

70673

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM ve JİNEKOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

**DÖL TUTMAYAN (Repeat Breeder) İNEKLERDE
PGF₂ α ve İNTRAUTERİN KÖPÜK SPREY (Rifaximina)
UYGULAMALARININ GEBE KALMA ORANI
ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

**Veteriner Hekim
Mehmet Aköz**

**Danışman
Prof. Dr. D. Ali Dinç**

KONYA-1998

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM VE KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ.....	1-2
2.	LİTERATÜR BİLGİ.....	3-23
2.1	Tanımı	3
2.2	İnsidansı	3
2.3	Etiyolojisi	4
2.3.1	Fertilizasyon bozuklukları.....	5
2.3.2	Erken embriyonik ölüm	6
2.3.3	Enfeksiyöz ajanlar	7
2.3.4	Genetik faktörler	8
2.3.5	Hormonal dengesizlik	9
2.3.6	Doğmasal veya sonradan kazanılmış yapısal (anatomik)bozukluklar	10
2.3.7	İntrauterin ortam.....	12
2.3.8	Besleme	13
2.3.9	Bakım/İdare (yönetim) ve çevre faktörleri.....	14
2.3.9.1	Yönetim.....	14
2.3.9.2	Barındırma şekli	14
2.3.9.3	Sezon	15
2.3.9.4	Sürü büyüklüğü	15
2.3.9.5	İklim	15
2.3.10	Yaş	15
2.4	Teşhisi	15
2.5	Tedavi.....	17
3.	MATERYAL ve METOT.....	24-27
3.1	Materyal	24
3.2	Metot	24
4.	BULGULAR.....	28-32
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ	33-39
6.	ÖZET.....	40-41
7.	SUMMARY	42-43
8.	LİTERATÜR LİSTESİ	44-50
9.	ÖZGEÇMİŞ.....	51
10.	TEŞEKKÜR	52

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1	Materyalin ırk ve yaş gruplarına göre dağılımı.....	24
Tablo 4.1	Endometrial örneklerde mikrobiyolojik üreme tespit edilen ve edilemeyen hayvanlar	28
Tablo 4.2	Mikrobiyolojik örneklerden elde edilen mikroorganizma türleri ve oranları.....	28
Tablo 4.3	Mikrobiyolojik üreme belirlenen örneklerden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları.....	29
Tablo 4.4	Antibiyotik gruplarının duyarlılık oranları	30
Tablo 4.5	Tedaviden önceki tohumlama sayıları.....	30
Tablo 4.6	İncelenen biyopsi materyallerinde görülen endometritislerin histopatolojik sınıflandırılması ve görülen mikroskopik bulgular.....	31
Tablo 4.7	Tedavi gruplarında elde edilen gebelik oranları	32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1	Uterustan biyopsi almak için kullanılan kateter.....	25
Şekil 3.2	İntrauterin rifaximina uygulamasının aşamaları.....	27



I. GİRİŞ

Süt inekçiliği, 65 milyon nüfusa sahip Türkiye’de insanların sağlıklı beslenmesi açısından büyük önem arz etmektedir. Türkiye’de yıllık süt tüketiminin tamamına yakını inek sütü ile karşılanmaktadır. 1995 yılında 12.300.000 ton süt açığı bulunan Türkiye’de, süt inekçiliğinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır.

Süt inekçiliğinde kârlılık, hayvanın 305 gün sağılması, yılda bir kez doğum yapması ile sağlanır. Başka bir ifadeyle; süt ineklerinde maksimum süt ve döl verimi elde etmek için buzağılama aralığının 12 ay ve laktasyon süresinin ise 305 gün olması gerekmektedir. Hedeflenen zamanda gebe kalmayan hayvandan, ekonomik açıdan arzu edilen süt ve yavru verimi elde edilemez. Doğum-gebe kalma aralığının uzaması, gebelik için gerekli aşım/tohumlama sayısını artırarak zaman ve verim kayıplarına sebep olur. Gebe kalmanın geciktiği süre içerisinde, hayvanlara yem, ilaç, bakım ve ekipman gibi ek harcamalar yapılmaktadır.

Modern süt inekçiliğinin yapıldığı ülkelerde, hayvanlarda döl verimi ve süt verimini etkileyen birçok sorunla karşılaşmaktadır. Bunlardan birisi de repeat breeder inek (döl tutmayan, çeviren inek) sorunudur. Son 12 yılda 252.000 baş damızlık gebe düvenin ithal edildiği Türkiye’de de, bu hayvanların doğumlarından sonra karşılaşılan en önemli sorun döl tutmama sorunudur. Gebe kalmayan her inek en az 2 ay ekonomik kayıp oluşturmakta ve yılda bir yavru alınmasını engellemektedir.

Repeat breeder ineklerde etiyolojinin karmaşık olması ve çoğu olguda klinik tanının mümkün olmaması nedeniyle ineklerden dölverimi alınamamakta, hatta çoğu hayvan reproduktif yetersizlik nedeniyle elden çıkarılmakta veya kesime sevk edilmektedir.

Etiyolojisinin karmaşık olması repeat breeder hayvanlarda tanıyı güçleştirmektedir. Ancak, nedenin kesin olarak belirlendiği olgularda, farklı tedavi uygulamaları sonucunda elde edilen dölverimi oranlarında da farklılıklar gözlenmektedir.

Repeat breeder’in önemli nedenlerinden birisi subklinik ve kronik endometritislerdir. Endometritisin teşhisi klinik ve laboratuvar muayenelerine dayanmakta, tedavisi ise lokal ve sistemik hormon, ilaç veya kimyasal madde uygulamaları ile yapılmaktadır.

Bu çalışmada, ineklerde repeat breeder'in en yaygın nedenleri arasında sayılan subklinik ve nonspesifik endometritisleri klinik, mikrobiyolojik ve histopatolojik muayene yöntemleriyle belirlemeğe çalışmak ve tedavilerinde PGF₂ α ve intrauterin Rifaximina uygulamalarının etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır.



2. LİTERATÜR BİLGİ

2. 1. Tanımı

Üç defadan fazla aşım/tohumlama yapıldığı halde gebe kalmayan inekler döl tutmayan (repeat breeder) olarak tanımlanmaktadır. Bazı araştırmacılar (Gunther 1981, Kimura ve ark 1987, Stevenson ve ark 1988), normal siklus sürelerine sahip olmalarına rağmen fertil bir boğayla iki veya daha fazla çiftleştirmeden sonra gebe kalmayan hayvanları repeat breeder olarak tanımlamışlardır.

Ayalon (1984) ise Tanabe ve Casida'nın dört siklus boyunca infertil kalan inekleri repeat breeder olarak kabul ettiklerini bildirmiştir. Lafi ve Kaneene (1988) ile Wagh ve ark. (1991), normal siklusa sahip olan ineklerin en az üç defa tohumlandıktan sonra gebe kalmayanlarını repeat breeder olarak kabul etmişlerdir.

Alaçam (1994 ve 1997), 10 yaşından küçük ve en az bir doğum yapmış, seksüel siklusları düzenli olan, genital organlarında klinik bir bozukluk farkedilmeyen ve anormal bir akıntı göstermeyen ancak fertil bir boğayla en az üç defa tohumlandıktan sonra gebe kalmayan hayvanları repeat breeder olarak tanımlamaktadır.

Bu tanımlamaların yanısıra, embriyonik ölüm terimi yaygın olarak repeat breeder ile eş anlamda kullanılmaktadır. Embriyonik ölüm ve fertilizasyonun şekillenmemesi, sığırlarda infertilitenin en önemli nedeni olmalarının yanısıra bu olgular çoğu zaman repeat breeder ile eş anlamda değildir(Dinç 1990 b).

2. 2. İnsidansı

Arif (1984), değişik araştırmacıların kayıtlarında, total inek popülasyonu içerisinde %10-15'inin repeat breeder olduğunu bildirmektedir. Gunther (1981)'e göre, repeat breeder sendromu büyük sürülerde küçük sürülere göre daha yüksek oranlarda görülmekte ve bu oran büyük sürülerde % 13.1 iken, küçük sürülerde % 8.5 civarında seyretmektedir.

Alaçam (1994) ise, fertilité oranı normal olan sürülerde ilk tohumlama sonrasında ineklerin ortalama % 50'sinin gebe kaldığını, bu oranın ikinci tohumlama sonrasında % 75'e ulaştığını ve üçüncü tohumlama sonrasında da % 85-90'ının gebe kaldığını, üç tohumlama

sonrası gebe kalmayan % 10-15'lik grubun ise repeat breeder olarak nitelenebileceğini bildirmektedir.

Gunther (1981) ve Coe (1984) de hem sütçü hem de etçi sığırlarda repeat breeder inek sorununun % 10-15 civarında olduğunu belirtmektedir.

Çeşitli ülkelerde repeat breeder'in insidansını belirlemek amacıyla yapılan araştırmalarda bu insidansın İsveç'te % 10.2, İngiltere'de % 11.6, İsrail'de % 12.2, ve ABD'de % 15.1-18.0 olduğu belirlenmiştir(Ayalon 1984).

2. 3. Etiyolojisi

Repeat breeder sorununun hayvanlarda bireysel olarak belirlenmesinde şu kriterler önem arz etmektedir;

1. Repeat breeder hayvanlarda reproduktif organlar genelde klinik olarak normaldir.
2. Etiyolojisi çok çeşitlidir.
3. Herhangi bir faktör bir repeat breeder inek için spesifik olmayabilir ve repeat breeder'in gerçek sebebinin tespitini zorlaştırır veya yanlış tespiti yol açabilir (Gunther 1981).

Bu bilgiler ışığında repeat breeder'in etiyolojisi şu şekilde sınıflandırılabilir;

- Spermatozoa ve ovumun kongenital, genetik ya da sonradan kazanılmış defektleri. Bu durum genellikle fertilizasyonun olmaması ile sonuçlanmaktadır.
- Erken embriyonik ölüm.
- Bakım ve idari faktörler
- Beslenme bozuklukları
- Çevre şartları.
- Reproduktif organların genetik, anatomik ya da kongenital defektleri.
- Reproduktif sistemin enfeksiyöz ve travmatik yangısal reaksiyonları.
- Endokrin bozukluklar.
- Östrusun gözlenmesindeki hatalar ve tohumlamanın uygun olmayan zamanda yapılması (Gunther 1981, Coe 1984, Lafi ve Kaneene 1988, Stolla ve ark 1991).

Bu özet sınıflandırmadan sonra repeat breeder'in etiyolojisinde sözü edilen faktörler aşağıdaki şekilde incelenebilir.

2. 3. 1. Fertilizasyon bozuklukları

Bu sorun etiyolojide erken embriyonik ölümler ile aynı öneme sahiptir. Ayalon (1984), repeat breeder ineklerde fertilizasyon bozukluklarının insidansının çeşitli araştırmalarda % 29-39.7 arasında olduğunu belirtmektedir. Bu oranların repeat breeder düvelerde ise % 11 ile % 40.8 arasında değiştiğini bildirmektedir. Dinç (1990b), yapılan araştırmalarda dejenere veya yapısal olarak anormal olan ovumlarda fertilizasyonun oluşmadığının bildirildiğini kaydetmiştir. Dejeneratif ve yapısal anormalitelerin ise; ovumun küçük, iri, oval ya da yassı olması, polar cisimciğinin büyük olması, vitellusunda vakuoller içermesi, anormal stoplazmaya sahip olması, atipik iki blastomerli olması şeklinde sıralandığını belirtmiştir.

Ovaryum hormonları, ovum ve spermatozoanın yaşaması için uygun ortam sağlaması, taşınmaları ve spermatozoitlerin kapasitasyonunda etkili olmaları nedeniyle fertilizasyon oranı ile doğrudan ilişkilidir. Dolayısıyla bu hormonların salınım ya da üretiminde oluşan bozukluklar fertilizasyon oranının düşmesine neden olmaktadır (Dinç 1990b).

Gunther (1981), Graden ve ark'nın yaptıkları bir araştırmada repeat breeder ineklerden elde ettikleri 104 embriyoda % 45 fertilizasyon bozukluğu tespit ettiklerini bildirmiştir. Bu bozukluklardan % 9'unun ovulasyon mekanizmasındaki aksaklıklar, % 7'sinin oviduct tıkanıklıkları, % 3'ünün anormal embriyo, % 2'sinin ovariyel adhezyonlar ve % 24'ünün ise açıklanamayan sebeplerden kaynaklandığının tespit edildiğini bildirmektedir. Ayrıca, yine postpartum erken dönemde yapılan tohumlamalar ile ovulasyon şekillendikten sonra gerçekleştirilen tohumlamaların da fertilizasyon bozukluklarına sebep olduğu belirtilmektedir.

Repeat breeder ineklerde, fertilitesi yüksek olan bir boğa ile en uygun zamanda aşım veya tohumlama yapılsa bile % 20 oranında fertilizasyon şekillenmemektedir (Dinç 1990 b).

Ovumların fertilize olup olmadığının belirlenmesi klinik olarak mümkün değildir. Çatlama ya da yarıлма (cleavage) döneminde olan ovumların zona pellucida'sında acessor spermatozoa bulunur. Oysa bu dönemi henüz tamamlamamış olan ovumların zona pellucidasında acessor spermatozoa bulunmaz. Bu tür spermatozoa'nın bulunup bulunmaması, ovumun fertilize olup olmadığını değerlendirmek için bir yöntem olarak kullanılabilir (Dinç 1990b).

Repeat breeder'in etiyolojisinde ovulasyon mekanizmasında görülen anormalliklerle ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. Ovulasyon gecikmesine nadir olarak rastlandığı ve bunların çoğunun kistik folliküllerle sonuçlandığı bildirilmektedir. En önemli nedeni LH yetersizliğidir. Bunun yanında GnRH üretim ya da salınımında oluşan bozukluklar ve LH piki öncesinde östrojen seviyesinin bu piki oluşturacak kadar yükselmemesidir. Ovulasyonun geciktiği olgularda ilk tohumlamadan 24 saat sonra yapılan ikinci tohumlama ile fertilité oranı artmaktadır(Lafi ve Kaneene 1988, Dinç 1990b).

2. 3. 2. Erken embriyonik ölüm

Embriyonal dönem ineklerde 0-27 saatten başlayıp gebeliğin 45. gününe kadar olan süredir. Fertilize olmuş ovum, embriyo ya da fötüsün erken dönemde genital organlarda ölmesi veya atılması çoğunlukla farkedilmez ve genelde infertilitenin asıl nedeni olarak görülür. Erken embriyonik ölüm (ineklerde ovulasyondan sonraki 12-15 günden önce) repeat breeder'in en önemli nedenlerinden birisidir. Repeat breeder hayvanlarda % 29-47 oranında erken embriyonik ölümle karşılaşıldığı bildirilmektedir (Gunther 1981, Stolla ve ark 1991).

Yaşlanmış embriyonun repeat breeder oluşumunda önemli bir faktör olabileceği, ayrıca defektli embriyo insidansının repeat breeder ineklerde % 3-5 olduğu bildirilmektedir. Bir ovumun fertilize olabilmesi için fertilizasyon zamanı çok önemli olmaktadır ve fertilizasyon zamanına bağlı olarak gelişen defektli ovumun erken embriyonik ölümlere yol açtığı bildirilmektedir (Gunther 1981).

