



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

**KLİNİK ENDOMETRİTİSLİ HOLŞTAYN İNEKLERDE
PROSTAGLANDİN F₂ α UYGULAMASININ KARBETOSİN
VE SEFAPİRİN İLE KOMBİNASYONUNUN FERTİLİTE
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Hazırlayan
Yunus Emre ATAY**

**Danışman
Prof. Dr. Yaşar AKAR**

Doktora Tezi

**Temmuz 2022
KAYSERİ**

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

**KLİNİK ENDOMETRİTİSLİ HOLŞTAYN İNEKLERDE
PROSTAGLANDİN F_{2α} UYGULAMASININ KARBETOSİN
VE SEFAPİRİN İLE KOMBİNASYONUNUN FERTİLİTE
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Doktora Tezi

**Hazırlayan
Yunus Emre ATAY**

**Danışman
Prof. Dr. Yaşar AKAR**

**Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TDK-2019-9364 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Temmuz 2022
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, çalışmadaki tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden faydalanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Yunus Emre ATAY

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI

“Klinik Endometritisli Holştayn İneklerde Prostaglandin F₂ α Uygulamasının Karbetosin ve Sefapirin ile Kombinasyonunun Fertilité Üzerine Etkileri” adlı **Doktora Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Yunus Emre ATAY

Danışman

Prof. Dr. Yaşar AKAR

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Tayfur BEKYÜREK

KABUL VE ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Yaşar AKAR danışmanlığında **Yunus Emre ATAY** tarafından hazırlanan “**Klinik Endometritisli Holştayn İneklerde Prostaglandin F_{2α} Uygulamasının Karbetosin ve Sefapirin ile Kombinasyonunun Fertilité Üzerine Etkileri**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalında **Doktora tezi** olarak kabul edilmiştir.

04/07/2022

JÜRİ:

İmza

Danışman: Prof. Dr. Yaşar AKAR

Üye : Prof. Dr. Güven KAŞIKÇI

Üye : Prof. Dr. Serpil SARIOZKAN

Üye : Prof. Dr. Murat YÜKSEL

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Murat ABAY

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /
Prof. Dr. Bilal AKYÜZ
Enstitü Müdürü V.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgisini, tecrübesini ve desteğini esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Yaşar AKAR’a teşekkür ederim.

Doktora eğitimime katkısı olan Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine teşekkür ederim.

Bünyesindeki sütçü sığır işletmesinde bu çalışmanın yürütülmesine izin veren Pandoğa Sanayi ve Ticaret A.Ş. Yönetim Kuruluna ve çalışanlarına katkıları ve destekleri için teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasına TDK-2019-9364 kodlu proje ile maddi destek sağlayan Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimine teşekkür ederim.

Bu çalışmanın birçok aşamasında bana destek olan ve emeğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Gencay EKİNCİ’ye, laboratuvar analizlerinde yardımcı olan Arş. Gör. Serkan KÖKKAYA’ya ve istatistiksel analizlerde yardımları için Arş. Gör. Güven GÜNGÖR’e teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, daima yanımda olan ve bu süreçte de desteğini eksik etmeyen annem Esengül ATAY’a ve babam Veteriner Hekim Cahit ATAY’a sonsuz teşekkür ederim.

Doktora eğitimim süresince sevgi ve özveriyle destek olan eşim Veteriner Hekim Tuğba ATAY’a ve oğlum Cahit Göktaş ATAY’a teşekkür ederim.

**KLİNİK ENDOMETRİTİSLİ HOLŞTAYN İNEKLERDE PROSTAGLANDİN
F_{2α} UYGULAMASININ KARBETOSİN VE SEFAPİRİN İLE
KOMBİNASYONUNUN FERTİLİTE ÜZERİNE ETKİLERİ**

Yunus Emre ATAY

T.C.

Erciyes Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi, Temmuz 2022

Danışman: Prof. Dr. Yaşar AKAR

ÖZET

Doğum sonrası uterus hastalıkları, sütçü ineklerde üreme performansını düşüren önemli sorunlardan biridir. Bu çalışmanın amacı; klinik endometritisli holştayn ineklerde PGF_{2α}'nın karbetosin ve/veya benzatin sefapirinle farklı kombinasyonlarının, hayvanların klinik iyileşme düzeyleri ve fertilité parametreleri üzerine etkilerini araştırmaktır.

Çalışmada doğum sonrası 21-40. günlerdeki tüm ineklere VKS kontrolü ve sistemik muayenenin ardından metrichheckle vajinal akıntı skoru yapılarak klinik endometritis tanısı konuldu. Tanı günü (0. gün); vajinal muayene, genital organların rektal (uterusun konumu ve asimetri) ve ultrasonografik muayenesi (serviksin çapı, ovaryumdaki yapılar), vücut sıcaklığı ve sitolojik muayene (sitobraş yöntemiyle endometriyal örnek alınması) kapsayan jinekolojik muayene prosedürü uygulandı. Bu prosedür, tedavi sonrasında (21. gün) tekrar edilerek iyileşme düzeyleri incelendi. Ayrıca 0, 14 ve 21. günlerde kan plazma P4 konsantrasyonu, 0 ve 21. günlerde kan plazma MDA konsantrasyonu ölçüldü. Belirlenen fertilité parametrelerinin kayıtları tutuldu. İneklerin tamamı (n=60) rastgele 5 farklı gruba ayrıldı: 1. grup (G-P; n=12) çift doz PGF_{2α} im (0. ve 14. gün); 2. grup (G-PK; n=12) 0. gün PGF_{2α} im, takiben 4. gün karbetosin im ve 14. gün PGF_{2α} im; 3. grup (G-PS, n=12) 0. gün PGF_{2α} im, takiben 4. gün benzatin sefapirin uterus içi ve 14. gün PGF_{2α} im; 4. grup (G-PKS, n=12) 0. gün PGF_{2α} im, takiben 4. gün benzatin sefapirin uterus içi ve karbetosin im, 14. gün PGF_{2α} im uygulanırken; kontrol grubuna (G-K, n=12) hiçbir uygulama yapılmadı.

Tedavide kullanılan PGF_{2α}, benzatin sefapirin ve karbetosinin farklı kombinasyonlarının kullanımı (21. gün) gruplar arasında; ineklerin vücut sıcaklığı, sitolojik hücre değişimi, metrichheck skoru, serviks çapı, asimetri, uterusun konumu, ovaryumda korpus luteum ve kist varlığı, kan P4 düzeyleri ve siklik aktivite oranları üzerine önemli (P>0.05) bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte kontrol grubu dışındaki tüm tedavi gruplarındaki vajinal akıntı skoru ve PMN oranı 21. günde, 0. gün göre önemli oranda düşük (P<0.05) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise her iki parametre yönüyle fark tespit edilmemiştir. Kan MDA düzeyleri tüm gruplarda 0. gün, 21. güne göre yüksek bulunmuştur. Özellikle G-PS, G-PKS ve G-K grubunda, 21. gün kan MDA düzeyi önemli düzeyde düşük (P<0.05) bulunmuştur. Tüm gruplarda; belirlenen fertilité parametreleri yönüyle anlamlı düzeyde bir farklılık (P>0.05)

görülmedi. Sonuç olarak; klinik endometritisli ineklere özellikle karbetosin ile benzatin sefapirin kombinasyonun fertilite parametrelerine olumlu bir etkisi olmamakla birlikte uygulamaların klinik iyileşme sürecine faydası olup, gelecekte farklı antibiyotik ve hormon kombinasyonlarının araştırılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fertilite; inek; karbetosin; klinik endometritis; sefapirin



**THE EFFECTS OF PROSTAGLANDIN F₂ α TREATMENT COMBINATION
WITH CARBETOCIN AND CEPHAPIRIN ON FERTILITY IN HOLSTEIN
COWS WITH CLINICAL ENDOMETRITIS**

Yunus Emre ATAY

Erciyes University, Graduate School of Healthy Sciences

Department of Veterinary Obstetrics and Gyneacology

Phd Thesis, July 2022

Supervisor: Prof. Dr. Yaşar AKAR

ABSTRACT

Postpartum uterine diseases are one of the important problem reducing reproductive performance in dairy cows. The aim of this study was to investigate the effects of different combinations of PGF₂ α with carbetocin and/or benzathine cephalapirin on the clinical improvement and fertility parameters in Holstein cows with clinical endometritis.

In the study, clinical endometritis was diagnosed by metricheck device vaginal discharge score after BCS control and systemic examination in all cows 21-40 days postpartum. Gynecological examination procedure was applied at diagnosis day (day 0) including vaginal examination (speculum), rectal palpation (uterine position and asymmetry) and ultrasonographic examination of genital organs (diameter of cervix, structures of ovary), rectal body temperature and cytological examination (endometrial sampling by cytobrush method). This procedure was repeated after treatment (day 21), and the clinical cure level was observed. Additionally, blood plasma progesterone concentration on days 0, 14 and 21, and blood plasma MDA concentration on days 0 and 21 were measured. Determined fertility parameters were recorded. All cows with clinical endometritis (n=60) were randomly divided into 5 groups. Treatment groups was medicated in group 1 (G-P; n=12) with double dose PGF₂ α im (day 0 and 14); in group 2 (G-PK; n=12) with PGF₂ α im on day 0, followed by carbetocin im on day 4 and PGF₂ α im on day 14; Group 3 (G-PS, n=12) with PGF₂ α im on day 0, followed by benzathine cephalapirin intauterine on day 4 and PGF₂ α im on day 14; lastly in group 4 (G-PKS, n=12) with PGF₂ α im on day 0, followed by benzathine cephalapirin intrauterine and carbetocin im on day 4, PGF₂ α im on day 14. Cows in control group (G-F, n=12) was not treated.

The use of different combinations of PGF₂ α , benzathine cephalapirin and carbetocin as treatment; It was observed that there was no significant (P>0.05) effect on cow's body temperature, cytologically PMN percentage, metricheck score, cervix diameter, asymmetry rate, location of the uterus, presence of corpus luteum and cyst on the ovary, blood progesterone levels and cyclic activity rates in day 21 among the groups. On the other hand, vaginal discharge score and PMN proportion in all treatment groups except the control group were found significantly lower (P<0.05) at day 21 compared to day 0

while there was no difference in terms of both parameters in control group. Blood MDA levels were higher on day 0 than day 21 in all groups. Especially in the G-PS, G-PKS and G-K groups, the blood MDA level on the 21st day was found to be significantly low ($P<0.05$). There was no significant difference ($P>0.05$) in terms of the fertility parameters determined in all groups. As a result; although the combination of carbetocin and benzathine cephapirin does not have a positive effect on the fertility parameters of cows with clinical endometritis, this treatments are beneficial on the clinical recovery process and it is recommended to investigate different antibiotic and hormone combinations in future.

Keywords: Carbetocin; cephalapirin; clinical endometritis; cow; fertility



İÇİNDEKİLER

Sayfa no

İÇ KAPAK.....	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İneklerde Puerperal Dönem Fizyolojisi.....	3
2.1.1. Uterusun İnvolusyonu	3
2.1.2. Endometriyal Rejenerasyon	6
2.1.3. Ovaryum Siklik Aktivitesinin Yeniden Başlaması	8
2.1.4. Uterustaki Bakteriyel Eliminasyon	10
2.2. Doğum Sonrası Uterusun Savunma Mekanizması	13
2.3. İneklerde Uterus Enfeksiyonları.....	17
2.3.1. İneklerde Uterus Enfeksiyonlarının Tanımlanması ve Sınıflandırılması..	18
2.3.2. Klinik Endometritisin Önemi	21
2.3.3. Klinik Endometritis İçin Risk Faktörleri	22
2.3.4. Klinik Endometritisin Teşhisi	24
2.3.5. Klinik Endometritisli İneklerde Oksidatif Stres.....	32
2.3.6. Klinik Endometritisin Tedavisi	33
2.4. Karbetosin ve Kullanımı	37
2.5. Sütçü İneklerde Fertilite Parametreleri.....	39
2.5.1. Arz Oranı.....	40
2.5.2. Gebe Kalma (Konsepsiyon) Oranı	40

2.5.3.	Toplam Gebelik Oranı.....	40
2.5.4.	İlk Tohumlamada Gebelik Oranı (İTGO)	41
2.5.5.	Gebelik Başına Tohumlama Sayısı (GBTS)	41
2.5.6.	Doğum-İlk Tohumlama Aralığı (DİTA)	41
2.5.7.	Doğum Gebe Kalma Aralığı (DGKA)	41
2.5.8.	Buzağılama Aralığı	42
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
3.1.	Gereç	43
3.1.1.	Çalışmanın Yürütüldüğü İşletme ve Hayvanların Bakım Koşulları	43
3.1.2.	Hayvan Materyali.....	43
3.1.3.	Kullanılan Aletler.....	43
3.1.4.	Kullanılan Malzemeler.....	45
3.2.	Yöntem	47
3.2.1.	Çalışma Gruplarının Oluşturulması	47
3.2.2.	Yapılan Muayeneler	49
3.2.3.	Kan Örneklerinin Alınması.....	54
3.2.4.	Kan P4 Düzeyi Ölçümü	55
3.2.5.	Kan MDA Düzeyi Ölçümü	55
3.2.6.	Fertilite Parametrelerinin hesaplanması	55
3.2.7.	İstatistiksel Analizler.....	56
4.	BULGULAR.....	57
4.1.	Klinik Endometritis Prevalansı ve VKS'nin Değerlendirilmesi	57
4.2.	Vücut Sıcaklığı (VS) Ölçümünün Değerlendirilmesi	58
4.3.	Metrichcek Skorunun Değerlendirilmesi	59
4.4.	Endometriyal Sitoloji Bulgularının Değerlendirilmesi	62
4.5.	Serviks Çapının Değerlendirilmesi	64
4.6.	Rektal Muayenede Uterustaki Asimetri ve Konum Bulgularının Değerlendirilmesi	66
4.7.	Ultrasonografi Muayenesinde Ovaryumda KL ve Foliküler Kist Varlığının Değerlendirilmesi	70
4.8.	Kan P4 Bulgularının Değerlendirilmesi	73
4.9.	Kan MDA Bulgularının Değerlendirilmesi	78
4.10.	Fertilite Bulgularının Değerlendirilmesi.....	80

5. TARTIŞMA VE SONUÇ	82
5.1. Prevalans	82
5.2. Vücut Kondüsyon Skoru	83
5.3. Vücut Sıcaklığı	84
5.4. Metrichcek Skoru ve Yorumlanması.....	84
5.5. Endometriyal sitoloji	85
5.6. Serviks Çapı	86
5.7. Rektal Muayenede Uterusun Konum ve Asimetri Bulguları	87
5.8. Ultrasonografi Muayenesinde Ovaryumda KL ve Foliküler Kist Varlığının Değerlendirilmesi	89
5.9. Kan P4 Değerleri	90
5.10. Malondialdehit.....	91
5.11. Fertilite Parametreleri.....	91
6. KAYNAKLAR	95
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR

AFP	: Akut Faz Proteinini
AMPs	: Antimikrobiyal Peptidler
β	: Beta
BBD	: Sığır Beta Defensin
BHBA	: Beta Hidroksi Bütirik Asit
BNBD4	: Sığır Nötrofil Beta Defensin 4
Ca	: Kalsiyum
cm	: Santimetre
DAMPs	: Hasar İlişkili Molekül Kalıpları
DEFB5	: Sığır Beta Defensin 5
DF	: Dominant Folikül
dl	: Desilitre
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
dsRNA	: Çift İplikçikli Ribonükleik Asit
E ₂	: Östrojen
EnPEC	: Endometriyal Patojenik <i>Escherichia coli</i>
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
Hp	: Haptoglobin
IFN- γ	: İnterferon Gamma
Ig	: İmmunglobin
IGF-I	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I
IL	: Interleukin
IM	: İntramuskuler
Kg	: Kilogram
KL	: Korpus Luteum
L	: Litre
LAP	: Lingual Antimikrobiyal Peptid
LE	: Lökosit Esteraz
LH	: Lüteinleştirici Hormon

