gibi klinik bulgular ile seyreden, buna karşılık sistemik bulgular gözlenmeyen uterus yangısıdır (15, 16).

2.6.3. Klinik Endometritis

Doğum sonrası 21. gün ve daha sonraki günlerde purulent veya 26. günden sonra mukopurulent vaginal akıntı ile seyreden, sistemik hastalık belirtileri bulunmayan uterus yangısıdır (15, 16).

Vaginadaki uterus akıntısının içerisindeki irinli beyaz kısmın oranı $> \% 50$ ise bu akıntı purulent akıntı olarak tanımlanır. Buna karşılık yaklaşık olarak irin $\% 50$ ve mukus $\% 50$ veya irin $< \% 50$ gibi bir oranda bulunuyor ise bu akıntı mukopurulent akıntı olarak isimlendirilir (15, 16).

2.6.4. Subklinik Endometritis

Eğer postpartum dönemde uterusu yangı oluşumunu gösteren klinik bulgular yok buna karşılık uterus sitolojisinde PMN yüzdesi buzağılamadan sonraki 21–33. günlerde $> \% 18$ ve 34–47. günlerde $> \% 10$ ise böyle bir olgu SE olarak tanımlanır (15, 16). Uterusta eksudat yoktur veya belirlenemeyecek kadar minimum düzeydedir ve kesinlikle servikal akıntı gözlenmez (21). Subklinik endometritisli ineklerde, klinik bir belirti olmamasına rağmen reproduktif performansta belirgin bir azalma gözlenir (22). Endometriyuma nötrofil lökositlerin aşırı derecedeki bir infiltrasyonu söz konusudur ve bu artış ancak endometriyal sitoloji yoluyla belirlenebilir (21). Hücreleri belirlemek için örnekler, uterus boşluğundan uterin yıkama (flushing) ve endometriyumdan ise fırça (cytobrush) teknikleri ile alınır. Subklinik endometritis rastlantı sıklığı büyük ölçüde tanı için belirlenen zamana ve doğum sonrası geçen süreye bağlı olmakla beraber, $\% 37–74$ arasında değişir (22).

2.6.5. Pyometra

Doğum sonrası fonksiyonel bir korpus luteum ve onun ürettiği progesteronun varlığında uterus lümeninde değişik miktarlarda purulent veya mukopurulent içerik birikmesi ve bu birikimin sonucu uterusun genişlemesi ile karakterize bir uterus yangısıdır (16). Her ne kadar fonksiyonel bir korpus luteum mevcut ise de, serviks her zaman tam olarak kapalı değildir ve irin çoğunlukla serviks yolu ile vagina boşluğuna akar (15, 16). Pyometrayı klinik endometritisten ayırmak gerekir. Pyometraya klinik endometritise nazaran daha az rastlanır. Pyometra, uterusu oluşturan klinik yangıların % 5'inden daha azını oluşturur (15).

2.7. Uterus Enfeksiyonlarında Tedavi

İneklerde tedavi TPM'lerde hayat kurtarmaya, sistemik bulguları bulunmayan metritisler ile endometritislerde ise oluşacak hasarları engellemeye ve fertilitiyi ilerletmeye yönelik olmalıdır (14). Uterus enfeksiyonu şekillenmiş ineklerde uterusu bulunan aerobik ve anaerobik bakterilerin fertilitenin azalmasına neden olduğu belirtilmektedir. Bu sebeple uterus enfeksiyonlarına yönelik ideal bir tedavi, patojenleri uterustan elimine etmeli, mümkün olan en kısa sürede süt ve etten kalıntıları elimine edilmelidir (12, 14, 30, 19). Uterus enfeksiyonlarının tedavisi, oluşan enfeksiyonun özelliğine göre sistemik antibiyotik ve destekleyici tedaviden intrauterin antibiyotik, antiseptik ve hormon uygulamalarına kadar değişen çok çeşitli tedavi metotlarını içerir (24). Uterus enfeksiyonlarına karşı uygulanan tedavilerin başarısı, uterus içerisindeki sıvıların boşaltılmasına, kullanılan ilaca karşı enfeksiyöz ajanların duyarlılığına, kullanılan ilacın uygulanma sayısı ve konsantrasyonuna, tüm endometriyumun ilaç ile teması gibi faktörlere bağlıdır (12, 14, 19). Uterustaki içeriğin boşaltılması antibiyotik tedavisinin başarısına katkıda bulunur. Uterusun boşaltılması bazen veterinerler tarafından rektal yolla yapılan ve tekrarlanan uterus masajları ile gerçekleştirilmeye çalışılabilir. Bunun yanı sıra hormonların kullanımı veya östrusun uyarılması yolu ile de sıvıların boşaltılması denenebilir (13). Östrusun uyarılması uterus kontraksiyonlarının uyarılması ve uterustaki sıvının boşaltılmasındaki en iyi yoldur. Uterus içerisindeki sıvılar uzaklaştırıldığı zaman antibiyotiklerin enfeksiyonları elimine etmedeki etkinliği artabilir. TPM'li ineklerde uterus içerisindeki sıvıların drenajına yönelik uygulamalar yaygın olmakla beraber bu uygulama enfekte olmuş uterus duvarının çok gergin ve dayanıksız olması nedeniyle yapılan işlem uterusu zarar verip durumu daha kötü bir hale getirebilir (14).

2.7.1. Antibiyotikler

2.7.1.1. Antibiyotik seçiminde dikkat edilmesi gereken kriterler

1. Kullanılacak olan antibiyotik uterus enfeksiyonlarında en sık rastlanan temel patojenlere karşı etkili olmalı ve uterus ortamında özelliğini kaybetmeden aktivitesini göstermelidir. Postpartum uterustan anaerobik bakterilerin izole edilmesi, bu dönemde ortamın anaerobik olduğu sonucunu ortaya çıkarmaktadır (12, 14, 23, 24). Bu nedenle postpartum uterus enfeksiyonlarının tedavisinde aminoglikozidler gibi anaerobik ortamda etkisiz antibiyotiklerin kullanılması tavsiye edilmemektedir. Loşya, organik sıvılar ve döküntüler ile gram pozitif ve negatif, aerobik ve anaerobik bakterileri içermektedir. Sonuç olarak organik döküntülerin bulunduğu ortamda aktif ve spektrumu geniş olan bir antibiyotik kullanılmalıdır. Sulfanamidlerin bakterisidal etkileri kan, irin, nekrotik dokular, lökositler ve doku hasarları sonucu üretilen maddelerin bulunduğu ortamlarda büyük ölçüde azalır. Bu nedenle sulfanamidler erken postpartum dönemdeki enfeksiyonların tedavilerinde zayıf bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Bu dönemde uterustaki bazı bakteriler penisilinaz ürettiklerinden dolayı, intrauterin penisilinlerin kullanımı da önerilmemektedir (13, 18). Her ne kadar antibiyotikler intrauterin uygulandığı zaman lökosit aktivasyonunu ve fagositozisi inhibe edecek seviyelere ulaşmaları çok daha muhtemel ise de, antibiyotikler intravenöz (iv) veya intramuskuler yolla uygulandıktan sonra da endometriyumda aynı olumsuz etkiyi oluşturabilecek konsantrasyonlara ulaşabildikleri belirtilmektedir (18).

2. Antibiyotik enfeksiyon bölgesinde yeterli konsantrasyonda bulunmalıdır. Bu antibiyotik ve taşıyıcı maddesinin özelliklerine bağlıdır. Antibiyotik preparatının farmakokinetik özellikleri uterus boşluğunda hızla yayılması ve endometriyum içerisine iyi bir şekilde penetrasyonuna olanak sağlamalıdır (13). İntrauterin antibiyotik uygulaması ilacın uterus boşluğu ve endometriyumda yüksek konsantrasyonlara ulaşmasına ve sistemik dolaşıma düşük miktarlarda geçmesine neden olmaktadır. Sistemik uygulamalarda ise antibiyotikler sıklıkla uterus patojenlerine karşı minimum inhibitör konsantrasyona (minimum inhibitor concentration, MIC) ulaşamamaktadır. Bu nedenle paranteral uygulamalarda bu konsantrasyona ulaşabilmek için uygulanan toplam miktarın yüksek olmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Genel bir değerlendirme yapmak gerekirse enfeksiyon uterusta lokalize olduğu sürece sistemik uygulamalar tercih edilmemelidir. Sistemik antibiyotik uygulamaları hayatı tehdit eden toksik potansiyelleri nedeniyle

şiddetli metritis olgularının sağaltımında tercih edilmelidir. Bu denli şiddetli metritislerin tedavisinde genel durumu düzeltecek sıvı elektrolit uygulamaları gibi destekleyici uygulamalarda yapılmalıdır (21).

3. Antibiyotik preparatı savunma mekanizmasını baskılamamalı, iyi tolere edilmeli ve endometriyumda irkiltici etki oluşturmamalıdır. Antibiyotik tedavisi uterusu sterilize etmemelidir. Buna karşın erken postpartum dönemde şekillenen rekontaminasyonu engellemelidir. Bir uterus enfeksiyonunun başarılı bir şekilde tedavisi için uterus savunma mekanizmasının etkili ve iyi çalışması gerekmektedir. Güç doğum, yavru zarlarının retensiyonu ve metritis gibi problemler ile karşılaşan anormal postpartumlu ineklerde uterusun fagositik aktivitesi düşmektedir. Ayrıca tüm antiseptiklerin ve çoğu antibiyotiğin intrauterin uygulamalarından sonra birkaç gün süreyle fagositik aktiviteyi baskıladığı görülmektedir. Bu etki, özellikle uterus lümenine bu maddeler yüksek konsantrasyonlarda uygulandığı zaman görülmektedir. Lugol iyodin solüsyonunun intrauterin uygulanmasından sonra günlerce uterusun lökosit fagositik aktivitesinin bozulduğu belirtilmektedir (14).

Bazen intrauterin verilen ilaçlar, irritan etkilerinden kaynaklanan faydalı etkileri nedeniyle başarılı antimikrobiyel tedaviler olarak kabul edilebilirler. Sıklık ineklerde böyle bir irritan etki prostaglandin salınımını ve luteolizisi uyarmakta ve oluşan luteolizis sonucu progesteron konsantrasyonu düşerek, uterusun savunma mekanizması üzerindeki baskılayıcı etkileri ortadan kalkabilmektedir. Bu değerlendirme irritan etkili maddelerin intrauterin kullanımına haklılık kazandırabileceği izlenimi uyandırmakla beraber, böyle bir uygulama pratikte hayal kırıklığı yaratabilir. Örneğin ratlarda yapılan denemeler oluşan nekrotik endometritisin histolojik olarak düzelmesinden çok uzun bir süre sonra infertilitenin şekillendiği belirtilmektedir. İrritan ilaçların intrauterin uygulanmasını takiben, oviduktun irritasyonunun da şekillendiği tespit edilmiştir (14).

2.7.1.2. Tetrasiklinler

Oksitetrasiklin, hızlı çoğalan ve tetrasiklinlere duyarlı bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavi ve kontrolünde kullanılan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Gram negatif ve gram pozitif bakterilerin sebep olduğu çoğu enfeksiyonlara karşı antibakteriyel etkisi gösterilmiştir. İneklerde postpartum endometritisin tedavi ve profilaksisinde faydalı etkileri bilinmektedir. Oksitetrasiklin sağlam veya metritisli hayvanlarda intrauterin

uygulandığı zaman karunkulalarda ve endometriyumda çok kısa sürede tedavi edici terapötik konsantrasyona ulaşmaktadır. Ayrıca kana geçişi düşük düzeyde olmaktadır. Terapötik etkisini büyük ölçüde uterus lümeni ve endometriyumda göstermektedir. Tetrasiklinlerin anaerobik koşullarda da etkili olduğu bilinmektedir (14). Buna karşılık tetrasiklinlerin *A. pyogenes*'e karşı etkili olacak yeterli doku konsantrasyonuna ulaşabilmesi için kullanılacak yüksek sistemik dozlarının toksik etki oluşturabileceği ifade edilmektedir (18). Kısacası uterus enfeksiyonların tedavisi amacıyla oksitetrasiklinin geleneksel bir tedavi biçimi olarak yaygın bir şekilde kullanılmasına rağmen, bu antimikrobiyel maddeye karşı bakteriyel direnç probleminin bulunması ve bakteriyel çoğalmayı engellemek için yüksek konsantrasyonlara ihtiyaç duyulması önemli bir problem oluşturmaktadır (23). Temel uterus patojenlerin oksitetrasikline karşı MIC değeri son 10–15 yıldır arttığından dolayı, yani bakterilerin duyarlılığının azalmasına bağlı olarak, 2–4 gr/gün gibi çok yüksek dozlarda 3–5 gün süreyle kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır (21).

Klinik metritisli ineklerde intrauterin olarak 5 gr klortetrasiklinin, hafta başı ve sonunda olmak üzere haftada 2 kez 2 hafta (iki haftada dört defa) süreyle intrauterin uygulanması sonucu tedavi uygulanmayan klinik metritisli ineklere göre ilk gebelik oranının istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde yüksek olarak tespit edildiği belirtilmiştir. Hatta tedavi uygulanan inek ve düvelerde ilk tohumlama gebelik oranı, klinik metritisli olmayan sağlıklı inek ve düvelerden de farklı bulunmamıştır. Ayrıca aynı şekilde tedavi edilmiş klinik metritisli ineklerin 305 günlük düzeltilmiş süt verimleri, tedavi uygulanmamış klinik metritisli ineklere göre 645 kg daha fazla olarak belirlenmiştir (42). TPM'li ineklerde oksitetrasiklinin 1, 3, 5. günlerde intrauterin uygulaması ile 5 gün süreyle paranteral olarak kg canlı ağırlığa 22.000 IU penisilin G'nin kombine olarak uygulanması sonucu, 2,2 mg/kg canlı ağırlık dozunda seftiofurun im uygulaması ile aynı derecede iyileşme oranı elde edildiği belirtilmektedir (43).

2.7.1.3. Sefalosporinler

Uterusta üreyen önemli patojenlerin sefalosporinlere duyarlı olmaları, düşük MIC değerleri, etin ve sütün bu antimikrobiyellerden arınma sürelerinin çok kısa olması nedeniyle metritislerin tedavisinde son zamanlarda sefalosporinler sistemik uygulamaları kadar intrauterin olarak ta kullanılmaktadırlar (21). Yavru zarlarının retensiyonu şekillenmiş ineklerde 2,2 mg/kg seftiofur hidrokloridin 5 gün süreyle im olarak

uygulanması sonucu, sadece 4 mg im östradiol cypionate uygulanan ve tedavi uygulanmayan (kontrol) FMR'li ineklerde metritis şekillenme oranının istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde düşük olduğu görülmüştür (44). Deneysel olarak oluşturulan metritislerde, metritis oluşumunun engellenmesinde 1 mg/kg gün dozunda, 2 gün süreyle ve klinik metritislerin tedavisinde ise 1mg/kg gün dozunda 3 gün süreyle sefquinomun im olarak uygulanmasının hiç uygulama yapılmayan ineklere göre, metritisin kontrolü ve tedavisinde etkili olduğu belirtilmektedir (45).

TPM'nin sağaltımında seftiofurun 2,2 mg/kg dozda 5 gün im ve 600 mg 3 gün im olarak uygulanması sonucu % 83'ü bulan klinik iyileşme ve % 40,7 gebelik oranı elde edildiği (46), tedavi sonucu süt veriminin arttığı ve bir akut faz proteini olan serum haptoglobulin konsantrasyonunun (serum haptoglobulin concentration, SHC) düştüğü (43) ifade edilmektedir.