Stolla ve ark (1991) repeat breeder hayvanların etiyolojisinde östrüslerin belirlenememesi ve yanlış zamanda tohumlamanın yanısıra en önemli faktörlerden birisinin de embriyonik ölümler olduğunu vurgulamışlardır.

Hayvanın yaşının erken embriyonik ölüm şekillenmesinde önemi vardır. Düveler ile 4-5. doğumunu yapmış ineklerde daha fazla şekillenmektedir (Gunther 1981).

Ovulasyondan 6 saat sonra yapılan tohumlamalarda embriyonik ölüm oranı artar. Ayrıca gebeliğin devamını sağlayan progesteronun, luteal yetmezlik sonucu yetersiz salınması embriyonik ölümlere neden olmaktadır. Ovumun kusurlu olması da embriyonik ölüme yol

açabilir. Repeat breeder ineklerde kusurlu ovum rastlantısı % 3-5 oranındadır (Ball 1983, Dinç 1990b).

Tohumlamadan sonraki 6-7. gün, yani embriyonun uterusu girdiği dönem oldukça kritiktir. Moruladan blastosite geçiş dönemi embriyonik kaybın en fazla olduğu dönemdir. Embriyonik kaybın büyük bölümü çiftleşmeden sonraki 8-19. günler arasında oluşur. Döl tutmayan hayvanların embriyolarında yüksek oranda gelişme gecikmesi görülür (Ayalon 1984, Dinç 1990b).

Embriyonal ölüm, aşım/tohumlama sonrası 15. günden önce olduğunda, inek büyük bir ihtimalle beklenen zamanda (18-24 günde) tekrar östrus gösterir. Onaltıncı günden sonraki embriyonik kayıplar ise östrus siklusunun uzaması ile sonuçlanır (Dinç 1990b).

Erken embriyonik ölümlerin repeat breeder ineklerdeki insidansının çeşitli araştırmalarda % 36, % 39.2, % 47 ve % 72, repeat breeder düvelerde ise % 28.7 olduğu bildirilmektedir (Ayalon 1984).

2. 3. 3. Enfeksiyöz ajanlar

Gerek spesifik ve gerekse non-spesifik enfeksiyonlar evcil hayvanlarda infertilite ve abortusların önemli nedenidir. Teorik olarak bakteriler doğrudan gametler veya embriyoyu öldürerek, uterus ortamını değiştirerek, endometritis oluşturarak ya da kronik histolojik lezyonlara neden olarak fertilitiyi olumsuz etkiler. Non-spesifik enfeksiyonların çoğu postpartum dönemde görülür (Dinç 1990b).

Genital organlara yerleşen enfeksiyöz etkenler repeat breeder oluşumuna etki eden başlıca etiyolojik faktörlerden olup yapılan bir araştırmada 180 repeat breeder hayvanın 60'ında (1/3'ünde) uterus enfeksiyonları tespit edilmiştir (Dholakia ve ark 1987).

Ramaswamy ve ark (1991), repeat breeder ineklerin cervical mukuslarının bakteriyolojik muayeneleri sonucu *Basillus ssp*, *Escheichia coli*, *Pseudomonas ssp*, *Streptococcus ssp*, *Staphylococcus ssp* izole ettiklerini, Dholakia ve ark (1987) ise inceledikleri cervical mukus örneklerinden en çok *Staphylococcus ssp*, *Basillus ssp* ve *Corynebacterium ssp* izole ettiklerini bildirmektedirler.

Rahman ve ark (1984), repeat breeder ineklerin endometrial biyopsilerinde yaptıkları bakteriyel incelemelerde en yaygın patojenler olarak *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium pyogenes*, *Streptococcus ssp*, *E. coli* ve *Klebsiella aeruginosa*'yı tespit etmişlerdir. Bir başka araştırmada (Hartigan ve ark 1972) ise *Staphylococcus aureus*, gram pozitif basiller, β -haemolytic streptococlar ve microaerophilic streptococ'lar izole edilmiştir. Gunther (1981), *Vibrio*, *Trichomonas*, *Brucella* ve *Leptospira* etkenlerinin yanı sıra Bovine Rhinotracheitis ve Viral Diare'ye yol açan viruslar, *Mycoplasma*lar, *Chlamydia*lar'ın en çok rastlanan patojenler olduğunu belirtmiştir.

Namboothiripad ve Raja (1976), 26 repeat breeder ineğin uterus örneklerinde yaptıkları bakteriyolojik inceleme sonucunda 7'sinden *Proteus*, 7'sinden *Pseudomonas*, 4'ünden *E. coli*, 1'inde *Aerobacter* ve 1'inde de *Staphylococcus* izole etmişlerdir. Ayrıca 6 hayvanda da miks enfeksiyon olduğunu bildirmişlerdir.

Singh ve ark (1993) repeat breeder ineklerin uteruslarının bakteriyolojik muayenesinin yanı sıra mantar florasının da incelenmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Bu konu üzerinde yaptıkları bir araştırmada repeat breeder ineklerin % 28.2'sinin uterus içeriklerinde değişik türde mantarları izole etmişlerdir. Mantar türleri açısından özellikle *Aspergillus* ve *Candida*'nın daha çok görüldüğünü, bunun yanı sıra *Fusarium*, *Mucor*, *Penicillium*, *Apsida*, *Geotrichum*, *Rhodotorola* ve *Rhizopus* gibi mantar türlerine de rastlandığını ifade etmişlerdir. Yaygın tipler olarak da *Aspergillus fumigatus* ve *Candida albicans*'ı belirlemişlerdir.

Bu literatür verilerinin aksine Stolla ve ark (1991) 100 adet repeat breeder inek üzerinde yaptıkları etiyolojik ve tedaviye yönelik çalışma sonucunda, subklinik endometritis'in sorunun etiyolojisinde çok önemli olmadığını ileri sürmüşlerdir.

2. 3. 4. Genetik faktörler

Kromozom anomalilerinden 1/29 translokasyon ve X-trisomi, inek ve düvelerde görülen anormal bir karyotiptir ve repeat breeder'in nedenleri arasında sayılabilir. Translokasyon'da dişi ve erkeğin her ikisinde de fertilité azalmaktadır. Dişiler her gebelik için normal karyotipli hayvanlara göre daha fazla aşım ya da tohumlama yapılmasına gerek göstermektedir. X-trisomi hakkında bilgiler sınırlıdır. X-trisomi özelliği gösteren bazı hayvanlar steril olabildiği gibi, bazıları da fertildir. Döl tutmayan ineklerde % 14.3

oranında kromozom bozukluklarına rastlandığı bildirilmiştir. Evcil hayvanlarda bazı letal genlerin, embriyonal dönemde zigotun ölümüne neden olarak, repeat breeder sorununu oluşturduğu ileri sürülmektedir (Courrot ve Colas 1986, Dinç 1990b).

Genetik faktörlerin repeat breeder'in oluşmasında önemli bir etken olduğu belirtilmektedir. Örneğin sürekli olarak iri yapılı buzağı elde edilen boğaların spermaları kullanıldığında, buzağılardaki absolut büyüklüğe bağlı güç doğumları takiben postpartum metritis ve adhezyon oranının artacağı ve fertilite sorununa neden olacağı belirtilmektedir. Yine kan yakınlığı olan sürülerde kusurlu ovum insidansını artması nedeniyle gebelik oranının düşeceği belirtilmektedir (Gunther 1981).

Dişi genital organlarda spermatozoaya karşı izoantikorlar oluşabilir. Oysa melezleme sonucu elde edilen hayvanlarda reproduktif performans oldukça iyidir. Reproduktif seleksiyon yapılması ve infertil ineklerin sürüden çıkarılması ile repeat breeder'nin insidansı azaltılabilir (Dinç 1990b).

2. 3. 5. Hormonal dengesizlik

Östrüs öncesinde, sırasında ve sonrasında bir ya da daha fazla hormonun normal değerlerinden sapması infertilite ile sonuçlanır.

Plazma progesteron seviyelerinin östrus siklusu boyunca repeat breeder ineklerde, normal ineklere göre daha düşük olduğu ve bu durumun etiyolojik açısından önemli olabileceği bildirilmektedir (Dutta ve ark 1989).

İnfertilite olgularında, özellikle repeat breeder ile yetersiz progesteron sekresyonu arasında ilişki olduğu bilinmektedir. İneklerde süt progesteron düzeyleri izlenerek yapılan araştırmalarda fertilizasyonun oluşmadığı durumlarda progesteronun salınım şeklinde farklılık olduğu gözlenmiştir. Süt progesteron düzeyi aşımından sonraki 5. günde 1 ng/ml veya daha yüksek düzeye ulaşmakta ve siklus ortasına kadar giderek yükselmektedir (minimum 2 ng/ml). Aşım ya da tohumlamadan sonraki 5. günde progesteron seviyesinde yükselme olmaması ya da siklus ortasında miktarın 2 ng/ml den az olması luteal faz yetmezliğinin bulunduğunu göstermektedir (Dinç 1990b).

Boyd ve ark (1984), repeat breeder hayvanlarda progesteron salınımındaki anormaliteyle % 24.2 oranında karşılaştığını, Gunther (1981)'de repeat breeder hayvanlarda düşük ve

düzensiz progesteron profillerinin % 23 civarında olduğunu bildirmektedirler. Kimura ve ark (1987), 21 repeat breeder inek üzerinde yaptıkları araştırmada, 8 ineğin (%38) normal progesteron profiline sahip olduğunu, 13 ineğin (% 62) ise luteal faz yetersizliği derecesinde anormal progesteron düzeyine sahip olduklarını ortaya koymuşlardır. Aynı araştırmada normal progesteron düzeyine sahip 8 inekten 5'i (% 63) gebe kalırken luteal fonksiyon yetersizliği olan 13 inekten hiçbirinin gebe kalmadığı gözlenmiştir. Araştırmacılar sonuç olarak; repeat breeder sorununun en önemli nedenlerinden birinin corpus luteum oluşumunun gecikmesi ve buna bağlı luteal dönemde progesteron sekresyonunun yetersizliği olduğunu ifade etmektedirler.

Repeat breeder ineklerde progesteron, LH ve östrojen hormonlarının üretim ya da salınımlarının diğer ineklere göre normal olmadığı belirtilmektedir. Normal embriyo taşıyan ineklerde tohumlamayı takiben 6-7. günlerde östrojen düzeyinin arttığı, anormal embriyo taşıyan ineklerde ise 6 ve 7. günlerde bu artışın şekillenmediği bildirilmektedir (Gunther 1981).

Döl tutmayan ineklerde % 62 oranında luteal faz yetmezliği olgusu ile karşılaşmaktadır. Luteal faz yetmezliğinde ovulasyonu takiben corpus luteumun oluşumu gecikmekte ya da yetersiz şekillenmekte ve hayvanda luteal dönem kısalmaktadır. Corpus luteumun şekillenmesinin gecikmesi östrus sırasında LH salınımindaki bozuluktan da kaynaklanabilir. Normal embriyo taşıyan ineklerde periferik kandaki LH miktarı fertilize olmamış ovum ya da dejenere embriyo taşıyan ineklere nazaran belirgin olarak yüksektir. Normal embriyo taşıyan ineklerde LH piki ile östrusun başlaması arasındaki süre de diğerlerine nazaran daha kısadır (Dinç 1990b).

Buna karşılık Gunther (1981), Bulman ve Laming'in fertilizasyon bozuklukları şekillenen olgularda, süt progesteron konsantrasyonları arasındaki farkın önemli olmadığını tespit ettiklerini bildirmektedir.

2. 3. 6. Doğmasal veya sonradan kazanılmış yapısal (anatomik) bozukluklar

Repeat breeder ineklerin patolojik olarak incelenmesinde oviduct'ta segmental aplasi, tam gelişmemiş genital organlar, cervix'te burkulma, hidrosalpinx, hidrometra, tüberkuloza bağlı endometritis, folliküler kist, ova-bursal adhezyonlar ve cervicitis bulunduğu belirlenmiştir (Rao ve ark 1975).

Anatomik bozuklukların edinsel olanlarına doğmasal olanlardan daha sık rastlanır. Edinsel anatomik bozuklukların çoğu doğum sırasında ya da postpartum dönemde genital organların zarar görmesi sonucu şekillenir. Edinsel bozukluklardan en sık rastlanılan genital organların birbiri ile veya çevre doku ve organlarla oluşturdıkları adhezyonlardır. Oviduct, ovaryum ve bursa ovarica'daki adhezyonlar doğum sırasında uygulanan şiddetli travmalar, ovaryumlar üzerinde yapılan hatalı işlemler, uterus içerisine normalden fazla ya da iritan ilaçlar verilmesi ve sezaryen operasyonunun komplikasyonu olarak oluşur. Bir araştırmada anatomik bozuklukların % 19 oranında olduğu bildirilmiştir (Dinç 1990b).

Dinç ve Güler (1987), 1695 adet inek ve düvenin genital organları üzerinde yaptıkları postmortem makroskopik araştırmada % 6.67 oranında patolojik bozukluğa rastladıklarını bildirmişlerdir. Doğmasal bozuklukların % 0.35, edinsel yapısal bozuklukların ise % 3.18 olduğunu kaydetmişlerdir. Dinç (1990a), 1203 adet inek ve düvenin genital organları üzerinde yaptığı oviduct lezyonlarına ilişkin araştırmasında % 3.40 oranında bozukluk tespit ettiğini en sık rastlanılan lezyonun adhezyonlar olduğunu bildirmiştir.

Gunther (1981), edinsel bozuklukların, daha çok yaş ve doğum sayısına bağlı olarak, yumuşak doğum kanalının postpartum yaralanmaları şeklinde ortaya çıktığını belirtmektedir. Roberts (1971) ise, doğmasal bozuklukları uterus, cervix veya oviduct'un segmental aplasisi, gelişmemiş ya da az gelişmiş cervix, endometriumda gelişme bozukluğu olarak bildirmektedir.

Kessy ve Noakes (1979), 5 repeat breeder inek üzerinde yaptıkları bir çalışmada üç ineğin oviduct'larında bilateral tıkanıklık tespit ettiklerini, daha sonra diagnostik amaçla laparotomi yaptıkları bir hayvanın ovaryumunun bir kapsül ile çevrildiğini ve oviduct'un ostium kısmında fimbrial adhezyonlara bağlı tıkanıklıklar şekillendiğini belirtmektedirler.

Ovaryum, bursa ovarica, oviduct ve cornu uteri'lerde bulunan adhezyonlar ve oviduct tıkanıklıkları, fertilizasyonu engellemektedir. Ovulasyonun gecikmesi ile spermatozoitlerin fertilizasyon kabiliyetinin azalması (tohumlamadan sonraki 30-48 saat sonra giderek azalır) aynı zamanda ovumun yaşlanması sonucu fertilize olabilme kabiliyetinin düşmesi fertilizasyonun oluşmama oranını artırır (Dinç 1990b).