LPS	: Lipopolisakkarit
MAPK	: Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz
MDA	: Malondialdehit
mg	: Miligram
µg	: Mikrogram
µm	: Mikrometre
MHz	: Megahertz
ml	: Mililitre
Mm	: Milimetre
MMA	: Mastitis Metritis Agalaksi Sendromu
MUC-1	: Mucin-I
NaCl	: Sodyum Klorür
NED	: Negatif Enerji Dengesi
NEFA	: Esterleşmemiş Yağ Asitleri
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
ng	: Nanogram
NK	: Natural Killer
nm	: Nanometre
NO	: Nitrik Oksit
NSAİD	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
P ₄	: Progesteron
PAMPs	: Patojen İlişkili Molekül Kalıpları
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PG	: Prostaglandin
PGFM	: Prostaglandin F ₂ Alfa Metaboliti
pH	: Hidrojenin Gücü (Power of Hydrogen)
PMN	: Polimorf Nükleer Nötrofil
PRRs	: Kalıp Tanıma Reseptörleri
RNA	: Ribonükleik Asit
ROC	: Alıcı İşlem Karakteristikleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RS	: Retensiyo Sekundinarum

RT-PCR	: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
Sa	: Saat
SAA	: Serum Amiloid A
ST	: Suni Tohumlama
TAP	: Trakeal Antimikrobiyal Peptid
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
VKS	: Vücut Kondüsyon Skoru



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2.1.	Doğum sonrası dönemde alınan uterus sürüntü örneklerinin aerobik ve anaerobik kültürlerinden izole edilmiş mikroorganizmaların patojenite potansiyeline göre kategorizasyonu	12
Tablo 2.2.	İneklerde karketosin için farmakokinetik parametreler (Ortalama±standart sapma) (350 µg/hayvan dozunda uygulaması sonrası)	38
Tablo 3.1.	İneklerin yaş, doğum sonrası gün, laktasyon sayısı ve 7 günlük süt verimi ortalamalarının gruplara göre dağılımı.	48
Tablo 3.2.	Tüm gruplarda 0., 4. ve 14. günde yapılan uygulamalar.	49
Tablo 3.3.	Fertilite parametreleri hesaplama formülleri	56
Tablo 4.1.	İneklerin grup içi ve gruplar arası; tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (21. gün) vücut kondüsyon skorları.....	57
Tablo 4.2.	İneklerin grup içi ve gruplar arası; tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (21. gün) vücut sıcaklıkları.....	58
Tablo 4.3.1.	İneklerin grup içi ve gruplar arası; tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (21. gün) Metrichcek skorları	60
Tablo 4.3.2.	Metrichcek skorunun tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) 0, 1, 2 ve 3 skorlanmasına göre dağılımı.	61
Tablo 4.3.3.	Gruplarda MS değişimine göre skoru 0 veya 1 olan ineklerin oranı.	61
Tablo 4.4.	Endometriyal sitolojide grup içi ve gruplar arası; tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (21. gün) PMN yüzdesi	63
Tablo 4.5.	İneklerin grup içi ve gruplar arası; tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (21. gün) serviks çapları.	65
Tablo 4.6.1.	Rektal muayenede, tedavi öncesi 0. gün ve tedavi sonrası 21. günde uterus kornularındaki asimetri bulgularının gruplardaki dağılımı.....	67
Tablo 4.6.2.	Rektal muayenede tespit edilen uterus konumunun gruplarda, tedavi öncesi 0. günde ve tedavi sonrası 21. günde dağılımı.	68
Tablo 4.7.1.	Ultrasonografide ovaryumunda korpus KL tespit edilen ineklerin tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) gruplardaki dağılımı.	71

Tablo 4.7.2.	Ultrasonografide ovaryumunda foliküler kist tespit edilen ineklerin tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) gruplardaki dağılımı.	72
Tablo 4.8.1.	Kan P4 düzeyi >1 ng/ml ve <1 ng/ml olanlara göre gruplar arasında ve 0. gün, 14. gün ve 21. gün değerleri.	74
Tablo 4.8.2.	Kan P4 düzeyi >1 ng/ml olup siklik kabul edilen ineklerin 0. gün, 14. gün ve 21. gün oranları.	75
Tablo 4.8.3.	Kan P4 düzeyi 0. gün, 14. gün ve 21. günlerde en az birinde >1 ng/ml olan ineklerin oranları.	75
Tablo 4.9.1.	Malondialdehit'in gruplar arasında ve tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) göre karşılaştırılması.....	79
Tablo 4.10.1.	İneklerin tüm gruplardaki fertilite parametreleri.....	81

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Doğum sonrası farklı günlerde uterus uzunluğu ve ağırlığındaki değişim.....	5
Şekil 2.2.	Holştayn ırkı ineklerde doğum sonrası farklı günlerde gebeliğin şekillendiği ve şekillenmediği kornu uterilerin çapları.....	6
Şekil 2.3.	İnekte doğum sonrası farklı günlerde karunküllerde ortaya çıkan değişiklikler	7
Şekil 2.4.	İneklerde doğum sonrası loşiya akıntı miktarının seyri.....	8
Şekil 2.5.	Endometriyumda doğal bağışıklık yanıtı	16
Şekil 2.6.	Doğum sonrası günlerde sütçü ineklerde uterusun bakteriyel kontaminasyonu ve hastalık insidansları..	19
Şekil 2.7.	İneklerde doğum sonrası vajinal akıntı örneklerinin görünümü ve skorlanması.	20
Şekil 3.1.	A: Metricheck aleti, B: Vajinal spekulum, C: Ultrason cihazı, D: Endometriyal sitoloji kataterleri.	44
Şekil 3.2.	A: Smear Fırçası B: Katater Koruyucu Kılıf	45
Şekil 3.3.	A: Diff quick boya, B: Endometriyal sitoloji preparatları.	46
Şekil 3.4.	A: Dermosept Zefiran Antiseptik Solusyon, B: Steril kayganlaştırıcı jel, C: Sterilizasyon paketleme rulosu	46
Şekil 3.5.	Tedavi edilen ineklerde kullanılan ilaçlar A: Senkrodin, B: Hypophysin LA, C: Metricure	47
Şekil 3.6.	Metricheck ile toplanan vajinal akıntı örnekleri.	51
Şekil 3.7.	Muayenelerde elde edilen ultrasonografi görüntü örnekleri.....	52
Şekil 3.8.	Endometriyumdan sitolojik örnek alınmasında kullanılan aletlerin hazırlanması.	54
Şekil 3.9.	Endometriyal sitolojik muayenede mikroskopi görüntüsü	54
Şekil 4.1.	Gruplarda tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) VKS değişiminin grafik görünümü.....	58
Şekil 4.3.	Metricheck skoru ortanca (25. ve 75. yüzdelikler) değerinin gruplarda tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) grafik görünümü.	62

Şekil 4.4.	Endometriyal sitolojide belirlenen PMN yüzdesi ortalamalarının gruplarda tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) grafik görünümü.	64
Şekil 4.5.	Serviks çapı ortalamasının gruplarda tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) grafik görünümü.....	66
Şekil 4.6.1.	Gruplarda tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) uterus kornuları arasında asimetri olan ineklerin yüzdesinin grafik görünümü. ..	67
Şekil 4.6.2.	Gruplarda uterus konumunun tedavi öncesindeki (0. gün) dağılımının grafik görünümü.	69
Şekil 4.6.3.	Gruplarda uterus konumunun tedavi sonrasındaki (21. gün) dağılımının grafik görünümü.	69
Şekil 4.7.1.	Gruplarda tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) ovaryumda KL olan ineklerin yüzdesinin grafik görünümü.....	72
Şekil 4.7.2.	Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası muayenelerde ovaryumda kistik yapı tespit edilen ineklerin dağılımının grafik görünümü.	73
Şekil 4.8.1.	G-P'deki ineklerde 0. gün, 14. gün ve 21. günlerde herbir inekte ölçülen P4 düzeyleri.....	76
Şekil 4.8.2.	G-PK'deki ineklerde 0. gün, 14. gün ve 21. günlerde herbir inekte ölçülen P4 düzeyleri.....	76
Şekil 4.8.3.	G-PS'deki ineklerde 0. gün, 14. gün ve 21. günlerde herbir inekte ölçülen P4 düzeyleri.....	77
Şekil 4.8.4.	G-PKS'deki ineklerde 0. gün, 14. gün ve 21. günlerde herbir inekte ölçülen P4 düzeyleri.....	77
Şekil 4.8.5.	G-K'deki ineklerde 0. gün, 14. gün ve 21. günlerde herbir inekte ölçülen P4 düzeyleri.....	78
Şekil 4.9.1.	Malondialdehit'in ortalanca değerinin gruplarda tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) grafik görünümü.	80

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İneklerde dölveriminin düzenli aralıklarla sürdürülememesi önemli ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. Bu kayıplara yol açan infertilite sorunu, son yıllarda etkisini giderek artırmaktadır. Özellikle günümüz sütçü inek işletmelerinde elde edilen yüksek süt verimiyle birlikte infertilite de önemli bir sorun haline gelmiştir. İnfertilite sorunun temelinde; doğumsal ve edinsel yapı bozuklukları, bakım besleme, enfeksiyonlar ve hormonal kaynaklı sebepler bulunmaktadır. İneklerdeki infertilitenin önemli sebeplerinden biri de doğum sonrası dönemde sıkça görülen uterus enfeksiyonlarıdır. Klinik endometritis; doğumdan 3 hafta sonra teşhisi konan ve yangının endometriyumla sınırlı olduğu uterus enfeksiyonudur. İnekte tek başına hayati bir risk oluşturmaz ancak infertilite sebebiyle ekonomik kayıplar ortaya çıkmaktadır.

Fertilite için risk oluşturan faktörlere karşı modern sütçü işletmelerin üreme yönetim stratejileri çoğunlukla koruyucu önlemlerin alınması temeline dayanır. Bu sayede ineklerin biyolojik olarak en uygun zamanda ve ekonomik olarak da kârlı bir aralıkta (doğum sonrası 60-125. günler arası) gebe kalması amaçlanır. Ancak doğum öncesi (gebeliğin son üç haftası) ve sonrasındaki (doğum sonrası ilk üç hafta) dönem bir ineğin hayatındaki en zorlu süreç olup bu dönemdeki aksaklıkların tümüyle ortadan kaldırılması olası değildir. Dolayısıyla bu süreçlerin dikkatle takip edilmesi kapsamında yeni gebelik şekilleninceye kadar üreme kontrollerinin düzenli olarak yapılması, var olan hastalıkların zamanında teşhisi ve tedavisi stratejik öneme sahiptir.

Saha şartlarında uterus hastalıklarının teşhisi için modern ekipmanlardan etkili bir şekilde faydalanılmaktadır. Uterus hastalıklarının tedavisi için ise sıklıkla antibiyotikler, hormonlar, antiseptikler ve antienflamatuvarlar kullanılmaktadır. Süt sığırlarında doğum sonrası endometritis şekillenen ineklerin güncel tedavileri, prostaglandin $F_{2\alpha}$ ve uterus içi çeşitli antibiyotiklerle yalnız başına ve kombine yapılmaktadır. Uygulanan tedavi protokolünün etkili, uygulanabilir ve düşük maliyetli olması beklenir. İlaç kalıntıları ve

antibiyotiklere karşı direnç gelişimi göz önünde bulundurulduğunda yeni tedavi yöntemlerine hâlâ ihtiyaç bulunmaktadır.

Hayvansal kaynaklı gıda üretiminde önemli bir paya sahip olan sütçü inek yetiştiriciliğinde, üremede devamlılığın ve ekonomik verimliliğin sağlanması hayati bir zorunluluktur. Bu bağlamda üremede aksaklıklara sebep olan problemlerin hızlı ve etkin tanısı ile birlikte yeni çözüm seçeneklerinin sunulması da gereklidir.

Çalışmada; $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonunu takiben ovaryumda folikül gelişimine bağlı artan östrojen etkisi altındaki uterusu yapılan kas içi karbetosin uygulamasıyla hem çok daha güçlü hem de çok daha uzun süre uterus kasılması oluşturularak, uterus enfeksiyonunun ortadan kaldırılması ve iyileşme beklenmektedir. Bu araştırmada; inek yetiştiriciliğinde önemli dölverimi kayıpları oluşturan klinik endometritisli ineklerin çift doz $PGF_{2\alpha}$ uygulaması ile birlikte sütte kalıntı bırakmayan bir antibiyotik olan benzatin sefapirin ve yeni/uzun süre etkili sentetik bir oksitosin agonisti olan karbetosinin kombine edilerek ineklerin tedavi edilmesi, Veteriner Hekimlere alternatif bir tedavi seçeneği oluşturulması ve ekonomik kayıpların azaltılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İneklerde Puerperal Dönem Fizyolojisi

Puerperal dönem; doğumla yavrunun uterustan çıkmasıyla başlayıp, genital organların yapısal ve fonksiyonel olarak gebelik öncesi haline dönmesini kapsayan süreçtir. Aynı zamanda puerperyum olarak da isimlendirilir (Öcal ve Kalkan, 2019). Puerperyum ineğin üreme döngüsünde çok özel bir zaman dilimi olup, üremeyle ilişkili problemlerin çoğu da bu dönemde ortaya çıkmaktadır (Palmer, 2015). Önemli üreme sorunları olan ineklerin tedavileri yapılmadığında sürüden çıkarma riski oldukça yükselir (Vergara ve ark., 2014).

Yavru zarlarının atılmasını da içeren puerperal süreçte temel olarak şekillenen dört fizyolojik olay vardır. Bu olaylar; genital kanalın involusyonu, endometriyal rejenerasyon, ovaryumda siklik aktivitenin yeniden başlaması ve uterus boşluğundaki bakteriyel bulaşmanın uzaklaştırılmasıdır (Noakes, 2019; Öcal ve Kalkan, 2019; Sheldon, 2004). Bir ineğin tekrar gebe kalabilmesi için bu olayların tamamlanması ve genital sistemin hazır hale gelmesi gerekmektedir (Sheldon ve ark., 2008). Ancak bu fizyolojik olaylar ne yazık ki yüksek süt verimli ineklerin yarısından daha az bir kısmında gerçekleşir. Geri kalan hayvanlarda ise çeşitli genital organ hastalıkları meydana gelir (Öcal ve Kalkan, 2019).

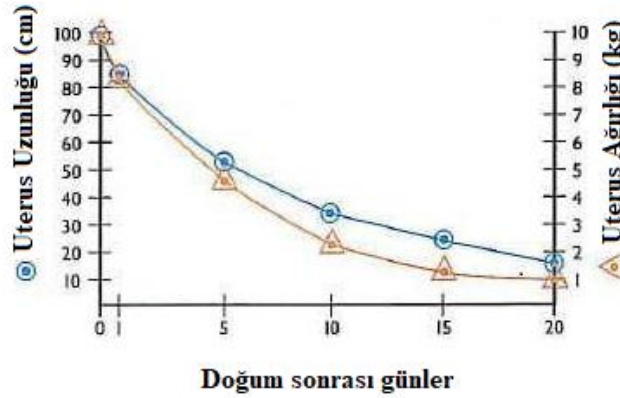
2.1.1. Uterusun İnvolutasyonu

Gebelik süresince büyüyüp genişlemiş, doğumdan hemen sonra 1 metreye yakın uzamış ve 8-10 kg ağırlıkta olan uterusun puerperal süreçte boyutlarının küçülerek yeni bir gebeliğe hazır hale gelmesine involusyon denir (Leslie, 1983; Noakes, 2019). İneklerde involusyon kompleks bir süreçtir (Kindahl ve ark., 1992). Uterus involusyonuna doğum sonrası devam eden uterus kasılmaları, uterus bezleri ve myometriyumun atrofisi ile birlikte endometriyumun nekroze olması ve soyularak atılması eşlik etmektedir (Öcal ve Kalkan, 2019; Sheldon ve ark., 2008).