Sefapirinin 500 mg'lık (benzatin tuzu) dozunun intrauterin olarak uygulanmasının uterusu enfeksiyon oluşturan en önemli patojenler üzerinde etkili olacak şekilde endometriyumda yeterli MIC düzeyini oluşturduğu ve bu düzeyin 24 saat kadar devam ettiği vurgulanmaktadır. Ayrıca intrauterin sefapirin uygulamaları sonucu süttten uzaklaştırma süresinin "0" gün olduğu belirtilmektedir (47). Doğumu izleyen 27–33. gün civarında endometritisli ineklere 500 mg sefapirinin intrauterin uygulanması sonucu gebe kalmaya kadar geçen sürenin hiç tedavi uygulanmayan endometritisli ineklere göre belirgin şekilde kıaldığı ifade edilmektedir (25). Postpartum 20–33. günlerdeki SE'li ineklere 500 mg sefapirinin intrauterin uygulanması sonucu reproduktif performansın hiç tedavi uygulanmayan SE'li ineklere göre belirgin bir şekilde arttığı belirlenmiştir (38).

3.7.1.4. Penisillin G ve Semisentetik Penisilinler

TPM'li ineklerde penisilin G'nin 22.000 IU / kg dozunda 5 gün süreyle im olarak uygulanması sonucu rektal ısı ve SHC'nin düştüğü belirlenmiştir (43).

Drillich ve arkadaşları (46) TPM'li ineklere intrauterin olarak 2500 mg ampisillin ile 2500 mg kloksasillin ve eş zamanlı olarak 6000 mg ampisillinin im olarak uygulanmasını içeren kombine tedavi şeklini 3 gün devam ettirdiklerinde % 84,8'e ulaşan bir tedavi oranını elde ettiklerini ifade etmektedirler.

2.7.2. İntrauterin Antiseptik Kullanımı

İyot bileşikleri, antiseptik, lokal irritasyon, lökositosis ve hiperemi gibi etkilerinden yararlanarak uterus yangılarını tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır (48).

Doğumdan sonra 1–2 saat içerisinde ve 6 saat sonra olmak üzere iki defa % 2'lik dilue iodine solüsyonunun 500 ml olarak intrauterin uygulanması sonucu, hiç uygulama yapılmayan kontrol grubundaki ineklere göre FMR ve pp 35–45. günlerdeki endometritis oranlarının düştüğü vurgulanmaktadır (49). Hafif dereceli endometritisi bulunan ineklere polyvinly-pyrrolidone iodine'in (PVP) % 2'lik solüsyonunun 20 ml intrauterin yolla uygulanması sonucu sadece im PGF₂α uygulanan ineklere göre daha yüksek gebelik oranı elde edildiği, buna karşılık PGF₂α grubunda PVP grubuna göre östrusa kadar geçen sürenin daha kısa olarak tespit edildiği belirtilmektedir (50). Doğum sonrası 20–50. günler civarında endometritisli ineklere %2'lik PVP'nin intrauterin olarak 50–100 ml dozda uygulanması sonucu, aynı dönemde intrauterin yolla fizyolojik tuzlu su uygulanan endometritisli ineklere göre ilk tohumlama gebelik oranı belirgin şekilde düştüğü ve gebe kalmaya kadar geçen sürede istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde uzadığı tespit edilmiştir (48).

2.7.3. Hormonlar

2.7.3.1. PGF₂α kullanımı

Prostaglandin F₂α siklik ineklerde doğal olarak üretilen luteolitik ajandır. Oksitosin PGF₂α'nın uterustan salgılanmasını uyarır. Buna karşılık PGF₂α ise korpus luteumdan oksitosin salınımını stimule eder. Bu pozitif feedback mekanizma luteolizis tam olarak sonuçlanana kadar devam eder. Böylece kan progesteron konsantrasyonu siklusun 16. gününden östrusa kadar sürekli olarak düşer ve tespit edilemeyecek düzeylere kadar iner. Bu düşüşle beraber östradiol konsantrasyonu sürekli olarak artar ve östrusun en belirgin dış belirtisi olan ineğin üzerine başka bir hayvan atladığı zaman durduğu dönemde en yüksek düzeyine ulaşır (20). Kısacası siklik ineklerde PGF₂α salgısı duyarlı bir CL'nin luteolizisine, progesteron seviyesinin düşmesine, östrusun şekillenmesine ve östrojen seviyesinin artmasına bağlı olarak uterus kas kontraksiyonlarının artmasına neden olur (19). Bu sürece bakıldığında endometritis tedavisinde PGF₂α'nın kullanımı için üç neden görülmektedir: 1. Ekzojen prostoglandin tedavisi uygulandığında mevcut olan fonksiyonel CL lize olarak hayvan kızgınlığa gelecek, progesteronun uterus savunma mekanizması

üzerindeki baskılayıcı etkisi kalkacak ve artan östrojen ile savunma mekanizması aktive edilecektir. 2. Ekzojen PGF₂ α kas kontraksiyonlarını uyararak, bu uyarılar sonucu buzağılamadan sonra uterus boşluğunu kontamine eden mikroorganizmalar ile uterusu oluşturan ve mikroorganizmaların çoğalmasını uyaran doku döküntüleri dışarı atılabilecektir. 3. PGF₂ α uterusdaki PMN'lerin fagositik aktivitesini uyarır. Bu yüzden fonksiyonel bir CL'ye sahip endometritisli ineklerin tedavisinde PGF₂ α kullanılabilir (13, 14, 19, 20). Her ne kadar ekzojen PGF₂ α uygulamalarının endometritis tedavisinde olumlu etkileri belirlendiyse de, her zaman başarılı sonuçlar elde edilememiştir (18, 47). Postpartum 4–6. haftalar civarında yapılan en azından tek doz rutin PGF₂ α uygulamalarının reproduktif kapasiteyi ilerlettiğini belirten çalışmalar olduğu gibi, bu tip rutin uygulamaların faydasının olmadığını belirten literatürlerde bulunmaktadır (19). Postpartum 9. günde tek doz PGF₂ α uygulanan ineklerde, hiç uygulama yapılmayan kontrollere göre, sadece güç doğum geçirmiş veya 2, 3, 4 doğum yapmış ineklerde, doğumdan gebe kalmaya kadar geçen sürenin kısaldığı, buna karşılık gebe kalma oranında fark oluşmadığı belirtilmektedir (51). Postpartum 7–14. günlerde 8 saat arayla çift doz veya 22–35. günler civarında tek doz PGF₂ α uygulamaları, hiç uygulama yapılmayan kontrollere göre klinik endometritis oranını istatistikî açıdan önemli olacak düzeyde düşürmemiş ve ilk tohumlama gebelik oranını arttırmamıştır (52).

Doğum sonrası 20–33. günlerde intrauterin 500 mg sefapirin veya 500 μ g kloprostenol (PGF₂ α analogu) uygulanan SE'li ineklerde, hiç uygulama yapılmayan kontrol grubu ineklerine göre, ilk tohumlamada gebelik oranının belirgin şekilde arttığı, açık günlerin 26 gün daha az olduğu (P<0.05) belirlenmiştir. Ayrıca uygulama gruplarındaki ineklerin, kontrol grubundakilere göre çok daha hızlı gebe kaldıkları tespit edilmiştir (53). LeBlanc ve arkadaşları (31) pp 20–26. günlerdeki CL bulunmayan klinik endometritisli ineklere tedavi amacı ile PGF₂ α uygulanmasının gebelik yüzdesinin belirgin şekilde düşmesine neden olduğunu belirtmektedirler. Buna karşılık 20–26. günde klinik iyileşme olmayanlara ikinci bir doz uygulanmasının sonucu pp 20–33 günlük süreçte PGF₂ α grubundaki toplam gebelik oranının kontrol grubuna göre artış eğilimi gösterdiği ifade edilmektedir.

2.7.3.2. Östrojen Uygulamaları

Doğumdan önce gebeliğin şekillendiği belirlenen kornu içerisine postpartum 7. ve 10. günlerde 10 mg östradiol benzoate uygulanmasının, sadece intrauterin fizyolojik tuzlu su uygulanan ineklere göre kornu uteri çapı üzerinde ve dolayısıyla involüsyonda etkisinin olmadığı belirlenmiştir (54). Yavru zarlarını atmamış ineklere 4 mg östradiol cypionate uygulanmasının metritisin engellenmesi ve reproduktif performans üzerine olumlu etkisinin olmadığı gözlenmiştir (39). Kronik endometritisli ineklere östradiol benzoate postpartum 40. günden önce uygulandığında PGF₂ α uygulamaları kadar iyi gebelik oranı elde edildiği belirtilmektedir (55).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmada Ağustos 2007–Ağustos 2009 tarihleri arasında Bursa'nın Yenişehir ilçesinde bulunan Akbaşlar Holding'e ve Orhan Holding'e ait yarı açık ahır sisteminde barındırılan toplam 60 adet hayvan materyali kullanıldı. Çalışmada kullanılan inekler Holstein-Friesian ırkına ait 2–5 yaşları arasında, 38'i primipar ve 22'si multipar idi. Çalışmada kullanılan bütün hayvanlara aynı bakım ve beslenme koşulları sağlandı.

Klinik, reproduksiyon ve verim bilgileri sürü yönetim sistemi ALPRO® (Delaval, İsveç) bilgisayar programı ile kayıt altına alındı. Tohumlama tarihine göre buzağılamasına 21 gün kalmış inekler doğum localarına alınıp özel rasyonla beslendi. Doğumu başlayan inek ve düvelerin veteriner sağlık personeli gözetiminde ve desteğiyle doğumlarını yapmaları sağlandı.

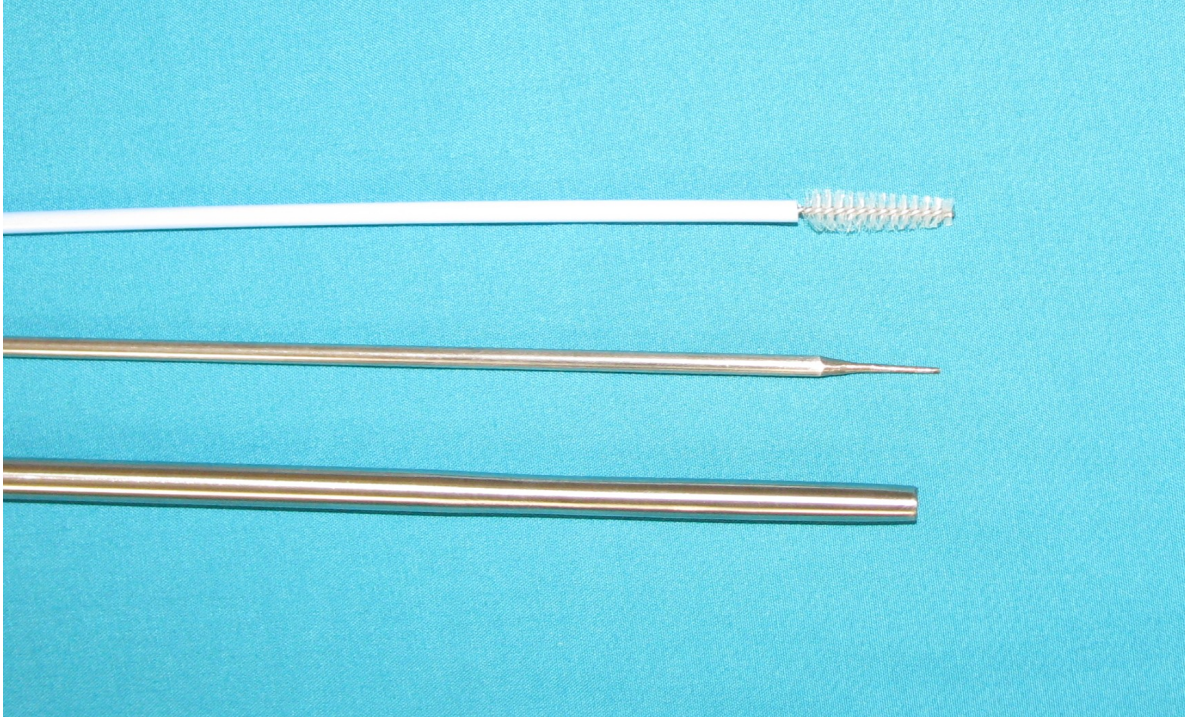
İneklerin ve düvelerin vücut kondisyon skorları 2,5–4,5 arasında değişmekteydi. Sağım sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez yapıldı. Sürünün ortalama laktasyon (305 gün) süt verimleri 6700 kg olarak kayıtlardan tespit edildi.

İki çiftlikte buzağılayan 212 adet primipar ve 366 adet multipar toplam 578 inek puerperal metritis yönünden tarandı. Çalışmada tedavi grubunu; buzağıladıktan sonra 15 gün boyunca sabah saat 11.00'de yapılan muayenelerde APM tanısı konulan başka herhangi bir hastalığı olmayan 11 multipar ve 19 primipar inek, kontrol grubunu ise; postpartum dönemde herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı 11 multipar ve 19 primipar inek oluşturdu. Bu hayvanların çalışma boyunca veteriner sağlık personeli tarafından günlük olarak muayene ve kontrolleri yapıldı. Başka bir hastalığı tespit edilen veya tedavi yapılan inekler çalışmadan çıkarıldı.

3.1.2. Alet ve Malzemeler

Çalışma süresince yapılan muayene ve uygulamalarda yapılan uygulamaya göre tek kullanımlık lateks ve rektal muayene eldivenleri kullanıldı. Hayvanların rektal beden ısıları kalem tip derece (PlusMed® Microlife MT 3001, İsviçre) ile ölçüldü.

Vaginoskopik muayeneler için 5 cm çapında 50 cm uzunluğunda sertleştirilmiş silikondan imal edilmiş boru spekülümler kullanıldı. Vajinanın, muayene için aydınlatılması LED lambalı ışık kaynaklarıyla sağlandı. Vaginal muayenelerden önce perineumu yıkamak ve spekülümün dezenfeksiyonu için %10'luk benzalkonyum klorür 1/150 oranında hazırlanarak kullanıldı. Perineum yıkandıktan sonra ıslak kağıt havlu ile silindi. Pleticha ve arkadaşlarının (29) yaptığı gibi vulvayı nemlendirmek için izotonik NaCl (Eczacıbaşı-Baxter, İstanbul, Türkiye) kullanıldı.



Şekil-1 Endometriyal sitoloji için kullanılan cytobrush ve ekipmanları

Endometriyal sitoloji için tek kullanımlık steril rimel tip smear fırçası (TıpKimSan, İstanbul, Türkiye) ve 3 mm çapında, 57 cm uzunluğunda, sert, paslanmaz çelik mil ucu rimel tipi fırçaya girecek şekilde işlenip kullanıldı. 6 mm çapındaki sert paslanmaz çelik boru serviksi kolay geçmek için 5 mm çapında ve 55 cm uzunluğunda işlendi. Çelik boruyu vaginal kontaminasyondan korumak için hijyenik plastik bir kılıf kullanıldı.

Endometriyumdan alınan sitolojik numunelere ait kayıtların kolayca yazılabilmesi için rodajlı mikroskop lamaları (Isolab, Wertheim, Almanya) kullanıldı. Preparatların tespitinde % 70'lik alkol ve preparatları boyamak için de Giemsa (Azur eosin metilen blue, Lot: 1.09204.0500, Merck®, Almanya) kullanıldı. Endometriyal sitolojinin değerlendirilmesinde ışık mikroskobundan (Nikon 205678, Japonya) faydalanıldı.

Çalışmada kullanılan metal borular ve pimleri otoklavda (OT 4060, Nüve, Ankara, Türkiye) sterilize edildi.

Tedavi grubundaki hayvanlara seftiofur hidroklorid 50 mg/ml (Excenel™, Pfizer, İstanbul, Türkiye), 500 mg sefapirin benzathin (Metricure®, Intervet, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/ml dinoprost tromethamin (Dinolytic®, Pharmacia & Upjohn, Erlangen, Almanya) kullanıldı. Tedavi kriterini sağlamayan hayvanlara sefquinom sülfat (Cobactan® %2,5, Intervet, İstanbul, Türkiye) verildi.

Ultrasonografik muayenelerde 5–7,5 MHz lineer rektal problu donanımlı B-mode ultrasonografi cihazı (Terason Portable Ultrasonography System, Teratech™ Corporation, Burlington, Amerika) kullanıldı.

Tohumlamalar 7.000.000–12.000.000 adet motil spermatozoon içeren 0,25 ml'lik payetler kullanılarak rektovaginal suni tohumlama yöntemi ile yapıldı.