2. 3. 7. İntrauterin ortam

Uterus ortamı embriyonun yaşayabilmesi için önemlidir. Uterus ortamının bozulması non-spesifik enfeksiyöz etkenler tarafından oluşturulur. Non-spesifik enfeksiyonlar uterus endometriyumunda bulunan hormon reseptör konsantrasyonunu değiştirebilir. Uterus ortamının bozulmasında diğer bir faktör endometriumun anormal salgısıdır. İnfertil ineklerde endometrium sıvısının biyokimyasal profilinde farklılıklar bulunduğu ileri sürülmüştür (Dinç 1990b).

Östrusu takip eden 5-7. günlerde normal ineklere göre infertil ineklerin uterus içeriklerinde protein, sodyum, fosfor ve glukoz oranlarının düşük olduğu kalsiyum, potasyum ve magnezyum oranlarının ise yüksek olduğu, ayrıca tohumlamadan 7-8 gün sonra repeat breeder ineklerin uterus yıkantısında total protein oranının düşük olduğu bildirilmektedir (Gunther 1981). Bugalia ve ark (1988), repeat breeder ineklerde glikojen, protein, asit fosfataz, alkalın fosfataz , DNA ve RNA'nın endometrial konsantrasyonlarının fertil ineklere göre daha düşük seviyede olduğunu belirlemişlerdir.

Gandotra ve ark. (1993) fertilite sorunu bulunan 7 inek ve 6 mandadan kan örnekleri olarak total serum protein, alkali fosfat, asit fosfat, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz değerlerini ölçmüşler ve repeat breeder ineklerin kan örneklerinde bulunan aspartat aminotranferazın artan seviyelerinin uterusu olası doku zararı yapabileceğini vurgulamışlardır.

Anormal embriyo'ya sahip ineklerin uterus yıkantısında potasyum, çinko, fosfor, kalsiyum oranları oldukça yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiş, özellikle kalsiyumun normal ineklere göre 12 kat arttığı belirlenmiştir. Benzer değişikliklere oviduct yıkantılarında da rastlanıldığı ifade edilmiştir (Ayalon 1984).

Rupde ve ark (1993), yaptıkları bir araştırmada 10 repeat breeder ve 5 normal inekten alınan kan örneklerinde bakır, çinko, kalsiyum ve fosfor oranlarını, repeat breeder ineklerde normal ineklere göre daha düşük bulmuşlardır.

Genital organlarda hormonlar, proteinler ve iyonlar arasında yakın bir ilişki vardır. Çinkonun proteinlere aracılık etmesi progesteronun proteinlere bağlanma derecesini artırır,

dolayısıyla plazma progesteron miktarını etkileyebilir. Kısacası çinko-progesteron-protein arasında karşılıklı etkileşim vardır (Dinç 1990 b).

Salphale ve ark (1993), 9 normal ve 9 repeat breeder ineğin cervical mukus örneklerinden yaptıkları muayenelerde repeat breeder ineklerin mukus örneklerinin pH'sının normal ineklere oranla daha yüksek olduğunu belirtmektedirler.

2. 3. 8. Besleme

Sütçü ineklerde yetersiz ya da yoğun besleme fertilitiyi olumsuz olarak etkileyebilmektedir. Ayalon (1984), yetersiz beslemenin; östrüs siklusu ve ovulasyonun olmamasına, fertilizasyon yetersizliğine ve serum plazma progesteron seviyesinin azalmasına yol açtığını belirtmiştir.

Rasyondaki ham protein miktarı, uterus sıvısındaki üre, magnezyum, potasyum, fosfor ve çinko konsantrasyonunu değiştirir. Vitamin E ve selenyum yetmezliği, östrojenik etkili gıdaların verilmesi fertilizasyon oranını ve embriyonun yaşama şansını azaltır. Doğal östrojenleri ihtiva eden gıdalar spermatozoa'nın taşınması ve genital organlarda depo edilmesini etkileyerek cervical mukusun yapısını bozarak ve uterus kontraktilesini azaltarak infertilitiyi oluşturabilir. Zearalenone gibi östrojenik mikotoksinlerin gıdalarda bulunması, gonadotropinlerin salınımını ve dolayısıyla ovulasyonu inhibe ederek infertiliye neden olabilirler. Hayvanlara ergot veya funguslar ile kontamine tahıl ve saman verilmesi, bu tür gıdaların hızla mikotoksin üretmeleri nedeniyle, gebeliğin şekillenmesini engeller (Dinç 1990b).

Rupde ve ark (1993), kan örneklerinden yaptıkları analizler sonucunda bakır, magnezyum, çinko, kalsiyum ve fosfor oranlarının repeat breeder ineklerde, sağlıklı ineklere göre önemli oranda düşük olduğunu belirtmektedirler.

Khan ve Iyer (1993), 15 baş repeat breeder ve 15 baş da sağlıklı inekde inorganik fosfor ve serum magnezyum seviyelerinin sağlıklı ve repeat breeder'lı ineklerde inorganik fosfor için sırasıyla 6.07 ± 0.15 mg/dl, 4.84 ± 0.10 mg/dl ve magnezyum için 2.62 ± 0.07 mg/dl, 3.16 ± 0.027 mg/dl olarak tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

2. 3. 9. Bakım/ıdare (yönetim) ve çevre faktörleri

2. 3. 9. 1. Yönetim

Östrüs tespitindeki aksaklıklar, tohumlama teknisyeninin becerisi, tohumlama tekniği ve sperma işleme tekniğindeki hatalar repeat breeder olgusunun şekillenmesinde etkili olan diğer faktörlerdir (Gunther 1981, Stolla ve ark 1991, Bruyas ve ark 1993).

Postpartum erken dönemde ya da ovulasyondan sonra yapılan tohumlamalar fertilizasyonun şekillenmemesine predispozisyon oluşturan faktörlerdir. Fertilitesi düşük boğaların kullanılması da fertilizasyonun şekillenmeme ihtimalini yükseltmektedir (Dinç 1990b). Stolla ve ark (1991), 100 baş repeat breeder inek üzerinde yaptıkları etiyolojik bir araştırmada, östrüslerin belirlenememesi ve yanlış zamanda tohumlamanın en önemli faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Aşım ya da tohumlama için östrüslerin yeterince belirlenememesi, tohumlama yöntemi ve zamanı da repeat breeder için önemli faktörlerdendir. İnekler östrüsün 12-18. saatleri arasında tohumlandığında % 75 oranında gebelik elde edilirken, ovulasyon zamanında tohumlananlarda % 50 ve ovulasyondan 24 saat sonra tohumlananlarda ise % 10 gebelik oranı elde edilebilmektedir (Dinç 1990b).

Suni tohumlama teknisyenleri arasındaki deneyim ve beceri farklılığı da fertilité üzerine % 5-10 oranında etki gösterebilmektedir. Tohumlama tekniği ve spermanın muhafaza yöntemi, tohumlama teknisyeninin başarısını etkileyen önemli iki faktördür. Boğa spermasının iki yıldan fazla saklanmaması önerilmektedir (Dinç 1990b).

2. 3. 9. 2. Barındırma şekli

İneklerin ahırda barındırma sistemleri repeat breeder için göz önünde bulundurulması gereken önemli bir faktördür. Serbest sistem her zaman bağlama sistemine tercih edilmektedir. Serbest sistemde östrüs yoğunluğu arttığı gibi postpartum ilk östrüsün erken başlaması da uyarılıp düzene girmektedir. Buzağılama bölmelerinin temiz olmaması, retentio secundinarum ve metritis fertilitéyi etkileyen önemli faktörlerdir (Dinç 1990b).

2. 3. 9. 3. Sezon

Sonbahar ve kış aylarında doğum yapan ineklerde, yaz ve ilkbaharda doğum yapanlara göre repeat breeder olgusunun daha fazla görüldüğü ve bunun nedeninin ise gün uzunluğunun azalmasına bağlı olarak sonbahar ve kış aylarında yetersiz östrus tespitine yol açmasından ileri gelebileceği bildirilmektedir (Gunther 1981). Yine aynı dönemde suböstrüs, retentio secundinarum, metritis ve kistik ovaryumlara daha fazla rastlanması dolaylı olarak repeat breeder insidansını da artırmaktadır.

2. 3. 9. 4. Sürü büyüklüğü

Büyük sürülerde küçük sürülere göre daha fazla repeat breeder olgusuyla karşılaşıldığı, bu oranın büyük sürülerde % 13.1 iken küçük sürülerde % 8.5 olduğu bildirilmektedir (Gunther 1981). Bruyas ve ark (1993), sürüde bakım ve idari faktörlerin düzelmesi ve uygun besleme ile repeeat breeder insidansının önemli ölçüde azaldığını kaydetmişlerdir.

2. 3. 9. 5. İklim

Yüksek ısı ve nem gibi iklim faktörleri östrüs'ün dış belirtilerinin oluşumunun azalmasına ve erken embriyonik ölümlerin insidansının artmasına neden olmaktadır. Özellikle tohumlamadan sonraki 4-6. günlerde yüksek ısı, embrionun yaşamını olumsuz etkilemektedir (Gunther 1981, Alaçam 1994).

2. 3. 10. Yaş

Dört ya da beş kez doğum yapmış olan yaşlı inekler ile düvelerde erken embriyonik ölümlere daha fazla rastlanılmaktadır (Ball 1983, Ayalon 1984). İkinci gebelikten 5. gebeliğe kadar olan ineklerde repeat breeder sendromunun, 9 yaş ve üzerindeki ineklerden daha az şekillenmesi yaşlı ineklerde normal olmayan ovuma fazla rastlanmasından ileri gelmektedir(Gunther 1981).

2. 4. Teşhisi

Repeat breeder olgusu komplike bir sorun olduğundan problemin bireysel mi yoksa sürü problemi mi olduğu öncelikle belirlenmesi gereken husustur. Sürü problemlerinde rektal palpasyon veya vaginal muayene, uterus kültürü, enfeksiyöz etkenlerin kontrolü, beslenme bozukluklarının tespiti, boğanın fertlitesinin araştırılması ve uygun suni tohumlama

tekniklerinin belirlenmesi gibi bir seri araştırma ve uygulama yöntemleri gerçekleştirilmelidir (Gunther 1981).

Uterusun subklinik, kronik veya nonspesifik enfeksiyonlarından ileri gelen olguların teşhisinde, uterus enfeksiyonunu veya oluşturduğu yıkımlanmayı doğrulamak gerekmektedir. Bu amaçla rektal muayene, vaginal muayene, uterus kültürü veya uterustan biyopsi alınması teşhise yardımcı olur (Dinç 1990b).

Endometritislerin teşhisinde rektal palpasyon en sık kullanılan yöntemdir. Ancak uterus kültürü ve biyopsi sonuçları kadar sağlıklı sonuç vermemektedir. Buna karşılık vaginal muayenede cervix'in caudalinde purulent akıntının görülmesi, uterus enfeksiyonunun belirlenmesinde rektal muayeneden daha güvenilir sonuç verir. Uterusta enfeksiyonun varlığını doğrulamak için kültür yapılması gerekir. Fakat pratikte uterus kültürü yaygın olarak kullanılmamaktadır (Olson 1996). Yıkımlanmanın dönemi ve şiddetini belirlemek için biyopsi yapılması gerekir. İneklerde uterus biyopsisi de pratikte fazla uygulanmayan bir teşhis yöntemidir.

Endokrinolojik muayene de reappear breeder'in teşhisinde yardımcı olmaktadır. Kimura ve ark (1987), repeat breeder ineklerde suni tohumlama sonrası luteal faz yetersizliğini belirlemek için yaptıkları çalışmada süt progesteron seviyesinin düşük olduğunu bulmuşlardır. Plazma progesteron seviyelerinin de repeat breeder ineklerde düşük oluşunun teşhise yardımcı olduğu bildirilmektedir (Dutta ve ark, 1989).

Glikojen, protein, asit fosfataz, alkalın fosfataz, DNA ve RNA'nın endometrial konsantrasyonlarının belirlenmesi teşhis amacıyla kullanılan yöntemlerden olup, bu parametrelerin repeat breeder hayvanlardaki seviyeleri fertil hayvanlara göre daha düşük olarak tespit edilmiştir (Bugalia ve ark 1988).

Repeat breeder ineklerin belirlenmesinde diğer bir teşhis yöntemi ise immunolojik (serolojik) muayene yöntemidir. Jelatin agglutinasyon testi (GAT), kapillar tüp agglutinasyon testi (CAT), kapillar mukus penetrasyon testi (CMPT), sperm cervical mukus kontakt testi (SCMCT), slide agglutinasyon testi (SAT) ve tüp slide agglutinasyon testi (TSAT) gibi çeşitli serolojik testler uygulanmaktadır. Yapılan çalışma ile GAT, CAT ve TSAT'lerinin repeat breeder ineklerde infertilitenin tespitinde önemli oldukları belirlenmiştir (Basu ve ark 1990).

Repeat breeder ve anöstrüs görülen ineklerde P, Ca, K ve Cl'un serum konsantrasyonları normal hayvanlara göre daha düşük bulunmuştur (Kumar ve ark 1986).

Kessy ve Noakes (1979), repeat breeder ineklerde rektal palpasyonla belirledikleri oviduct lezyonlarını araştırmak amacıyla nişasta testi ve fenolsülfofitaleyn (PSP) testi uygulamışlardır. Sonuçta bu test ile oviduct'un açık olup olmadığını belirlemenin mümkün olabileceğini bildirmişlerdir. Dinç (1990a), 50 adet inek üzerinde antemortem uyguladığı PSP test sonuçlarını, postmortem olarak değerlendirmiştir. Araştırmacı, oviduct'ları postmortem makroskopik muayene ve hava insufflasyon yöntemiyle kontrol ederek yaptığı araştırmada, PSP testinin oviduct açıklığını değerlendirmede yararlı bir test olduğunu ileri sürmüştür.

Kromozom anomalileri ve anormal karyotiplerin kalıtsal olarak yayılması nedeniyle bu tür hayvanlarda sitolojik ve genetik çalışmalar yapılarak, anormal karyotipli hayvanların seleksiyon ile elimine edilmesi gerekir (Dinç 1990b).

2. 5. Tedavi

Tedavide etiyolojik faktörler gözönüne alınarak doğru tanı konulduktan sonra tedavi yöntemi belirlenmelidir.

Repeat breeder ineklerin tedavisinde değişik yöntemler uygulanmaktadır. Bunların en önemlileri; farklı hormon uygulamaları, intrauterin antibiyotik ve antiseptik tedavisidir.

Repeat breeder ineklerde değişik hormonlar kullanarak tedavi denemeleri yapılmıştır. Repeat breeder ineklerin tedavisinde GnRH kullanımının etkisi üzerine farklı görüşler vardır. Phatak ve ark (1986) GnRH ile tedavi uygulamasının gebe kalma oranını önemli derecede artırdığını belirtmişler, benzer olarak Stevenson ve ark (1988) da repeat breeder hayvanlara GnRH uygulamasının gebe kalma oranını artırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca El Azab ve ark (1987), tohumlama sonrası GnRH uygulanmasıyla repeat breeder ineklerde gebelik oranının arttığını belirlemişlerdir. Buna karşın Archbald ve ark (1993), östrüslerini belirledikleri hayvanlarda GnRH kullanılarak ya da kullanılmadan yapılan tohumlamalar sonucunda GnRH verilmesinin gebe kalma oranı üzerine etkisinin olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Rao (1991), repeat breeder hayvanlarda tohumlama sırasında veya tohumlama öncesi siklus ortası dönemde GnRH enjeksiyonlarıyla fertilitenin önemli derecede arttığını ileri sürmektedir.