Doğum sonrası süreçte devam eden uterus kasılmaları involusyonda önemli rol oynar (Öcal ve Kalkan, 2019). Prostaglandin F₂ alfa (PGF₂α) ve oksitosin hormonlarının, doğum sonrası devam eden uterus kasılmalarını sağlamada önemli etkileri vardır. Doğumun ikinci aşamasında fazla miktarda salınan bu hormonlar doğum sonrası dönemde de salınmaya devam ederek, kasılmaların da devamlılığını sağlamaktadır (Öcal, 2010). Özellikle PGF₂α bu dönemde kasılmaların şekillenmesinde başrol oynar. Kandaki PGF₂α metaboliti (PGFM) düzeyindeki artış, doğumdan önce başlar ve erken doğum sonrası süreçte devam etmektedir (Leslie, 1983). Prostaglandin F₂ alfa üretimi doğum sonrası 10-20 gün devam eder (Lindell ve ark., 1982). Kandaki PGFM düzeyi ile kornu uteri çapı arasında pozitif bir korrelasyon olduğu bildirilmektedir (Noakes, 2019). Uterusta yangı varlığında, PGF₂α salınımı ve süresi artabilir (LeBlanc, 2008; Lindell ve ark., 1982).

İnvolusyonun büyük bir kısmı doğum sonrası ilk üç gün içerisinde hızlıca şekillenmektedir. Sonraki günlerde ise yavaşlayarak devam eder. Bu yavaşlama, ilk üç günde şekillenen peristaltik kasılma ve kuvvetli vazokonstriksiyon giderek etkisini kaybetmesi sebebiyledir. Uterus kasılmaları doğum sonrası ilk günde 3 dakikada bir oldukça güçlü şekillenirken, izleyen günlerde frekansı azalarak 10-12 dakikada bir düşer, genişliği küçülür ve düzensiz hale gelir (Leslie, 1983; Noakes, 2019; Öcal ve Kalkan, 2019). Doğum sonrası ilk günlerde güçlü uterus kasılmalarının etkisiyle miyofibrillerde önemli düzeyde atrofi şekillenir. İlk gün 400-750 µm olan miyofibril boyutu, birkaç gün içinde 200 µm'ye düşer (Noakes, 2019).

İnvolusyon esnasında uterus ağırlığının azalması üzerine karunkulların nekrozu ve soyularak atılmasının önemli etkisi vardır. Doğumdan hemen sonra uterus ağırlığının neredeyse yarısı karunkullardan oluşmaktadır. Doğum sonrası allantokoryonun atılmasını takiben karunkullar nekroze olur ve yüzeyi soyularak atılır. Doğum sonrası kasılmaların etkisiyle uterus içerisindeki yavru sıvıları kalıntıları ve doku döküntüleri uzaklaştırılır. Böylece doğum sonrası 3 haftada uterus ağırlığı 1 kg'a düşer (Öcal ve Kalkan, 2019; Senger, 2012; Sheldon ve ark., 2008), (Şekil 2.1).



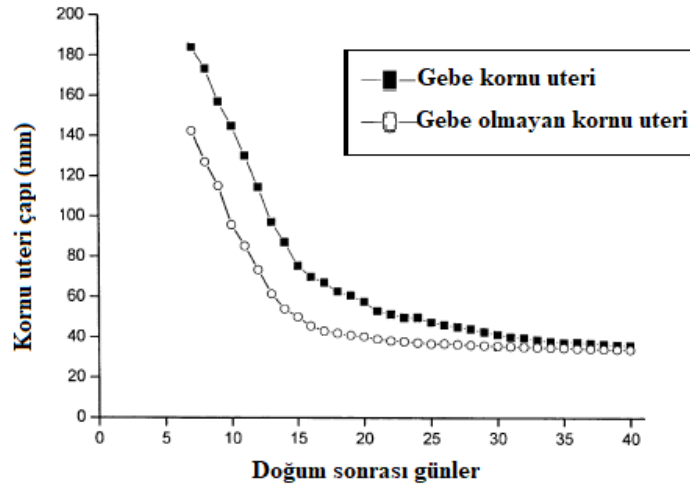
Şekil 2.1. Doğum sonrası farklı günlerde uterus uzunluğu ve ağırlığındaki değişim (Senger, 2012).

Doğum sonrası dönemde servikste hızlı bir daralma gerçekleşir. Normal doğumu takiben 10-12 saat içerisinde serviksten uterusu bir elin geçmesi neredeyse imkânsızdır. Doğumdan 96 saat sonra ise ancak iki parmağın servikal kanalı geçmesi mümkündür (Noakes, 2019). Doğum sonrası ilk günlerde görülen bu hızlı involusyona rağmen involusyonu en son tamamlanan genital kanal bölümü servikstir (Leslie, 1983; Noakes, 2019). Serviksin küçülmesi ve daralması süreci; sıvıların uzaklaştırılması, düz kasların ve kollajenin kısılması sayesinde olmaktadır. Serviksin ortalama dış çapı; doğum sonrası 2, 10, 30 ve 60. günlerde sırasıyla 15, 9-11, 7-8 ve 5-6 cm olarak ölçülmüştür (Noakes, 2019). Serviks involusyonu sağlıklı ineklerde doğum sonrası 30. günlerde tamamlanır (Leslie, 1983).

İnvolusyonun tamamlanma sürelerine ilişkin farklı görüşler vardır. Süt ineklerinde bu süre 26-52 gün, etçi ineklerde 38-56 gün olarak bildirilmektedir (Noakes, 2019; Öcal ve Kalkan, 2019). Uterus gebelik öncesi boyutlarına doğum sonrası 30-40. günlerde geri dönerken, endometriyumun gebelik için hazır hale gelmesi ise yaklaşık doğum sonrası 60. günleri bulabilir (Roche, 2006).

İnekte involusyon süreci rektal ve ultrasonografik muayene yöntemleriyle izlenebilir (Sheldon, 2004). İlk doğumunu yapan ineklerde doğum sonrası 8. günde, çok doğum yapmış ineklerde ise doğum sonrası 10. günde genellikle uterusun tamamının rektal yolla palpe edilmesi mümkündür (Noakes, 2019). Doğum sonrası ilk günlerde uterusun boyutları büyük olup, rektal muayeneyle sınırları belirlenemez (Öcal, 2010). Rektal palpasyon yöntemi subjektiftir ve hatalı sonuçlar verebilir. Ancak, transrektal ultrasonografi yöntemiyle uterus ve serviksin boyutlarını tam olarak ölçmek

mümkündür (Noakes, 2019; Sheldon, 2004), (Şekil 2.2.). Uterus involusyonu; PGFM ve akut faz proteinlerinin (AFP) serum veya plazma konsantrasyonlarının değerlendirilmesi veya uterus boşluğuna yerleştirilen dijital basınçölçerler kullanılarak da takip edilebilir (Öcal ve Kalkan, 2019).



Şekil 2.2. Holştayn ırkı ineklerde doğum sonrası farklı günlerde gebeliğin şekillendiği ve şekillenmediği kornu uterilerin çapları. Ölçümler interkornual ligament hizasından transrektal ultrasonografi ile yapılmıştır (Sheldon, 2004).

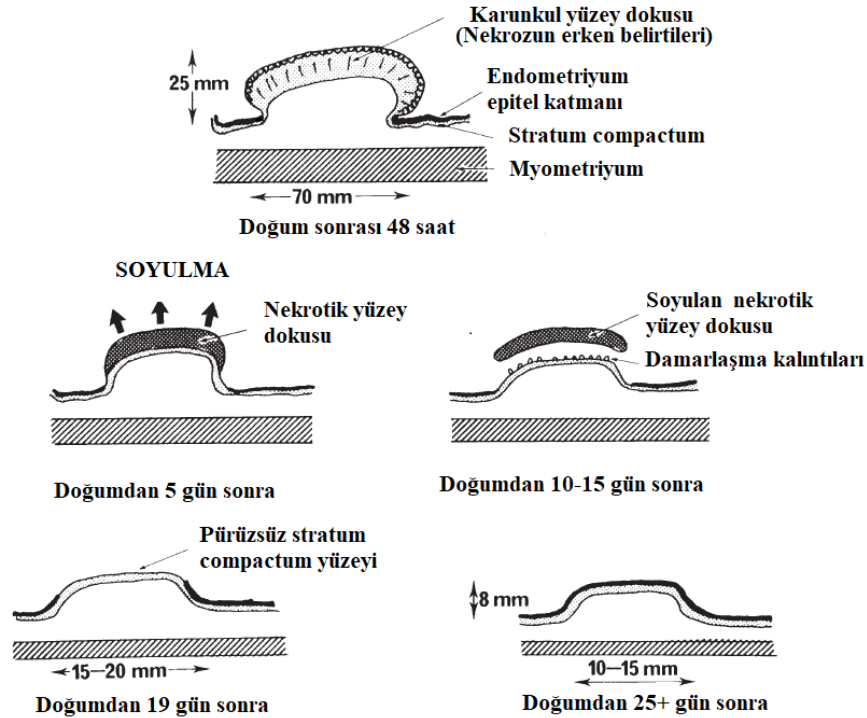
İnvolusyon hızını ve tamamlanma süresini etkileyen çok sayıda faktör vardır. Bunlar; hayvanın yaşı, doğum sayısı, doğum mevsimi, yüksek süt verimi, beslenme, sağım sayısı, emzirme ve sıcak stresi olarak sıralanabilir (Buch ve ark., 1955; Fonseca ve ark., 1983; Noakes, 2019; Zain ve ark., 1994;). Puerperal dönemde şekillenen güç doğum, ikizlik, yavru zarlarının atılamaması, klinik ve subklinik hipokalsemi, ketozis, şiddetli negatif enerji dengesi (NED) metritis gibi bozukluklar da involusyonda gecikmeye neden olur (Noakes, 2019). Ayrıca doğum sonrası ovaryum aktivitesinin başlama zamanı ve ilk ovulasyon öncesinde şekillenen foliküler dalga sayısı, involusyon süresini etkilemektedir (Heppelmann ve ark., 2013; Noakes, 2019; Öcal ve Kalkan, 2019). İnvolusyon sürecinde kullanılan bazı nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİD), antibiyotikler, ekbolik ajanlar ve hormonlar da involusyon hızını etkileyebilir (Öcal ve Kalkan, 2019).

2.1.2. Endometriyal Rejenerasyon

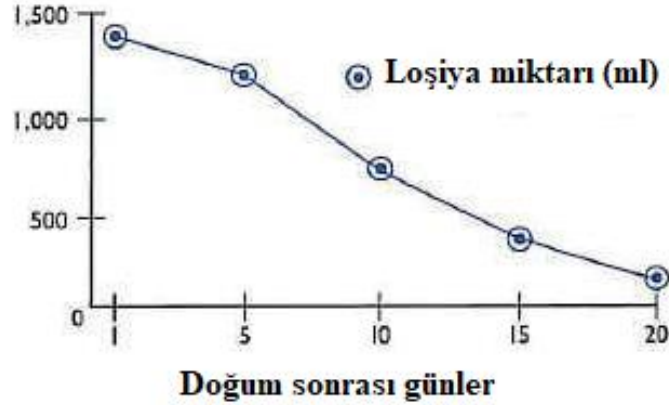
Doğum sonrası süreçte uterus involusyonu ile birlikte endometriyum da yenilenerek yeni bir gebeliğe hazır hale gelir (Öcal ve Kalkan, 2019). Endometriyumun yenilenmesi

sürecinde; karunkulların nekrozu, soyulması ve loşiya ile atılması takibinde karunkulların ve interkarunkuler alanların reepitelizasyonu gerçekleşir. Yavru zarlarının atılmasını takiben karunkul yaklaşık 70 mm uzunlukta, 35 mm genişlikte ve 25 mm kalınlıktayken, doğum sonrası 40-60. günlerde 4-8 mm çapa 4-6 mm yüksekliğe iner (Noakes, 2019).

Doğum sonrası ilk 48 saat içerisinde karunkul arterlerindeki daralma ve buna bağlı şekillenen kansızlık sonucunda karunkul yüzeyinde nekrotik değişiklikler başlar. Doğum sonrası 5. gün karunkul nekrotik bir hal alırken, 10. günlerde bu nekrotik dokunun çoğunluğu çözülüp loşiya ile uzaklaştırılır ve bu süreç 15. günde tamamlanır (Noakes, 2019), (Şekil 2.3). Karunkulun yüzey dokusu soyulduktan sonra yenilenme ve yeniden endometriyal epitel ile kaplanma süreci başlar. Bu süreçte karunkullar arası endometriyal yüzeyler de yenilenir. Genellikle bu alanlar karunkullardan daha hızlı tamir edilir. Çünkü bu alanlarda nekroz şekillenmez. İnterkarunkuler alanların yenilenmesi genellikle 8. günde tamamlanır (Senger, 2012). Epitelyal yenilenme 25. günde tamamlanırken, daha derin katmanların tamamen yenilenmesi doğum sonrası 6-8 haftayı bulmaktadır (Sheldon ve ark., 2008). Loşiya normal olarak doğum sonrası 14-23. günlere kadar devam edebilir (Senger, 2012), (Şekil 2.4).



Şekil 2.3. İnekte doğum sonrası farklı günlerde karunkullerde ortaya çıkan değişiklikler (Noakes, 2019).



Şekil 2.4. İneklerde doğum sonrası loşıya akıntı miktarının seyri (Senger, 2012).

2.1.3. Ovaryum Siklik Aktivitesinin Yeniden Başlaması

Yüksek verimli sütçü ineklerde doğum sonrası süreçteki en önemli olaylardan biri ovaryumda normal siklik aktivitenin yeniden başlamasıdır. On iki aylık buzağılama aralığını yakalayabilmek için inek doğum sonrası 85 gün içerisinde tekrar gebe kalmalıdır. Bunun için de ovaryumdaki normal siklik aktivitenin doğum sonrası birkaç hafta içerisinde yeniden başlaması gerekir (Opsomer ve ark., 2000).

İneklerde doğum sonrası ovaryan siklik faaliyetlerin başlamasında yaşanan gecikme, üreme performansını sınırlandıran önemli bir faktördür (Gautam ve ark., 2010a; Thatcher ve ark., 2006). Doğum sonrası erken başlayan ve tekrarlayan östruslar fertilitayı artırmaktadır (Galvão ve ark., 2010; Thatcher ve ark., 1973; 2006). Ancak erken şekillenen luteal yapı uterus enfeksiyon olması halinde kalıcı hale gelmekte ve piyometraya öncülük edebilmektedir (Sheldon ve ark., 2008). Doğum sonrası ovaryum aktivitesinin erken başlamasının fertilita üzerine pozitif bir etkisinin olmadığını (Sakaguchi ve ark., 2004) ve multipar ineklerde olumsuz etkilediğini belirten (Smith ve Wallace, 1998) çalışmalar da bulunmaktadır.

İneklerde gebeliğin ilk altı aylık sürecinde çapı en fazla 6 mm (Noakes, 2019) büyüklüğe ulaşabilen, anovulator foliküllerin gelişimi 7-10 günlük düzenli aralıklarla devam etmektedir. Ancak gebeliğin son döneminde progesteron (P4) ve özellikle östrojenin (E₂) güçlü negatif başa tepkisiyle folikül uyarıcı hormon (FSH) baskılanır ve gebeliğin son 20-25. günlerinde genellikle folikül gelişimi şekillenmez (Crowe ve ark., 2014, Noakes, 2019).

Doğum ile birlikte P_4 ve E_2 konsantrasyonları bazal seviyeye düşer. Böylece gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) üzerindeki negatif başa tepki ortadan kalkar ve 3-5 gün içerisinde FSH konsantrasyonunda tekrarlayan, geçici artışlar şekillenir. Bunun etkisiyle doğum sonrası ilk foliküler dalga ve 7-10. günlerde ilk dominant folikül (DF) (>9 mm) gelişir (Crowe ve ark., 2014; Sheldon, 2004). Bu olaylar bütün ineklerde çevre, beslenme ve periparturient hastalıklar gibi faktörlerden bağımsız olarak gerçekleşmektedir (Beam ve Butler, 1997; Sheldon ve ark., 2008).

Doğum sonrası dönemde şekillenen ilk DF'nin akıbeti hususunda üç ihtimal bulunmaktadır. Birincisi; ovule olması ve ilk korpus luteumun (KL) şekillenmesi, ikincisi atreziye olması, üçüncüsü ise foliküler kiste dönüşmesidir (Beam ve Butler, 1997; Savio ve ark., 1990; Sheldon ve ark., 2008). Sütçü ineklerde doğum sonrası ilk DF %30-80 oranında ovule olurken, %15-60 oranında atreziye olur ve %1-5 oranında kistik hale dönüşmektedir (Crowe ve ark., 2014; Roche, 2006).