Hayvanları işaretlemek için boya kalemleri (Raidl Maxi CrayonMarker, Kanada) kullanıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışma Yöntemi

Çalışma süresince tedavi ve kontroller için işletme veteriner hekimi, veteriner sağlık teknisyeni ve çiftlik müdürü ile irtibat halinde bulunuldu. Çalışma hakkında işletmedeki personel bilgilendirildi ve görev dağılımı yapıldı. İşletme kayıtlarından tahmini buzağılama tarihleri belirlendi. Buzağılamasına 21 gün kalan inek ve düveler doğum localarına alındı. Çiftlik çalışanları tarafından inekler düzenli aralıklarla doğumun belirtileri yönünden gözlemlendi. Doğum başladığında veteriner sağlık personeline haber verilip gerekli müdahaleler yapıldı. Buzağılamadan hemen sonra yavru annesinin yanından ayrıldı. Normal doğum, güç doğum, ikizlik ve yavru zarlarının retensiyonu gibi bulgular çiftlik sağlık personeli tarafından kaydedildi. Güç doğum skorlama sistemi; (0): yardım gerektirmeyen doğum, (1): kolay çekme -ortalama bir kişi tarafından çekme-, (2): güçlü çekme- ortalama iki kişi tarafından çekme-, (3): mekanik çekme-doğum krikosu veya iki kişiden fazla çekme-, (4): fetotomi olarak sınıflandırıldı.

KE postpartum 21. günden sonra VAS III, 26. günden sonra VAS III ve VAS II olan inekler olarak tanımlandı. Subklinik endometritis, VAS 0 olan ve postpartum 20–33. günler arasında > % 18 PMN olanlar veya 34–47. günler arasında > % 10 PMN veya postpartum 47. günden sonra > % 5 PMN olan inekler SE'li olarak tanımlandı.

İneklerin beden ısıları veteriner sağlık teknisyeni tarafından, sabah süt sağımından sonra saat 11.00'de günlük olarak ölçüldü. İştah ve vaginal akıntı yönünden günlük olarak muayeneleri yapıldı. Puerperal metritis teşhis edilen hayvanların anamnez, genel ve vaginal muayene ile hayvanlara ait bilgiler (doğum tarihi, tohumlama tarihi, buzağılama tarihi, doğumun şekli, yavru zararlarının retensiyonunun olup olmadığı) hastalık takip formuna kaydedildi.

3.2.2. Hayvan Materyalinin Gruplandırılması ve Yapılan Tedaviler

Sunulan bu çalışma, 30 adet APM'li ve 30 normal puerperyum geçiren hayvan olmak üzere toplam 60 hayvan üzerinde yapıldı. Akut puerperal metritisli hayvanlar tedavi grubunu oluştururken, normal puerperyuma sahip hayvanlar kontrol grubu olarak kullanıldı.

Postpartum 15. güne kadar beden ısıları $\geq 39,5$ °C, rektal muayenede uterusu normalden büyük, kötü kokulu, kırmızımsı kahverengi vaginal akıntısı ve iştahsızlığı bulunan, çevreye ilgisi azalmış olan hayvanlar puerperal metritisli olarak değerlendirildi ve tedavi grubuna alındı.

Bu hayvanlara 2,2 mg/kg/gün dozunda 5 gün süre ile seftiofur hidroklorid intramuskuler (im) olarak enjekte edildi. Günlük olarak enjeksiyondan önce ve son enjeksiyondan sonraki gün genel muayeneden geçirildi ve beden ısıları kaydedildi. Tedavi kriterleri olarak iştahın normale dönmesi, vaginal akıntı skorunun 5'in altına inmesi ve rektal beden ısısının 39,5 °C'nin altına inmesi olarak kabul edildi. Seftiofur tedavisi sonrası rektal beden ısısı $\geq 39,5$ °C olan hayvanlara 5 gün 24 saatte bir, 1 mg/kg dozunda sefquinom sülfat ve destekleyici sıvı tedavisi uygulandı. Son uygulanan seftiofur hidroklorid enjeksiyonundan sonraki 15. günde muayenelerden sonra perineum benzalkonyum klorürlü su ile yıkanıp ıslak kağıt havlu ile silindikten sonra 500 mg/hayvan sefapirin benzathin iu olarak ve ovaryum faaliyetlerine bakılmaksızın 25 mg/hayvan DT im olarak enjekte edildi.

Potansiyel olarak APM hayatı tehdit eden bir problem olduğundan dolayı, tedavi edilmeyen hayvanlardan oluşan bir kontrol grubu oluşturulamamıştır. Sağlıklı hayvanlardan oluşan bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Kontrol grubu, 30 adet tedavi grubundaki ineklerin buzağılama tarihine yakın tarihte buzağılayan ve tedavi grubundaki hayvanın doğum sayısına göre (tedavi grubundaki hayvan primipar ise kontrol grubuna primipar hayvan eklendi) kontrol grubuna hayvan alındı. Kontrol grubundaki ineklerin muayene günleri, tedavi grubundaki hayvanların tahmini postpartum muayene gününe göre sabit belirlendi. Sadece 1. muayene günü, tedavi grubuna alınan ineğin postpartum gününe göre beden ısısı kaydedildi.

Buzağılamadan sonraki 24 saat içinde yavru zarlarını atamayan inekler retensiyo sekundinarum olarak kabul edildi. Perinuem ve çevresi antiseptik solüsyonla yıkandıktan sonra elle müdahale edilerek alındı.

3.2.3. Muayene Zamanları ve Kaydedilen Veriler

Bu çalışmada tedavi grubuna alınan hayvanlardan tanı gününde (seftiofur enjeksiyonlarından önce) genel muayeneleri yapıldı ve rektal beden ısıları 6 gün boyunca kaydedildi. Tedavi sonucunun değerlendirilmesinde, seftiofur enjeksiyonundan sonraki gün inekler iştah, rektal beden ısısı ve vaginal akıntı yönünden değerlendirildi ve veriler kaydedildi. Tedavi ve kontrol gruplarındaki hayvanlar 5 kez muayene edildi.

1. muayene APM'de tedavi kriterinin değerlendirilmesi için son seftiofur uygulamasından bir gün sonra yapıldı.

2. muayene tedavi grubundaki hayvanlara son seftiofur enjeksiyonundan 8 gün sonra (pp: 19,13±2,9 günde), kontrol grubundaki hayvanlara pp 20±2. günde yapıldı.

3. muayene tedavi grubundaki hayvanlara seftiofur enjeksiyonundan 15 gün sonra yani sefapirin ve DT uygulamasının yapıldığı gün (pp: 26,13±3,0 günde) ve kontrol grubundaki hayvanlara pp 28±2. günde yapıldı.

4. muayene tedavi grubundaki hayvanlara seftiofur enjeksiyonundan 22 gün sonra (pp: 33,13±2,9) ve kontrol grubundaki hayvanlara pp 35±2. günde yapıldı.

5. muayene tedavi ve kontrol grubundaki hayvanların tamamına 52±2. günde yapıldı.

Bu muayene zamanlarında rektal muayene, vaginal muayene ve ultrasonografik muayene yapılarak korpus luteum, follikül, kornu uteriler ve serviks uteri çapları, vaginal akıntının karakteri, endometriyal sitoloji skorları kaydedildi.

3.2.4. Muayeneler

Buzağılayan inek ve düvelerden APM olan hayvanları belirleyebilmek için buzağılayan hayvanlar sistemli bir muayeneye tabi tutuldu. Bu hayvanlara genel muayene, inspeksiyon, rektal muayene, ultrasonografik muayene, vaginal muayene ve sitolojik muayeneler yapıldı.

3.2.4.1. Genel Muayene

Buzağılayan hayvanlara postpartum ilk günden başlanarak 15. güne kadar veya APM teşhisi yapılan kadar veteriner sağlık teknisyeni tarafından her gün beden ısıları ölçüldü. Beden ısı 39,5 °C ve üzerinde olan inekler veteriner hekime bildirildi. Veteriner hekim tarafından muayene edilip akut mastitis, ketozis, abomazum deplasmanı, retikülo-peritonitis travmatika, ayak hastalığı, metabolik hastalıklar, üriner sistem enfeksiyonu, solunum sistemi ve vulva vagina yırtığı yönünden muayene edilip ayırıcı tanısı yapılan hayvanlar ilgili teşhise göre tedavi altına alındı.

3.2.4.2. İnspeksiyon

Buzağılayan hayvanların öncelikle perineum, vulva, kuyruk ve hayvanların barındırıldığı yerde vaginal akıntının izleri, gözlenerek akıntının karakteri belirlenmeye çalışıldı. Hayvanların çevreye ve yeme ilgisi gözlemlendi. Gözlemler hasta takip formuna kaydedildi.

3.2.4.3. Rektal Muayene

Muayene edilecek hayvan öncelikle boyundan kilitlemeli sistemde kilite alınarak zapt-ı raptı sağlandı. Rektal muayeneye başlarken rektumu irkiltmeyecek bir kayganlaştırıcı kullanıldı. Genital organların konumu ve involüsyonun durumu araştırıldı. Uterusun çevre dokulara veya ovaryumların bursa ovarikaya yapışmaları yönünden muayene edildi ve muayene bulguları kaydedildi.

3.2.4.4. Ultrasonografik Muayene

Ultrasonografik muayenede transrektal yolla serviks ve kornu uterilerin dış çapları, ovaryumlarda follikül ve korpus luteumların çapları ölçüldü ve kaydedildi. Serviks uterinin çapını ölçmek için serviksin ortasına ultrasonun transdüseri transversal olarak yerleştirildi ve ölçümler yapıldı. Kornu uterilerin çapı ise interkornual ligamentin hizasına transdüser transversal olarak konulduktan sonra ölçümler alındı. Endometriyum ve stratum vaskularis tabakalarının kalınlığı yani alt ve üst seroza arasında kalan alan ölçüldü (56). Ovaryumların ultrasonografisinde ovaryum transdüser ile çeşitli yönlerde tarandı. Ovaryum folliküleri, follikül duvarı ve ovaryum stroması net bir çizgi ile sınırlanmış anekoik siyah yapılar olarak tanımlandı. Korpus luteum ise follikülere göre ekoik ovaryum stromasına göre daha az ekoik, anekoik boşluklu veya boşluksuz yapılar olarak tanımlandı. Follikül ve korpus luteumların çapı ultrasonografi cihazının ölçüm metoduyla 90°'lik açıyla iki ölçü alındı bunların ortalama değerleri kaydedildi (57).

3.2.4.5. Vaginoskopik Muayene

Vaginoskopik muayene, vulva ve çevresinde bulunan akıntının serviksten mi yoksa vaginadan mı kaynaklandığını veya vulva ve çevresinde akıntının gözlenmediği hayvanlarda az miktarda da olsa servikal akıntının olup olmadığını belirlemeye yönelik yapıldı. Vaginoskopik muayene için boru spekülümmler kullanıldı. Perineumun asepsisi için %10'luk benzalkonyum klorür 1/150 oranında sulandırılarak vulva ve çevresi yıkandı. Daha sonra ıslak mendille bölge silindi. Steril izotonik NaCl kullanılarak vulva nemlendirilip vulva dudaklarından spekülüm 45°'lik bir açı ile önce dorsokranial yönde himenal halkaya kadar itilip, daha sonra horizontal yönde serviksin orifisiyumuna kadar yerleştirildi. LED lambalı ışık kaynağı ile vaginanın içi aydınlatılıp serviks, uterustan gelen akıntının karakteri yönünden muayene edildi. Vaginal akıntı rengi, purulent içeriğin oranı ve kokusu açısından değerlendirildi. **VAS (0) temiz;** şeffaf bir mukusun olduğu durum, **VAS (I) sisli;** hafif mukopurulent akıntının varlığı -dumanlı veya birkaç purulent tanecikli-, **VAS (II) mukopurulent;** purulent içerik oranının \leq % 50 olduğu durum, **VAS (III) purulent;** purulent içeriğin $>$ % 50 olduğu durum, **VAS (IV) purulent sanguineus;** purulent hafif kanlı akıntı, **VAS (V) kötü kokulu;** kötü kokulu, sulu ve sanguineus akıntı olarak sınıflandırıldı.

Buzağılama sonrası vaginada laserasyonun görüldüğü olgularda, laserasyonun derinliği hakkında bilgi edinmek ve vagina içeriğinin karakteri ile kokusu hakkında vaginoskopik muayenede tereddüde düşüldüğünde el ile vaginal muayene yapıldı. Muayene bulguları kaydedildi.

3.2.4.6. Endometriyal Sitoloji Örneklerinin Alınması ve İncelenmesi

Tedavi ve kontrol grubundaki ineklerden endometriyal sitoloji örnekleri cytobrush tekniği kullanılarak alındı. Cytobrush tekniği için steril paslanmaz çelik boru içindeki pime rimel tipi fırça sterilitesi bozulmadan yerleştirildi. Metal borunun ve fırçanın sterilitesini vaginadan geçerken bozmamak için naylon ince bir kılıf yerleştirildi. Perineum 1/150 oranında sulandırılmış %10'luk benzalkonyum klorür ile yıkandı. Ardından ıslak mendil kullanılarak vulva silindi. Naylon kılıf geçirilmiş boru vagina boyunca serviks uteriye kadar yerleştirildi. Rektal palpasyonla yakalanan serviks uterinin orifisiyum uteri eksternumuna metal borunun ucu yerleştirildikten sonra naylon kılıf çekilerek yırtıldı. Serviks geçilip korpus uteriye gelindiğinde kalın olan kornu uteriden örnek almak için paslanmaz çelik boru yaklaşık 3 cm geri çekilerek fırçanın uterus duvarına temas etmesi sağlandı. Daha sonra temas halindeyken fırça kendi ekseninde döndürüldü ve fırça metal borunun içine çekilip boru dışarı alındı. Fırça lam üzerinde döndürülerek hücrelerin lama geçmesi sağlandı. Oda sıcaklığında 30 dakika kurumaması için bekletilen preparatlar, metil alkolde 5 dakika bekletilerek tespit edildi. Daha sonra 30 dakika giemsa ile boyanıp durulandıktan sonra kurumaya bırakıldı.

Sitolojik muayene endometriyal yangının sayısal olarak değerlendirilmesini sağlamak için yapıldı. Hazırlanan preparatlar lam üzerinde homojen bir alan belirlendikten sonra 400X -1000X büyütmede en az 10 mikroskop alanı incelenerek ortalama 200 hücre sayıldı. PMN'lerin yüzdesi belirlenerek kaydedildi.

3.2.5. Östrus Takibi ve Tohumlama

Postpartum 60. günden sonra tedavi ve kontrol grubundaki hayvanlar belirtici boya ile sırtlarından ve alınlarından işaretlenerek günde en az 4 kez yarımşar saat süreyle gözlemlenerek ve süt verim kayıtları kontrol edilerek östrus takipleri yapıldı ve östrusta olduğu belirlenen hayvanlar rektovaginal suni tohumlama yöntemi ile tohumlandı. Bir sonraki siklusta yani gebelik muayenesi yapılmadan önce kızgınlık gösteren inekler tekrar tohumlandı. Postpartum 91±2. güne kadar östrus bulguları gözlenemeyen hayvanların

siklik olup olmadığını belirlemek için rektal muayene ile ovaryumlar üzerinde korpus luteumun varlığına bakıldı ve korpus luteum tespit edilen hayvanlara DT 25 mg im olarak yapıldı ve östrus gösterenler tohumlandı. Östrus göstermeyen ve korpus luteumu olmayan hayvanlar 11 gün sonra tekrar muayene edildi. Korpus luteuma sahip olan hayvanlara DT enjeksiyonu yapıp östrus takipleri yapıldı, östrus gösteren hayvanlar tohumlandı.

Gebelik muayeneleri suni tohumlamadan 30 gün sonra ultrasonografi ile yapıldı. Gebe olmayan hayvanlar tespit edildi ve korpus luteumu tespit edilen hayvanlara DT enjeksiyonu yapıldı. Östrus gösterenler tohumlandı ve göstermeyenler hayvanlara 11 gün sonra korpus luteumun varlığına bakıldı ve DT enjeksiyonu yapıp östrus gösterenler tohumlandı. Gebelik muayeneleri 60. günde rektal muayene ile doğrulandı.