Stevenson ve ark (1990) ise tohumlama zamanında GnRH enjeksiyonlarının repeat breeder hayvanlarda gebelik oranlarını artırdığını, GnRH uygulamasıyla birlikte iki kez ve GnRH enjeksiyonu yapılmaksızın iki kez tohumlamalardan elde edilen fertilitite oranının, tek tohumlama ile birlikte GnRH enjeksiyonu ile sağlanan fertilitite oranlarından daha yüksek olmadığını belirtmişlerdir.

Prostaglandinlerin birçok uygulama alanından birisi de endometritislerin tedavisinde kullanılmasıdır. Prostaglandinlerin luteolitik etkisi sonucu corpus luteumun regresyonunu sağlayarak hayvanın östrüse gelmesi ve dolayısıyla uterusun savunma mekanizması uyarılmaktadır. Ayrıca uterus düz kaslarının kasılmasına ve uterus içeriğinin boşalmasına da neden olmaktadır. PGF₂ α uygulamasını izleyen 24 saat içinde uterusun mekanik olarak temizlenmeğe başladığı ve 10-15 gün içerisinde klinik bir iyilişmenin sağlanabildiği ileri sürülmektedir. (Lloyd 1982).

Son yıllarda, endometritislerin tedavisi amacıyla, intrauterin uygulamalara bir alternatif olarak parenteral yolla PGF₂ α hormonu enjeksiyonu önerilmektedir (Dinç 1990 b). Olson (1996) post partum 26. günde PGF₂ α uygulanan ineklerde, postpartum 40 günde yapılan kültür muayenelerinde, kontrol grubuna nazaran *Actinomyces pyogenes* izolasyonunda belirgin olarak düşüş gözlemlendiğini bildirmiştir.

Humblot ve Thibier (1981) repeat breeder ineklere uyguladığı tedavi denemelerinde kontrol grubunu oluşturan hayvanlarda % 41, siklusun 12. günü PGF₂ α uygulamasını takip eden 72-96. saatlerde tohumlanan hayvanlarda % 42, siklusun 12. günü GnRH uygulanıp östrusu izlenen hayvanlarda % 53 ve siklusun 12. günü GnRH, 17. gününde de PGF₂ α uygulanıp 72-96. saatlerde tohumlanan hayvanlarda ise % 59'luk gebelik oranlarına ulaştıklarını bildirmişlerdir. Bu gruplarda doğum-gebe kalma aralığı sırasıyla 53.6 $\pm$ 8.1, 24 $\pm$ 6.4, 29 $\pm$ 4.3 ve 26.7 $\pm$ 4.4 gün olarak belirlenmiştir. Bu araştırma ile birlikte PGF₂ α kullanımının östrüslerin belirlenmesindeki problemleri azalttığı sonucuna varmışlardır.

Casagrande ve Goes (1977), repeat breeder hayvanları inek ve düveler olmak üzere iki gruba ayırarak her iki grupta da PGF₂ α uygulamasını takiben sırasıyla % 78.4 ve % 75

oranlarında östrus belirlemiş; tohumlama uygulanan hayvanlarda da sırasıyla % 39 ve % 50 gebelik elde etmişlerdir.

Moeller (1987) ise repeat breeder ineklere siklusun 9-13. günleri arasında $PGF_2\alpha$ vererek ve corpus luteumu el ile enükle ederek östrüs göstermelerini sağlamış ve bir defa uygulanan tohumlama sonucu her iki grup için de % 60'lık gebelik oranı elde etmişlerdir.

Vural ve ark. (1992), postpartum 30 gün içinde oluşan endometritisli hayvanları 2 gruba ayırarak ilkinde tek doz, im, $PGF_2\alpha$, ikincisine ise % 2'lik lugol solusyonunu intrauterin vermişler ve sonuçta postpartum endometritis insidansının azaltılması ve doğum/gebe kalma aralığının kısaltılmasında $PGF_2\alpha$ uygulamalarının daha yararlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Saini ve ark. (1987) repeat breeder inek ve düvelere tohumlama öncesi 1500 ya da 3000 IU'lık dozlarda chorionic gonadotrophin vermişler ve üç kez tohumlamışlar ve sonuçta çift doz ve tek doz chorionic gonadotrophin kullanılarak tohumlanan hayvanlarda sırasıyla % 90.2 ve % 73.7 gebelik elde edilmiştir. Aynı çalışmada tüm hayvanlarda tek tohumlama ile elde edilen gebelik oranı ise yaklaşık % 49 olmuştur.

Fertilizasyonu artırma girişimlerinden birisi de prostaglandinlerle senkronizasyon yaparak kontrollü tohumlama yapılmasıdır. Bu amaçla prostaglandinler kontrollü ve kontrolsüz olmak üzere iki şekilde kullanılmaktadır. Kontrolsüz uygulamalarda, 11-12 gün arayla çift enjeksiyondan sonra ikinci enjeksiyonu izleyen 72-96. saatlerde çift tohumlama yapılmakta, kontrollü uygulamalar ise ovaryumda aktif bir corpus luteum bulunduğu anda gerçekleştirilmekte ve östrus izlenerek tohumlama yapılmaktadır. (Wenzel 1991).

Repeat breeder ineklere 1111 ve 2111 IU'lık dozda HCG kullanılarak yapılan bir çalışmada (Phatak ve ark 1986), tedavi denemelerinin gebe kalma üzerine etkilerinin tutarsız olduğu sonucuna varılmıştır.

Vazquez ve ark (1987) repeat breeder ineklerde vücudun farklı 30 bölgesinde 20 dakika süreyle akupunktur tedavisi uygulamışlar, ilk tohumlamalarda tedavi grubunda % 51.2, kontrol grubunda ise % 17.1 gebelik elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Kronik repeat breeder ineklerde laktasyonun hormonlar ile uyandırılması yoluna gidilebilir. Östradiol-17 β ve progesteronun kombine enjeksiyonları yapılarak laktasyon başlatılan döl tutmayan ineklerin % 60'ının gebe kalabileceği bildirilmektedir (Dinç 1990 b).

Bromocriptin'in repeat breeder ineklere intramüsküler olarak verilmesi ile % 75.9, bir başka çalışmada da (Narayana ve Krishnamurthy 1987) % 64.4 gebelik oranları elde edilmiştir.

Wagh ve ark (1991) ise repeat breeder ineklerde yaptıkları farklı tedavi denemeleri sonucunda gebe kalma oranının yüksekliğine göre tedavi yöntemlerini; intrauterin antibiyotik tedavisi, hormonal olmayan uyarımlarla tedavi, LH enjeksiyonu ve kendiliğinden iyileşme olarak sıralamışlardır.

Repeat breeder'in etiyolojisinde en çok sözü edilen faktör kronik, sublinik ve nonspesifik endometritislerdir. Daha önce sözü edildiği gibi endometritislerin tedavisinde en sık başvuru yöntem intrauterin antibiyotik uygulamalarıdır. Antimikrobiyal ilaçlardan sulfonamidler, oksitetrasiklin, klortetrasiklin, penisilin ve ampicilin uterusu absorbe edilirler. Sulfonamidler, normal uteruslu ineklerde diöstrus döneminde siklusun diğer dönemlerine nazaran daha iyi absorbe edilirler ve uygulamayı takip eden 1-2 saat içerisinde kanda pik seviyeye ulaşır etkilerini 12 saat sürdürürler. Penisilin östrüsteki ineklerde diöstrüstekilerden daha fazla absorbe edilir. Klortetrasiklin diöstrüste uterusu hızla absorbe edilir ve uygulamadan sonraki 2 saat içinde kanda pik seviyeye ulaşır (Dinç 1990b).

Thurmond ve ark (1993), endometritislerin intrauterin antibiyotik uygulanması ile tedavisi üzerinde yaptıkları araştırmada, tek doz penisilin (0.8-1.0 milyon IU) ve oksitetrasiklin (500 mg) verdikleri ineklerin doğum/gebe kalma aralığının kısalmadığını gözlemlemişlerdir. Stolla ve ark (1991)'da, 85 baş repeat breeder ineğe, tohumlama sonrası intrauterin 100 ml, % 2'lik Merckojodr vermişler ve kontrol grubuna nazaran oldukça düşük gebelik oranı elde ettiklerini bildirmişlerdir (sırasıyla % 48.2 ve % 72.9).

Singla ve ark (1993) repeat breeder ineklerden izole ettikleri bakterilere karşı yaptıkları duyarlılık testlerinde % 79'unun gentamisine, % 68'inin kloramfenikole duyarlı olduğunu belirlemişler, ayrıca septran'a % 42, streptomisine %18, tetrasikline % 16, furazolidona % 15 ve eritromisine % 3 duyarlılık tespit etmişlerdir. Tedavide ise gentamisin kullanımı ile

18 inekten 16'sı (% 89) gebe kalırken kloramfenikol ile tedavi edilen 18 ineğin 7 tanesinin (% 39) gebe kaldığını bildirmişlerdir.

Ramaswamy ve ark (1991) cervical mukusdan elde ettikleri bakterilerin penisilin, streptomisin, polimiksin B'ye dirençli ve büyük çoğunluğunun ise gentamisin, kanamisin ve amikazin'e duyarlı olduğunu belirlemişlerdir. Bir başka araştırmada (Dholakia ve ark. 1987). Cervical mukus örneklerinden izole edilen bakterilere karşı en duyarlı antibiyotiğin gentamisin olduğu belirlenmiş, ayrıca bu mikroorganizmaların kloramfenikol ve neomisine de yüksek oranda duyarlı oldukları bildirilmiştir. Awasthi ve Kharche (1987). ise mikrobiyolojik muayene yapmaksızın uyguladıkları intrauterin antibiyotik tedavilerinde en iyi sonucu tohumlamadan 24 saat sonra gentamisin uyguladıkları gruptan elde etmişlerdir. İlk uygulamada % 50 olan başarı oranı ikinci uygulamada % 60'a çıkmıştır.

Rahman ve ark (1984) endometrial mikroorganizmalara karşı en duyarlı antibiyotiğin gentamisin olduğunu tespit etmişlerdir. Chacrabarti ve Lodh (1991) repeat breeder inekleri üç gruba ayırarak bir grubu nitrofurazon, bir grubu amoksisilin ve tinidazol ile tedaviye almış, diğer grubu da kontrol olarak ayırmışlardır. Sonuçta nitrofurazon ile tedavi edilen grupta % 50, amoksisilin ve tinidazole ile tedavi edilen grupta % 85 ve kontrol grubunda ise % 2'lik gebelik oranları tespit etmişlerdir.

Repeat breeder inekler üzerinde yapılan bir başka çalışmada (Awasthi ve Kharche 1987). Septalon U ile tedavide ilk uygulamada % 30, ikinci uygulama ile % 60'lık başarı elde edilmiştir. Penisilin ve streptomisin kombinasyonları ile tedavi edilen hayvanlarda ise bu oran % 40'da kalmıştır

Truszkowska ve ark (1990), rifaximina köpük formülasyonunun intrauterin olarak uygulanmasını takiben köpük tarafından uterusun mekanik olarak genişletildiği ve endometriumdaki mikroorganizmalara karşı, inhibe edici konsantrasyonunun ve uterus lümenindeki uniform dağılımının 48 saat boyunca devam ettiğini belirlemişlerdir.

Parmigiani ve Truszkowska (1988), 70 baş akut ve 70 baş da kronik endometritisli ineği iki gruba ayırarak her gruptan 50 baş hayvana intrauterin rifaximina vermişlerdir. Her gruptan 20 baş hayvanın kontrol olarak bırakıldığı çalışma sonuçları şu şekilde özetlenmiştir. Postpartum 25-40. günlerde olan akut endometritisli ineklerden *E. coli*, *Corynebacterium pyogenes*, *Klebsiella ssp*, *Streptococcus ssp*, *Staphylococcus ssp* izole edilmiştir.

Rifaximina verilen hayvanlarda endometritisin iyileşmemesi halinde 10 gün sonra ikinci kez uygulama yapılmıştır. Uygulama sayısı ortalama 1.2 olarak bulunmuştur. Akut endometritisli tüm hayvanlar pp 60. günden başlamak üzere gebe kalana kadar 4 kez tohumlanmışlardır. Deney grubunda gebelik başına tohumlama sayısı 1.9 ve gebe kalma oranı % 80 bulunurken, kontrol grubunda sırasıyla 2.8 ve % 60 olarak gerçekleşmiştir.

Araştırmacılar, kronik endometritis grubunun ise daha önce geniş spektrumlu bir antibiyotik ile tedavi edilen hayvanlardan oluştuğunu ve bu hayvanlara metritisin tüm belirtileri ortadan kalkana dek 10 gün arayla rifaximina köpük uygulandığını belirtmişlerdir. Kronik metritisli hayvanlarda tedavi grubunda ilaç uygulama sayısı ortalama 1.7 olarak bulunmuştur. Tedavi ve kontrol gruplarında her gebelik için tohumlama sayısı ve elde edilen gebelik oranları sırasıyla 2.4 ve % 68, 3.5 ve % 28 olarak bildirmişlerdir (Parmigiani ve Truszkowska 1988).

Çolak (1997), kronik endometritise bağlı repeat breeder ineklerin tedavisi amacıyla gerçekleştirdiği çalışmada, intrauterin tek doz rifaximina uygulaması ve 2 kez prostaglandin enjeksiyonunu takiben yaptığı tohumlamalarda % 75 oranında gebelik elde ettiğini bildirmiştir.

Boitor ve ark (1980), normal ineklerde 7.3-7.4 olan uterus pH'sının repeat breeder ineklerde 5.5-8 olduğunu ve bu yüzden repeat breeder hayvanların tedavisinde antibiyotiklerle beraber magnezyum oksit ve sodyum bikarbonat gibi tamponların kullanılmasının yararlı olacağını bildirmişlerdir.

Non-spesifik uterus enfeksiyonları ve kronik oviduct yangılarında bir foley kateteri yardımıyla uterus yıkanarak fiziksel olarak mikroorganizmalar uzaklaştırılır. Bu amaçla her iki cornu uteriye toplam üç litre serum fizyolojik aseptik şartlarda verilip yine foley kateteri aracılığıyla geri alınır. Non-spesifik enfeksiyonlardan şüphe edildiğinde aşım ya da tohumlamadan 10-15 dakika sonra uterus içerisine antibiyotik verilebilir. Tohumlama esnasında, vaginal florada bulunması muhtemel bakterilerin uterusu taşınmasından korunmak için sun'i tohumlama kateteri uygulanırken üzerine steril plastik ya da naylon kılıf geçirilir (Dinç 1990b).

Barbacini ve ark (1987), 28 repeat breeder ineğe fizyolojik tuzlu su kullanarak uyguladıkları flushing tedavisi sonrası 22 inekte (%78.5) gebelik elde etmişlerdir. Bir

başka çalışmada da (Coe 1984), repeat breeder ineklere epidural anestezi altında uterusu steril fizyolojik tuzlu su verilerek terapötik yıkama uygulanmış ve beraberinde PGF₂ α uygulanmıştır. Sonuçta % 65 gebelik elde edilmiştir.