Doğum sonrası ilk şekillenen DF'nin kaderini folikülün östradiol salgılama kapasitesi ve periferik lüteinleştirici hormon (LH) dalga sıklığı belirler. Folikülün ovule olamaması yetersiz LH salınımı ile ilişkilendirilir (Crowe, 2008; Duffy ve ark., 2000; Sheldon, 2004). Ovulasyon için saatte bir LH dalgası gerekmektedir (Roche, 2006). İlk DF'nin ovule olamadığı ineklerde; düşük plazma östradiol konsantrasyonu, daha küçük DF çapı ve daha düşük plazma insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) konsantrasyonu tespit edilmiştir (Beam ve Butler, 1997). Çapı 1 cm'den küçük olan foliküller nadiren ovule olur (Roche, 2006). Östrojen seviyesi yüksek olan dominant folikül ya ovule olur ya da kiste dönüşürken, düşük östrojen üreten DF'nin ise atreziye olduğu bildirilmektedir (Beam ve Butler, 1997; 1999).

Doğum sonrası şekillenen ilk ovulasyonda genelde östrus belirtileri gözlenmez. İlk ovulasyonda östrus gözlenmemesinin sebebi muhtemelen ovulasyon öncesinde P_4 salınımının olmamasıdır (Sheldon, 2004). Östrus davranışlarının ortaya çıkması için öncesinde merkezi sinir sisteminin P_4 'e maruz kalması gerekmektedir (Noakes, 2019). İlk ovulasyonu takiben %70 oranında 8-10 günlük kısa bir siklus görülür. Bunun sebebi ise $PGF_2\alpha$ 'nın erken salınmasıyla siklusun 8-10. günlerinde KL erken regrese edilmesidir. Bunun takibinde şekillenen ikinci ovulasyonda östrus belirtileri gözlenir ve sonrasında normal bir luteal faz görülür (Crowe ve ark., 2014). Sütçü ineklerin çoğu doğum sonrası ikinci ovulasyonda normal folikül dinamiğine sahip olmaktadır

(Sakaguchi ve ark., 2004). Sütçü inekler için ideal olan ilk ovulasyonun doğum sonrası 20-30 gün içinde şekillenmesi ve böylece tohumlamadan önce gönüllü bekleme periyodu içerisinde 1 veya 2 normal (uzunluğu 19-24 gün olan) siklusun şekillenmesidir (Wathes ve ark., 2007).

Doğum sonrası dönemde ovaryum aktivitesinin takibi ultrasonografik muayeneye yapılabilir (Savio ve ark., 1990). Doğum sonrası ovaryum aktivitesi ultrasonografinin kullanımıyla birlikte daha iyi anlaşılmıştır (Kamimura ve ark., 1992; Savio ve ark., 1990). Süt veya kandaki P4 düzeyi ölçümü ile KL aktivitesinin doğrudan takibi yapılabilir. Doğum sonrası dönemde ovaryumda P4 salgılayan bir KL'nin tespit edilmesi öncesinde en az bir ovulasyon şekillendiğini gösterir (Öcal ve Kalkan, 2019).

Beslenmeye bağlı stres altında olmayan ineklerde doğum sonrası ilk DF 15. günlerde ovule olur. Doğum sonrası ovulasyonun optimize edilmesi için ineklerin doğum öncesinde uygun beslenmesi ve idaresi, böylece doğuma uygun vücut kondüsyon skoru (VKS) ile girmesi (2,75-3,0) ve doğum sonrası dönemde VKS kaybının 0,5 puanı geçmemesi önerilir (Crowe ve ark., 2014).

İneklerde doğum sonrası ovaryum aktivitesinin yeniden başlamasını etkileyen faktörler; ırk (Crowe ve ark., 2014), kuru dönem süresi (Gümen ve ark., 2005), doğum sayısı (Tanaka ve ark., 2008), buzağılama mevsimi (Opsomer ve ark., 2000; Walsh ve ark., 2007), NED (Beam ve Butler, 1997; Castro ve ark., 2012; Lucy ve ark., 2001), VKS kaybı (Cavestany ve ark., 2009; Opsomer ve ark., 2000; Roche, 2006), yüksek süt verimi (Sakaguchi, 2011; Santos ve ark., 2009), emzirme (Silveira ve ark., 1993; Williams, 1990) ve günlük sağım sıklığı (Stevenson ve ark., 1997) olarak sıralanabilir.

Güç doğum, RS (Opsomer ve ark., 2000), doğum sonrası uterus enfeksiyonları (Crowe ve ark., 2014; Sheldon ve ark., 2002; Williams ve ark., 2007), ketozis, klinik mastitis, şiddetli laminitis (Garbarino ve ark., 2004) ve doğum sonrası ilk ay içerisinde şekillenen pnömoni (Opsomer ve ark., 2000) gibi bozukluklar da ovaryum aktivitesinin yeniden başlamasını olumsuz etkileyen faktörlerdir.

2.1.4. Uterustaki Bakteriyel Eliminasyon

Doğum sonrası ilk iki hafta içerisinde herhangi bir hastalık belirtisi olmaksızın ineklerin %80-100'ünde uterus boşluğunda bakteri tespit edilebilir (Földi ve ark., 2006; Jeon ve ark., 2015; LeBlanc, 2008; Sheldon, 2004; Singh ve ark., 2008). Doğum esnasında ve

hemen sonrasında çevre, deri ve dışkı kaynaklı bakteriler uterusu kontamine eder. Uterusun bakteriyel kontaminasyonu dinamik bir sorun olup, sadece doğum esnası ve hemen sonrasında sınırlı değildir. Doğum sonrası birkaç hafta içerisinde rekontaminasyonlar da şekillenebilir (Sheldon ve Dobson, 2004). Çiftleşme ya da tohumlama esnasında da uterusun bakteriyel kontaminasyonu mümkündür (Azawi, 2008). Bunlara ilave olarak patojen bakterilerin kan dolaşımıyla uterusa ulaşabileceği de öne sürülmektedir (Jeon ve ark., 2017). Bakteriyel kontaminasyonun bir enfeksiyonla sonlanması, kontaminasyonun derecesi ve uterusun savunma mekanizmasına bağlıdır (Azawi, 2008). Ayrıca uterus hastalıklarının gelişimi konakçı savunmasını yenen patojenlere de bağlıdır (Sheldon, 2019).

Geçmişte, gebelik sürecinde uterus steril bir organ olarak tanımlanmaktaydı (Földi ve ark., 2006; Sheldon, 2004). Ancak günümüzde, henüz çiftleştirilmemiş düveler ve gebe ineklerin uterusunda bakteri varlığı tespit edilmiştir (Moore ve ark., 2017). Gebe ineklerde bakteriler hem endometriyumda hem de plasentolarda saptanmıştır (Karstrup ve ark., 2017). Özetle, uterusun steril olmadığı, çeşitli bakterilerden oluşan bir mikrobiyotaya sahip olduğu söylenebilir (Sheldon, 2019).

Uterus boşluğunda 30'dan fazla farklı bakteri türü izole edilirken bunlar içerisinde uterus enfeksiyonu ile ilişkili patojenitesi en yüksek olanlar *Trueperella pyogenes*, *Escherichia coli*, *Prevotella* türleri, *Fusobacterium necrophorum* ve *Fusobacterium nucleatum* olarak bildirilmektedir (Noakes, 2019; Sheldon ve ark., 2002), (Tablo 2.1). Çevreden gelen spesifik olmayan mikroplar doğum sırasında ve sonrasında uterus boşluğunu kontamine etmesine rağmen, endometriuma adapte olan spesifik mikroplar doğum sonrası uterus hastalığı oluşturabilir (Sheldon, 2019).

Gilbert ve Santos (2016), yaptıkları çalışmada doğum ile 7. gün arasında en sık *E. coli* bakterisini izole etmiştir. Aynı çalışmada doğumdan sonraki 3. haftada ise en yaygın olarak *T. pyogenes* izole edilmiş olup, daha önce *E. coli* ile enfekte olmuş inekleri enfekte etme olasılığı daha yüksek bildirilmiştir. Benzer şekilde Williams ve ark. (2007), yaptığı çalışmada uterusta *E. coli* enfeksiyonu şekillendikten sonra endometriyumun *T. pyogenes* enfeksiyonuna karşı duyarlılığının arttığını bildirmiştir. Uterus enfeksiyonlarına neden olan *E. coli*, endometriyal patojenik *E. coli* (EnPEC) olarak adlandırılır. Klinik olarak enfeksiyon şekillenmeyen uteruslardan alınan örneklerden izole edilen *E. coli* türlerine göre EnPEC uterusun endometriyal ve stromal

hücrelerine daha yüksek tutunum ve işgal etme özelliği göstermektedir (Sheldon ve ark., 2010).

Endometriyumdaki şiddetli patolojiler ve klinik enfeksiyonlar en çok *T. pyogenes* ile ilişkilidir (Bonnett ve ark., 1991; Westermann ve ark., 2010). *Trueperella pyogenes* bu yüksek patojenik etkisini kolesterol bağımlı sitolizin olan pyolisin salgısı etkisiyle sağlar. Pyolisin endometriyal hücrelerin plazma membranında gözenekler açarak hücrenin ölümüne yol açar (Amos ve ark., 2014; Sheldon, 2019;). *Trueperella pyogenes*, *F. necrophorum* ve *Prevotella* sinerjik etkiyle enfeksiyon oluşturdıklarında, endometritis görülme olasılığı ve şiddeti artmaktadır (Sheldon, 2019).

Tablo 2.1. Doğum sonrası dönemde alınan uterus sürüntü örneklerinin aerobik ve anaerobik kültürlerinden izole edilmiş mikroorganizmaların patojenite potansiyeline göre kategorizasyonu (Noakes, 2019).

Mikroorganizma kategorileri		
1	2	3
<i>Trueperella pyogenes</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Aerococcus viridans</i>
<i>Prevotella</i> spp.	<i>Bacillus licheniformis</i>	<i>Clostridium butyricum</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Fusobacterium</i>	<i>Haemophilus somnus</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>necrophorum</i>	<i>Mannheimia haemolytica</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Fusobacterium</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Providencia rettgeri</i>
<i>nucleatum</i>	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	<i>Providencia stuartii</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Proteus</i> spp
	(coagulase- positif)	<i>Propionibacterium granulosa</i>
	<i>Streptococcus uberis</i>	<i>Staphylococcus</i> spp. (coagulaz-negatif)
		α -haemolytic Streptococlar
		<i>Streptococcus acidominimus</i>
		Koliformlar
		<i>Aspergillus</i> spp.
		Mantarlar
		<i>Bacteroides</i> spp
		<i>Aeromonas</i> spp.

Kategori 1: Uterusta endometriyal lezyona neden olanlar (patojenler). **Kategori 2:** Sığır uterus boşluğundan ve endometritis vakalarından sıkça izole edilen, ancak yaygın uterus lezyonuyla ilişkileri olmayanlar (potansiyel patojenler) **Kategori 3:** Uterus boşluğundan zaman zaman izole edilen, ancak endometritisle ilişkili olmayanlar (fırsatçı organizmalar).

Doğum sonrası dönemde uterus boşluğundaki kan, doku döküntüleri ve soyulan karunkul kısımları bakteri gelişimi için ideal bir vasat oluşturur. İnvolusyon süresince şekillenen uterus kasılmaları; loşiyanın atılması ve bakterilerin fiziksel olarak uzaklaştırılmasına yardımcı olmaktadır (Noakes, 2019). Ancak uterustaki bakteriyel uzaklaştırmadaki temel mekanizma lökosit migrasyonu ve fagositozudur (Sheldon,

2004). Bununla birlikte ovaryum aktivitesinin yeniden başlaması da önemlidir. Östrojen etkisi altındaki uterus, enfeksiyonlara karşı daha dirençliyen P4 etkisi altındaki uterus ise daha hassastır (Azawi, 2008).

Normal doğum sonrası süreçte uterus boşluğundaki bakteri sayısı ve çeşitliliği, kademeli olarak azalır (Azawi, 2008). Uterusunda bakteriyel kontaminasyon belirlenen ineklerin oranı doğum sonrası ilk 15 gün içerisinde %93, 16-30. günler arasında %78, 31-45. günler arasında %50 ve 46-60. günler arasında %9 olarak bildirilmiştir (Noakes, 2019).

2.2. Doğum Sonrası Uterusun Savunma Mekanizması

Dişi genital sistemi immünolojik olarak değişken ve esnek bir yapıdadır. Gebelik süresince dişi genital sistemin immuotolerant bir haldeyken doğumla birlikte patojenlere karşı aktif bir bağışıklık yanıtı oluşturduğu bildirilmektedir (Dadarwal ve ark., 2017). Dişi genital organlar patojen mikroorganizmalara karşı doğal (doğuştan gelen veya non-spesifik) ve kazanılmış (spesifik) bağışıklık sistemlerine sahiptir (Azawi, 2008; Bondurant, 1999). Doğum sonrası uterus savunma mekanizması, temel olarak doğal bağışıklık sistemine dayanmaktadır (Machado ve Silva, 2020; Sheldon ve Dobson, 2004). Doğal bağışıklık yanıtı çoğunlukla mikropların konak hücreleri tarafından tespit edilmesine bağlı olup (Sheldon ve ark., 2019), bakterilere ve doku hasarına karşı çok hızlı ve nonspesifik bir bağışıklık yanıtı oluşturmaktadır (Tizard, 2013). Doğum sonrası uterusun bakteriyel kontaminasyonunun zamanında temizlenmesi ve involusyon için yeterli ve kontrollü bir yangı yanıtı gerekmektedir (Machado ve Silva, 2020).

Doğal bağışıklık çeşitli bileşenlerden oluşmaktadır. Bunlar anatomik ve fiziksel bariyerler, epitelyal ve fagositik hücre enzimleri, antimikrobiyal peptidler (AMPs), fagositik hücreler, hücre reseptörleri, sitokinler ve yangısal mediatörleri salan hücrelerdir (Aristizábal ve González, 2013).

İnekte vulva, vestibulum vajina ve serviks patojen mikroorganizmalara karşı uterusun anatomik savunma bariyerlerini oluşturur (Azawi, 2008; Bondurant, 1999). Vulva, tubuler kanala dışkı ve diğer çevresel bulaşmaları önler (Azawi, 2008). Serviks ise kıvrımlı yapısıyla güçlü bir savunma sağlar (Bondurant, 1999). Ancak doğum ile birlikte vulva, vajina ve serviks genişleyerek, kontaminasyonu engelleme etkinliğini yitirmektedir (Sheldon, 2019).

Serviks ve vajinadan salgılanan mukus, patojen mikroorganizmaların uterusu ilerlemesini engelleyen fiziksel bir faktördür. Bu etkisi özellikle siklusun östrus döneminde daha belirgindir (Sheldon ve Dobson, 2004). Gebelikte şekillenen servikal tıkaç, yapısıyla önemli bir bariyer görevi görür (Sheldon, 2019). Bir diğer fiziksel etki de, uterusun uzunlamasına ve enine kas kasılmaları sayesinde patojen organizmaları da barındıran mukusu dışarı atmasıdır (Singh ve ark., 2008).

Vajina, serviks, uterus ve oviduktun iç yüzeyindeki epitel hücreler mikroorganizmalara karşı fiziksel bariyer oluşturur (Wira ve ark., 2005). Patojen mikroorganizmalar uterusu ulaştığında ilk fiziksel bariyer endometriyumun epitel hücreleridir. Bu hücreler arasındaki sıkı bağlantılar (tight junction), uterus boşluğundan gelen bakterilerin işgaline karşı koymaktadır. Ayrıca epitel hücreleri, hemen altında bulunan stroma hücrelerine kıyasla daha az kolesterol barındırdığından *T. pyogenes*'e karşı daha dirençlidir (Amos ve ark., 2014; Sheldon, 2019). Epitel hücrelerinin yüzeyini kaplayan mukus salgısı mikroorganizmalara karşı hem fiziksel hem de içerdiği peptit yapıları sayesinde kimyasal bir savunma hattı oluşturur. Mukus karakteri ovaryum steroidleri etkisi altında değişmekte ve östrusta E2 etkisiyle salgı miktarı önemli ölçüde artmaktadır (Sheldon ve ark., 2019). Bunlara ilaveten endometriyum epitelindeki sıkı bağlantılar da, östradiol ve P4 etkisinde değişmektedir. Dolayısıyla dişi genital organlarındaki mukozal bağışıklığın düzenlenmesinde endokrin etkiler de önemli rol oynamaktadır (Grant-Tschudy ve Wira, 2004; Lewis, 2003).