3.2.6. Fertilite Parametrelerinin Hesaplanması

Çalışmada fertilite parametrelerinin izlenmesinde; ilk tohumlamada gebelik oranı (İTGO), toplam gebelik oranı (TGO), buzağı başına düşen tohumlama sayısı (gebelik indeksi, Gİ), ilk tohumlamaya kadar geçen süre ve açık periyot süresi hesaplanıp değerlendirildi.

$$\begin{aligned} \text{İTGO} &= \frac{\text{İlk tohumlamada gebe kalan hayvanların sayısı}}{\text{İlk tohumlamadaki hayvan sayısı}} \times 100 \\ \text{TGO} &= \frac{\text{Gebe kalan hayvan sayısı}}{\text{Tohumlanan hayvan sayısı}} \times 100 \\ \text{Gİ} &= \frac{\text{Gebe kalan hayvanların tohumlama sayısı}}{\text{Gebe kalan hayvan sayısı}} \end{aligned}$$

3.2.7. Bulguların İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 13.0 istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada parametrik test varsayımlarını yerine getiren değişkenler için “Bağımsız Örneklem t Testi”, bu varsayımları yerine getiremeyenler için ise “Mann-Whitney U testi” kullanıldı. Kategorik verilerin gruplar arasındaki farklılığını test etmede ise Fisher’s Exact ve Pearson Kikare testleri uygulandı. Sürekli değer alan değişkenler ortalama±standart sapma şeklinde gruplara göre ayrı ayrı belirtildi. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

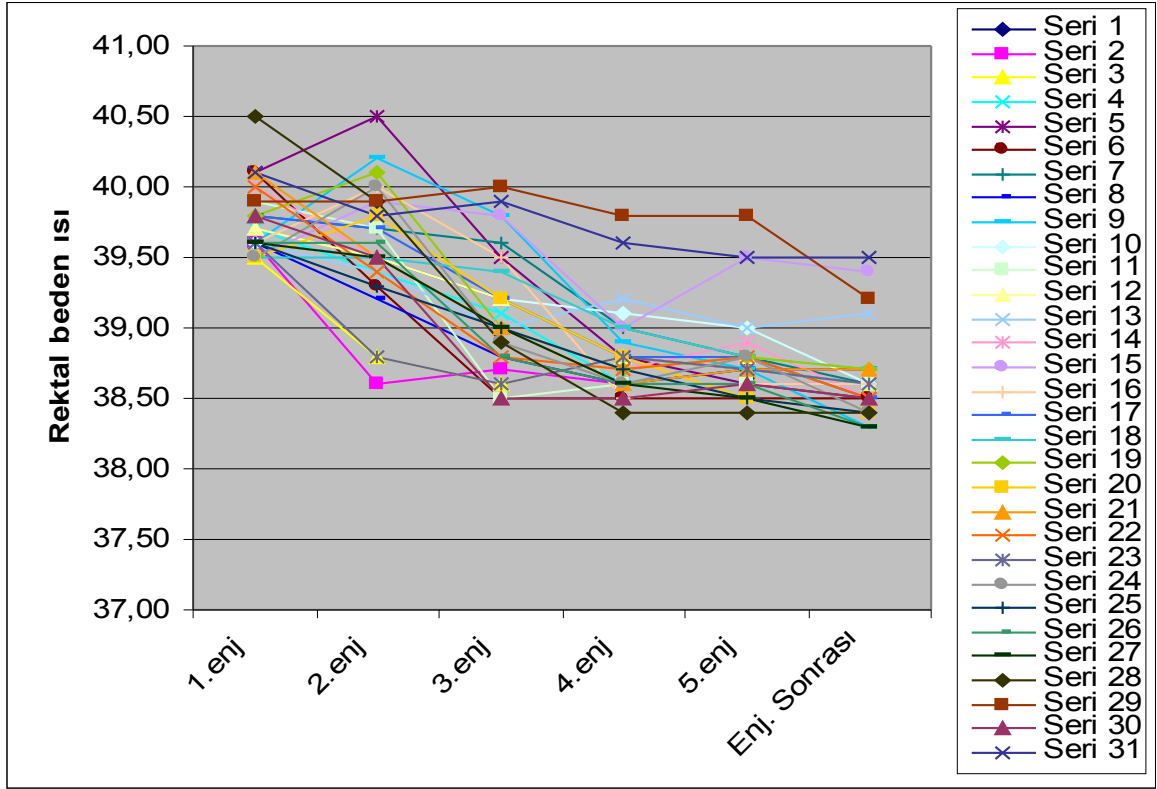
4. BULGULAR

4.1. Akut Puerperal Metritis ve Tedavi Bulguları

Çalışmanın yapıldığı Ağustos 2007 ile Ağustos 2009 tarihleri arasında iki çiftlikte doğum yapan toplam 578 adet inek muayene edildi. Buzağılayan 578 ineğin muayeneleri sonucunda 37 hayvanda akut puerperal metritis ile ilgili bulgular tespit edildi. Buna karşılık 6 inekte APM'le ilgili tüm bulgular tespit edilmesine rağmen, genel muayenede başka hastalıklarla ilgili (retikülo-peritonitis travmatika, laminitis, akut mastitis) semptomlar da gözlemlenmesinden dolayı tedavi grubuna alınmadılar. Bir inek ise 6. günde beden ısısı 39,5 °C'nin altına düşmediği, vaginal akıntının kötü kokusu ortadan kalmadığı ve iştahı tam olarak düzelmediğinden dolayı tedavi grubundan çıkarıldı. Bu çalışmada bir inek kötü kokulu kahverengi-kırmızı vaginal akıntı, iştahsızlık, büyük ve involüsyonu gecikmiş bir uterus gibi APM ile ilgili bulgular göstermesine rağmen, rektal beden ısısı 38,8 °C olması nedeniyle APM'li olarak kabul edilmeyerek çalışmadan çıkarılmıştır. Bu dönemde APM insidensi primipar hayvanlarda % 10,8, multipar hayvanlarda % 3,8 ve sürüde ise % 6,4 olarak belirlendi.

Bu çalışmada tedavi grubundaki hayvanların ortalama buzağılama yaşı 36,7 ay olarak belirlendi. Bu gruptaki hayvanların 19 tanesi primipar 11 tanesi ise multipar hayvanlar olarak tespit edildi. Buzağılama skoru 5 hayvanda skor 1, 17 hayvanda skor 2 ve 8 hayvanda ise skor 3 olarak bulundu. Primipar hayvanlara APM ortalama pp 7. günde, multipar hayvanlarda ise 6,56. günde teşhis edildi. Hastalığının postpartum 3–13. günler arasına yayıldığı ve 3–7. günlerde yoğunlaştığı belirlendi.

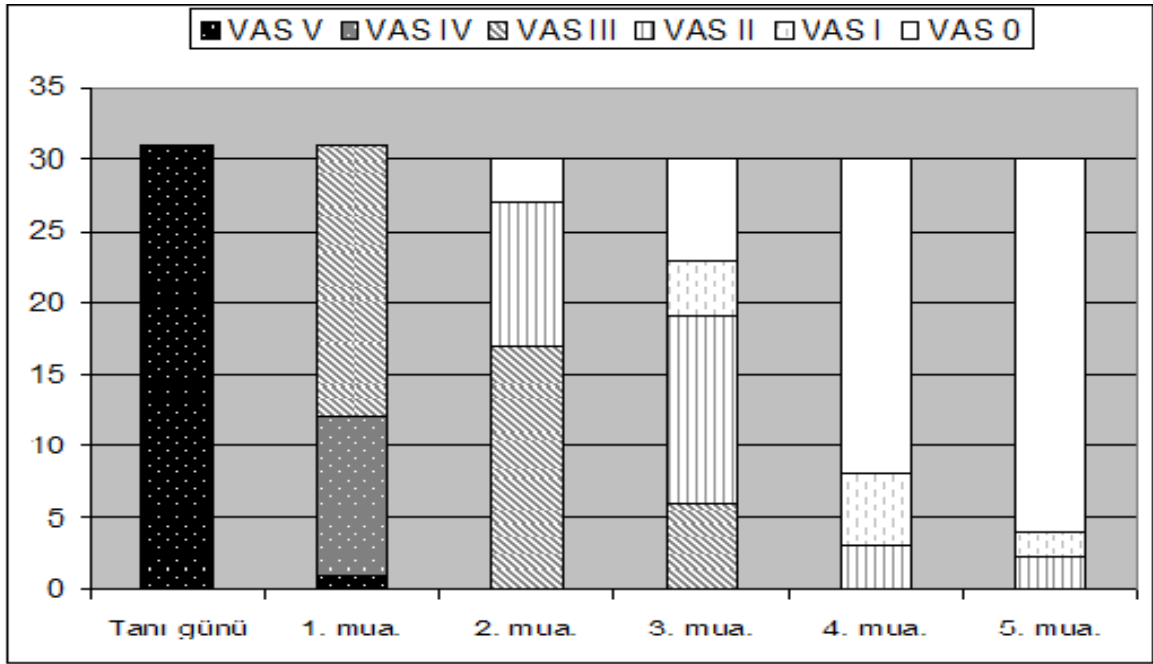
Tedavi grubunda APM'nin ilk gününde rektal beden ısılarının 39,5–40,5 °C (ortalama 39,75±0,24 °C) arasında değiştiği saptandı. İkinci seftiofur enjeksiyonundan önce 7 hayvanın beden ısısında hafif bir artış tespit edildi. Beşinci seftiofur enjeksiyonundan sonraki gün beden ısıları ortalama 38,63±0,29 °C olarak bulundu. APM'li 31 hayvandan bir tanesi tedavi kriterini sağlayamadı. Buna göre tedavi oranı % 96,7 olarak hesaplandı.



Şekil-2 Akut puerperal metritisli ineklerin rektal beden ısıları.

4.2. Vaginoskopik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi

Tanı günü muayenesinde 31 ineğin vaginal akıntı skoru (V) olarak tespit edildi. Tedavi grubundaki ineklerin 1. muayenede 1 inekte (% 3,22) VAS: V, 11 inekte (% 35,4) VAS: IV ve 19 inekte (% 61,29) ise VAS: III olarak belirlendi. 2. muayenede 17 inekte (% 56,67) VAS: III, 10 inekte (% 33,33) VAS: II, 3 inekte (% 10,00) VAS: 0 olarak tespit edildi. 3. muayenede 6 inekte (% 20,00) VAS: III, 13 inekte (% 43,33) VAS: II, 4 inekte (% 13,33) VAS: I, 7 inekte (% 23,33) VAS: 0 olarak belirlendi. 4. muayenede 3 inekte (% 20,00) VAS: II, 5 inekte (% 16,67) VAS: I, 22 inekte (% 73,33) VAS: 0 olarak belirlendi. 5. muayenede 2 inekte (% 6,67) VAS: II, 2 inekte (% 6,67) VAS: I, 26 inekte (% 86,67) VAS: 0 olarak tespit edildi.



Şekil-3 Tedavi grubu vaginal akıntı skorları ve hayvan sayılarına göre oranı

Kontrol grubundaki ineklerde 2. muayenede 5 inekte (% 16,67) VAS: III, 12 inekte (% 40,00) VAS: II, 3 inekte (% 10,00) VAS: I ve 10 inekte (% 33,33) VAS: 0 olarak belirlendi. 3. muayenede 1 inekte (% 3,33) VAS: III, 10 inekte (% 33,33) VAS: II, 7 inekte (% 23,33) VAS: I ve 12 inekte (% 40,00) VAS: 0 olarak gözlemlendi. 4. muayenede 3 inekte (% 10) VAS: II, 1 inekte (% 3,33) VAS: I ve 26 inekte (% 86,67) VAS: 0 olarak tespit edildi. 5. muayenede 1 inekte (% 3,33) VAS: II, 2 inekte (% 6,667) VAS: I ve 27 inekte (% 90,00) VAS: 0 olarak belirlendi.

Tablo-1 Akut puerperal metritisli ve sağlıklı ineklerin muayene günlerine göre vaginal akıntı skorları

| | 1. Muayene | 2. Muayene | 3. Muayene | 4. Muayene | 5. Muayene |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| Tedavi Grubu | 3,37±0,49 ^{a,*} | 2,37±0,93 ^{b,*} | 1,60±1,07 ^{c,*} | 0,37±0,67 ^d | 0,20±0,55 ^e |
| Kontrol Grubu | - | 1,40±1,13 ^{a,*} | 1,00±1,00 ^{a,*} | 0,27±0,64 ^b | 0,13±0,43 ^b |

Aynı satırda farklı üst harfleri ve aynı sütunda (*) işareti taşıyan değerler arasında P<0.05 önem derecesinde farklılık vardır.

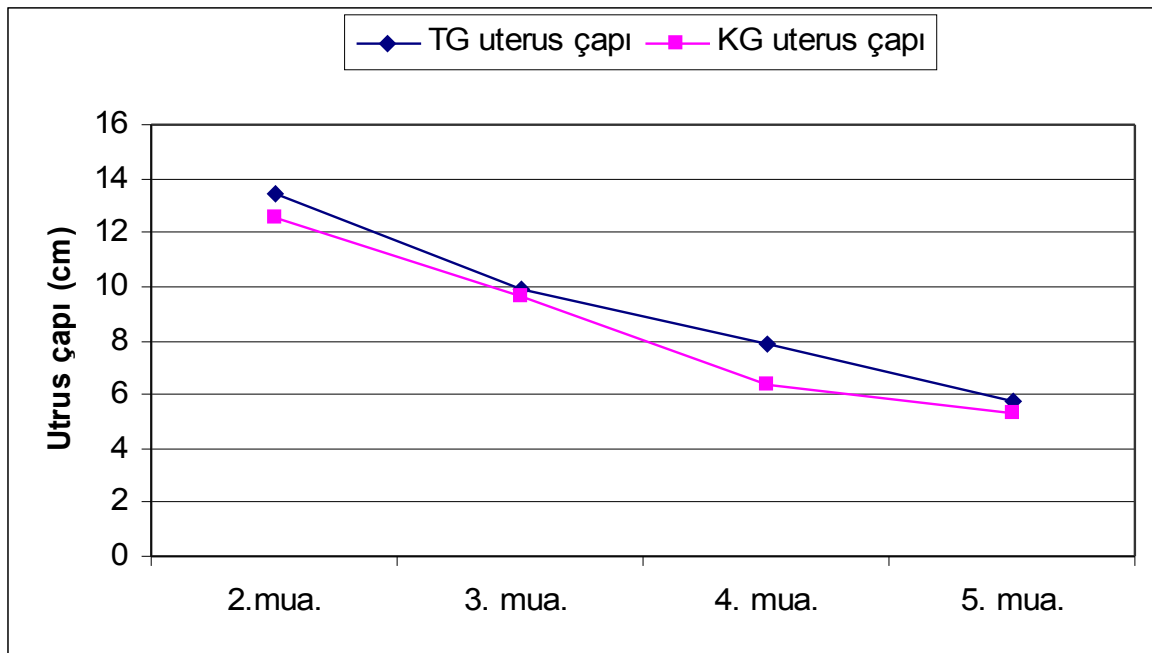
4.3. Uterus Çapı Bulguları

APM'li ve sağlıklı ineklerde muayene günlerine göre ortalama toplam uterus çapları ve istatistiki önemi tablo 2'de verilmiştir.

Tablo-2 Akut puerperal metritisli ve sağlıklı ineklerin muayene günlerine göre ortalama toplam uterus çapları (cm)

| | 2. Muayene | 3. Muayene | 4. Muayene | 5. Muayene |
|---------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Tedavi Grubu | 13,42±2,32 ^a | 9,84±1,76 ^b | 7,91±1,04 ^{c,*} | 5,76±0,61 ^{d,*} |
| Kontrol Grubu | 12,51±1,03 ^a | 9,63±1,04 ^b | 6,37±0,56 ^{c,*} | 5,30±0,39 ^{d,*} |

Aynı satırda farklı üst harfleri ve aynı sütunda (*) işareti taşıyan değerler arasında P<0.05 önem derecesinde farklılık vardır.