Rajan ve ark (1991), 7 adet repeat breeder ve 12 adet anöstrüsteki ineği bir ay süreyle günlük 5 gr dozda iodize edilmiş tuzla tedavi ettiklerini, tedavi edilen hayvanların tamamının östrüs gösterdikleri, repeat breeder hayvanların % 50 ve anöstrüsteki hayvanların % 40'nın birinci tohumlamalarda gebe kaldıklarını bildirmişlerdir.

Oboshi (1989) de oviduct hastalıklarına bağlı infertilitenin tedavisinde tubal insufflation yöntemini kullanmış ve repeat breeder ineklerde % 63.9 oranında gebelik elde etmiştir.



3. MATERYAL ve METOT

3.1. Materyal

Araştırma materyalini Konya yöresinde (Alibeyhüyüğü ve Ladik kasabaları) halk elinde bulunan Holstein ve Montafon ırkı, 3-9 yaş arasında, en az 3 kez tohumlandığı halde gebe kalmayan ve düzenli östrüs siklusu gösteren, anamnezinde herhangi bir postpartum sorun olmayan 36 baş inek oluşturmuştur. Repeat breeder olarak belirlenen materyalin % 44.4'ünün en az üç kez, % 13.89'unun dört kez, % 27.78'inin beş kez, % 8.33'ünün altı kez, %5.56'sının ise yedi kez tohumlandıktan sonra gebe kalmayan hayvanlardan oluştuğu tespit edildi. Araştırma materyalini oluşturan hayvanların ırk ve yaş gruplarına göre dağılımı tablo 3.1.de verilmiştir.

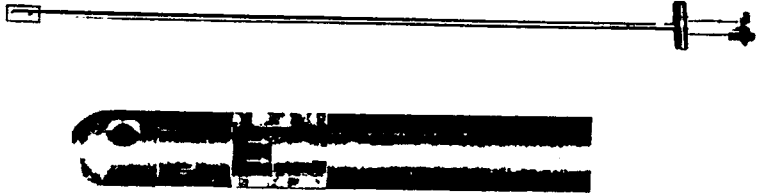
Tablo 3. 1. Materyallerin ırk ve yaş gruplarına göre dağılımı

Yas Grupları	Holstein	Montafon	Tonlam
3	4	0	4
4	9	0	9
5	14	0	14
6	5	1	6
7	1	1	2
8	0	0	0
9	0	1	1
Tonlam	33	3	36

3. 2. Metot

Anamnez ve rektal muayene yöntemi ile genital organlarında herhangi bir anormalite tespit edilemeyen, düzenli östrüs siklusu gösterdiği ve en az 3 kez tohumlandığı halde gebe kalmadığı belirlenen hayvanların endometriumlarından swab ve biyopsi örneklerinin alınması için önce sağ el ile rektuma girilerek gaita boşaltıldı. Bir yardımcı tarafından perineal bölgenin temizliği yapıldıktan sonra steril biyopsi kateteri (Şekil 3.1) vaginaya yerleştirildi. Rektumdaki el yardımıyla cervix geçilip biyopsi kateterinin uç kısmı corpus uteri bölgesine getirildi. Uterusun, kateterin kesici ucuyla temas ettiği dorsal bölge, yine rektumdaki el yardımıyla bastırılıp, yardımcı tarafından kateterin dışarıdaki ucu çekilerek

işlem tamamlandı. Kateterin uterusu giren uç kısmındaki özel bölmeden mikrobiyolojik muayene için uterus sıvısı steril bir swaba temas ettirilerek, uterus dokusu ise histopatolojik muayene için tamponlu %10'luk formalin solüsyonunda tespit edilerek patoloji laboratuvarına gönderildi.



Şekil 3. 1. Uterustan biyopsi almak için kullanılan kateter

Alınan swapların mikrobiyolojik muayeneleri Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Bakteriyoloji Bilim Dalında aerob ve anaerob ortamlarda ekimleri yapılarak gerçekleştirildi. Aerob ve anaerob ortamlarda yapılan ekimlerde gram boyama, katalaz, koagülaz, hemoliz ve pigmentasyon testleri ile identifikasyonu yapılan mikroorganizmaların duyarlılık testleri ise *Rifaximina*, *Neomisin*, *Enrofloxacin*, *Kanamisin*, *Gentamisin*, *Oksitetrasiklin*, *Amoksisilin* ve *Eritromisin* antibiyotik gruplarına karşı yapıldı

Biyopsi örnekleri ise Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda incelendi. Tamponlu % 10'luk formalin solüsyonunda tespit işlemi tamamlandıktan sonra bu doku örneklerinden parafin blokları hazırlanarak mikrotomla 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitlerin tamamı Hematoksilen Eosin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Endometriumda, hafif mononükleer hücre infiltrasyonu ve interstisyumda hafif ödem görülenler I. derece; endometriumda hiperemi, interstisyumda ödem, uterus bezlerinde artış, mononükleer hücre infiltrasyonu, periglandüler hafif kanama görülenler II. derece; endometriumda şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonu, periglandüler ve interstitiel bağ doku artışı, hiperemi, ödem, periglandüler fibrozis, bez epitellerinde desquamasyon, arter duvarlarında hyalinizasyon görülenler III. derece endometritis olarak değerlendirildi.

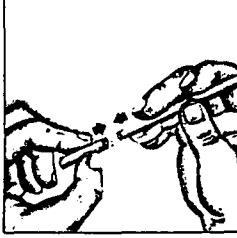
İnekler mikrobiyolojik muayene sonuçlarına göre 2 gruba ayrıldı. Mikrobiyolojik yönden bir etken izole edilemeyen 25 baş inek birinci grubu oluşturdu. Bu gruptaki hayvanlara bir PGF₂ α analogu olan dinoprost tromethamine (Dinolytic, Eczacıbaşı, İstanbul/Türkiye), 11

gün ara ile iki defa 25 mg im yoldan enjekte edildikten sonra, ikinci enjeksiyonu takip eden 72-96. saatlerde 2 kez tabii aşım ya da sun'i tohumlama uygulandı.

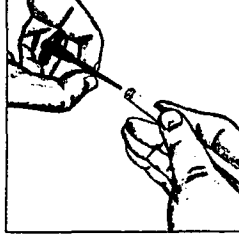
İkinci grubu ise mikrobiyolojik yönden bir etken izole edilen 11 hayvan oluşturdu. Bu grubu oluşturan hayvanlara ise luteal dönem içerisinde bir kez prostaglandin F₂ α enjeksiyonu uygulandıktan sonra takip eden 7. günde 100 mg rifaximina (Fatroximina intrauterin foam, Fatro, İtalya) ihtiva eden 13.4 g sprey, intrauterin yolla verildi.

İntrauterin uygulama için bir sun'i tohumlama kateteri kullanıldı. Rektal muayene eldiveni giyilmiş el ile rektuma girilip iyice boşaltıldıktan sonra hayvanın perineal bölgesi temizlenip dezenfekte edildi. Rektumdaki el ile cervix yakalanıp kaudale doğru çekildikten sonra vulva dudakları arasından kateter sokularak cervix geçilip, kateter corpus uteriye yerleştirildi. Kateterin dışarıdaki ucuna rekor takıldı. İyice çalkalanan sprey rekor ile birleştirilip kateter ile dik açı yapacak şekilde düşey duruma getirildi (Şekil 3. 2). Daha sonra kateterin ucu her bir kornu uteriye ayrı ayrı yönlendirilip eşit miktarda sprey cornulara püskürtüldü. Hayvanlar intrauterin tedaviyi takiben oluşan ilk östrus döneminde tohumlandılar.

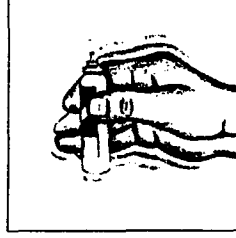
Her iki grupta da tohumlamadan 18-24 gün sonra östrüs gösteren hayvanlara ikinci kez tohumlama uyguladı. Bütün hayvanların gebelik muayeneleri tohumlama sonrası 45-60. günlerde rektal muayene ile yapıldı.



Kateterin ucu ürünle verilen bağlantı kateterine eklenir.



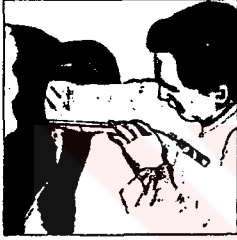
Sarı renkli dağıtıcının uç kısmı katetere geçirilir.



Kuvvetlice çalkalanır.



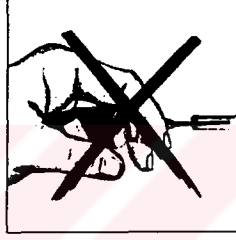
Katetere eklenmiş sarı renkli dağıtıcı kutuya monte edilir.



Kateter serviks yolu ile uterusu yerleştirilir.



Kutu dik olarak tutulur.



Uygulama sırasında kutu

Şekil 3. 2. İntrauterin rifaximina uygulamasının aşamaları.

4. BULGULAR

Araştırmada repeat breeder olduğu belirlenen hayvanların mikrobiyolojik muayene sonucu 36 baş inekten 11'inde (%30.6) üreme tespit edildi. Tablo 4.1'de mikrobiyolojik olarak üreme tespit edilen ve edilemeyen hayvanların oranları verilmiştir.

Tablo 4. 1. Endometrial örneklerde mikrobiyolojik üreme tespit edilen ve edilemeyen hayvanlar

	n	%
Üreme olan inek sayısı	11	30.6
Üreme olmayan inek sayısı	25	69.4

Endometriumdan alınan swap örneklerinden hiçbirinde obligate anaerobik bakteri izole edilemedi. Yapılan izolasyon çalışmaları sonucunda 5 örnekle en fazla rastlanan mikroorganizmanın *β-haemolytic streptococcus* olduğu, ayrıca 4 örnekten *Staphylococcus ssp* ve 3 örnekten de *Corynebacterium ssp* izole edildi. Tablo 4.2'de, izole edilen mikroorganizma türleri ve rastlantı oranları verilmiştir. Enfeksiyöz gurubu oluşturan 11 hayvanın 10'unda sadece tek tür mikroorganizma ürerken, bir hayvanda hem *Staphylococcus ssp* hem de *Corynebacterium ssp* üretilbildi.

Tablo 4. 2. Mikrobiyolojik örneklerden elde edilen mikroorganizma türleri ve oranları

İzole edilen mikroorganizma	n (%)
<i>β-haemolytic streptococcus</i>	5 (41.7)
<i>Staphylococcus ssp</i>	4 (33.3)
<i>Corynebacterium ssp</i>	3 (25.0)

Çalışmada uterus örneklerinden elde edilen üremelerden 11 adedinin rifaximina'ya duyarlı, birinin de az duyarlı olduğu belirlendi. Bu rakamlar Enrofloxacin için 8'inde duyarlı, 3'ünde az duyarlı ve 1'inde dirençli; Gentamisin için 7'sinde duyarlı, 2'sinde az duyarlı ve 3'ünde dirençli; Amoxicillin

için de 10'unda duyarlı, 1'inde az duyarlı ve 1'inde dirençli olarak tespit edildi. Bu üremelerin Neomisin'e 5'nin duyarlı, 2'sinin az duyarlı ve 5'nin dirençli; Kanamisin'e 4'nün duyarlı, 3'nün az duyarlı ve 5'nin dirençli; Oksitetrasiklin'e 3'nün duyarlı, 2'sinin az duyarlı ve 7'sinin dirençli; Eritromisin'e ise 6'sının duyarlı, 2'sinin az duyarlı ve 4'ünün de dirençli olduğu belirlendi (tablo 4. 3).

Tablo 4. 3. Mikrobiyolojik üreme belirlenen örneklerden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları

Hayvan No	Bakteri	R	EN	GN	A	N	K	OT	E
3	<i>β-haemolytic strept.</i>	≥++	≥++	≥++	≥++	-	-	-	-
4	<i>β-haemolytic strept.</i>	≥++	≥++	≥++	≥++	+	+	≥++	≥++
7	<i>Staphylococcus ssp.</i>	≥++	≥++	≥++	≥++	≥++	≥++	≥++	≥++
11	<i>Staphylococcus ssp.</i>	≥++	≥++	≥++	+	≥++	≥++	-	-
16	<i>Staphylococcus ssp.</i>	≥++	≥++	≥++	≥++	+	+	-	-
17	<i>Corynebacterium ssp.</i>	≥++	≥++	+	≥++	-	-	-	-
21	<i>β-haemolytic strept.</i>	+	-	-	≥++	-	-	+	+
24	<i>Corynebacterium ssp.</i>	≥++	+	≥++	≥++	≥++	≥++	≥++	≥++
25	<i>Staphylococcus ssp.</i>	≥++	≥++	≥++	≥++	≥++	≥++	-	≥++
25	<i>Corynebacterium ssp.</i>	≥++	+	-	≥++	-	-	+	≥++
26	<i>β-haemolytic strept.</i>	≥++	≥++	+	≥++	≥++	+	-	≥++
27	<i>β-haemolytic strept.</i>	≥++	+	-	-	-	-	-	+

R: Rifaksimin, EN: Enrofloxacin, GN: Gentamisin, A: Amoxacillin, N: Neomisin, K: Kanamisin, OT: Oksitetrasiklin, E: Eritromisin

≥++: Duyarlı, +: Orta duyarlı, -: Dirençli

İzole edilen 5 *β-haemolytic streptococcus* için en iyi antibiyogram sonuçları 4 duyarlı ve 1 orta duyarlı ile Rifaximina, 4 duyarlı ile Amoxacillin ve de 3 duyarlı ve 1 orta duyarlı ile Enrofloxacin'den elde edildi. 4 örnekten elde edilen *Staphylacoccus ssp*'nin ise tamamının Rifaximina, Enrofloxacin ve Gentamisin'e duyarlı olduğu; Amoxacillin, Neomisin ve Kanamisin'e ise 3'er tanesinin duyarlı ve birer tanesinin de orta duyarlı olduğu bulundu. Rifaximina ve Amoxacillin çalışmayı oluşturan enfeksiyöz gruptan elde edilen 3 *Corynebacterium ssp*'nin hepsinin duyarlı olduğu antibiyotikler olarak belirlendi (tablo 4.3). Tablo 4.4'te izole edilen mikroorganizma türlerinin tümünün antibiyotiklerin duyarlılık oranları verilmiştir.