Antimikrobiyal peptidler bağışıklık sisteminin en köklü bileşenlerindendir. Bunlar, çoğu bakteri türünün yanı sıra mantar, virüs, protozoa ve tümör hücrelerine karşı etkilidir. Bakteriler üzerine etkilerini, onların membran yapısını bozarak göstermektedir. Nötrofil, makrofaj, sekonder lenfoid organlar ve uterus endometriyumu dâhil birçok organın epitel hücrelerinde AMP üretilir (Tizard, 2013). Aynı zamanda sığır endometriyal epitel hücreleri bakteri lipopolisakkariti (LPS) ile muamele edildiğinde, bu hücrelerde LAP, TAP, BNBD4, DEFB5 ve Mucin-1 (MUC-1) ekspresyonu artmaktadır (Davies ve ark., 2008). Mucin-1 endometriyumun mikrobiyal savunmasında da rol oynayabilen bir epitel hücre transmembran proteinidir. Çeşitli dokularda epitel hücrelerinde üretilen MUC-1 bakterilerin epitele bağlanmasını engelleyerek koruyucu bir bariyer oluşturmaktadır (Brayman ve ark., 2004).

Lizozim enzimi birçok vücut sıvısında ve özellikle yangılı dokularda yoğun olarak bulunan, gram pozitif bakterilerin hücre duvarındaki peptidoglikan yapısını bozan bir enzimdir (Tizard, 2013). Subkilinik endometritisli ineklerin endometriyumunda lizozim enziminin ekspresyonunda artış olduğu saptanmıştır (Hoelker ve ark., 2012).

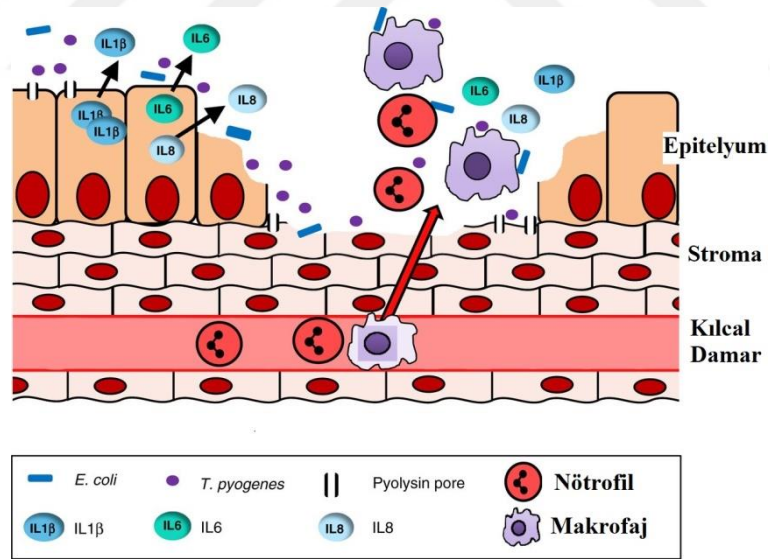
Doğal bağışıklığın bir diğer önemli bileşeni olan Natural Killer (NK) hücreleri uterusu tespit edilmiş olup, doğum sonrası dönemdeki uterus savunması üzerine fonksiyonu henüz bilinmemektedir. Natural Killer hücrelerinin, ineklerin epitel rejenerasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (Dadarwal ve ark., 2017).

Doğal bağışıklığı tetikleyen iki tip uyarıcı vardır. Bunlardan birincisi ölü veya ölmekte olan hücreler tarafından oluşturulan ve hasar ilişkili molekül kalıpları (DAMPs) olarak adlandırılan endojen uyarıcılardır. İkincisi ise patojen mikroorganizmalar tarafından oluşturulan ve patojen ilişkili molekül kalıpları (PAMPs) olarak adlandırılan ekzojen uyarıcılardır. Patojene özgü olan bu molekül kalıpları lipopolisakkaritler (LPS), peptidoglikanlar, bakteriyel DNA ve viral nükleik asitlerdir. Bu yapılar özel kalıp tanıma reseptörlerince (PRRs) algılandığında doğal bağışıklık aktive olur (Tizard, 2013).

Memelilerde bakteri, virüs, mantar ve protozoa gibi mikroorganizmaların moleküllerini algılayan en önemli reseptör grubu toll benzeri reseptör (TLR) ailesidir (Moresco ve ark., 2011). Günümüze kadar 13 farklı TLR saptanmıştır (Beutler, 2004). Bu reseptörler nötrofil, makrofaj, dendritik hücreler, epitel, fibroblast ve nöron gibi hücrelerde üretilmektedir (Moresco ve ark., 2011). Toll benzeri reseptör genleri inek endometriyum epitel ve stroma hücrelerinde de tespit edilmiştir (Davies ve ark., 2008). Bu reseptörlerin farklı yapıları algılama özelliği vardır. Gram pozitif bakterilere ait lipopeptid ve diğer komponentleri TLR2/TLR1 ve TLR2/TLR6 çiftleri tarafından algılanırken, LPS yapıları TLR4, flagellin ise TLR5 tarafından algılanır. Çift iplikçikli ribonükleik asit (dsRNA) analogları TLR3 ile bağlanır. DNA yapıları TLR9 ile bağlanır. Tek iplikçikli RNA ve analogları TLR7'ye bağlanmaktadır (Moresco ve ark., 2011).

Patojene özgü moleküllerin TLR'ye bağlanması, hücre içi Nükleer faktör kappa B (NF- κ B) ve mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) sinyal yollarını aktive eder ve neticesinde β -defensinler, LAP ve TAP gibi AMP'ler sentezlenir (Sheldon ve ark., 2019). Aynı zamanda interleukin (IL)-1 β , IL-6, interferon gamma (IFN- γ) tümör

nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin ve IL-8 ve PGE₂ gibi kemokinlerin sentezini uyarır (Healy ve ark., 2014). Bu yangı mediatörleri nötrofil ve makrofajların bölgeye çekilmesini ve aktivasyonunu sağlar (Moresco ve ark., 2011), (Şekil 2.5). Uterusun enfeksiyona karşı doğal savunma mekanizmasındaki en önemli rol, yangı bölgesine ilk çekilen fagositik hücreler olan nötrofillere aittir (Sheldon ve Dobson; 2004; Singh ve ark., 2008). Nötrofillerin mikroorganizma invazyonu veya doku hasarı olan bölgelere göçü, sitokinlerin vasküler endotel hücrelerini aktive etmesi neticesinde gerçekleşir. Nötrofiller patojen mikroorganizmaya bağlanır, fagositoz yoluyla mikroorganizmayı öldürür. Ancak nötrofiller kısa ömürlü hücrelerdir ve tekrarlayan fagositoz yapma yeteneğine sahip değildir. İkinci önemli fagositik hücreler; makrofajlar ise yangı bölgesine nötrofillerden sonra gelen ve geriye kalan mikroorganizmaları öldüren hücrelerdir. Aynı zamanda sitokin salınımı ile hem doğal bağışıklık hem de kazanılmış bağışıklıkta ve hasarlı dokuların iyileşme sürecinde fonksiyon gösterir. Makrofajlar, nötrofillere kıyasla daha yavaş göç eder ancak, fagositoz etkisi daha yüksektir ve tekrarlayan fagositozlar yapabilir (Tizard, 2013).



Şekil 2.5. Endometriyumda doğal bağışıklık yanıtı: Doğumdan sonra, *E. coli*, *T. pyogenes* ve diğer bakteriler uterusu istila eder ve özellikle doku hasarının olduğu yerlerde patojenik bakteriler endometriuma yapışır ve hücreleri tahrip eder. *Truperella pyogenes* ayrıca endometriyal hücrelerde transmembran gözenekler oluşturan ve hücre ölümüne ve daha fazla doku hasarına neden olan pyolisin üretir. Endometriyal epitelyal ve stromal hücreler doğuştan gelen bağışıklık reseptörleri aracılığıyla patojene özgü molekülleri algılar, IL1B, IL6 ve IL8 (siyah oklar) gibi sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına yol açar. Bu inflamatuvar araçlar; istilacı mikropları temizlemek ve doku hasarını gidermek için hematopoietik hücreleri, özellikle de nötrofilleri ve makrofajları enfeksiyon bölgesine çeker ve aktive eder (kırmızı ok) (Sheldon ve ark., 2014).

Kazanılmış bağışıklığın doğum sonrası uterusun savunma mekanizmasındaki önemi henüz tam olarak bilinmemektedir (Machado ve Silva, 2020). Dişi genital organlarda immunglobinler (Ig) sentezlenmekte veya bölgeye periferel dolaşımdan geçmektedir. Bu Ig'lerin doğrudan bakterileri öldürdüğü veya opsoninler şeklinde fagositozu artırdığı ve komplement sistemini uyardığı düşünülmektedir (Singh ve ark., 2008). Komplement sistemi de mikrobiyal enfeksiyonlara karşı doğal bağışıklığın önemli bir bileşeni olup, 30'dan fazla proteini içermektedir (Sheldon ve ark., 2019). Yapılan bazı immunizasyon çalışmalarından olumlu sonuç alınması, kazanılmış bağışıklığın uterus savunmasında etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak patojenlere karşı şekillenen kazanılmış bağışıklığın enfeksiyon esnasında lokal olarak mı, yoksa sadece aşılama yoluyla mı sağlandığı belirsizdir (Machado ve Silva, 2020).

2.3. İneklerde Uterus Enfeksiyonları

Geçiş döneminde sütçü inekler, kolostrogenez, doğum ve laktasyonun başlaması için çok önemli olan endokrin, metabolik ve immünolojik değişikliklere uğrar. Bu değişikliklerle beraber kuru madde alımındaki düşme, NED ve immünosupresyon durumu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle geçiş dönemindeki süt inekleri; patojenlere karşı oldukça hassas olup, uterus ve meme dokusu enfeksiyonlarına da duyarlıdır (Machado ve Silva, 2020). Uterus enfeksiyonları; patojen organizmaların mukozaya tutunması, epitel dokuda kolonize olması ve/veya bakterilerin toksin salınımı şeklinde bir dizi olayı takiben meydana gelmektedir (Sheldon ve ark., 2006; Şenünver ve Nak, 2019). Dişi genital organların travma, enfeksiyon ve yangıları çoğunlukla normal veya güç doğumlar sonrasında, doğuma yardım girişimlerinde, prolapsus uteri, yavru zarlarının atılamaması ve metabolik hastalıklar gibi erken doğum sonrası dönem bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Alaçam, 2010).

Uterus hastalıklarının bulaşıcı olmadığı varsayılmakla birlikte büyük sürülerde ve ineklerin büyük gruplar halinde idare edildiği üretim sistemlerinde daha sık görülme eğilimi bulunmaktadır. Deneysel olarak uterus içi yolla bakteri verilerek enfeksiyon oluşturulan inekler ile bakteri verilmeyen kontrol grubundaki inekler birlikte barındırıldığında, kontrol grubundaki ineklerde de sıklıkla enfeksiyon geliştiği gözlenmiştir (Sheldon, 2019).

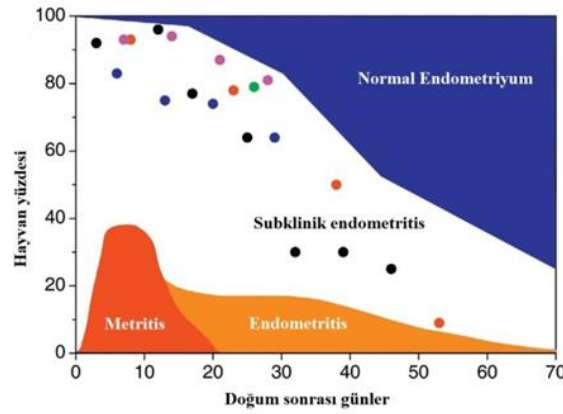
Uterus enfeksiyonlarının tanısında kullanılan yöntemler, uterus enfeksiyonlarının sınıflandırılmasındaki farklılıklar, enfeksiyonun tespit edildiği doğum sonrası gün,

sürünün sevk ve yönetim şekli, ineğin genel özellikleri ve doğum sayısı, ineğin immünolojik yeterliliği ve patojen yoğunluğu gibi faktörlere bağlı olarak uterus enfeksiyonlarının insidansında önemli düzeyde farklılıklar görülmektedir (Küplülü ve ark., 2011; Lewis, 1997). Uterus enfeksiyonunun oluşumu; ineğin bağışıklığı, patojenin virülensi ve uterus ortamı arasındaki dengeye bağlıdır. Periparturient dönemde bu denge enfeksiyon oluşumu lehine bozulur. Doğum sonrasında epitel bütünlüğü bozulmuş, sıvı ve doku döküntülerinden oluşan uterus ortamı bakteri üremesi için uygun bir vasat durumundadır (Azawi, 2008; Şenünver ve Nak, 2019).

Uterustaki patojen bakteriler; yangıya ve endometriyumda lezyonlara, involusyonda gecikmeye ve embriyonik ölümlere sebep olur. Ayrıca bakteri toksinleri hipofizden LH salınımını baskılar, ovaryumda foliküler gelişimi ve ovulasyonda aksaklıklar oluşur. Neticede düşük gebelik oranları, embriyonik kayıplar, uzayan doğum aralıkları ortaya çıkar ve infertilite şekillenir (Sheldon ve ark., 2006). Bunun yanı sıra süt üretiminde azalma, tedavi masrafları ve sürüden çıkarma oranlarında artış olur, hatta ineğin hayatını da tehdit edebilir (Şenünver ve Nak, 2019).

2.3.1. İneklerde Uterus Enfeksiyonlarının Tanımlanması ve Sınıflandırılması

Uterus hastalıklarının teşhisinde, farklı yöntemlerin kullanılması ve teşhis zamanındaki farklılıklar nedeniyle çeşitli tanımlamalar yapılmaktadır (LeBlanc, 2008). Sheldon ve ark. (2006), uterus hastalıklarının tanı kriterleri üzerine yaptığı çalışma dönüm noktası olmuştur. Uterus enfeksiyonları patolojik ve klinik olarak sınıflandırılmaktadır. Yapılan patolojik sınıflandırmaya göre; yangının endometriyumla sınırlı olması endometritis, uterus duvarının tüm katmanlarında yaygın olması metritis, yangı seroza katmanını kapsıyorsa perimetritis ve asıcı ligamenti de içeriyorsa parametritis olarak isimlendirilmektedir. Klinik sınıflandırma ise puerperal metritis, klinik metritis, klinik endometritis, subklinik endometritis ve piyometra şeklindedir (Sheldon ve ark., 2006). Sütçü ineklerin %40'ında doğum sonrası ilk hafta içerisinde metritis görülebilmektedir. İneklerin %10-20'sinde ise doğumdan 3 hafta sonra klinik endometritis belirlenmektedir (Sheldon, 2019), (Şekil 2.6). İneklerde doğumdan 3 hafta sonra ve ilerleyen günlerde, klinik bir bulgu olmaksızın %11.1'den %75.4'e kadar varan bir oranda subklinik endometritis tespit edilebileceği bildirilmiştir (Wagener ve ark., 2017).



Şekil 2.6. Doğum sonrası günlerde sütçü ineklerde uterusun bakteriyel kontaminasyonu ve hastalık insidansları. Nokta işaretleri uterus boşluğundan bakteri izole edilen ineklerin yüzdesini göstermektedir. Boyalı alanlar; turuncu: metritis, sarı: endometritis ve mavi: normal uterusu sahip ineklerin, beyaz alanlar ise subklinik endometritisli ineklerin oranını temsil etmektedir (Sheldon, 2019).

Puerperal Metritis

Puerperal metritis; doğum sonrası ilk 21 gün (sıklıkla ilk 10 gün) içerisinde şekillenen, aşırı büyümüş uterus, bol miktarda sulu, kırmızı-kahverengi veya purulent karakterde genelde pis kokulu uterus içeriği gibi spesifik bulgular ile 39,5 °C'nin üzerinde vücut sıcaklığı, iştahsızlık, durgunluk ve süt veriminde düşme gibi sistemik hastalık bulgularının birlikte seyrettiği uterus yangısıdır (Sheldon ve ark., 2006).