Şekil-4 Akut puerperal metritisli ve sağlıklı ineklerin muayene günlerine göre ortalama toplam uterus çaplarının grafik gösterimi.

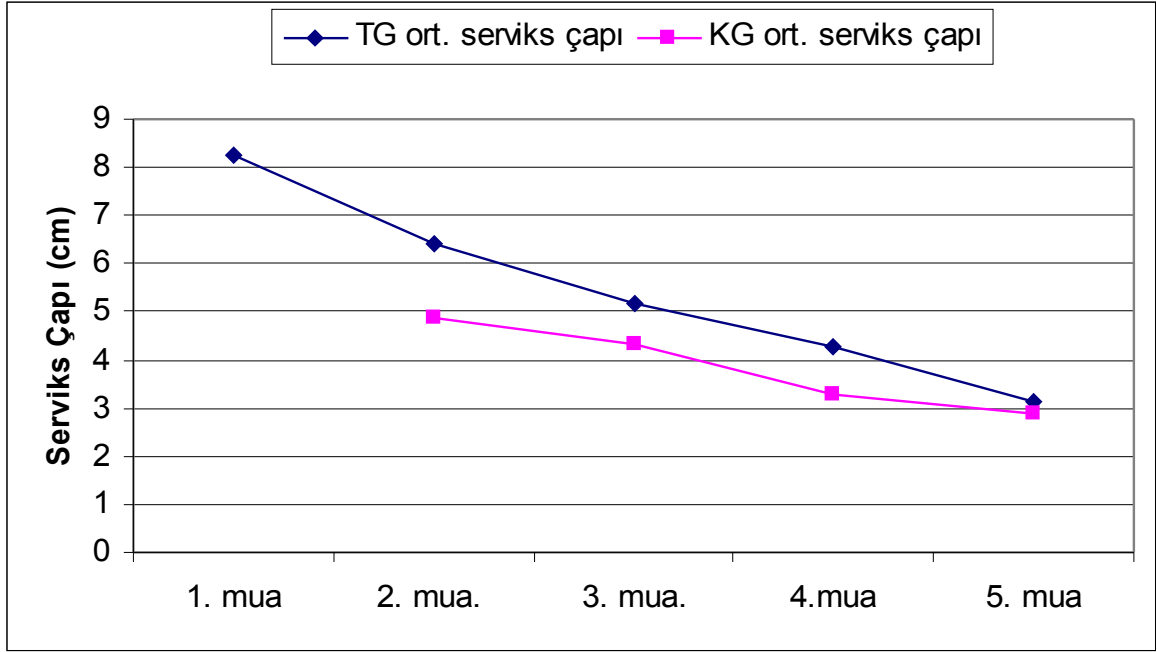
4.4. Serviks Çapı Bulguları

APM'li ve sağlıklı ineklerde muayene günlerine göre ortalama serviks çapları ve istatistiki önemi tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo-3 Akut puerperal metritisli ve sağlıklı ineklerin muayene günlerine göre ortalama serviks çapları (cm)

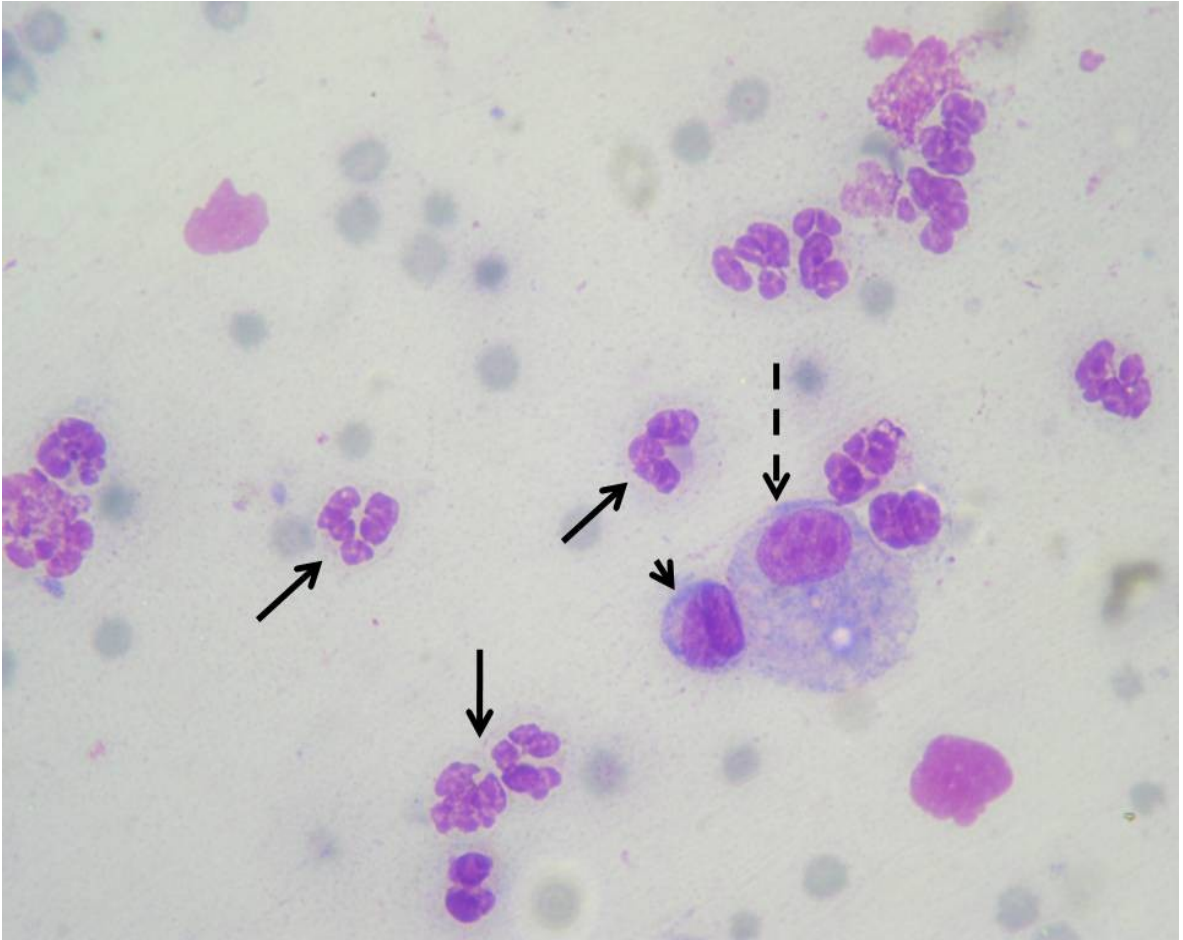
| | 1. muayene | 2. muayene | 3. muayene | 4. muayene | 5. muayene |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Tedavi Grubu | 8,26±1,20 ^{a,*} | 6,43±0,85 ^{b,*} | 5,18±0,53 ^{c,*} | 4,29±0,65 ^{d,*} | 3,14±0,58 ^{e,*} |
| Kontrol Grubu | | 4,87±0,77 ^{a,*} | 4,40±0,78 ^{b,*} | 3,29±0,47 ^{c,*} | 2,88±0,24 ^{d,*} |

Aynı satırda farklı üst harfleri ve aynı sütunda (*) işareti taşıyan değerler arasında P<0.05 önem derecesinde farklılık vardır.



Şekil-5 Akut puerperal metritisli ve sağlıklı ineklerin muayene günlerine göre ortalama serviks çaplarının grafik gösterimi.

4.5. PMN Bulguları

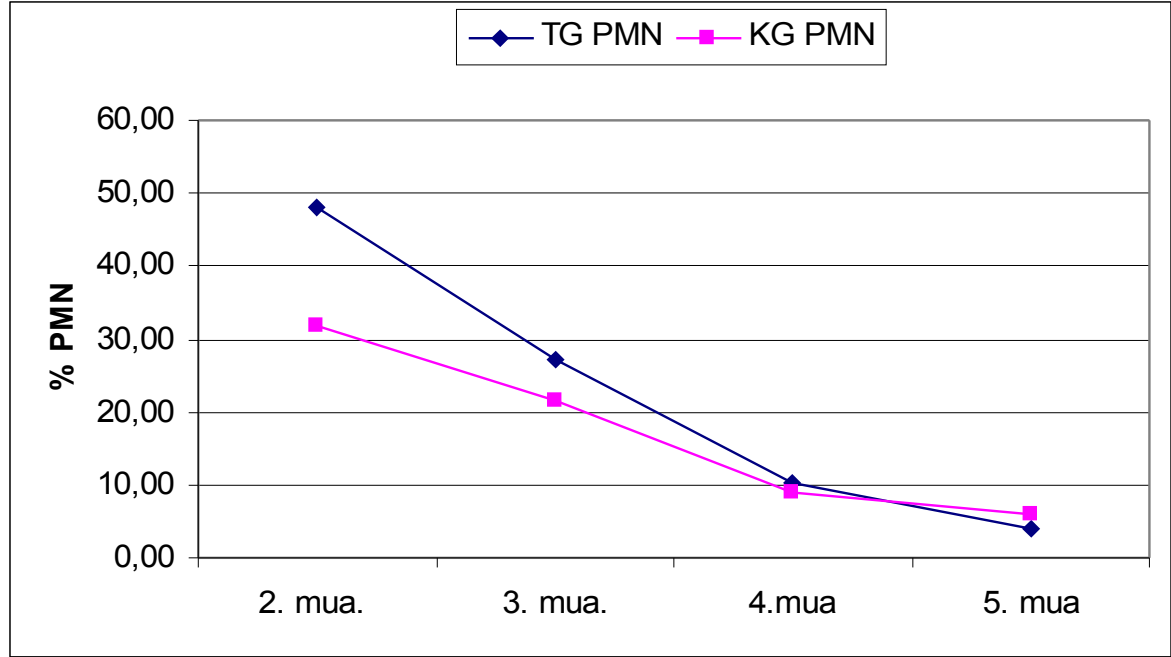


Şekil-6 Endometriyal sitolojide 1000 X'lik büyütmede hücrelerin mikroskopik görünümü. (→) nötrofiller, (→) lenfosit, (- - →) epitel hücresi.

Tablo-4 Akut puerperal metritisli ve sağlıklı ineklerin muayene günlerine göre % PMN bulguları

| | 2. Muayene | 3. Muayene | 4. Muayene | 5. Muayene |
|---------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|
| Tedavi Grubu | 48,17±10,07 ^{a,*} | 26,62±9,70 ^{b,*} | 10,80±9,01 ^c | 4,10±5,74 ^d |
| Kontrol Grubu | 31,73±9,70 ^{a,*} | 22,63±9,20 ^{b,*} | 9,57±8,30 ^c | 4,67±6,17 ^d |

Aynı satırda farklı üst harfleri ve aynı sütunda (*) işareti taşıyan değerler arasında P<0.05 önem derecesinde farklılık vardır.



Şekil-7 Tedavi ve kontrol grupları % PMN değerleri

4.6. Siklik Aktivite Bulguları

Tedavi ve kontrol grubundaki ineklerde 2. muayenede her grupta 4'er inekte CL tespit edildi. Üçüncü muayenede tedavi grubunda 12 inekte, kontrol grubunda ise 13 inekte CL varlığına rastlandı. Dördüncü muayenede tedavi grubunda 16 inekte, kontrol grubunda 22 inekte CL tespit edildi. İstatistiki açıdan 3. ve 4. muayeneler arasında fark olmadığı görüldü. Beşinci muayenede tedavi grubunda 25 inekte, kontrol grubunda 28 inekte siklik aktivite olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda 2-3. muayeneler ve 3-4. muayeneler arasında istatistiki açıdan fark olduğu belirlendi. Tedavi ve kontrol grupları arasında istatistiki açıdan fark olmadığı belirlendi.

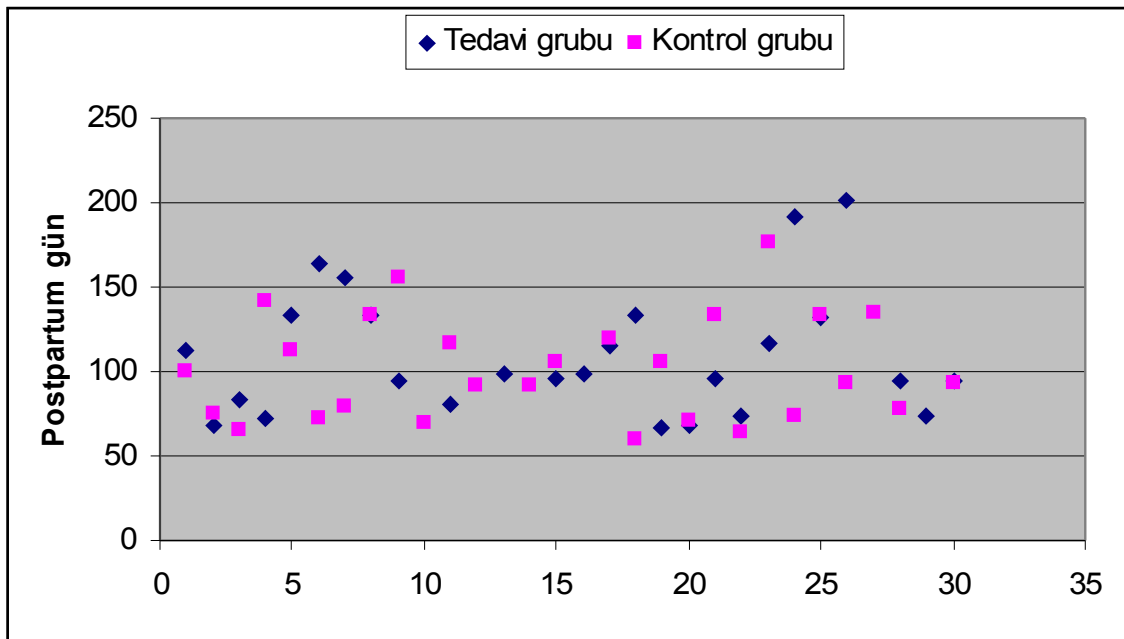
4.7. Endometritislerin Değerlendirilmesi

KE 3, 4 ve 5. muayenelerde tedavi grubunda sırasıyla 15, 8, 4 inekte tespit edildi. Kontrol grubunda ise sırasıyla 17, 5, 3 inekte tespit edildi. İstatistiki açıdan fark sadece kontrol grubu 3-4. muayene arasında olduğu tespit edildi.

Subklinik endometritis 3, 4 ve 5. muayenelerde tedavi grubunda sırasıyla 10, 5, 5 inekte tespit edildi. Kontrol grubunda ise sırasıyla 5, 8, 8 inekte tespit edildi. İstatistiki açıdan fark tedavi grubu 2 ve 3. muayene arasında olduğu belirlendi.

4.8. Fertilite Parametreleri

Buzağılama-gebe kalmaya kadar geçen süreler tedavi grubunda ortalama $109,50 \pm 37,41$ gün, kontrol grubunda ise ortalama $101,74 \pm 31,15$ gün olarak tespit edildi. Fakat farkın istatistiki açıdan önemsiz olduğu saptandı.



Şekil-8 Her iki grupta buzağılamadan tekrar gebe kalmaya kadar geçen günlerin dağılımı

Toplam gebelik oranı tedavi grubunda % 87 kontrol grubunda ise % 90 olarak belirlendi. TGO tedavi ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiki olarak önemsiz olduğu belirlendi.

İlk tohumlama gebelik oranı tedavi ve kontrol gruplarında sırasıyla % 40 ve % 43 tespit edildi. Aradaki farkın istatistiki açıdan önemsiz olduğu görüldü.

Kontrol ve tedavi gruplarında ilk tohumlama sonucunda gebe kalan ve gebe kalmayan ineklerin 5. muayene serviks çap ölçüleri arasındaki farkın istatistiki açıdan karşılaştırıldığında önemsiz olduğu belirlendi.