Tablo 4. 4. Antibiyotik gruplarının duyarlılık oranları

	Duarlı		Orta Duvarlı		Direnci	
	n	%	n	%	n	%
Rifaximina	11	91.67	1	8.3	0	-
Enrofloxacin	8	66.7	3	25.0	1	8.3
Gentamisin	7	58.3	2	16.7	3	25.0
Amoxacillin	10	83.3	1	8.3	1	8.3
Neomisin	5	41.7	2	16.7	5	41.7
Kanamisin	4	33.3	3	25.0	5	41.7
Oksitetrasiklin	3	25.0	2	16.7	7	58.3
Eritromisin	6	50.0	2	16.7	4	33.3

Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz gruplara bakıldığında, sadece nonenfeksiyöz grupta en az 3 defa ve en az 5 defa tohumlanan hayvan sayılarının diğerlerinden yüksek oranda olduğu görüldü (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tedaviden önceki tohumlama sayıları

	Enfeksiyöz		Nonenfeksiyöz		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Tohumlama sayısı						
3	3	8.3	13	36.0	16	44.4
4	3	8.3	2	5.6	5	13.9
5	2	5.6	8	22.2	10	27.8
6	2	5.6	1	2.8	3	8.3
7	1	2.8	1	2.8	2	5.6
Toplam	11	30.6	25	69.4	36	100.00

Biyopsi örneklerinden yapılan histopatolojik muayenede, yangıyla ilgili olan mononükleer hücre infiltrasyonları belirlendi. Ayrıca kronik endometritise bağlı olan bağ doku artışlarına da rastlanıldı. Bir çok örnekte ödem ve hiperemi, bazı olgularda da kanamalar görüldü. Yaygın olarak tespit edilen diğer histopatolojik bulgular ise uterus bezlerinin sayısında artış ve bez epitellerinde hiperplazi olarak belirlendi. Endometriumdan alınan

biyopsi örneklerinde yapılan histopatolojik muayene sonuçları vakalara göre tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6. İncelenen biyopsi materyallerinde görülen endometritislerin histopatolojik sınıflandırılması ve görülen mikroskopik bulgular.

Endometritisin Tipi ve Mikroskopik Bulgular			
Vaka No	I. Derecede	II. Derece	III. Derece
1	Endometriumda hafif mononükleer hücre infiltrasyonu		
3		Hiperemi, interitiumda ödem ve bezlerde yer yer artış	
4			Şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonu ve periglandüler ve insterstitiyel bağ doku artışı
5		Ödem, hiperemi ve hafif mononükleer hücre infiltrasyonu	
7		Ödem, hiperemi ve hafif mononükleer hücre infiltrasyonu	
9		Ödem, hiperemi ve hafif mononükleer hücre infiltrasyonu	
10			Ödem, hiperemi ve şiddetli mononükleer hücre inf. bez epitellerinde hiperplazi görüldü. Periglandülerfibrozis
11	Endometriumda hafif mononükleer hücre infiltrasyonu		
13	Endometriumda hafif mononükleer hücre infiltrasyonu		
18		Ödem, hiperemi ve hafif mononükleer hücre infiltrasyonu	
22		Ödem, hiperemi ve hafif mononükleer hücre infiltrasyonu	
23		Ödem, hiperemi ve hafif mononükleer hücre infiltrasyonu	
24			Şiddetli polimorf nükleer leukosit infiltrasyonları, yer yer bez epitelinde desquamasyon. İnterstitiel bağ dokuda artış.
25			Şiddetli polimorf nükleer leukosit infiltrasyonları ve interstitiel bağ dokuda artış.
28		Ödem, hiperemi ve hafif mononükleer hücre infiltrasyonu	
31			Ödem, hiperemi ve şiddetli mononükleer hücre inf. bez epitellerinde hiperplazi görüldü. Periglandüler fibrozis
34			Arter duvarlarında şiddetli hyalinizasyon ve interstitiel dokuda bağ doku artışı
35		Hiperemi, ödem ve periglandüler hafif kanama	
36	Endometriumda hafif mononükleer hücre infiltrasyonu. İnterstitiumda hafif ödem.		

Biyopsi örneği alınan 36 inekten 19'unda değişik derecelerde histopatolojik lezyon görüldü. Toplam 19 adet biyopsi materyalinin 4 tanesi I. derecede endometritis (%21.0), 9 tanesi II. derecede endometritis (% 47.4) ve 6 tanesi de III. derecede endometritis (% 31.6) olarak değerlendirilmiştir.

Repeat breeder olarak belirlenen hayvanların iki farklı tedavi grubundan elde edilen gebelik oranları sonuçları tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4. 7. Tedavi gruplarında elde edilen gebelik oranları

Tedavi Grupları	Gebe	%	Gebe olmayanlar	%
PGE_{2α} (n=25)	11	44.0	14	56.0
PGE_{2α} + Rifaximina (n=11)	7	63.6	4	36.4
Genel Toplam	18	50.0	18	50.0

Tablodan da izlendiği gibi iki farklı tedavi grubunda elde edilen gebelik oranları arasında farklılık gözlenmektedir. PGE_{2α} grubundaki 25 inekten 11'i, Rifaximina grubunda bulunan 11 inekten de 7'si gebe kalmış ve gebelik oranları sırasıyla % 44.00 ve % 63.64 olarak gerçekleşmiştir. Her iki grup birleştirilerek sonuçlar değerlendirildiğinde, 36 baş repeat breeder ineğe uygulanan iki farklı tedavi yöntemi sonrasında hayvanların % 50'sinin gebe kalabildiği gözlenmiştir.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Hayvansal üretimde ciddi kayıplara yol açan repeat breeder olgusu veteriner hekimlik açısından üzerinde durulması gereken önemli bir problemdir. Bu problem birçok araştırmacının dikkatini çekmiş, etiyojosi, teşhisi ve tedavisi üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Ancak, etiyojok faktörler ölkelere ve hatta bölgelere göre farklılık gösterdiğinden, Türkiye'nin önemli hayvancılık merkezlerinden birisi olan Konya yöresinde de bu konunun yeterince araştırılmadığı kanısına varıldığından; ayrıca yeni tedavi seçeneklerinin etkinliğinin de denenebilmesi amacıyla bu araştırma planlanmıştır.

Subklinik endometritislerin neden olduğu repeat breeder ineklerde, sebepleri klinik muayene ile tespit etmek mümkün olmadığından, laboratuvar muayeneleri ile teşhise gidilebilmektedir. Apaydın (1987), Rahman ve ark (1984) repeat breeder ineklerin teşhisinde endometrial biyopsi metodunu kullandıklarını, Ramaswamy ve ark (1991), Namboothiripad ve Raja (1976), Singh ve ark. (1993) ise bakteriyolojik muayene için intrauterin ve cervical mukustan aldıkları swabla teşhis ettiklerini bildirmektedir. Sunulan çalışmada da teşhis anamnez bilgilerine ilave olarak endometriumdan biyopsi ve swab alınarak yapıldı. Yapılan bu muayeneler sonucunda teşhiste sadece anamnez ve rektal palpasyon bilgilerinin yeterli olmadığı, laboratuvar teşhis yöntemlerinin zorunlu olduğu belirlendi.

Repeat breederin tedavisinde değişik metotlar kullanılmaktadır. Bunlar başlıca, hormon uygulamaları ve intrauterin antibiyotik uygulamalarıdır. Phatak ve ark (1986), Stevenson ve ark (1988) ve Rao (1991), Repeat breeder hayvanlara GnRH uygulamalarının gebe kalma oranını artırdığını bildirmektedirler.

Dinç (1990b), Olson (1996), Humblot ve Thibier (1981) ise PGF₂α uygulamalarının hem endometritislerin tedavisi amacıyla hem de senkronizasyon amacıyla kullanılabileceğini belirtmektedirler.

Moeller (1987), 76 repeat breeder ineğe yaptığı cloprostenol enjeksiyonu sonucunda yapılan tohumlamalarda % 60; Fukui ve ark (1985), 40 repeat breeder ineğe PGF₂ α uygulamasıyla % 33 gebelik elde etmişlerdir. Humblot ve Thibier (1981) ise, 113 repeat breeder ineğe cloprostenol ile yapılan senkronizasyonla % 42 gebelik elde etmişlerdir. Sunulan çalışmada da, materyalin % 69.44'ü PGF₂ α ile tedavi edildi. Bu hayvanların %

44'ü gebe kaldı. Bu değer Moeller (1987)'nin değerinden düşük olmakla beraber Fukui ve ark (1985)'nin değerinden yüksek, Humblot ve Thibier (1981)'nin değerine benzerlik göstermektedir. Çalışmada elde edilen % 44'lük değer Moeller (1987)'in değerinden düşük çıkmasının sebebi olarak PGF₂ α uygulamalarından sonra yapılan tohumlamaların değişik kişilerce yapılması, ineklerin farklı bakım ve besleme şartlarında bulunması gibi faktörler gösterilebilir.

Repeat breederin etiolojisinde tespit edilen endometritislerin tedavisinde intrauterin antibiyotik uygulamaları da yapılmaktadır. (Rahman ve ark 1984, Awasthi ve Kharche 1987, Truszkowska ve ark 1990, Singla ve ark 1993, Thurmond ve ark 1993, Çolak 1997).

Truszkowska ve ark (1990), rifaximina köpük formülasyonunun intrauterin olarak uygulamasını takiben, köpük tarafından uterusun mekanik olarak genişlediği ve endometriyumdaki mikroorganizmalara karşı inhibe edici konsantrasyonunun ve uterus lümenindeki üniform dağılımının 48 saat boyunca devam ettiğini bildirmektedirler. Çolak (1997), kronik endometritise bağlı repeat breeder ineklerin tedavisi amacıyla intrauterin tek doz rifaximina uygulaması ve iki kez PGF₂ α enjeksiyonunu takiben yaptığı tohumlamalarda % 75 gebelik oranı elde ettiğini bildirmektedir.

Parmigiani ve Truszkowska (1988) ise akut endometritisli 50 ineğe uyguladığı rifaximina tedavisiyle % 80 gebelik elde ederken aynı sayıda kronik endometritisli ineğe uygulanan tedavi sonucunda ise % 68 gebelik oranı elde ettiklerini bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada endometritis belirlenen 11 ineğe rifaximina intrauterin tek doz halinde uygulandı ve % 63.64 oranında gebelik elde edildi. Bu değer Çolak (1997) ve Parmigiani ve Truszkowska (1988)'nin akut vakaların tedavisi sonucu elde ettiği değerlerden düşük bulundu. Belirtilen araştırmacılar daha düşük, gebelik oranı elde edilmesinin, materyal sayısının az olması, intrauterin ilaç uygulamasının tek doz yapılması ve tohumlama sayısının 2 ile sınırlandırılmasından ileri geldiği kanısına varılmıştır. Hazırlanan çalışmada elde edilen gebelik oranı Parmigiani ve Truszkowska (1988)'nin kronik vakalarda elde ettikleri sonuca yakın bulunmuştur.

Repeat breeder hayvanların endometrial örneklerinde yapılan mikrobiyolojik araştırmalarda en yaygın patojenler olarak Rahman ve ark. (1984) *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium pyogenes*, *Streptococcus ssp*, *E. coli* ve *Klebsiella aeroginosa*; Hartigan

ve ark. (1972)'da *Staphylococcus aureus*, Gram (+) basiller, *Streptococlar*'ı belirlemişlerdir. Konu üzerinde yapılan diğer birçok çalışmada farklı patojenler belirlenmiştir (Gunther 1981, Ramaswamy ve ark 1991, Singh ve ark 1993). Subklinik endometritisli hayvanlardan izole edilen bakteriler arasında en çok rastlanılanın 5 hayvandan izole edilen *β -haemolitic streptecoc* olduğu, ayrıca 4 hayvanda *Staphylococcus ssp* ve 3 hayvanda *Corynebacterium ssp* enfeksiyonu belirlendi. Bir hayvanda *Staphylococcus ssp* ve *Corynebacterium ssp*'nin ortak enfeksiyonu tespit edildi.

Singla ve ark (1993) repeat breeder ineklerden izole edilen bakterilerin % 79'unun gentamisine duyarlı olduğunu belirtmiş, Ramaswamy ve ark (1991) da yine en duyarlı antibiyotiğin gentamisin olduğunu belirlemişlerdir. Awasthi ve Kharche (1987) ise mikrobiyolojik muayene yapmaksızın uyguladıkları gentamisin ile % 50 başarı elde etmişlerdir. Bu araştırmada ise gentamisine tam duyarlılık oranı % 58.33 ve orta derecede duyarlılık ise % 16.67 olarak belirlenirken, rifaximina'ya duyarlılık oranı ise % 91.67 olarak bulunmuştur.

Krishnan ve ark (1994), 44 adet repeat breeder ve 84 adet sağlıklı ineğin cervical mukusundan aldıkları kültürden 50'sinde etken izole ettiklerini, en çok karşılaşılan etkenlerin ise *Staphylococcus aureus*, *Bacillus*, *Streptococcus*, *E. Coli*, *Proteus vulgaris* ve *Actinomyces pyogenes* olduğunu, izole edilen bu etkenlerin %92'sinin gentamisin, % 84'ünün cloramfenikol, % 72'sinin furozalidon, % 62'sinin fitrofurantion, % 52'sinin klortetrasikline, % 48'inin ampisiline ve % 44'ünün de penisiline duyarlı olduklarını, izole edilen bazı etkenlerin ise çoğul dirençler gösterdiklerini ifade etmektedirler. Sunulan bu çalışmada da 36 repeat breeder ineğin 11 adedinde (%30.56) üreme tespit edilmiş olup, en çok karşılaşılan etkenler sırasıyla *β -hemolitik streptococcus*, *Staphylacoccus ssp*, *Corynebacterium ssp* olarak bulunmuştur. Bu etkenlerin % 91.67'si rifaximina, % 66.67'si enrofloxacin, % 58.33'ü gentamisin, % 83.33'ü amoxacillin, % 41.67'si neomisin, %33.33'ü kanamisin, % 25'i oksitetrasiklin ve % 50'sinin de eritromisin'e duyarlı oldukları belirlenmiştir.

Ramaswamy ve ark (1991), 92 adet repeat breeder ineğin cervical mukusundan aldıkları örneklerden en fazla karşılaştıkları bakteri türlerinin *Bacillus ssp*, *E. Coli*, *Pseudomanas ssp*, *Streptococcus ssp*, *Staphylacoccus ssp* olduğunu, izole edilen bakterilerin penisilin, streptomisin, polimiksin-B'ye dirençli olduklarını, en fazla duyarlılığı gentamisin,

kanamisin ve amikasin'e gösterdiklerini ifade etmektedirler. Araştırmacılar bazı üremelerin ise çoğul dirençler gösterdiğini vurgulamaktadırlar. Sunulan araştırmada da izole edilen etkenlerin rifaximina, amoxicilin, enrofloxacin, gentamisin'e karşı tam duyarlı oldukları, neomisin, kanamisin, oksitetrasiklin ve eritromisin'e karşı direnç gösterdikleri tespit edilmiştir.

Mani (1992) ise, repeat breeder ineklerin cervix kültürlerinden elde edilen etkenlerin gösterdikleri duyarlılık oranlarını sırasıyla septran % 72, gentamisin % 68, kloramfenikol % 64 olduğunu, en az duyarlılığın streptomisin'e (%10) olduğunu ifade etmektedir. Sunulan araştırmada da izole edilen etkenlerin %58'inin gentamisin'e duyarlı olduğu, oksitetrasiklin'e (% 25) karşı ise büyük oranda dirençliliğin şekillendiği tespit edilmiştir. Tetrasiklinlerin uzun yıllardan beri aynı amaçlı kullanımı dirençliliğin oluşumunda önemli bir faktör olarak düşünülebilir.