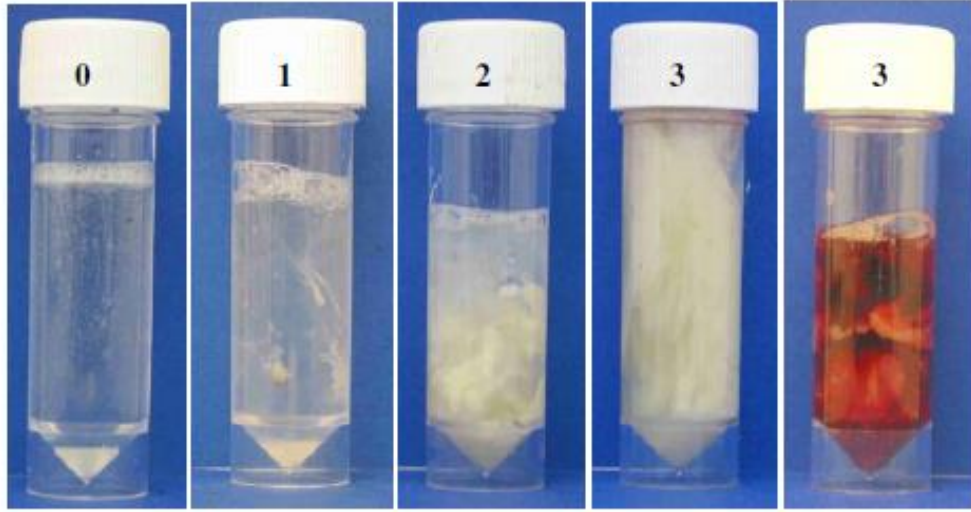
Şiddetli sistemik belirtilerin gözlemlendiği uterus enfeksiyonları akut septik metritis olarak isimlendirilirken, daha yüzeysel sistemik semptomların görüldüğü enfeksiyonlar akut puerperal metritis olarak isimlendirilmiştir. Çevresel bir mikroorganizma olan *E. coli* ve gram negatif anaerob bakterilerin uterustan uzaklaştırılamaması sonucu bakteriyel toksinlerin emilerek septik-toksik semptomların şekillendiği, mortalitesi yüksek bir enfeksiyon olan akut septik metritisler genellikle abortus, RS, prolapsus uteri, güç doğumlar, aşırı NED gibi olguların komplikasyonudur (Küplülü ve ark., 2011).

Klinik Metritis

Klinik metritis; doğum sonrası ilk 21 gün içerisinde, normalden büyük bir uterus ve purulent karakterde vajinal akıntı tespit edilen ancak herhangi bir sistemik hastalık bulgusu şekillenmeyen uterus yangısıdır (Sheldon ve ark., 2006). Aynı zamanda subakut puerperal metritis olarak da isimlendirilir ve sıklıkla doğum sonrası 11-20. günler arasında şekillenmekle beraber doğum sonrası ilk 1 hafta içerisinde de görülebilir (Küplülü ve ark., 2011).

Klinik Endometritis

Klinik endometritis; herhangi bir sistemik hastalık belirtisi olmaksızın, doğum sonrası 21. günden sonra vajinada purulent karakterde (%50'den daha fazla irin içeren) uterus akıntısı veya 26 günden sonra mukopurulent karakterde (%50 veya az daha irin içeren) uterus akıntısının teşhis edilebildiği uterus yangısıdır (Sheldon ve ark., 2006), (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. İneklerde doğum sonrası vajinal akıntı örneklerinin görünümü ve skorlanması 0: temiz veya şeffaf mukus; 1: beyaz irin parçacıkları içeren mukus; 2: %50'den daha az oranda irin içeren mukopurulent akıntı; 3: %50 ve daha fazla oranda irin içeren (bazen kanlı) purulent akıntı (Sheldon ve ark., 2006).

Subklinik Endometritis

Subklinik endometritis, herhangi bir klinik endometritis bulgusu olmaksızın genelde sitoloji ile belirlenen endometriyum yangısıdır. Doğum sonrası 21-33. günlerde alınan sitolojik örneklerde >%18 veya doğum sonrası 34-47. günlerde alınan örneklerde >%10 oranında nötrofil yoğunluğu tespit edilen vakalara subklinik endometritis tanımı yapılmaktadır (Sheldon ve ark., 2006).

Piyometra

Piyometra, kalıcı bir KL ve kapalı serviks yapısıyla birlikte uterus boşluğunda purulent karakterde içerik birikimi olarak tanımlanmaktadır (Sheldon ve ark., 2006). Purulent uterus içeriği 40-50 lt ve üzeri miktarda olabilir (Küplülü ve ark., 2011).

2.3.2. Klinik Endometritisin Önemi

Klinik endometritis uterus kaynaklı purulent akıntı ile karakterize olup, bu akıntı genellikle vajina tabanında tespit edilir (Potter ve ark., 2010). Irk ve sürüler arasında farklılıklar olmakla birlikte klinik endometritisin insidansı %10-20 civarındadır (Sheldon, 2019). LeBlanc ve ark. (2002a), yaptığı araştırmada toplam 1865 inekte klinik endometritis prevalansının %17 olduğunu bildirmiştir. Klinik endometritisin %27-42 arasında daha yüksek oranlarda görüldüğünü bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Kaufmann ve ark., 2010a; Potter ve ark., 2010; Prunner ve ark., 2014). Doğum sonrası 29-35. günlerde endometritis teşhisi edilmeyen ineklerde daha sonraki günlerde de endometritis gelişebilir (Dadarwal ve ark., 2019). İlk 60 gün içerisinde endometritis belirtileri göstermeyen ineklerin yaklaşık %10'unda 60. gün sonrasında endometritis teşhis edilmiştir. Bu durum için risk faktörleri olarak doğum sonrası dönem komplikasyonları ve ürovajina olduğu düşünülmektedir (Gautam ve ark., 2010b).

Sütçü ineklerde sık karşılaşılan klinik endometritis, düşük fertilité ve büyük ekonomik kayıplar oluşturmaktadır (LeBlanc, 2008). Uterus enfeksiyonları nedeniyle uterus fonksiyonunun bozulmasının yanı sıra ovaryum, hipotalamus ve hipofiz fonksiyonları da bozulur. Ayrıca uterus enfeksiyonları hayvan refahında gerileme, subfertilite ve infertiliteye de sebep olur. Bu nedenle fertilité kontrol programları kapsamında uterus hastalıklarının teşhis ve tedavisi önemli yer tutmaktadır (Sheldon ve Dobson, 2004).

Klinik endometritiste yangı histolojik olarak endometriyum katmanı ile sınırlı olup stratum spongiosumun ötesine geçmez. Endometriyum epitelinde bozulma, kan akışında artış, ödem, çoğunlukla nötrofil ve lenfositlerden oluşan yangı hücre akını belirlenmektedir (Palmer, 2015). Uterus, bu dönemde savunma duvarını oluşturmuştur. Bu sebeple uterus içindeki bakteriyel toksinlerin genel dolaşımla emilimi engellendiğinden, sistemik hastalık bulguları şekillenmez (Küplülü ve ark., 2011). Bununla birlikte endometritisler sütçü ineklerde sık görülmekte, infertiliteye ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Kaufmann ve ark., 2010a). Klinik endometritisin başarılı tedavisi sonrasında bile subfertilite görülmektedir. Klinik endometritisin sütçü inek sürülerinde; %20 daha düşük konsepsiyon oranı, ortalama 30 gün daha uzun doğum-konsepsiyon aralığı ve %3 daha fazla hayvanın gebe kalamaması gibi olumsuz etkileri sebebiyle sürüden çıkarma oranlarını artırmaktadır (Potter ve ark., 2010). LeBlanc ve ark. (2002a), yaptığı çalışmada klinik endometritis nedeniyle ilk

tohumlamada gebelik oranında %27'lik düşme, ortalama doğum-konsepsiyon aralığında 32 günlük uzama ve sürüden çıkarma oranında 1.7 kat artma olduğunu bildirmiştir.

2.3.3. Klinik Endometritis İçin Risk Faktörleri

Uterus enfeksiyonları için risk faktörlerinin bilinmesi, uterus hastalıkları kontrol programlarının düzenlenmesinde önemli fikirler verir (Potter ve ark., 2010). Bu faktörlerin göz önünde bulundurulduğu yönetim stratejileri sayesinde endometritislerin prevalansı ve şiddeti sınırlı bir düzeyde tutulabilir (Adnane ve ark., 2017).

Uterus enfeksiyonunun gelişimi; uterus boşluğunu kontamine eden patojen organizmalar, ineğin bağışıklığı ve uterus ortamı arasındaki dengeye bağlıdır (Potter ve ark., 2010). Çevre, yönetim ve ineğe bağlı birçok risk faktörü, enfeksiyon oluşumu lehine doğrudan ya da dolaylı olarak bu dengeye etki etmektedir. Doğum sonrası hastalıklar sıklıkla ortak risk faktörlerine sahip olup, bu faktörler diğer hastalıkları da tetikleyebilir (Vergara ve ark., 2014).

Retensio sekundinarum (RS) klinik endometritis için en önemli risk faktörü olarak bildirilmiştir (Kim ve Kang, 2003; Potter ve ark., 2010). Uterus boşluğunda yavru zarlarının oluşturduğu nekrotik doku döküntüleri bakteri gelişimi için uygun bir vasat ortamı sağlamaktadır. Ayrıca atılamayan yavru zarları fiziksel bariyer özelliğindeki serviksin açık kalmasına, uterus involusyonunun, loşiyanın atılmasının ve endometriyumun yenilenmesinin gecikmesine sebep olmaktadır (Potter ve ark., 2010; Sheldon ve ark., 2008). İlaveten immun fonksiyonlardaki yetersizliğin bir göstergesi olarak, RS şekillenen ineklerde nötrofillerin göç etme kabiliyeti daha düşük olup (Gunnink, 1984) fonksiyonları baskılanmıştır (Kimura ve ark., 2002). Yavru zarlarını atamama riskini artıran faktörler dolaylı olarak klinik endometritis için de risk faktörü oluşturur (Adnane ve ark., 2017). Plasentomların olgunlaşma sürecini etkileyen veya olgunlaşmanın tamamlanmasından önce doğumun şekillenmesine neden olan durumlar sonucunda RS şekillenebilir. Doğumun uyarılması veya sezaryenle gerçekleşen prematüre buzağı doğumu ile RS arasında yakın bir ilişki vardır (Sheldon, 2019). Gebelik süresi 270 günden daha kısa olan ineklerde RS şekillenme riski 4 kat fazla olup, dolaylı olarak klinik endometritis riskini artırmaktadır (Hosseini-Zadeh ve ark., 2011). Sıcak stresi gebelik süresinin kısalmasına ve artan RS insidansına sebep olabilir (Sheldon, 2019). İkizlik ve ölü doğumlar hem RS hem de metritis insidansını artırmaktadır (Adnane ve ark., 2017; Hosseini-Zadeh ve ark., 2011; Potter ve ark., 2010).

Özellikle plasentitis ile birlikte seyreden abortlar, güç doğum, karbonhidrat metabolizması bozuklukları, diyetle selenyum/vitamin E ve A eksikliği, ileri gebelikte E2/P4 oranındaki anormallikler, hipokalsemi gibi faktörler RS oluşumu için predispoze faktörlerdir (Sheldon, 2019).

Güç doğum, birçok doğum sonrası komplikasyon ile ilişkili olup (Adnane ve ark., 2017), klinik endometritis insidansını da artıran bir risk faktörüdür (Bruun ve ark., 2002; Giuliadori ve ark., 2013; Potter ve ark., 2010). Güç doğumların endometritise yol açmasında birçok sebep vardır. Bunlar; doğum esnasında meydana gelen doku hasarı, girişimler nedeniyle uterus patojen yükünün artması ve RS şekillenme insidansı artışıdır (Parkinson, 2001; Potter ve ark., 2010). Erkek buzağılar genellikle dişilerden daha büyük olduğundan güç doğum riskini artırır, bu durum klinik endometritis için de risk faktörü oluşturmaktadır (Adnane ve ark., 2017; Hossein-Zadeh ve ark., 2011; Potter ve ark., 2010). LeBlanc ve ark. (2002a), yaptığı çalışmada ise Veteriner Hekimler tarafından yapılan güç doğum girişimlerinin klinik endometritis şekillenme riski üzerine önemli bir etkisinin olmadığını belirlemiştir.

Yapılan çalışmalarda metritis şekillenen ineklerde artan klinik endometritis riski bildirilmiştir (Dubuc ve ark., 2010; Giuliadori ve ark., 2013; LeBlanc ve ark., 2002a). Özellikle puerperal metritis geçiren ineklerde bu risk klinik metritis geçirenlerden daha yüksek bulunmuştur (Giuliadori ve ark., 2013).

Doğum sayısı ile endometritis ilişkisi üzerine farklı görüşler bulunmaktadır (Adnane ve ark., 2017). Potter ve ark. (2010), ilk doğumunu yapan ineklerin klinik endometritis için bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir. İlk doğumunu yapan ineklerde güç doğumların daha sık görülmesi, klinik endometritis riskinde artışa sebep olabilir (Adnane ve ark., 2017). Bunun aksine Kim ve Kang (2003), ilk doğumunu yapan ineklerde uterus involusyonunun daha hızlı olması nedeniyle klinik endometritis görülme oranının daha az olduğunu, LeBlanc ve ark. (2002a) ise üç veya üzeri laktasyondaki ineklerin birinci veya ikinci laktasyondaki ineklere kıyasla daha fazla klinik endometritis riskine sahip olduğunu bildirmiştir. Kadivar ve ark. (2014), iki ve daha fazla doğum yapan ineklerde ilk doğumunu yapanlara kıyasla endometritis riskini daha yüksek bulmuştur.

Kış aylarında gerçekleşen doğumların klinik metritis için risk faktörü oluşturduğu ve bunun da dolaylı olarak klinik endometritis insidansını artırdığı bildirilmektedir (Adnane ve ark., 2017; Bruun ve ark., 2002; Hossein-Zadeh ve ark., 2011). Bunun

aksine Kim ve Kang (2003) ve LeBlanc ve ark. (2002a) ise klinik endometritis insidansının doğum mevsiminden etkilenmediğini bildirmiştir. Doğum süreci ve sonrası barınma ortamının hijyeninin, uterus hastalıklarının oluşumunda önemli olabileceği düşünülmektedir. Ancak doğum sonrası çevre hijyeninin önemi tam olarak kanıtlanmamıştır (Potter ve ark., 2010; Sheldon, 2019). Rasyondaki protein miktarı, bazı vitaminler (A, B ve C gibi) ve minerallerin (selenyum, bakır, çinko ve demir gibi) savunma sistemi üzerine etkileri nedeniyle klinik endometritis oluşumuna etki edebileceği değerlendirilmektedir (Adnane ve ark., 2017). Hipokalsemi, ketozis ve abomasum deplasmanı gibi metabolizma bozuklukları sütçü ineklerde klinik endometritis insidansını artırmıştır (Kim ve Kang, 2003). Kalsiyum (Ca) uterus involusyonunda önemli bir bileşen olup (Adnane ve ark., 2017); eksikliğinde involusyonda gecikme, RS'nin görülme riskinde artma, metritis/endometritis insidansı ile (Hosseini-Zadeh ve ark., 2011) endometritisin şiddetinde artma görülmektedir (Whiteford ve Sheldon, 2005). Özellikle yüksek verimli sütçü ineklerde şekillenen NED; uterus involusyonunda gecikme, bağışıklığın zayıflaması, RS, abomazum deplasmanı ve metritis insidansında artış gibi etkileriyle birlikte şiddetli ve uzayan uterus enfeksiyonları için risk faktörü oluşturur. Negatif enerji dengesinin belirgin bir göstergesi VKS kaybı olup, doğumdan 30 gün öncesinden doğum sonrası 30. güne kadar şekillenen 1-1,5 puanlık VKS kaybı, klinik endometritis için yüksek risk oluşturmaktadır (Adnane ve ark., 2017).