Tablo–5 Tedavi ve kontrol gruplarında ilk tohumlamada gebe pozitif (+) ve negatif (-) olan hayvanların serviks çapları arasındaki ilişki tablosu

| | Gebelik (-) | Gebelik (+) | |
|---------------------------------|-------------|-------------|--------|
| Kontrol grubu serviks çapı (cm) | 2,82±0,24 | 2,95±0,23 | P>0.05 |
| Tedavi Grubu serviks çapı (cm) | 3,21±0,62 | 3,01±0,50 | P>0.05 |
| | P>0.05 | P>0.05 | |

İlk tohumlama sonucunda gebe kalan ve gebe kalmayan ineklerin uterus çap ölçüleri arasındaki fark kontrol grubunda istatistiki açıdan önemsiz iken tedavi grubunda ise istatistik açısından önemli olduğu tespit edildi.

İlk tohumlama sonucunda gebe kalan ve gebe kalmayan ineklerin endometriyal sitolojisinde PMN yüzdeleri ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda istatistiki açıdan önemsiz fakat tedavi grubunda istatistiki açıdan önemli olduğu bulundu.

Tablo–6 Tedavi ve kontrol gruplarında ilk tohumlamada gebe pozitif (+) ve negatif (-) olan hayvanların % PMN arasındaki ilişki tablosu

| | Gebelik negatif | Gebelik pozitif | |
|---------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Kontrol Grubu PMN yüzdesi | 5,62±7,07 | 3,57±4,99 | P>0.05 |
| Tedavi Grubu PMN yüzdesi | 5,88±6,38 | 1,55±3,33 | P<0.05 |
| | P>0.05 | P>0.05 | |

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Akut puerperal metritis doğumu izleyen ilk 21 gün içerisinde kırmızı-kahverengi, pis kokulu, sulu, içerisinde nekrotik döküntüler bulunan büyük miktardaki uterus içeriği, bu içerik ve involüsyondaki gecikme nedeniyle anormal şekilde genişlemiş ince duvarlı bir uterus, sistemik hastalık belirtileri (süt veriminde düşme, iştahsızlık, durgunluk) ve beden ısısının $> 39,5^{\circ}\text{C}$ gibi klinik bulgular ile seyreden uterus yangısı olarak tanımlanmaktadır (15, 16, 21). Földi ve arkadaşları (21) APM'lerin doğumu izleyen ilk 21 gün içerisinde oluşmakla beraber, genellikle doğumu izleyen ilk 2 hafta ve tipik olarak doğum sonrası 4–10. günlerde şekillendiğini belirtmektedirler. Sunulan bu çalışmada yukarıda sözü edilen literatür (21) ile uyumlu olacak şekilde APM'ler doğumu izleyen 3–13. günler ve yoğun olarak ise 3–7. günler arasında tespit edilmişlerdir. APM'lerin oluşumunda çoğunlukla güç doğum, FMR, ölü doğum ve ikiz doğum gibi doğum veya pp dönem ile ilgili problemler rol oynadığından dolayı, APM'lerin pp ikinci haftadan çok, pp birinci haftanın sonuna doğru şekillendiği ifade edilmektedir (16). Akut puerperal metritis insidensinin % 2,2 ile % 38,6 arasında değiştiği belirtilmektedir (21, 33, 46, 58). Sunulan bu çalışmada primipar hayvanlarda % 10,8, multipar hayvanlarda % 3,8, sürüde ise APM insidensi % 6,4 olarak belirlenmiştir. Bu değer literatürde (21) belirtilen olasılık sınırları içerisinde yer almaktadır. FMR'nin ineklerde hiç problem yaşanmamasından, reproduktif etkinliğin azalması ya da önemli derecede verim kaybı ile seyreden şiddetli metritislerin şekillenmesine kadar geniş bir yelpazede seyreden etkilerinin bulunduğu bildirilmektedir (19).

Königsson ve arkadaşları (52) gebeliğin ileri dönemlerinde olan düvelere doğumu uyarmak amacıyla 24 saat arayla iki kez $\text{PGF}_2\alpha$ uyguladıklarını ve bunun sonucu uygulama yapılan tüm hayvanlarda doğumun şekillendiğini belirtmektedirler. Doğum yapan 24 hayvanın 22'sinde FMR meydana geldiği ve FMR'li tüm hayvanlarda bakteriyel endometritis oluştuğu ifade edilmektedir (52). Drillich ve arkadaşları (59) FMR'nin tedavisine yönelik olarak yaptıkları bir çalışmada, doğum yapan ineklerin % 4,7'sinde FMR şekillendiğini ve FMR oluşan hayvanların % 37'sinde ise beden ısısının $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ olarak tespit edildiğini bildirmektedirler. FMR'li ineklerde reproduktif etkinlikte ve süt veriminde oluşan azalmanın ise büyük bir olasılıkla FMR'yi takiben oluşan şiddetli metritislerin bir sonucu olduğu ifade edilmektedir (19). Dirillich ve arkadaşları (59), 1651 doğum vakasını takip ettiklerinde bu vakaların % 4,7'sinde FMR şekillendiğini ve FMR vakalarının % 37'sinde de beden ısısının yükseldiğini belirtmektedirler. Smith ve

arkadaşları (43) çalışmaya aldıkları 51 TPM'li ineğin 28'inde yani % 55'inde doğum sonrası FMR problemi şekillendiğini bildirmektedirler. Drillich ve arkadaşları (46) bir başka çalışmalarında ise çalışmalarına aldıkları TPM'li ineklerin % 27,8'inde doğum sonrası FMR şekillendiğinin tespit edildiğini ve FMR'nin TPM oluşumunda predispozisyon oluşturan bir faktör olduğunu belirtmektedirler. Sunulan bu çalışmadaki APM'li ineklerin % 23,3'ünün etiolojisinde FMR'nin rol oynadığı ve bu sonucun Drillich ve arkadaşlarının çalışmalarındaki (46) % 27,8 oranı ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Sheldon ve arkadaşları (16) PM'lerin etiolojisinde, güç doğum, FMR, ölü doğum ve ikiz doğum gibi problemler rol oynadığını belirtmektedirler. Smith ve arkadaşları (43) çalışmaya aldıkları TPM'li hayvanların içerisinde ilk doğumunu yapmış düve oranının daha yüksek olduğunu ve bu sonuca dayanarak da ilk doğumunu yapan düvelerde güç doğum oranının fazla olmasının TPM oluşma ihtimalini arttırabileceği şeklinde bir spekülasyon yapılabileceğini belirtmektedirler. Sunulan bu çalışmada tedavi grubundaki inekler dikkate alındığında 19 hayvanın (%63,3) ilk kez doğum yaptığı, 11 tanesinin (% 36,6) ise birden fazla doğum yaptığı ve ilk kez doğum yapanlarda APM oranının % 10,8 olduğu görülmektedir. Benzaquen ve ark (33) kış mevsiminde tek doğum yapmış ineklerde APM oranının yüksek olduğunu belirtmektedirler

Bir kısım araştırmacılar (16, 43, 46) PM'lerde ve başka bir deyişle TPM'lerde beden ısısının $\geq 39,5$ °C olmasını önemli bir klinik bulgu ve tedavi öncesi tanı kriteri olarak kabul etmektedirler. Uygulanan tedavileri takiben beden ısısının 39,5 °C'nin altına inmesi tedavi sonrası iyileşme kriterlerinden biri olarak değerlendirilmektedir (43, 46). Smith ve arkadaşları (43) seftiofur uygulama grubundaki TPM'li ineklerde tedavi öncesi ortalama beden ısısının 39,9 °C olarak belirlediklerini, seftiofurun 2,2 mg/kg günlük dozunu im olarak 5 gün uyguladıktan sonra uygulama süresince beden ısısının aşamalı olarak düştüğünü ve ilk uygulamayı izleyen 6. günde yaklaşık olarak 39,2 °C'ye indiğini bildirmektedirler. Diğer bir çalışmada (46), beden ısısı $> 39,5$ °C olan TPM'li ineklerde seftiofurun inek başına 600 mg'lık günlük dozunun im olarak 3 gün süreyle uygulanması sonucu ilk tedaviden sonraki 6. günde beden ısısı 39,5 °C'nin altına inen inek oranının % 82,9 olarak tespit edildiği belirtilmektedir. Sunulan bu çalışmada APM'li hayvanlarda tanı günündeki beden ısısı ile seftiofur uygulamasını izleyen ilk muayenedeki (1. muayene) beden ısısı arasında istatistikî açıdan önemli fark tespit edildi. Seftiofur uygulamasından önce ortalama $39,75 \pm 0,24$ °C olarak belirlenen tanı günü beden ısısı, seftiofurun 2,2 mg /kg dozunda 5 gün süreyle im olarak uygulamasını takiben, seftiofurun ilk uygulandığı günden sonraki 6. günde (1. muayene) 1 hayvan hariç tüm uygulama yapılan ineklerde ortalama

38,63±0,29 °C'ye düştüğü belirlendi. Yukarıda sözü edilen 1 hayvanda ise beden ısısı 39,5 °C'de kaldı. Sunulan bu çalışmada beden ısısının ikinci seftiofur uygulamasından hemen önce 7 hayvanda hafif bir yükselme gösterdiği tespit edildi. Drillich ve arkadaşları (59) FMR oluşumunu takiben ilk antibiyotik uygulanmasından sonra beden ısısının arttığını ve bunun nedeninin de bakterilerin ölümünü takiben ortaya çıkan toksinlerin ateşi uyarması ile alakalı olabileceğini bildirmektedirler. Sunulan bu çalışmada ilk seftiofur uygulamasını takip eden günde görülen beden ısısı artışı bakteri ölümünü takiben yüksek miktarda toksin açığa çıkması ile ilişkili olabilir. Benzaquen ve arkadaşları (33) pp ilk 10 gün içerisinde TPM'li olmayan ineklerdeki ortalama rektal beden ısısını 38,6 °C olarak tespit ettiklerini belirtmektedirler. Diğer bir çalışmada (60) pp 10 gün içerisinde bulunan ve hiçbir problemi olmayan ineklerdeki ortalama beden ısısı değerinin 38,5 ile 38,9 °C arasında değiştiği ifade edilmektedir. Aynı çalışmada (60) özellikle beden ısısı 39,1 ve 39,5 °C civarında bulunan ineklerde APM görüldüğü ifade edilmektedir. Benzaquen ve arkadaşları (33) beden ısısı $\geq 39,5$ °C olması şeklindeki, APM için geçerli klasik beden ısısı değerinden düşük değerlerdeki beden ısılarına sahip ineklerde pis kokulu kanlı akıntı, büyük uterus, iştahsızlık ve durgunluk gibi APM ile ilgili diğer bulguların gözlenebildiğini belirtmektedirler. Beden ısısındaki artış hayvanın immun sistemi ve bakterilerin endotoksinlerinin karşılıklı etkileşimleri sonucu uyarılan bir takım ardışık olaylar sonucu şekillenir. Prostaglandin E₂'nin sistemik olarak salınımının da bu mekanizmada aracı rol oynadığı düşünülmektedir (33). Aynı araştırmada postpartum dönemde, APM ile ilgili vaginal akıntı, uterusun durumu ve bu enfeksiyon ile ilgili genel semptomlar bulunmasına rağmen, bu dönemde uterusunda bulunan bakterilere ait lipopolisakkaritlerin (LPS) büyük miktarlarının bazen yüksek ateşin düşmesine, hatta normal beden ısısının altına inip hipotermi şekillenmesine neden olabildiği de belirtilmektedir. LPS'nin yüksek kan seviyelerinin zaman zaman hipokalsemiye yol açıp yüksek ateşin düşmesine sebep olabileceği belirtilmektedir (33). Benzer şekilde Planik ve arkadaşları da (60) APM semptomları göstermesine rağmen beden ısısı klasik değerinin altında kalan ineklere rastladıklarını belirtmektedirler. Her iki çalışmada da (33, 60) aslında APM ile ilgili diğer bulgular ile birlikte seyreden yüksek ateşin APM tanısını belirgin şekilde güçlendiren bir unsur olduğu belirtilmektedir. Çünkü beden ısısındaki artış enfeksiyonlara karşı hayvanın bir cevabıdır. Buna karşılık APM'li hayvanlarda beden ısısındaki artışın derecesi değişken olabilmektedir. APM'nin tanısında ve tedavi sonu iyileşme oranının değerlendirilmesinde beden ısısının tek başına kriter olarak kabul edilmemesi gerektiği, genel bulgular ile birlikte, uterusun durumu ve özellikle de kötü kokulu karakteristik akıntı gibi bulguların

hep birlikte değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (33, 60). Yapılan bu çalışmada APM'nin tanı ve iyileşme kriteri olarak sadece beden ısısı kullanılmamıştır. Beden ısısının $\geq 39,5$ °C olması, iştahsızlık, pis kokulu sulu, kırmızı- kahverengi vaginal akıntının bulunması tanı kriteri olarak kabul edilirken, tedavi sonrası bu bulguların normal sınırlar içerisine dönmesi ise iyileşme kriteri olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada bir inek kahverengi-kırmızı kötü kokulu akıntı, iştahsızlık, büyük ve involüsyonu gecikmiş bir uterus gibi APM ile ilgili bulgular göstermesine rağmen, beden ısısı 38,9 °C olması nedeniyle APM'li olarak kabul edilmeyerek çalışmadan çıkarılmıştır. Buna karşılık aynı inek, beden ısısı $> 39,5$ °C olan inekler gibi 5 gün süreyle 2,2 mg/kg günlük dozundaki seftiofurun im olarak uygulanması ile tedavi edilmiş ve tedavi sonucu pis kokulu akıntının purulente döndüğü ve kokunun ortadan kalktığı, iştahın düzeldiği gözlemlenmiştir. Literatürlerde (33, 60) ve sunulan bu çalışmada yüksek ateş olmadan APM'nin diğer bulguları ile seyreden olguların varlığı göz önüne alındığında bu olgularında yüksek ateş olmamasına rağmen APM olarak değerlendirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Hatta bu olgularda enfeksiyonun çok şiddetli seyretmesine bağlı olarak aşırı şekilde artmış olan LPS'nin ateşi düşürebileceği şeklindeki bilgiler (33) göz önüne alınarak pp dönemdeki bu tip enfeksiyonlar iyi izlenmeli, antibakteriyel tedavinin yanı sıra genel durumu düzeltecek sıvı ve besin maddelerinin iv olarak verilmesi gibi destekleyici tedavilerde dikkate alınması gerektiği görülmektedir.