Rakesh-Sharda ve ark (1991), 50 adet repeat breeder inek ve mandanın 38'inden izole ettikleri mikro organizmaların in vitro antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda en etkili ilacın gentamisin olduğunu, bunu sırasıyla penisilin, kloramfenikol, oksitetrasiklin, triple sülf, streptomisin ve nitrofurantion'un izlediğini, en etkisiz ilacın ise ampisilin olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca araştırmacılar izole edilen etkenlerin % 40'nın 4 veya daha fazla antibiyotiğe karşı direnç gösterdiklerini bildirmektedirler. Sunulan çalışmada ise tedavide en etkili ilacın rifaximina olduğu belirlenmiş olup, bunu sırasıyla amoksasilin, enrofloxacin, gentamisin, eritromisin ve neomisin izlemiştir. Ayrıca izole edilen etkenlerin 4 adet antibiyotiğe (eritromisin, kanamisin, neomisin, oksitetrasiklin) karşı % 30 ve daha fazla oranlarda dirençli oldukları tespit edilmiştir.

Malik ve ark (1987), yaptıkları bir araştırmada 3760 adet üremeden 226 adedinin tek bakteriyel enfeksiyon gösterdiği 144 adedinin ise miks enfeksiyon gösterdiğini, bu üremelerdeki *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium pyogenes*, *Bacillus subtilis* ve *E. coli* oranlarını sırasıyla % 23.0, % 31.1, % 3.2, % 1.4 ve % 2.4 olarak tespit ettiklerini, antibiyotiklere duyarlılığın ise % 93.7'lik oranla gentamisin ve sırasıyla streptomisin % 90.0, kanamisin % 88.7, kloramfenikol % 87.3 karşı şekillendiğini gözlemişlerdir. Sunulan bu çalışmada da 36 baş repeat breeder ineğin 11 adedinde (%30.6) üreme tespit edilmiş olup, en çok karşılaşılan etkenler sırasıyla β -hemolitik streptococcus, *Staphylococcus ssp*, *Corynebacterium ssp* olarak bulunmuştur. Bu

etkenlerin % 91.7'si rifaximina, % 83.3'ü amoxacillin, % 66.7'si enrofloxacin, % 58.3'ü gentamisin, % 50'sinin eritromisin, % 41.7'si neomisin, % 33.3'ü kanamisin ve % 25'inin de oksitetrasiklin'e duyarlı oldukları belirlenmiştir.

Sunulan çalışmada seçilecek antibiyotiği belirlemek amacıyla yapılan antibiyogram sonuçlarına göre izole edilen 12 bakterinin 11 tanesinin rifaximinaya tam duyarlı, bir tanesinin de orta dereceli duyarlı olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla rifaximina'nın, bu araştırmadaki endometritis olgularından elde edilen mikroorganizmaların tedavisinde olumlu sonuç verdiği kanısına varıldı. Bakterilerin rifaximina'nın yanı sıra amoxacilline % 83.3, enrofloxacin'e % 66.7, ve gentamisin'e de % 58.3 gibi yüksek oranlarda duyarlı oldukları, neomisin, kanamisin, oksitetrasiklin ve eritromisine ise daha az duyarlı oldukları görüldü. Etkenlerin rifaximinaya bu kadar yüksek derecede duyarlı olmasında, bu antibiyotik formülasyonunun Türkiye'de henüz yaygın olarak kullanılmamasının birincil faktör olarak düşünülmesinin yanısıra, antibiyotiğin geniş spektrumlu olması da önemli bir faktör olarak görülmektedir.

Parmigiani (1989) ve Stracciari (1989) rifaximina'nın veteriner pratikte en sık rastlanılan mikroorganizmalara karşı etkili olabildiğini, ineklerde akut ve kronik endometritislerin tedavisinde başarıyla kullanılabileceğini, cornu uterileri genişleterek uterus mukozasına muntazam dağılabilmesinin yanısıra uterus duvarına sıkıca yapışan antibiyotik tabakası oluşturup uzun süreli tedavi edici aktiviteye sahip olduğunu ve yan etkisinin olmadığı bildirmektedirler.

Repeat breeder teşhisi konulan ineklerde görülen endometritisler klinik muayene ve histopatolojik bulgulara göre, hafif, orta ve şiddetli veya birinci, ikinci, üçüncü derecede endometritisler olarak sınıflandırılabilir. Birinci derecede endometritislerin ineklerde döl tutmamanın en önemli nedenleri arasında olduğu ileri sürülmektedir (Apaydın 1987). Bu tür endometritislerin klinik muayenesinde belirgin bir klinik bulgunun elde edilemediği, teşhisi için histopatolojik muayenenin gerekli olduğu ve histopatolojik bulgu olarak, submukozada değişik yoğunlukta lenfosit ve mononükleer hücre infiltrasyonu, perivasküler yerleşimli lenfoid hücreler ve hiperemi görüldüğü ve mukoza epitellerinde desquamasyonlar bulunabildiği bildirilmektedir. Sunulan çalışmada da benzer bulgular 4 inekte görülmüştür.

İkinci derecede endometritislerin histopatolojik muayenesinde mononükleer hücre infiltrasyonlarının yanısıra endometriumdaki damarların etrafında eritrodiapedesis ve kanama alanlarının görüldüğü, yine endometriumda bulunan bezlerde sekresyon ve kanamaların görüldüğü Apaydın ve ark (1991) tarafından bildirilmektedir. Bunların yanısıra, şiddetli ödem ve mukoza epitelinde nekroza kadar giden dejenerasyonlar ve desquamasyonlar da görülebilmektedir (Messier ve ark 1984). Sunulan çalışmada da benzer bulgular 9 inekte görülmüştür.

Üçüncü derecede endometritislerin histopatolojik muayenesinde ise epitel yıkımının yaygınlaştığı ve polimorf nükleer hücre infiltrasyonlarının arttığı, hatta bu infiltrasyonların mikroapse görünümünü dahi aldığı görülmektedir. Endometrial bezlerin lumeninde epitel döküntülerine rastlanabilir. Bezler etrafında yaygın bağ doku artışı vardır. Hastalığın şiddetine bağlı olarak yer yer nekrozlar da görülebilir (Apaydın 1987, Apaydın ve ark 1991). Sunulan çalışmada birinci, ikinci ve üçüncü derecede endometritislerden elde edilen histopatolojik bulgular literatürlerde (Apaydın ve ark 1991) bildirilen bulgulara uygunluk göstermesine karşılık son iki tipte görüldüğü ifade edilen mukoza epitellerinde nekroza giden dejenerasyonlar sunulan çalışmada gözlenmemiştir.

Mikroorganizma izole edilen 11 baş ineğin histopatolojik muayenesi sonucu 1'inde birinci derecede, 2'sinde ikinci derecede ve 3'ünde üçüncü derecede endometritis teşhis edilmiştir. Onbir baş inekte mikrobiyolojik muayenede mikroorganizma tespit edilmesine rağmen bunların 5 adedinde histopatolojik olarak herhangi bir lezyona rastlanmamıştır. Bu durumda ilk akla gelen örnekleme hatasıdır. Ancak mikroorganizmaların endometriumda histopatolojik değişiklikler oluşturabilmesi için belirli bir süre gereklidir. Örnekleme ortamı ve çevresel faktörler göz önünde bulundurulduğunda bu durumun kötü hijyenik şartlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Histopatolojik olarak ise toplam 19 baş inekte farklı derecelerde (4'ünde birinci derecede, 9'unda ikinci derecede ve 6'sında da üçüncü derecede) endometritis teşhis edilmiştir. Histopatolojik muayene sonucuna göre ineklerin çoğunda (% 78.9) ikinci ve üçüncü derecede endometritis şekillendiği izlenirken, aynı tablo mikroorganizma izole edilenlerin % 83.3'ünde teşhis edilmiştir. Bu sonuçların ananez bulgularıyla da karşılaştırılması neticesinde, kronik subklinik endometritislerin hem mikrobiyolojik hem de histopatolojik bulgularla kolaylıkla doğrulanabildiği ileri sürülebilir.

Sonuç olarak, repeat breeder olgusunun teşhis ve tedavisinde klinik muayene metotları dışında histopatolojik ve mikrobiyolojik muayenelerin önemli olduğu ve rifaximina köpük formülasyonunun gerek endometriuma iyi yayılması ve gerekse rezistans olayının olmaması nedeniyle tedavide etkili olduğu belirlendi. Repeat breeder olgusunun komplike bir sorun olması nedeniyle problemin çözümünde ineklerin rutin muayenelerle takibinin yararlı olacağı kanısına varıldı.



6. ÖZET

Bu araştırmada ineklerde repeat breeder'e neden olan subklinik ve nonspesifik endometritisler klinik, mikrobiyolojik ve histopatolojik muayene yöntemleri ile belirlenmeye çalışılarak tedavilerinde PGF₂  ve intrauterin rifaximina uygulamalarının etkinliği araştırıldı.

Çalışma materyalini, 3-9 yaşlı, en az 3 kez tohumlandığı halde gebe kalmayan ve düzenli östrüs siklusu gösteren farklı ırktan 36 baş inek oluşturdu. Klinik muayeneler sonucu genital organlarında makroskopik bir bozukluk teşhis edilemeyen ve anemnezlerine de dayanılarak repeat breeder olarak nitelenen hayvanların endometriumundan bakteriyolojik muayene amacıyla swab, histopatolojik muayene amacıyla da biyopsi rneği alındı. Hayvanlar mikrobiyolojik muayene sonucuna göre iki gruba ayrıldı. Buna göre bakteriyolojik muayene sonucu üreme olmayan 25 baş inek birinci grubu, üreme tespit edilen 11 baş inek ise ikinci grubu oluşturdu.

Birinci grup hayvanlara 11 gün arayla kontrolsüz 2 kez 25 mg Dinoprost tromethamine (Dinolytic, Eczacıbaşı) im enjekte edildi. Son enjeksiyondan 72-96 saat sonra iki kez tohumlandı. İkinci gruptaki hayvanlara ise siklusun 10. gününde 25 mg Dinoprost tromethamine im verilerek, enjeksiyondan bir hafta sonra 100 mg rifaximina (Fatroximin Intrauterin Foam, Fatro) intrauterin verildi. Hayvanlar bu uygulamadan sonra oluşan ilk strslerinde tohumlandılar. strs geriye dönenler ise ikinci kez tohumlandı.

Mikrobiyolojik muayene sonucunda 36 baş inekten 11'inde (% 30.6) mikroorganizma izole edildi. Bu ineklerin 5'inde (% 41.7) *-haemolytic streptococcus*, 4'nde (% 33.3) *Staphylococcus ssp* ve 3'nde (% 25.0) *Corynebacterium ssp* tespit edildi. Histopatolojik muayene yapılan 36 baş ineğin biyopsi materyalinden 19'unda farklı derecelerde endometritis teşhis edilirken kalan 17 baş hayvanda herhangi bir patolojik lezyona rastlanmadı.

Repeat breeder ineklere uygulanan farklı iki tedavi yöntemi sonrasında PGF₂ grubunda % 44.0, rifaximina grubunda ise % 63.6 gebelik oranı elde edildi.

Repeat breeder hayvanların teşhis ve tedavisinde klinik muayene yöntemleri dışında mikrobiyolojik ve histopatolojik muayene yöntemlerinin de önemli olduğu ve rifaximina

köpük formülasyonun gerek endometriuma iyi yayılması ve gerekse resistans olayının olmaması nedeniyle tedavide PGF₂α 'dan daha etkili olduğu belirlendi.

Sonuç olarak, ineklerde subklinik ve nonspesifik endometritislere bağlı repeat breeder'in tedavisinde PGF₂α ve rifaximina uygulamalarının etkili olduğu, ancak kronik olgularda gerek hormon gerekse antibakteriyel ilaç uygulamalarının birden fazla uygulanması gerektiği kanısına varıldı.



7. SUMMARY

In this study the effect of intramuscular PGF_{2α} and intrauterine rifaximina was determined following the clinical, mikrobiological and histopathological diagnoses of subclinic and non specific endometritis resulting in repeat breeder.

Total of 36 cows, aging between 3-9 years having normal oestrous cycles with no pregnancy following at least 3 unsuccessful insemination, were used. Biopsy specimens for histopathological and swab for bacteriological cultures were obtained from endometrium of repeat breeders showing no macroscopic evidence of any defectiveness of genital organs and based on anamneses. The cows were divided in to two subgroups according to microbiological results. Based on that, 25 cows with negative bacteriological results were assigned group 1 and 11 cows with positive bacteriological results were assigned group 2.

The cows in group 1 received 25 mg Dinoprost tromethamine (Dinolytic, Eczacıbaşı) intramuscularly twice 11 days apart. These cows, 72-96 hours after the last injections, were inseminated twice. The cows in group 2 had 25 mg of Dinoprost tromethamine intramuscularly on the day 10 of oestrous cycle. One week after injection, 100 mg of intrauterine rifaximina (Fatroximin Intrauterine Foam, Fatro) was given. The cows were inseminated on the appearance of first oestrous. The cows with repeating oestrous cycles were reinseminated.

Eleven (30.6 %) out of 36 cows have positive bacteriological results. Five cows (41.7 %) had *β-haemolytic streptococcus*, 4 cows (33.3 %) had *Staphylococcus ssp*, 3 cows (25.0 %) had *Corynebacterium ssp*. While 19 cows have varying degrees of and endometritis, the other 17 cows did not have any pathologic lesions.

Forty-four and 63.64 % of pregnancy rates were obtained in group 1 and grouh 2 respectively through the PGF_{2α} + rifaximina on the treatment of repeat breeders.

Microbiological and histopathological examination, along with clinical examination are important on the diagnoses and treatment of repeat breeders, having no resistance with well

dissipation to endometrium rifaximina foam formulation was found to be more effective than $\text{PGF}_{2\alpha}$.

It was concluded that $\text{PGF}_{2\alpha}$ and rifaximina applications in the treatment of repeat breeder, resulting from subclinic and nonspecific endometritis were effective, but more than one application was suggested in chronic cases.



8. LİTERATÜR LİSTESİ

Aksoy M, Alan M, Tekeli T, Semacan A ve Çoyan K (1993) *İnek ve düvelerde östrüs belirleme hataları ve sun'i tohumlama uygulamasındaki rolü.* Hay. Araş Derg, 3 (1) 28-30

Alaçam E (1994) *Büyük Ruminantlarda İnfertilite In, "Evcil Hayvanlarda Reprodüksiyon, Suni Tohumlama, Doğum ve İnfertilite"* Ed. E. Alaçam. Ülku Matbaası, 265-279, Konya.

Alaçam E (1997) *İnekte İnfertilite Sorunu.* In "Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite", Ed. E. Alaçam, Medisan, Ankara.

Apaydın, AM (1987) *Elazığ yöresinde döl tutmayan (Repeat Breeder) ineklerde subklinik endometritisin teşhis ve tedavisi üzerinde çalışma.* Doktora tezi, FÜ Sağ Bil Enst, Elazığ.

Apaydın AM, Kalkan C, Öcal H, Deveci H ve Timurkan H (1991) *İneklerde endometritisin gentamisinle tedavisi üzerine çalışma.* YYÜ Vet Fak Derg, 2 (1-2)37-42

Archbald LF, Sumrall DP, Tran T, Klapstein E, Risco C and Chavette P (1993) *Comparison of pregnancy rates of repeat breeder dairy cows given gonadotropin releasing hormone at or prior to the time of insemination.* Theriogenology, 39,1081-1091.