2.3.4. Klinik Endometritisin Teşhisi

Uterus enfeksiyonlarının şiddetinin belirlenmesi, zamanında ve uygun tedavisi için teşhis edilmesi önem arz eder (Sheldon ve ark., 2006). Büyük ölçekli sütçü işletmelerde, başarılı tedavinin kilit noktası, doğum sonrası uterus hastalıklarının zamanında teşhisidir. Bu da sistematik ve programlı olarak muayenelere dayanır. İdeal olarak muayenelerin doğum sonrası 1-3, 6-10, 14-21 ve 28-35. günlerde yapılması önerilir (Földi ve ark., 2006). Bu amaçla çeşitli teşhis yöntemleri kullanılmakla birlikte bu yöntemlerin bir kaçının bir arada kullanılmasıyla daha başarılı sonuçlar alınabilir (Cannazik ve Polat, 2015).

İnspeksiyon

Doğum sonrası 20-26. günlerde irinli veya kirli akıntının görülmesi veya kuyruk ve perivajinal bölgeye bulaşmış haldeki irinli akıntının inspeksiyonuyla klinik endometritis

tanısı konulabilir. Özellikle östrus döneminde artan myometriyal kontraksiyonların etkisiyle uterus içeriği serviks ve vajina yoluyla dışarı doğru akmaktadır (Cannazik ve Polat, 2015). Ancak kesin teşhis için inspeksiyon yeterli bir yöntem değildir. Doğum sonrası 27-33. günlerde yalnızca dış bakı muayenesiyle, ineklerde klinik endometritis tanı oranı %24 olarak bildirilmiştir (LeBlanc ve ark., 2002a).

Uterusun Transrektal Palpasyonu

Rektal palpasyon yöntemi ile uterus kornularında büyüme, kornular arasında asimetri, endometriyumda kalınlaşma ve uterus içeriğinin ve/veya boşluğunun değerlendirilerek klinik endometritisin teşhisi yapılabilir (Palmer, 2015). Endometritisin kesin teşhisi için hassas ve spesifik bir yöntem değildir. Ayrıca subjektif bir yöntem olması nedeniyle rektal palpasyon endometritis teşhisi için öncelikli olarak kullanılmamalıdır (Palmer, 2015; Risco ve ark., 2006).

Ultrasonografi

Doğum sonrası enfeksiyonlarla ilişkili uterusu şekillenen değişiklikleri göstermek için ultrasonografiden de faydalanılmaktadır (Risco ve ark., 2006). Uterus boşluğundaki sıvı hacminin ve ekotekstürünün değerlendirilmesi, klinik endometritisli inekleri tanımlamak için kullanılan bir yöntemdir (Dadarwal ve Palmer, 2021). Sığırlarda üreme organlarının ultrasonografik görüntülenmesinde sıklıkla rektal kullanım için özel üretilen 5.0 ve 7.5 megahertz (MHz) frekans aralığındaki linear probalar kullanılır (Fricke, 2002). Ultrasonografiyle kornu ve serviks uterusunun çapı, endometriumun kalınlığı ölçülebilir. Aynı zamanda uterus boşluğundaki sıvı birikimi belirlenebilir. Böylece endometritis varlığı ve şiddeti hakkında bilgi sahibi olunabilir. Uterus içi sıvı birikimi, uterusun yalnız bir bölümünde tespit edilebileceği gibi şiddetli olgularda her iki kornuda da boylu boyunca farklı miktarlarda görülebilir (Cannazik ve Polat, 2015). Serviks açıksa yangılı uterus sıvısının bazen ön vajinaya kadar devam ettiği gözlenebilir (Dadarwal ve Palmer, 2021). Uterus enfeksiyonlarıyla ilişkili uterus sıvısı ekojenik görünümlü partikülleri içermektedir. Bununla birlikte uterus duvarında değişken şekilde kalınlaşma da gözlenir (Risco ve ark., 2006). Klinik endometritisin teşhisinde ultrasonografik muayene, rektal palpasyona kıyasla daha objektif ölçümler vermekle birlikte vajinal akıntının doğrudan muayenesi önemli bir bilgi sağlamaktadır (Sheldon, 2004). Metrichcek ve ultrasonografinin birlikte kullanımıyla yanlış pozitif ve negatif teşhislerin azaltılabileceği bildirilmektedir (Kusaka ve ark., 2020).

Vajinal Muayene

Doğum sonrası 21. günden sonraki ineklerde vulva veya ön vajinadaki mukopurulent akıntının tespitiyle klinik endometritis teşhis edilir. Ön vajinanın tabanındaki içerik vajinoskopi ve metricheck aleti kullanılarak veya elle alınıp gözlenebilir (Dadarwal ve Palmer, 2021). Bu muayeneler esnasında; vulvanın temizlenmesine, vajinaya çevresel bulaşmanın engellenmesine ve kayganlaştırıcı kullanılmasına özen gösterilmelidir (Galvao, 2012). Vajinanın bir eldiven giyilerek elle muayenesi ucuz, basit ve etkili bir muayene yöntemi olmakla birlikte ineğe rahatsızlık verebilir. Vajinanın elle muayenesi aynı zamanda doğuma bağlı yaralanmaları, vajinitisi ve servisitisi işaret eden vajina ve serviks duvarındaki hasarı tespit etmeye de olanak tanır (Sheldon, 2019). Alternatif olarak, ön vajinada akıntı olup olmadığını incelemek için vajinoskopi kullanılabilir (Palmer, 2015; Runciman ve ark., 2008). Yapılan bir çalışmada (LeBlanc ve ark., 2002a), doğum sonrası 26. günde sadece inspeksiyon ve rektal palpasyon yöntemi kullanıldığında, vajinoskopiye kıyasla klinik endometritis teşhisinde %44 oranında başarısızlık bildirilmiştir. Ancak özellikle çok doğum yapan ineklerde genital dokular daha kranioventral konumda olabilmekte ve serviksin hemen kaudalinde akıntının biriktiği bir havuz benzeri yapı şekillenebilmektedir. Bu da vajinal içeriğin spekulum ile gözlenmesini sınırlandırabilmektedir (Dadarwal ve Palmer, 2021). En son geliştirilen yöntem, ön vajinadan akıntı örneği toplamak için vajinaya yerleştirilen paslanmaz çelik bir çubuğun ucundaki kauçuk diyafram yapısındaki metricheck aleti (Metricheck device, Simcro, Yeni Zelanda) olup hızlı olması ve ineğe minimum rahatsızlık vermesi avantajlarına sahiptir (Sheldon, 2019). Yapılan çalışmalarda (McDougall ve ark., 2007; Pleticha ve ark., 2009), metricheck yönteminin vajinoskopiye göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Endometritisin teşhisinde yalnız başına vajinal akıntının değerlendirilmesi veya rektal muayeneye ile yetinilmesi durumunda, bazen yanlış pozitif bulgular (örneğin vajinit vakalarında) veya yanlış negatif bulgular (bu yöntemlerle endometritis saptanamaması) sebebiyle hatalı tanımlar konulabilir (Madoz ve ark., 2010).

Endometriyal Sitoloji

Endometriyal sitoloji; uterusun sağlık durumunu değerlendirmek için çabuk, duyarlı ve düşük maliyetli olduğundan kabul görmüş bir uygulamadır (Madoz ve ark., 2013). Patojen mikroorganizmalara karşı uterusun ilk ve en önemli yanıt kan dolaşımından

uterusa göç eden nötrofillerin fagositozu ile gerçekleşir. Uterus boşluğunda nötrofillerin bulunması aktif bir yangısal durumu işaret eder (Azawi, 2008). Endometriyal örneklerdeki polimorf nükleer nötrofillerin (PMN) epitel hücelere oranı hesaplanarak, özellikle subklinik endometritis teşhisi yapılabilir (Sheldon ve ark., 2006). Barlund (2008), yapıyığı çalışmada sığırlarda klinik endometritis tanısında da en güvenilir yöntemin uterus sitolojisi olduğunu öne sürmüştür. Buna ilaveten endometritis tedavisinin etkinliğini takip etmek için de oldukça faydalıdır (Oral ve ark., 2009). Ayrıca sitolojik muayene, purulent vajinal akıntılı ineklerde doğru endometritis tespitine olanak sağlar (Dadarwal ve ark., 2019).

Endometriyal sitoloji örnekleri biyopsi, düşük hacimli lavaj, pamuk svab veya sitobraş ile toplanabilir (Azawi, 2008). Daha yeni bir yöntem olarak; cytotape yöntemi getirtilmiş olup, sitobraş ile kıyaslandığında bu yöntemle PMN hücre yüzdelinde benzer sonuçlar alınmış, hazırlanan preparatlardaki hücrelerin daha az bozulmaya sahip olduğu ve kırmızı kan hücrelerince bulaşmanın daha az olduğu için daha kaliteli preparatlar elde edildiği bildirilmiştir (Pascottini ve ark., 2015). Sitolojik örnekleme amacıyla en yaygın kullanılan teknik sitobraş ve lavaj teknikleridir (Wagener ve ark., 2017). Kasimanickam ve ark. (2004), daha önce insanlarda kullanılan yöntemi inek uterusundan örnek almak için şu şekilde modifiye etmiştir: silindirik yapıda özel bir fırça, paslanmaz çelikten 65 cm uzunluktaki bir çubuk ucuna takılarak, 50 cm uzunluk ve 5 mm çapındaki katater oluşturulur. Ayrıca vajina ve serviks kontaminasyonlarının önlenmesi için de plastik bir koruyucu kılıf takılır. Alet vajina boyunca ilerletilir, dış servikal girişe gelindiğinde koruyucu kılıf yırtılır, katater uterusa ulaştırılır. Fırça uterus boşluğunda açığa çıkarılır ve endometriyuma temas edecek şekilde saat yönünde döndürülerek numune alımından sonra tekrar katater içine yerleştirilerek geri çekilir. Fırça lam üzerinde çevirilerek hücreler lama yayılır. Lavaj tekniğinde ise uterus boşluğuna verilen 60 ml %0,9 Sodyum klorür (NaCl) solüsyonu uterusa masaj yapıp geri toplanır. Toplanan sıvı santrifüj edilerek süpernatant kısmı atılır, dipte kalan kısmın bir damlası lam üzerine yayılır (Kasimanickam ve ark., 2005a). Her iki yöntemte de hücreler lam üzerine fikse edilip Wright-Giemsa, Papanicolau, Diff-Quick gibi boyama yöntemleriyle boyanır ve hazırlanan smear X400 büyütmede ideal olarak 300 hücre sayılarak endometriyal hücreler PMN oranını belirlemek üzere mikroskopta incelenir (Wagener ve ark., 2017).

Sitobraş ile lavaj tekniğı karşılaştırıldığında; lavaj tekniğinde numune almak için gereken sürenin daha fazla olması, lavaj sıvısını geri toplama girişimlerinde %17'lik başarısızlık ve toplanan hücrelerin şekil bozuklukları nedeniyle sitobraş tekniğinin lavajdan daha tutarlı ve güvenilir bir yöntem olduğu öne sürülmektedir (Kasimanickam ve ark., 2005a).

Subklinik endometritis tanısı için %5-18 arasında PMN eşik değeri tanımlanmıştır. Kasimanickam ve ark. (2005a), ROC analizlerinin sonuçlarına dayanarak, doğum sonrası 20-33. günler arasında alınan numuneler için %18 PMN ve 34-47. günler arasında alınan numuneler için ise %10'luk bir PMN eşiğı tanımlamıştır. Madoz ve ark. (2013), 21 ile 62. günlerdeki tüm inekler için %5 PMN'lik genel bir eşiğın uygun olduğunu bildirmiştir. Nullipar düvelerde, suni tohumlama (ST) zamanında subklinik endometritis tanısı için hesaplanan eşik değeri %1 olarak belirlenmiştir (Pascottini ve ark., 2016). Bununla birlikte östrus siklusunun farklı dönemlerinde yapılan sitolojik muayenelerdeki PMN oranlarında bir fark belirlenmemiştir (Madoz ve ark., 2013).

Doğum sonrası 29–35. günlerde sitobraş örneğı alınan sağlıklı ineklerde, 3 hafta sonra alınan ikinci örneklerde endometriyal hasarın göstergesi olarak hem sitolojik olarak hem de sitokin gen ekspresyonunda önemli bir farklılık bulunmamıştır (Dadarwal ve ark., 2019). Ayrıca tohumlamayı takiben dört saat sonra sitobraş ile sitolojik örnek toplanmasının ineklerin ilk tohumlamadaki gebelik oranları üzerine olumsuz etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Kaufmann ve ark., 2009).

Uterus örneklerinin sitolojik değerlendirilmesi uterusun inflamatuvar hastalığını teşhis etmek için en iyi yöntemdir. Bununla birlikte bir çiftlik ortamında bu yöntem; örneğın toplanması, preparat hazırlanması ve boyanması, ardından mikroskopik inceleme, hücrelerin tanımlanması ve sayımını içerdiğinden pratik değildir (Cheong ve ark., 2012).

Endometriyal Biyopsi

Histolojik olarak endometritis; epitel hasarı, lökosit infiltrasyonu, lenfoid agregatların oluşumu ve bazı durumlarda endometriyal bezlerin ablasyonu veya fibrozu ile karakterizedir. Bu yangısal değışikliklerin derecesi, hastalığın şiddetini veya kronikliğini gösterir. Uterus biyopsisi sitolojiye kıyasla derin dokulardaki inflamatuvar yanıtın kapsamı ile ilgili olarak daha fazla bilgi verir (Dadarwal ve Palmer, 2021). Ancak seksüel siklusun farklı dönemlerinde uterusun derin katmanlarındaki PMN

infiltrasyonu değiştiğinden östrus döneminde hatalı pozitif sonuç belirlenebilir. Bu yüzden ineğin hangi seksüel siklus döneminde olduğunun da bilinmesi gerekir (Wagener ve Drillich, 2017). Bununla birlikte tek bir biyopsi örneği, uterusun tamamını kapsayan yangısal değişiklikleri temsil etmez ve aralıklarla biyopsi yapılmasını gerektirir (Dadarwal ve Palmer, 2021). Uterus biyopsisinin fertilité üzerine olumsuz etkisi hususunda farklı görüşler vardır. Chapwanya ve ark. (2010), yaptığı çalışmada erken doğum sonrası dönemdeki ineklerde uygulanan biyopsinin fertilité üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını ve güvenli bir şekilde kullanılabileceğini bildirmiştir. Goshen ve ark. (2012), yaptığı çalışmaya göre involusyon tamamlanmasından sonra yapılan biyopsi örnekleme üreme performansını olumsuz etkilememiştir. Yapılan çoğu çalışmada (Bonnett, 1993; LeBlanc ve ark., 2002(a); Lewis, 1997; Sheldon ve ark., 2006) ise, biyopsinin üreme performansını olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir. Bu çelişkili bilgiler nedeniyle biyopsinin rutin olarak uygulanmaması önerilmektedir (Keskin ve Macun, 2019).

Bakteriyolojik Muayene

Uterus içeriğinin kültürü, enfeksiyondan şüphelenilen ineklerde uygun tedavi yaklaşımının planlanmasında ve uterus enfeksiyonlarının sık görüldüğü işletmelerde sürünün bakteriyolojik florasının belirlenmesine yardımcı olur. Bu amaçla uterustan numune alırken kullanılan aletlerin sterilizasyonuna ve uterus dışı kontaminasyonların olmamasına mutlak özen gösterilmelidir (Keskin ve Macun, 2019). Örnekler sürüntü veya biyopsi ile alınabilir (Földi, 2006). Klinik endometritis ile ilişkili temel patojenlerin tanımlanması, sadece bu tür mikroorganizmalardan etkilenen inekleri tedavi eder ve antibiyotik kullanımını azaltır (Paiano ve ark., 2021).

Histereskopi

Histereskopi uterus boşluğunun endoskopi cihazı ile görüntülenmesidir. Bu amaçla video kamera ve ışık kaynaklarının bağlı olduğu düz veya esnek fiber optik endoskop kullanılmaktadır. Çok yaygın kullanımı olmamakla birlikte ineklerde metritis ve endometritisin teşhisinde kullanılabilir (Purohit ve ark., 2020).