Yapılan bu çalışmada kontrol grubundaki vaginal akıntı skorları göz önüne alındığında (Tablo-1), tedavi öncesi tanı günü muayenesi ile 1. muayene arasında istatistikî açıdan önemli olacak düzeyde fark olduğu görülmektedir. APM'li ineklerde seftiofur tedavisi uygulanmadan önce kahverengi-kırmızı renkli, pis kokulu, sulu, bol miktardaki vaginal akıntının (VAS: V) ilk seftiofur uygulamasını izleyen 6. günde (1. muayene; pp ortalama 12. gün) APM'li ineklerin % 61,29'sinde purulent-sanguineus akıntıya (VAS: IV), % 35,48'ünde ise purulent kanlı akıntıya (VAS: III) dönüştüğü belirlendi. İneklerin % 3,23'ünde (n:1) ise başlangıçtaki kötü kokulu kanlı akıntı (VAS: V) aynen devam etti. Drillich ve arkadaşları (46) TPM'li ineklere 3 gün süreyle seftiofurun 600 mg'lık total dozunu (1,1 mg/kg) im olarak uyguladıktan sonra ilk uygulamayı izleyen 6. günde ineklerin % 63,2'de kötü kokulu akıntı belirlemişlerdir. Sunulan bu çalışmada ise seftiofur ile tedavi edilen ineklerin sadece % 3,23 oranında kökü kokulu akıntı belirlendi. Drillich ve arkadaşlarının (46) çalışmalarına göre sunulan bu çalışmada seftiofur uygulamasını takip eden 6. günde kötü kokulu akıntının belirgin şekilde düşük olması ve akıntının karakterindeki olumlu ilerlemenin muhtemel sebepleri

ilacın çok daha yüksek dozda ve daha uzun süreyle kullanılması olarak düşünülmektedir. APM'li ineklerde sistemik antibiyotik tedavisinin uygulandığı diğer çalışmalarda (33, 59, 60) tedavi sonrası vaginal akıntının karakteri ile ilgili değerlendirmeler yapılmakla beraber değerlendirme günleri bu çalışmanın ilk muayene günü olan 6. gün ile örtüşmediği görülmektedir. Değerlendirmeler ilk tedavileri izleyen 18. günden başlayıp 30. güne kadar çok farklı günlerde, sunulan bu çalışmadan çok daha geç dönemlerde yapıldığı dikkati çekmektedir. Bu nedenle yukarıda sözü edilen literatürlerin (33, 59, 60) bulguları ile sağlıklı bir karşılaştırma olanağı elde edilememiştir. Sunulan bu çalışmada 1. ve 2. muayene vaginal akıntı skorları arasında istatistiki açıdan önemli fark tespit edilmiştir. Drillich ve arkadaşlarının (59) bulguları dikkate alındığında, seftiofurun hayvan başına 600 mg 3 gün süreyle im olarak uygulanmasını izleyen 18–20. günde tüm hayvanlardaki akıntının purulent olarak belirlendiği ifade edilmektedir. Oysa sunulan bu çalışmada kontrol grubunda pp 19. güne isabet eden 2. muayenede purulent akıntı oranı % 56,7 ve mukopurulent akıntı oranı ise % 33,3 olarak belirlenmiştir. Akıntı karakterindeki değişim açısından bir karşılaştırma yapıldığında literatüre göre sunulan bu çalışmada akıntı karakterindeki olumlu ilerleme oranının çok daha fazla olması sunulan bu çalışmada seftiofurun 2,2 mg/kg gibi çok daha yüksek dozda ve 5 gün gibi daha uzun bir süreyle kullanılmasından kaynaklanmış olabilir. Tablo–1'e bakıldığında kontrol grubunun, 2 ile 3 ayrıca 3 ile 4. muayenelerinin VAS'ları arasında istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde fark olduğu görülmektedir. Üçüncü muayenede tedavi grubu için belirlenen VAS, sefapirin ve DT uygulamalarından önceki, 4. muayene ise uygulamalardan sonraki VAS skorunu içermektedir. Bu iki farklı gündeki skorlar arasındaki farkın istatistiki açıdan çok önemli derecede ($P < 0.001$) olduğu dikkati çekmektedir. Bu sonuç, eş zamanlı olarak uygulanan sefapirin ve DT'nin VAS'ın değişimi üzerinde çok etkili olduğunu göstermektedir. Literatürlere bakıldığında sunulan bu çalışmada olduğu gibi pp 26. günde aynı anda intrauterin sefapirin ve im DT uygulaması yapılan çalışmaya rastlanmamıştır. Buna karşılık LeBlanc ve arkadaşları (31) KE'li ineklere yaklaşık 20–26. günler civarında iu sefapirin veya im DT uyguladıklarında ve klinik olarak iyileşmeyen bir kısım hayvanlarda bu uygulamayı ikinci kez tekrarladıklarında tanıyı takip eden dördüncü haftada sadece ineklerin % 4'ünde purulent akıntının devam ettiği görülmüştür. Sunulan bu çalışmada da sefapirin ve DT uygulaması yapılmadan önce 3. muayenede (yaklaşık pp 26. gün) % 20 olan purulent vaginal akıntı yüzdesinin uygulamadan sonraki pp 35 (4. muayene) ve 52. günlerde (5. muayene) % 0'a indiği görülmektedir. Elde edilen sonuçlar sebebi ile iu sefapirin ve im DT uygulamalarının eş zamanlı olarak yapılmasının, purulent

vaginal akıntının tamamen ortadan kalkmasında çok önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca kontrol grubu ile uygulama grubu arasındaki vaginal akıntı skorları muayene günlerine göre karşılaştırıldığında 2. ve 3. muayene günlerindeki vaginal akıntı skorları arasında belirgin farklılık olduğu ve bu farkın 4. ve 5. muayene günlerinde ortadan kalktığı görülmektedir (Tablo-1). Uygulanan tedavilerin 3. muayene gününden sonra uygulama grubundaki vaginal akıntı karakterinin kontrol grubundaki gibi fizyolojik süreci izlemesine neden olduğu görülmektedir.

Yapılan çalışmada toplam kornu uterilerin çapları karşılaştırıldığında 4. ve 5. muayene günlerinde, kontrol grubu ile tedavi grubu arasında istatistikî açıdan önemli fark olduğu görülmektedir (Tablo-2). Özellikle bu farkın 4. muayene gününde tedavi grubundaki toplam kornu uteri çapının kontrol grubuna göre çok önemli düzeyde büyük olduğu dikkati çekmektedir ($P<0.001$). Buna karşın 2. ve 3. muayene günlerinde ise kontrol ve tedavi gruplarının toplam kornu çapları arasında önemli fark olmadığı görülmektedir (Tablo-2). Uterus ve serviksin fiziksel olarak involüsyonu yani hacim olarak küçülmesi pp 25-47 gün içerisinde tamamlanmaktadır (19). Uterustan buzağı, yavru zarlari ve sıvıları gibi zaman zaman 60 kg'a kadar ulaşan bir ağırlığın uzaklaşmasını takiben, yaklaşık 30 gün içerisinde uterusun ağırlığı doğum öncesine göre % 90 oranında azalmaktadır. Uterusun hacim olarak küçüldüğü involüsyon sürecinin önemli bir bölümü ise ilk iki hafta içerisinde tamamlanmaktadır (12). Özellikle 2. ve 3. muayenelerde kornu uterilerin involüsyon oranları arasında fark bulunmaması, APM'li ineklerin yüksek doz ve uzun süreli seftiofur ile tedaviyi takiben hiç APM geçirmemiş inekler gibi doğum sonrası fiziksel involüsyon sürecinin en hızlı olduğu dönemi normal sınırlar içerisinde geçirdiklerini göstermektedir. LeBlanc ve arkadaşları (31) pp 20-33. günler arasında, klinik endometritis tanısı koydukları hayvanları 3 gruba ayırdıklarını ve birinci gruba hiç tedavi uygulamadıklarını (kontrol), ikinci gruba iu sefapirin, üçüncü gruba ise im PGF_{2α} uyguladıklarını belirtmektedirler. Bu uygulamalar öncesi muayenedeki (pp 20-33. günler) kornu çapı ile uygulama sonrası ilk (pp 34-47. günler) ve ikinci (pp 48-61. günler) muayenelerde belirlenen kornu çapları arasında istatistiksel açıdan farkın olmadığını bildirmektedirler. Sunulan bu çalışmada tedavi ve kontrol gruplarında KE'li hayvanların toplam kornu uteri çapları 4. ve 5. muayeneler sırasında karşılaştırıldığında istatistiksel fark dikkati çekmektedir. Bu fark muhtemelen 4. ve 5. muayene günlerinde tedavi grubunda kontrol grubuna göre daha fazla sayıda KE'li hayvan bulunmasından kaynaklanmaktadır. Buna karşılık LeBlanc ve arkadaşları (31) 2. ve 3. muayenede hiç KE'li inek kalmadığını belirtmektedirler.

LeBlanc ve arkadaşları (31) servikal involüsyonu ölçmek için en uygun zamanın doğum sonrası 3. hafta olduğu kanısına vardıklarını ve değerlendirme için sınır değerin 6 cm olduğunu bildirmektedirler. Ellerindeki sonuçları değerlendirdiklerinde serviks çapı < 5 cm olan ineklerde net bir şekilde üreme ile ilgili parametrelerde kötüleşme olmadığını, buna karşılık 6–7 cm arasındaki serviks çapının ise üreme performansı olumsuz etkilemeye başladığını ifade etmektedirler. Serviks involüsyonundaki gecikmenin (servikal çap > 7,5 cm) diğer metritisle ilgili parametrelerden bağımsız olarak gebelik oranında azalmaya yol açan bir değer olduğunu vurgulanmaktadır. Ayrıca serviks involüsyonunun uterusu göre çok daha yavaş olduğu ve hem serviks hem de uterus çapının doğum sonrası 25 günde 5 cm'nin altına indiği belirtilmektedir. Sunulan bu çalışmadaki bulgular dikkate alındığında tüm muayene günlerinde kontrol ve tedavi gruplarındaki ortalama serviks çapı ölçüleri arasında istatistiki açıdan fark olduğu görülmektedir (Tablo–3). Ayrıca tüm muayene günlerinde, ortalama serviks çaplarının tedavi grubunda kontrol grubuna göre daha büyük olduğu dikkati çekmektedir. Dikkat çekici diğer bir nokta da sadece 2. muayene gününde kontrol grubunun ortalama serviks çapının LeBlanc ve arkadaşları (31) tarafından kritik değer olarak belirtilen 6 cm'yi aşmasıdır. Diğer günlerde hem kontrol ve hem de tedavi grubunda serviks çapının 6 cm'nin altında olduğu görülmektedir. Kısacası son muayene günü dikkate alındığında kontrol ve tedavi grubunda gebe kalmayan ineklerde serviks çapı 7 hatta 6 cm'yi aşan ineğe hiç rastlanılmamıştır.

LeBlanc ve arkadaşları (31) vaginoskopik muayenede purulent akıntı belirlenen ineklerin üreme performanslarının normal akıntılı ineklere göre önemli derecede düşük olduğunu belirtmektedirler. Bunun yanı sıra doğum sonrası 20–33. günler arasındaki KE'li ineklerdeki uterus çapı > 8 cm ve serviks çapı > 7,5 cm olduğu zaman gebelik oranında belirgin bir düşme şekillendiğini ifade etmektedirler. Buna karşılık pp 21–33. günlerde ve pp 34–47. günlerde olan, hiçbir patolojik akıntısı bulunmayan, serviks ve uterus çapları normal olan; buna karşılık doğum–tekrar gebe kalmaya kadar süresi uzamış ve relatif gebelik oranı düşmüş ineklerin bulunduğu ifade edilmektedir. Bu ineklerin cytobrush tekniği ile uteruslarından alınan hücrelerin boyanması ile pp 20–33. günde yüzde PMN > %18 ve pp 34–47. günlerde yüzde PMN > % 10 olarak belirlendiği ve bu hayvanların SE'li oldukları ifade edilmektedir (34). Sunulan bu çalışmada % PMN değerleri (Tablo–4) göz önüne alındığında, kontrol ve tedavi grupları arasında sadece 2. muayene gününde (yaklaşık pp 19–20. gün) istatistiki açıdan çok önemli fark olduğu ($P < 0.001$) ve kontrol grubundaki ortalama değerlerin tedavi grubundaki değerden az olduğu dikkati çekmektedir. Buna karşılık sunulan bu çalışmada 3. muayenede, kontrol grubundaki ineklerin ortalama

PMN değeri % 22,63±9,20 ve tedavi grubundaki ineklerin ortalama PMN değeri % 26,62±9,70 olarak belirlendi. Bu değer, eşik değerinden çok yüksekti çünkü 3. muayenede kontrol grubunda 17 ve tedavi grubunda 15 KE'li inek bulunmaktaydı. Pp 35. güne rastlayan 4. muayenede ise tedavi grubunda ortalama yüzde PMN değeri % 10,80±9,01 olarak belirlendi ve eşik değerden çok az yüksekti. Aynı gündeki kontrol grubundaki yüzde PMN değeri ise eşik değerinin altındaydı. Tedavi grubundaki ineklerin 3. ve 4. muayene günlerindeki ortalama yüzde PMN değerleri karşılaştırıldığında istatistiki açıdan önemli bir azalmanın olduğu görüldü ($P<0.001$). Kasimanickam ve arkadaşları (53) doğum sonrası 20–33. günlerde bulunan SE'li ineklerde tek doz iu 500 mg sefapirin veya tek doz im PGF₂α uygulanması sonucu üreme performansının arttığını belirtmektedir. Bu artışın muhtemel sebebi SE olgularının düzeldiği şeklinde açıklanmaktadır. Muhtemelen sunulan bu çalışmada da kontrol grubundaki ineklerde iu sefapirin ve im DT'nin 3. muayene gününde birlikte uygulanması, 4. muayenedeki belirgin yüzde PMN değeri düşüşüne yol açmıştır. Beşinci muayenedeki ortalama yüzde PMN değerleri dikkate alındığında tedavi grubundaki değerlerin kontrol grubundaki değerlerin biraz altına indiği görülmektedir. Bireysel olarak hayvanlardaki yüzde PMN değerleri göz önüne alındığı zaman ise kontrol grubunda 8 ve tedavi grubunda ise 5 tane SE'li inek kaldığı görülmektedir.

Drillich ve arkadaşları (46), TPM'li ineklere seftiofur 600 mg/inek dozunda im olarak 3 gün süreyle uyguladıklarında, ilk tohumlama gebelik oranını % 40,7 olarak elde ettiklerini belirtmektedirler. Sunulan bu çalışmada APM'li ineklerde 2,2 mg/kg dozunda 5 gün im seftiofur, son seftiofur uygulamasından 15 gün sonra iu sefapirin ve im DT uygulanması sonucu elde edilen ilk tohumlama gebelik oranını % 40,0 olarak belirlenmiştir ve bu oran Drillich ve arkadaşlarının (46) elde ettiği oran (%40,7) ile uyumlu olmakla beraber, sunulan bu çalışmada 2 sefalosporin ve bir hormon içeren, çok daha komplike bir tedavi uygulandığı görülmektedir. Sunulan bu çalışmada doğum sonrası APM'li olmayan ve hiçbir uygulama yapılmayan kontrollerdeki ilk tohumlama gebelik oranı % 43 olarak tespit edilmiştir. APM'li ineklerde tedavi sonucu elde edilen ilk tohumlama gebelik oranları ile tedavi edilmeyen hayvanların ilk tohumlama gebelik oranı arasında istatistiki açıdan bir fark belirlenmemiştir. Bu sonuç, APM'li hayvanlarda uygulanan kombine tedavi şekli ile normal fizyolojik süreç geçiren ineklerdekine benzer bir ilk tohumlama gebelik oranına ulaşılabileceğini göstermektedir. Buna karşılık Drillich ve arkadaşlarının da (46) TPM'li ineklere sadece 3 gün süreyle im seftiofur uygulaması ile

hiçbir uygulama yapılmayan ve TPM'li olmayan ineklere göre (%36,6) daha yüksek bir ilk tohumlama gebelik oranına (%40,7) ulaştıkları görülmektedir.

Sonuç olarak sunulan bu çalışmada APM'li ineklerde ilk seftiofur uygulamasının puerperal metritislerin, 3. muayeneyi takiben birlikte uygulanan sefapirin ve DT'nin klinik metritisleri, KE'leri ve SE'lerin büyük çoğunluğunu tedavi ederek ilk tohumlama ve total gebelik oranlarını normal pp fizyolojik süreci izleyen APM'si bulunmayan ineklere yaklaştırdığı ve arada üreme parametreleri açısından istatistiksel fark bulunmadığı görülmüştür. Hatta 5. muayene gününde SE oranının tedavi grubunda sayısal olarak kontrol grubunun altına indiği dikkati çekmektedir. Bununla birlikte uygulanan yoğun tedavilere rağmen uygulama ve kontrol grubundaki bazı ineklerde klinik ve subklinik endometritislerin devam ettikleri görülmektedir. Belli bir süreç geçtikten sonra bu metritislerin bir kısmının zamanla iyileştiği ve bazı ineklerin gebe kaldığı tespit edilmiştir.