Arif Ş (1984) *Düzenli siklus gösteren ineklerde infertilite (Repeat breeding).* Doktora semineri. AÜ Vet Fak, Ankara.

Awasthi MK and Kharche KG (1987) *Comparative efficacy of antibacterial and non-hormonal therapies in repeat breeder crossbred cows.* Indian Vet J, 64, 887-889.

Ayalon N (1984) *The repeat breeder problem.* Vlaams Diergeneeskunding Tijdschrift, 53, 230-239.

Ball P (1983) *Fertility problems in dairy herds. In Practice, 11, 189-191.*

Barbacini S, Pigato M and Scorzato I (1987) *Uterine flushing in treatment of subclinical endometritis in cattle.* Obiettive Documentive Veterinary, 8, 53-55.

Basu A, Bandopadhyay SK and Choudhury RR (1990) *Comparative efficacy of different serodiagnostic methods for detecting immunologic infertility in repeat breeding cows.* Indian J Anim Reprod, 11, 124-127.

Boitor I, Muntean M, Mates N, Moise D, Morar R and Boitor M (1980) *Laboratory and therapotic studies of puerperal endometritis and repeat breeding in the cows.* Bulletinul Institutului Agronomic Cluj Napoca Zootehniesi Medicina Veterinaira 34, 111-114.

Boyd H, Renton J, Murray C, Harvey M, Isbister J and Kelly E (1984) *Clinical studies of a series of long repeat breeder cows and heifers.* Vlaams Diergeneeskunding Tijdschrift, 53, 165-169.

Bruyas JF, Feni F and Tainturier D (1993) *The repeat breeding syndrome: a review. 2. Diagnosis and treatment.* Revue de Medecine Veterinaire, 144 (6) 503-513.

Bugalia NS, Sharma RD, Biswas RK and Chauhan FS (1988) *Biochemical constituents of endometrium in fertile and repeat breeder cows.* Archiv fur Experimentelle Veterinarmedizin, 42, 96-99.

Casagrande JF and Goes NF (1977) *Use of PGF₂ α for the treatment of Nellore repeat breeders.* Cientifica, 5, 344-347.

Chacrabarti A and Lodh C (1991) *Studies on the efficacy of Clomoxyl plus pessaries against endometritis in cows.* Indian Vet J, 68, 1175-1177.

Coe PH (1984) *Uterine flush as therapy to repeat breeder cows.* Agri Pract, 5, 29-32.

Çolak A (1997) *Repeat breeder ineklerde intrauterin rifaximinave lugol solusyonu uygulamasını takiben, östrüs sinkronizasyonu ve sun'î tohumlamanın gebelik oranı üzerine etkisi.* I. Ulusal Reprodüksiyon ve Sun'î Tohumlama Kongresi, İÜ Vet Fak, 18-19 Eylül 1997, Avcılar, İstanbul

Courot M and Colas G (1986) *The role of the male in mortality (cattle and sheep).* In "Embryonic Mortality in Farm Animals" Eds JM Sreenan and MG Diskin, 195-206, Martinus Nijhoff Publisher, The Netherlands.

Dholakia PM, Shah NM, Purohit JH and Kher HN (1987) *Bacteriological study on nonspecific genital infection and its antibiotic spectra in repeat breeders.* Indian Vet J, 64, 637-640.

Dinç DA ve Güler M (1987) *İneklerde infertilite nedeni olan genital organ bozuklukları üzerinde postmortem çalışma.* SÜ Vet Fak Derg, 3 (1) 109-119.

Dinç DA (1990a) *İneklerde infertilite nedeni olabilen oviduct lezyonları üzerinde postmortem ve klinik çalışmalar.* DOĞA Tr J Vet Anim Sci, 14 (1) 11-21.

Dinç DA (1990b) *Döl Tutmayan (Repeat Breeder) Hayvanlar.* E. Alaçam (ed), "Theriogenology, Evcil Hayvanlarda Reprodüksiyon, Suni Tohumlama, Obstetrik ve İnfertilite", Bölüm 28, Nurol Matbaası, Ankara.

Dutta JC, Baruah RN, Dutta L and Talukdar SC (1989) *Serum progesteron levels in repeat breeder Jersey cows.* Indian J Anim Reprod, 10, 9-11.

El-Azab MA, Labib FM, Sharawy SM and El-Azab EA (1987) *Injection of gonadotropin releasing hormone (GnRH) immediately following insemination to improve reproductive efficacy of repeat breeder cows.* J Egyptian Vet Med Assoc, 47, 291-297.

Fukui Y, Koboyashi M, Tsubahi M, Kikuchi N and Ono H (1985) *Regulating oestrus and therapy of repeat breeder and anoestrous Holstein heifers using progesterone releasing intravaginal devices (PRIDs).* Japanese J Vet Science 47, 943-950.

Gandotra VK, Chaudhary RK and Sharma RD (1993) *Serum biochemical constituents in normal and repeat breeding cows and buffaloes.* Indian Vet J, 70 (1) 84-85.

Gunther JD (1981) *Classification and clinical management of the repeat breeding cow.* Compend Cont Educ Prac Vet, 3, 154-159.

Hartigan PJ, Murphy JA, Nunn WR and Griffin JFT (1972) *An investigation in to the causes of reproductive failure in dairy cows.* Irish Vet J, 26, 245-247.

Humblot P and Thibier M (1981) *Effect of gonadotropin releasing hormone (GnRH) tretment during the midluteal phase in repeat breeder cows.* Theriogenology, 16, 375-378.

Kessy BM and Noakes DE (1979) *The use of the starch grain and phenolsulphonphthalein tests to investigate infertile cows* Vet Rec, 105, 489-491.

Khan JR and Iyer VJ (1993) *Comparative study of inorganic phosphorus and magnesium levels in the serum of regular and repeat breeding cows.* Indian Vet J, 70, 675-676.

Kimura M, Nakao T, Moriyoshi M and Kawata K (1987) *Luteal phase deficiency as a possible cause of repeat breeding in dairy cows.* Br vet J, 143, 560-566.

Krishnan R, Tanwani Sk and Moghe MN (1994) *Antibiotics sensitivity pattern of bacteria isolated from repeat breeding and normal cows.* Indian Vet. J., 71, 315-317.

Kumar S, Sharma MC and Dwivedi SK (1986) *Calcium, phosphorus and serum electrolyte changes in anoestrus and repeat breeder cows and heifers.* Cherion, 15, 133-136.

Lafi SQ and Kaneene JB (1988) *Risk factors and associated economic effect of the repeat breeder syndrome in dairy cattle.* Veterinary Bulletin, 58, 891-903.

Lloyd DE (1982) *Therapeutic use of prostaglandin $F_2\alpha$.* JAVMA 181 (9) 932-934.

Malik SZ, Chaudhry Ma, Ahmad N and Rehman N (1987) *Effect of different antibiotics in the treatment of uterine infection in repeat breeding cows in Faisalabad and Toba Tek Singh districts.* Pakistan Vet J, 7, 60-61.

Mani KBS (1992) *Culture and antibiotic sensitivity studies on organisms causing repeat breeding in dairy cattle.* Indian Vet J, 69, 1142-1143.

Messier S, Higgings R, Couture Y and Morin Y (1984) *Comparison of swabbing and biopsy for studying the flora of the bovine uterus.* Can Vet J, 25, 283-288.

Moeller O (1987) *Oestrus and pregnancy in repeat breeder cattle after treatment with prostaglandin and after enucleation of the corpus luteum* Norsk Veterinaertidsskrift, 89, 453-457.

Namboothiripad TRB and Raja CKSV (1976) *In vitro antibiotic susceptibility of isolates from the uterus and the efficacy of intrauterine treatment in repeat breeder cows.* Korea J Vet Sci, 7, 57-61.

Narayana K and Krishnamurthy BL (1987) *A clinical evaluation of bromocriptine in the repeat breeder cows.* Indian Vet J, 64, 338-339.

Oboshi K (1989) *Studies on diagnosis and treatment of oviductal diseases in dairy cows: application of a tubal insufflation apparatus and treatment with intrauterine infusion.* Japanese J Anim Reprod, 35, 14-19.

Olson JD (1996) *Metritis/Endometritis: Medically sound treatments.* Bovine Proceedings, 29, 8-14.

Parmigiani E and Truszkowska B (1988) *Theraphy of endometritis in the cow by means of intrauterine spray nebulisation(Fatroximin Schima).* 15th World Buiatrics Congress, 11-14 October 1988, Palma de Mallorca, Espana. pp 1299-1304.

Parmigiani E (1989) *Clinical report of Fatroximin foam, a pharmaceutical product for veterinary use.* Institute of Veterinary Clinical Obstetrics and Gynaecology, University of Parma, Italy

Phatak P, Whitmore HL and Brown MD (1986) *Effect of gonadotropin releasing hormone on conception rate in repeat breeder cows.* Theriogenology, 26, 605-609.

Rahman H, Dutta JC and Boro BR (1984) *Studies on the bacterial flora of repeat breeder cows in Assam.* Indian vet med J, 8, 183-184.

Rajan A, Sreekumaran T, Abraham MJ and Vijayakumar V (1991) *Efficacy of iodine supplementation in cows with anoestrus and repeat breeding.* J Vet Anim Sci, 22, 119-121.

Ramaswamy V, Andrew M, Roy P, Chandramohan CP and Venigopalan AT (1991) *Aerobic microbes of cervico-vaginal mucus from repeat breeder bovines and their antibiogram.* Singapore Vet J, 14/15, 60-65.

Rao AVN (1991) *Gonadotrophin releasing hormone therapy in anoestrous, repeat breeding and follicular cystic cows.* Indian Vet J, 68, 267-270.

Rao PR, Rajya BS and Parihar NS (1975) *Pathology of repeat breeding in cows* Indian J Anim Sci, 45, 943-948.

Rhakes-Sharda and ark (1991) *Antibiotic sensitivity pattern of bacteria isolated from repeat breeding animals*. Indian Vet. J, 63 (3) 197-200

Roberts SJ (1971) *Veterinary Obstetrics and Genital Diseases*. 2nd ed, Ithaca, Newyork.

Rupde ND, Rode AM, Sarode DB, Zade NN, Jagtap DG and Kaikini AS (1993) *Serum biochemical profile in repeat breeders*. Indian J Anim Reprod, 14, 79-81.

Saini MS, Khanna AS and Chopra SC (1987) *Effect of chorionic gonadotropin treatment on conception response in repeat breeder crossbred cows*. Indian J Anim Product and Management, 3, 111-113.

Salphale GV, Kadu MM, Fasihuddin M and Kadu MS (1993) *Study of some physical properties of oestral cervical mucus in synchronised normal and repeat breeder crossbred cows with reference to fertility*. Indian J Anim Reprod, 14 (2) 77-78.

Singh G, Sidhu SS, Jand SK, Singla VK and Gurcharan-Sing (1993) *Mycoflora in uterine swabs of repeat breeder cows and buffaloes*. Indian J Anim Sci, 63, 528-529.

Singla VK, Gurcharan-Sing, Dwivedi PN, Sharma RD and Singh G (1993) *In vivo evaluation of drug sensitivity pattern of bacterial isolates in repeat breeder cows*. Indian J Anim Sci, 63, 425-426.

Stevenson JS, Call EP, Scopy RK and Phatak AP (1990) *Double insemination and gonadotrophin releasing hormone treatment of repeat breeding dairy cattle*. J Dairy Sci, 73, 1766-1772.

Stevenson JS, Frantz KD and Call EP (1988) *Conception rates in repeat breeders and dairy cattle with unobserved oestrus after prostoglandin F₂ alpha and gonadotropin releasing hormone*. Theriogenology, 29, 451-460.

Stolla R, Huecmann-Voss F, Schnizer G, Reibewein K and Mytzka C (1991) *Studies on the aetiology and treatment of the repeat breeding syndrome in cattle*. Wiener Tierarztliche Monatsschrift, 78, 337-339.

Stracciari GL (1989) *Assesment of intrauterin absorption of Rifaximina: The active ingredient of the preparation for veterinary use Fatroximin intrauterin foam.* Institute of Pharmacology, Pharmacokinetics and Toxicology, University of Bologna, Italy.

Thurmond MC, Jameson CM and Picanso JP (1993) *Effect of intrauterin antimicrobial treatment in reducing calving-to-conception interval in cows with endometritis.* JAVMA, 203 (11) 1576-1578.

Truszkowska B, Paggi J, Belluzi S and Masi M (1990) *Behavior of rifaximin in foam formulation after intrauterine administration.* Summa, 7, 98-102.

Vazquez F, Sumano-Lopez H, Gonzalez-de-la-Vara M and Navarro-Fierro R (1987) *Effect of acupuncture on fertility of repeat breeding holstein friesian cows.* Revista-Cubana-de-Ciencias-Veterinarias, 18, 105-112.

Vural R, Küplülü Ş, Kılıçoğlu Ç ve İzgür H (1992) *Süt ineklerinde postpartum endometritis olgularının PGF₂α ve intrauterin iyot solüsyonu enfüzyonu ile sağaltımları üzerine çalışmalar.* AÜ Vet Fak Derg, 38 (3) 339-346.

Wagh AJ, Hukeri VB and Despande BR (1991) *Repeat breeder crossbred cows and remedial measures thereon.* Livestock Adviser, 16, 3-6.

Wenzel JGW, (1991) *A review of prostaglandin F products and their use dairy reproductive herd health programs.* Veterinary Bulletin, 61 (5) 433-447.

9. ÖZGEÇMİŞ

1968 yılında Karaman’da doğdum. İlk, Orta ve Lise tahsilimi aynı ilde tamamladım. 1985 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi’ne girdim. 1990 yılında aynı fakülteden mezun oldum. 1991 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı’nda doktora eğitimime başladım. 1993 yılında Bölge Mümessili olarak çalışmaya başladığım VETAŞ Veteriner ve Tarım İlaçları A.Ş’deki görevimden 1998 yılında ayrıldım. Aynı yılda S.Ü. Karaman Meslek Yüksek Okulunda Öğretim Görevlisi olarak göreve başladım. Halen bu görevi yürütmekteyim. Evliyim ve iki çocuk babasıyım.



10. TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim süresince bilgilerinden faydalandığım Prof. Dr. Tevfik Tekeli, Prof. Dr. Kemal Çiftçi, Doç. Dr. Mehmet Güler'e, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı elemanlarına, laboratuvar çalışmalarında desteklerini gördüğüm Araş. Gör. H. Hüseyin Hadimli ve Araş. Gör. Mehmet Tuzcuya saha çalışmalarında yardımlarından dolayı Dr. Araş. Gör. Hüseyin Erdem, serbest Veteriner Hekimler Zülkif Tüfekçi, Sabahattin Bolat, Mehmet Narin'e yine laboratuvar çalışmalarında büyük yardımlarını gördüğüm Patoloji ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyeleri ve elamanlarına, tez yazma aşamasında gösterdikleri anlayıştan dolayı S.Ü. Karaman Meslek Yüksek Okulu İdarecilerine teşekkür ederim.