6. KAYNAKLAR

1. NAK Y. Postpartum anöstrusta teşhis ve tedavi metotları. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 61: 13–20, 2000.
2. ESSLEMONT RJ, PEELER EJ. The scope for raising margins in dairy herds by improving fertility and health (abstract). British Veterinary Journal, 149: 537–547, 1993.
3. PETERS AR. Lactational anoestrus in farm animals in Oxford Reviews of Reproductive Biology, Editor Milligan SR. University Press, Oxford, page 12: 245–288, 1990.
4. JORRITSMA R, WENSING T, KRUIP TAM, VOS PLAM, NOORDHUIZEN JPTM. Metabolic changes in early lactation and impaired reproductive performance in dairy cows. Veterinary Research, 34: 11–26, 2003.
5. MONGIARDINO ME, DICK AR, MURRAY R, MACIEL M, RAMOS G, BALBIANI G. Applied biotechnology for improving fertility of herds in Argentina, Proceeding of the final research coordination meeting of the FAO/IAEA/ARCAL III. regional network for improving the reproductive management of meat and milk producing livestock in Latin America with the aid of radioassay organized by the joint FAO division of nuclear techniques in food and agriculture and agriculture and held in Bogota 19–23 september, 101–117, 1988, international Atomic Agency, Vienna, 1990.
6. ALAÇAM E. Sütçü sığırlarda döl verimi sorunları. Hasad Dergisi, Mart 31–34, 1992.
7. YOUNGQUIST RS. Anestrus and fertility in the cow, Editors Laing JA, BrinleyWJ. Fertility and infertility in veterinary practice, 4th edition, Bailliere Tindall, Oxford, page 91–112, 1988.
8. HOLMANN FJ, SHUMWAY CR, BLAKE RW, SCHWART RB, SUBWEEKS EM. Economic value of days open for holstien cows of alternative milk yields with varying calving intervals. Journal of Dairy Science, 67: 636–643, 1984.
9. NOAKES DE. Fertility and Obstetrics in Cattle, 2nd edition, London, Blackwell Science, page 54–70, 1997.
10. ALAÇAM E. İneklerde infertilite sorunu. Alınmıştır: Editör Alaçam E, Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite, 5. baskı, Medisan, Ankara, sayfa 267–290, 2002a.

11. PARKINSON T. Infertility in the cow: structural and functional abnormalities, management deficiencies and non-specific infections. Editors Noakes DE, Parkinson TJ, England GCW. *Arthur's veterinary reproduction and obstetrics* 8th edition WB Saunders, London, page 383–472, 2001.
12. BONDURANT RH. Inflammation in the bovine female reproductive tract. *Journal of Animal Science*, 77: 101–110, 1999.
13. LEWIS GS. Health problems of the postpartum cow. Uterine health and disorders. *Journal of Dairy Science*, 80: 984–994, 1997.
14. AZAWI OI. Postpartum uterine infections in cattle. *Animal Reproduction Science*, 105: 187–208, 2008.
15. SHELDON IM, WILLIAMS EJ, MILLER ANA, NASH DM, HERATH S. Uterine diseases in cattle after parturition. *The Veterinary Journal*, 176: 115–121, 2008.
16. SHELDON IM, LEWIS GS, LEBLANC S, GILBERT RO. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, 65: 1516–1530, 2006.
17. BEAM SW, BUTLER WR. Energy balance and ovarian follicle development prior to the ovulation postpartum in dairy cows receiving three levels of dietary fat. *Biology of Reproduction*, 56: 133–142, 1997.
18. HUSSAIN AM, DANIEL RCW. Bovine endometritis: Current and future alternative therapy, *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 38: 641–651, 1991.
19. LEBLANC SJ. Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance. *The Veterinary Journal*, 176: 102–114, 2007.
20. DHALIWAL GS, MURRAY RD, WOLDEHIWT Z. Some aspects of immunology of bovine uterus related to treatments for endometritis. *Animal Reproduction Science*, 67: 135–152, 2001.
21. FÖLDI J, KULCSAR M, PECSI A, HUYGHE B, DE SA C, LOHUIS JACM, COX P, HUSZENICA GY. Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. *Animal Reproduction Science*, 96: 265–281, 2006.
22. SHELDON IM, CRONIN J, GOETZE L, DONOFRIO G, SCHUBERTH HJ. Defining postpartum uterine disease and mechanisms of infection and its in the female reproductive tract in cattle. *Biology of Reproduction*, 81: 1025–1032, 2009.
23. SHELDON IM, DOBSON H. Postpartum uterine health in cattle. *Animal Reproduction Science*, 82: 295–306, 2004.

24. YOUNGQUIST RS, SHORE MD. Postpartum uterine infections. Editor: Youngquist RS, Current Therapy in Large Animal Theriogenology, 1st edition, WB Saunders, Philadelphia, page 335–340, 1997.
25. LEBLANC SJ, DUFFIELD TF, LESLIE KE, BATEMAN KG, KEEFE GP, WALTON JS. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 85: 2223-2236, 2002a.
26. ALAÇAM E. Sığırlarda döl verimi ve sorunları. Editörler Alaçam E, Şahal M, Sığır hastalıkları, 2. baskı, Medisan, Ankara, sayfa 325–385, 2002b.
27. POLAT B. İneklerde postpartum uterus enfeksiyonları. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 3: 56–63, 2008.
28. WILLIAMS EJ, FISCHER DP, PFEIFFER DU, ENGLAND GCW, NOAKES DE, DOBSON H, SHELDON IM. Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflect uterine bacterial infection and the e response in cattle. *Theriogenology*, 63: 102–117, 2005.
29. PLETICHA S, DRILLICH M, HEUWIESER W. Evaluation of the metricheck and the gloved hand for the diagnosis of clinical endometritis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 92: 5429–5435, 2009.
30. DOHMEN MJW, LOHUIS JACM. Bacteriology of endometritis in cows and its implications for successful treatment. XIX. World Buiatrics Congress, endometritis, page 4–11, 1996.
31. LEBLANC SJ, DUFFIELD TF, LESLIE KE, BATEMAN KG, KEEFE GP, WALTON JS, JOHNSON WH. The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 85: 2237–2244, 2002b.
32. DOHMEN MJW, JOOP K, STURK A, BOLS PEJ, LOHUIS JACM. Relationship between intra-uterine bacterial contaminastion, endotoksin levels and the development of endometritis in postpartum cows with dystocia or retained placenta. *Theriogenology*, 54: 1019–1032, 2000.
33. BENZAQUEN ME, RISCO CA, ARCHBALD LF, MELENDEZ P, THATCHER MJ, THATCHER WW. Rectal temperature, calving-related factors, and the incidence of puerperal metritis in postpartum dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 90: 2804–2814, 2006.

34. KASIMANICKAM R, DUFFIELD RA, FOSTER RA, GARTLEY CJ, LESLIE KE, WALTON JS, JOHNSON WH. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 62: 9–23, 2004.
35. MATEUS L, COSTA LL, BERNARDO F, SILVA JR. Influence of puerperal uterine infection on uterine involution and postpartum ovarian activity in dairy cows. *Reproduction of Domestic Animals*, 37: 31–35, 2002.
36. BARLUND CS, CARRUTHERS TD, WALDNER CL, PALMER CW. A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. *Theriogenology* 69: 714–723, 2008.
37. SENOSY WS, UCHIZA M, TAMEOKA N, IZAIKE Y, OSAWA T. Association between evaluation of the reproductive tract by various diagnostic tests and restoration of ovarian cyclicity in high-producing dairy cows. *Theriogenology*, 72: 1153–1162, 2009.
38. KASIMANICKAM R, DUFFIELD TF, FOSTER RA, GARTLEY CJ, LESLIE KE, WALTON JS, JOHNSON WH. A comparison of the cytobrush and uterine lavage techniques to evaluate endometrial cytology in clinically normal postpartum dairy cows. *The Canadian Veterinary Journal*, 46: 255–259, 2005a.
39. RISCO CA, HERNANDEZ J. Comparasion of ceftiofur hydrochloride and estradiol cypionate for metritis prevention and reproductive performance in dairy cows effected with retained fetal membrans. *Theriogenology*, 60: 47-58, 2003.
40. MONGE A, ELVIRA L, GONZALEZ JV, ASTIZ S, WELLENBERG, GJ. Bovine herpes virus 4 – associated postpartum metritis in a Spanish dairy herd. *Research in Vetrinary Science*, 80: 120–125, 2006.
41. PAISLEY LG, MICKELSEN WD, ANDERSON PB. Mechanisms and therapy for retained fetal membrans and uterine infections of cows: A review. *Theriogenology* 25: 353–381, 1986.
42. GOSHEN T, SHPIGEL NY. Evaluation of intrauterine antibiotic treatment of clinical metritis and retained fetal membranes in dairy cows. *Theriogenology*, 66: 2210-2218, 2006.
43. SMITH BI, DONOVAN GA, RISCO C, LITELLI R, YOUNG C, STANKER LH, ELLIOT J. Comparison of various antibiotic treatments for cows diagnosed with toxic puerperal metritis. *Journal of Dairy Science*, 81: 1555-1562, 1998.

44. RISCO CA, HERNANDEZ J. Comparasion of ceftiofur hydrochloride and estradiol cypionate for metritis prevention and reproductive performance in dairy cows effected with retained fetal membrans. *Theriogenology*, 60: 47–58, 2003.
45. AMARIDIS GS, ETHENAKIS GC, DAFAPOLUOS J, PAPANIKOLAOU T, MAVROGIANNI VS. Use of cefquinome for prevention and treatment of bovine endometritis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 26:387-390, 2003.
46. DRILLICH M, BEETZ O, PFÜTZNER A, SABIN M, SABIN HJ, KUTZER P, NATTERMANN H, HEUWIESER W. Evaluation of a sysyemic antibiotik treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 84: 2010-2017, 2001
47. CORNELIS C. Metricure, a rational treatment for subacute and chronic endometritis. *Endometritis symposium, XIX. World Buiatrics Congress, endometritis*, page 18-22, 1996.
48. NAKAO T, MORIYOSHI M, KAWATA K. Effect of postpartum intrauterine treatment with 2% polyvinyl-pyrrolidone-iodine solution on reproductive efficiency in cows. *Theriogenology*, 30: 1033-1043, 1988.
49. OHTANI S, OKUDA K. Effect of intrauterine infusion of polyvinyl-pyrrolidone iodine and intramuscular injection of prostaglandin F₂ α on reproductive performance in cows. *Reproduction of Domestic Animals*, 32: 259-262, 1997.
50. MORTIMER RG, BALL L, OLSON JD, HUFFMAN EM, FARIN PW. The effect of PGF-2 alpha on reproductive performance of naturally bred dairy cows with or without pyometra. *Theriogenology*, 21(6): 869-886, 1984.
51. HENDRICKS KEM, BARTOLOME JA, MELENDEZ P, RISCO C, ARCHBALD LF. Effect of repeated administration of PGF₂ α in the early post partum period on the prevelence of clinical endometritis and probability of pregnancy at first insemination in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 65:1454-1464, 2006.
52. KÖNIGSSON K, GUSTAFSSON H, GUNARSSON A, KINDAHL H. Clinical ve bacteriological aspects on the use of oxytetracycline and flunixin in primiparous cows with induced retained placenta and post-partal endometritis. *Reproduction of Domestic Animals*, 36(5):247-256, 2001.

53. KASIMANICKAM R, DUFFIELD TF, FOSTER RA, GARTLEY CJ, LESLIE KE, WALTON JS, JOHNSON WH. The effect of a singel administration of cephalirin or clorprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis. *Theriogenology*, 63: 818–830, 2005b.
54. SHELDON IM, NOAKES DE, Rycroft AN, Dobson H. The effect of intrauterine administration of estradiol on postpartum uterine involution in cattle. *Theriogenology*, 59: 1357-1371, 2003.
55. PEPPER RT, DOBSON H. Preliminary results of treatment and endocrinology of chronic endometritis in the dairy cows. *The Veterinary Record*, 17: 53-56, 1987.
56. KAMIMURA S, OHGI T, TAKAHASHI M, TSUKAMOTO T. Postpartum resumption of ovarian activity and uterine involution monitored by ultrasonography in holstein cows. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 55:643-647, 1993.
57. MILLER ANA, WILLIAMS EJ, SIBLEY K, HERATH S, LANE EA, FISHWICK J, NASH DM, RYCROFT AN, DOBSON H, BRYANT CE, SHELDON IM. The effect of *A. pyogenes* on endometrial function *in vitro*, and on uterine and ovarian function *in vivo*. *Theriogenology*, 68:972-980, 2007.
58. DOLEZEL R, VECERA M, PALENIK T, CECH S, VYSKOCIL M. Systematic clinical examination of early postpartum cows and treatment of puerperal metritis did not have any beneficial effect on subsequent reproductive performance. *Veterinarni Medicine*, 53(2): 59–69, 2008.
59. DRILLICH M, PFÜTZNER A, SABIN HJ, SABIN M, HEUWIESER W. Comparasion of two protocols for treatment of retained fetal membrans in dairy cattle. *Theriogenology*, 59: 951–960, 2003.
60. PLANIK T, DOLOZEL R, KRATOČVIL J, CECH S, ZAJIC J, JAN Z, VYSKOCIL M. Evaluation of rectal temperature in diagnosis of puerperal metritis in dairy cows. *Veterinarni Medicina*, 54: 149-155, 2009.

TEŞEKKÜR

Başta tez çalıŐmam olmak üzere her konuda karŐılıđı ödenemez katkılarından dolayı hocam, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Deniz NAK'a, tezimin tüm aŐamalarında yanımda olan hocam Doç. Dr. Yavuz NAK'a, istatistiksel değerlendirmelerde yardımlarını esirgemeyen ArŐ. Gör. Sayın Ender ARKUNGÖZ'e, Akbaşlar iftliğine ve Orhan Tarım'ın çalıŐanlarına, her zaman yanımda olan değerli eŐim Sayın Emel TUNA'ya ve oğlum Faik Kerem TUNA'ya içten teŐekkürlerimi sunarım.

8. ÖZGEÇMİŞ

Almanya 1975 doğumluyum. İlk, orta ve lise öğretimini İzmir'de tamamladım. Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesini (ADÜ VET FAK) 1994 yılında kazandım ve 2000 yılında aynı fakülteden mezun oldum. Aynı yıl Ekim ayında ADÜ VET FAK Doğum ve Reprodüksiyon Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi kadrosuna atandım.

9. SİMGELER ve KISALTMALAR

| | |
|---------------------------|---|
| APM | Akut puerperal metritis |
| α | Alfa |
| <i>A. pyogenes</i> | <i>Arcanobacterium pyogenes</i> |
| \pm | Artı-eksi |
| β | Beta |
| > | Büyüktür |
| \geq | Büyüktür veya eşittir |
| ° | Derece |
| DT | Dinoprost tromethamin |
| <i>E. coli</i> | <i>Escherichia coli</i> |
| FSH | Folikül uyarıcı hormon, follicle stimulating hormone |
| FMR | Fötal membran retensiyonu |
| <i>F. necrophorum</i> | <i>Fusobacterium necrophorum</i> |
| GnRH | Gonodotropin salgılatıcı hormon, gonadotrophin releasing hormone |
| gr | Gram |
| İTGO | İlk tohumlama gebelik oranı |
| Ig | İmmünoglobulin |
| IL | İnterlökin |
| IU | İnternasyonal unite |
| im | İntramuskuler |
| iu | İntrauterin |
| iv | İntravenöz |
| kg | Kilogram |
| KE | Klinik endometritis |
| KG | Kontrol grubu |
| CL | Korpus luteum, corpus luteum |
| < | Küçüktür |
| \leq | Küçüktür veya eşittir |
| LED | Light emitting diode |
| LPS | Lipopolisakkarit |
| ml | Mililitre |
| mm | Milimetre |
| MIC | Minimum inhibitör konsantrasyon, Minimum inhibitör concentration |
| E ₂ | Östradiol |
| PMN | Polimorfnükleer lökosit |
| PVP | Polyvinly-pyrrolidone iodine |
| pp | Postpartum |
| <i>P. melaninogenicus</i> | <i>Prevotella melaninogenicus</i> |
| PGFM | Prostaglandin F metabolitleri, 13, 14-dihydro 15-keto-prostaglandin |
| | F ₂ α |
| PGF ₂ α | Prostaglandin F ₂ alfa |

| | |
|------|---|
| PM | Puerperal metritis |
| ® | Registered mark |
| C | Santigrad |
| cm | Santimetre |
| SHC | Serum haptoglobulin konsantrasyon, serum haptoglobulin concentration |
| NaCl | Sodyum klorür |
| spp | Species, türler |
| SE | Sublinik endometritis |
| TG | Tedavi grubu |
| TPM | Toksik puerperal metritis |
| TGO | Toplam gebelik oranı |
| TM | Trade mark, ticari marka |
| VAS | Vaginal akıntı skoru |
| % | Yüzde |