Yapılan işlemler aseptik şartlarda, muayene öncesi ineğe gerekirse sakinleştirici ve epidural anestezi altında yapılmalıdır. Endoskop vajinal yoldan kontrol edilerek serviks geçildikten sonra uterus boşluğuna hava verilerek görüntüleme yapılır (Purohit ve ark., 2020). Bu muayene esnasında uterus boşluğundaki sıvı birikimi ve mukozadaki

lezyonlar değerlendirilir. Beraberinde uterustan sitolojik örnek alınabilir (Madoz ve ark., 2010).

Uterus Enfeksiyonlarının Teşhisinde Kullanılan Diğer Yöntemler

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile doğal ortamdan veya laboratuvar kültürlerinden elde edilen DNA genomunun küçük bir parçası olan ribozomal ribonukleik asid (rRNA) sekansı alınarak, kültüre edilmemiş olan mikroorganizmaların tanısı konulabilir ve mikroorganizma kolonisindeki genetik çeşitlilik saptanabilir. Bunun yanı sıra real-time PCR (RT-PCR) yöntemi ile endometritis tanısında bazı önemli yangı öncesi (TNF α , IL-1 β , IL-6) sitokinler ve ana nötrofil kemokin (IL-8) düzeylerine de bakılabilir (Cannazik ve Polat, 2015). Endometritis gelişen ineklerde doğumdan sonraki ilk haftada uterus dokusunda TNF α ve IL-1 β gen ekspresyonu azalırken, doğum sonrası 5 ve 7. haftalarda IL-1, IL-6 ve IL-8 gen ekspresyonu artmıştır. Buzağılamadan hemen sonra endometriumda proinflamatuvar sitokinlerin azalan ekspresyonu, kemotaksi ve nötrofil aktivasyonunun zayıf kalmasına yol açabilir, bu da bakteriyel temizlenmeyi bozar ve inekleri endometritis gelişimine yatkın hale getirebileceği söylenebilir (Galvão ve ark., 2011).

Uterus lavaj örneğinin pH değeri, lökosit esteraz (LE) ve protein oranı reagent test stripleri ile incelenebilir. Buna göre endometritis tanısı konulabilmesi için LE miktarının orta yoğunlukta veya daha fazla, protein miktarının 300 ng/dl veya daha fazla ve pH değerinin ise 7.0 veya daha fazla olması gerektiği bildirilmektedir. Ancak reagent test sribi ile geleneksel sitoloji yöntemi karşılaştırıldığında alternatif bir metod olarak duyarlılık ve doğru belirleme yönünden nispeten zayıf olduğu ve daha fazla araştırma yapılması gerektiği bildirilmektedir (Cheong ve ark., 2012). Test sribinin çalışma prensibi şu şekildedir: lökosit esteraz nötrofillerden salınmakta ve test sribindeki indoksil karbonik asit esterleriyle reaksiyona girmektedir. Oluşan reaksiyon sonucunda mor renk oluşmakta ve renk yoğunluğu reaksiyona giren lökosit sayısına göre değişmektedir. Böylece uterustaki lökositlerin indirekt tespiti yapılabilir. Test sribi vajinoskopi eşliğinde beş saniye süreliğine serviksin ilk halkasına yerleştirilir. Çıkartılmasını takiben iki dakika sonra ped üzerindeki renk değişikliğine bakılarak tanı konulabilir (Couto ve ark., 2013). Denis-Robichaud ve Dubuc (2015a) yaptığı çalışmada, sitobraş örneklerinde yapılan LE testinin endometriyal sitolojiye alternatif olabileceğini göstermiştir.

Machado ve ark. (2012), doğum sonrası 34-36. günlerdeki klinik endometritisli ineklerden alınan düşük hacimli (20 ml) uterus lavajı örneklerinde farklı dalga boylarında optik dansite ölçümü gerçekleştirmiştir. Ölçülen optik dansitenin (dalga boyu > 620 nm) endometritis için kabul edilen nötrofil oranındaki eşik değerle (%18 PMN) yüksek düzeyde korelasyonda olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda %100 duyarlılık ve %82,3 doğru belirleme sağladığı tespit edilmiş olup, bu yöntemin sitolojik muayeneye alternatif olabileceği bildirilmiştir.

Akut faz proteinleri (AFP) enfektif, immunolojik, neoplastik, travmatik, paraziter veya diğer nedenlere bağlı şekillenen doku hasarlarında kısa bir sürede ortaya çıkan, spesifik olmayan bir reaksiyon sonucu karaciğerden sentezlenen proteinlerdir (Taşçene, 2017). İneklerde en belirgin AFP'ler Serum amiloid A (SAA) ve haptoglobin (Hp)'dir. Bunlar uterustan da sentezlenir (Zhang ve ark., 2018). Heidarpour ve ark. (2012a), doğum sonrası 21-33. günlerde hem klinik endometritis hemde subklinik endometritisli ineklerde serum Hp düzeyinin sağlıklı ineklere kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğunu bildirmiştir. Doğum sonrası 60. günde subklinik endometritis teşhis edilen ineklerde kan serumunda Hp ve SAA düzeylerinin daha yüksek olduğu; uterus yıkantısında ise Hp düzeyinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Brodzki ve ark., 2015). Doğum sonrası 28-32. günlerde endometritisli ineklerde Hp, SAA ve seruloplazmin seviyeleri sağlıklı ineklere göre daha yüksek bulunmuştur (Kaya ve ark., 2016). Zhang ve ark. (2018), yaptığı çalışmada doğum sonrası 40-60. günlerde klinik muayene ve biyopsi ile endometritis teşhis edilen ineklerde uterusta SAA ve Hp ekspresyonunda artış olduğu, enfeksiyonun şiddetine göre SAA'nın pozitif, Hp'nin ise negatif kolerasyonunda olduğunu bildirmiştir. Doğum sonrası ilk 8 günde, uterus hastalığı ve genel inflamatuvar reaksiyonlar için Hp hassas bir tanısal belirteç olarak gösterilmiştir (Schmitt ve ark., 2021). Kaya ve ark. (2021), yaptığı çalışmada doğum sonrası 30-35. günlerde teşhis edilen klinik endometritisli ineklerin kan Hp, TNF ve Nitrik Oksit (NO) düzeylerinin tedavi edilen ineklerde önemli oranda düştüğünü bildirmektedir.

Puerperal metritisli ve subklinik endometritisli ineklerin, sağlıklı olanlara göre daha yüksek serum beta hidroksi bütirik asit (BHBA) ve esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) düzeylerine sahip olduğu bildirilmektedir (Hammon ve ark, 2006). Kaufmann ve ark. (2010b), klinik ve subklinik endometritisli inekler ile sağlıklı ineklerde doğum öncesi ve sonrası ilk hafta ve doğum sonrası 28-35. gün arasında serum BHBA, NEFA,

bilirubin ve üre düzeylerini araştırmıştır. Ancak, bu parametrelerin pratikte tanı amaçlı kullanımının tatmin edici sonuçlar sağlamadığını bildirmiştir. Yazlık ve ark. (2021), yaptığı çalışmada doğum sonrası 10. gündeki serum NEFA düzeylerinin doğum sonrası 30 ± 4 günlerde klinik endometritis teşhis edilen ineklerde, sağlıklı ineklere kıyasla önemli düzeyde yüksek olduğunu, bu durumun klinik endometritis için risk faktörü olarak kabul edilebileceğini bildirmiştir.

2.3.5. Klinik Endometritisli İneklerde Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türleri (serbest radikaller-ROS), hücreler tarafından hücre içi sinyalleşme ve redoks düzenlemesinde fizyolojik olarak kullanılır. Fizyolojik düzeyde ROS, folikülogenez, oosit olgunlaşması, KL, uterus fonksiyonu, embriyogenez, embriyonik implantasyon ve feto-plasental gelişim gibi üreme süreçlerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Peripartum dönemde meydana gelen değişikliklerden biri de, artan ROS üretimidir. Artan ROS ise özellikle bağışıklık hücrelerine zarar verir ve bağışıklık sisteminin enfeksiyonlara yanıt verme yeteneğini azaltabilir (Heidarpour ve ark., 2012b). Serbest radikaller aşırı miktarda ortaya çıkarak, bunların güvenli şekilde uzaklaştırılması sağlayan, vücudun antioksidan savunma mekanizmalarının kapasitesini aştığı zaman oksidatif stres gelişir (Hejel ve ark., 2021). Serbest radikallere karşı doğal savunma mekanizmaları ise glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz gibi enzimatik antioksidanlar ve glutatyon, askorbat, ürat, E vitamini ve beta karoten gibi enzimatik olmayan antioksidanlardan oluşur (Erişir ve ark., 2006). İneklerdeki pnömoni, mastitis ve endometritis gibi önemli yagısal hastalıklar ile oksidatif stresin ilişkili olduğu düşünülür (Heidarpour ve ark., 2012b). Serbest oksijen radikalleri, antioksidan sistemin mekanizmasını bozarak hücrelere zarar verebilir. Endometritis vakalarında ise aşırı serbest radikal üretiminden kaynaklanan oksidatif stres, spermatozoonların uterustan geçişi sırasında spermatozoonları olumsuz etkileyerek spermatozoon ve oositin şekil bozukluğuna ve nihayetinde infertiliteye neden olur (Kaya ve ark., 2017).

Serbest radikaller, zar yapılarında bulunan doymamış yağ asitleri ile kolayca reaksiyona girer ve bu da lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumu ile sonuçlanır (Kaya ve ark., 2017). Lipid peroksidasyonu; esas olarak doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna dayanan, lipid peroksitlerin ve diğer ara ürünlerin oluşumuna yol açan enzimatik olmayan bir zincir reaksiyonudur. Bu ara ürünler hücre zarlarının özelliklerini

etkileyebilir ve en yaygın ara ürünlerden biri malondialdehittir (MDA). Malondialdehit konsantrasyonlarının belirlenmesi, oksidatif stresin belirlenmesinde en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri olup, artan plazma MDA konsantrasyonları lipid peroksidasyonunu gösterir (Kızıl ve ark., 2010).

Krishnan ve ark. (2014), yaptığı çalışmada MDA düzeyinin subklinik endometritisli ineklerde sağlıklı ineklere kıyasla daha yüksek olduğunu belirlemiştir. Doğum sonrası 21-33. günlerdeki ineklerde klinik ve subklinik endometritisin teşhis edildiği günde, tedavi sonrası yedinci günde ölçülen MDA düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası önemli düşüş belirlenmiştir (Heidarpour ve ark., 2012b). Doğum sonrası 30-32. günlerde klinik endometritis teşhis edilen ineklerde kontrol grubuna göre serum MDA seviyesi önemli düzeyde yüksek bulunmuş olup, MDA seviyesinin enfeksiyon şiddeti ile ilişkili olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Kaya ve ark., 2017). Kızıl ve ark., (2010) yaptığı çalışmada, puerperal metritisli ineklerde ortalama plazma MDA konsantrasyonunun kontrol grubuna göre artmış olduğunu bildirmektedirler. Güvenç ve ark. (2017), repeat breeder ineklerde oksidatif stres parametrelerindeki değişimi araştırdığı çalışmada, MDA düzeylerinin repeat breeder grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olarak belirlemiştir.

2.3.6. Klinik Endometritisin Tedavisi

Uterus enfeksiyonlarının tedavisinin amacı, fertilitiyi bozan yangısal değişiklikleri tersine çevirirken, uterus savunmasını ve onarımını iyileştirmektir (Sheldon ve ark., 2006). Tedavinin başarısı ise uterus boşluğundaki sıvıların boşaltılmasına, enfeksiyon etkenlerine karşı kullanılan ilacın duyarlılığına, ilacın konsantrasyonuna, kullanım sıklığına ve endometriyuma tümüyle nüfus etmesine bağlıdır (Azawi, 2008). Uterus içerisindeki sıvının uzaklaştırılması, antibiyotik tedavisinin başarısına katkı sağlar. Sıvının boşaltılmasının en iyi yolu hormon kullanımı veya östrusun uyarılmasıdır (Şenünver ve Nak, 2019). Bu amaçla tekrarlayan rektal palpasyonlar da uygulanabilir (Azawi, 2008).

Klinik endometritisin kendiliğinden iyileşmesi hakkındaki bilgi sınırlıdır (Dubuc ve ark., 2011). Yapılan çalışmalarda endometritislerin %33-75 oranlarında kendiliğinden iyileşebileceği bildirilmektedir (Dadarwal ve ark., 2019; Dubuc ve ark., 2011; Gautam ve ark., 2010b; Sheldon 2019). Ancak kendiliğinden iyileştiği belirlenen ineklerde, düşük üreme performansı sürmektedir. Bu yüzden, uterus enfeksiyonları doğum sonrası

35. günden önce tedavi edilmelidir (Dubuc ve ark., 2011). Günümüzde endometritisin tedavi stratejisinde uterus içi antibiyotik infüzyonları ve hormonlar kullanılmaktadır (Dadarwal ve Palmer, 2021).

Antibiyotik Tedavisi

Endometritis tedavisinde çeşitli antimikrobiyal ajanlar kullanılmaktadır. Metritis için parenteral antibiyotik tedavisine ihtiyaç duyulurken, endometritis için genellikle intrauterin tedavi tercih edilir. Antimikrobiyel ve/veya antiseptik ajanların seçiminde bazı ilkeler vardır:

- Risk oluşturan çeşitli aerobik, anaerobik, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etkili olmalıdır.
- Uterusun mikroaerofilik ortamında etkili olmalıdır.
- Uterus içi kullanımda, endometriumun derin katmanlarına iyi nüfuz ederek, uterus boşluğu boyunca eşit ve hızlı bir şekilde dağılmalıdır.
- Uterusun doğal savunma mekanizmalarını (özellikle hücresel mekanizmayı) kısıtlamamalıdır.
- Endometriyumu travmatize etmemelidir.
- Tedavi, üreme sisteminde geri dönüşü olmayan değişiklikler meydana getirerek fertilitiyi azaltmamalıdır.
- Tedavi fertilitiyi artırmalı ve ekonomik olmalıdır.
- Kullanılan ajanın uterustan emilimi ve süttten atılımının detayları bilinmelidir (Sheldon, 2019).

Bu ilkeler dikkate alındığında; aneorobik koşullarda etkili olmayan aminoglikozidlerin uterus içi kullanımı önerilmemektedir. Sülfonamidler de uterus ortamındaki doku döküntüleri ve loşiya varlığında etkisiz kalmaktadır. Çoğu uterus patojen bakteri türlerinin penisilinaz üretme olasılığı nedeniyle uterus içi penisilin uygulaması da önerilmemektedir (Azawi, 2008). Nitrofuran grubu antibiyotiklerden bir olan nitrofurazon uterus içi uygulamada irritandır ve fertilité üzerine olumsuz etki etmektedir (Sheldon, 2019).

Oksitetrasiklinler gram pozitif ve gram negatif bakterilerin neden olduğu birçok enfeksiyonun tedavisinde kullanılan, aneorobik koşullarda etkili, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Uterus içi kullanımında hem sağlıklı hem de hasta hayvanlarda tedavi

edici konsantrasyona hızlı bir şekilde ulaşır. Kana düşük düzeyde geçtiğinden, tedavi edici etkisini büyük ölçüde uterus boşluğu ve endometriyumda oluşturmaktadır (Azawi, 2008). Ancak, özellikle yaygın olarak kullanıldığı bölgelerde *T. Pyogenes*'in oksitetrasikline karşı direnç geliştirme oranı %50'yi geçtiği bildirilmektedir (Şenünver ve Nak, 2019). Bununla birlikte endometriyumda iritan bir etki de oluşturabilir (Sheldon, 2019).

Uterus patojenlerinin birçoğu sefalosprirlere karşı duyarlıdır. Ayrıca düşük minimum inhibitör konsantrasyon değerine sahip olmaları ile et ve sütten arınma sürelerinin kısa olması nedeniyle uterus hastalıklarının tedavisinde sıkça tercih edilmektedir (Földi ve ark., 2006). Birinci kuşak sefalosporin olan sefapirin benzatin uterus içi kullanımına izin verilen tek antibiyotik ajandır (Dadarwal ve Palmer, 2021). Uterus içi yolla sefapirin uygulaması uterus hastalıklarının tedavisinde geniş çapta çalışılmış olup, olumlu sonuçlar alınmıştır (Kasimanickam ve ark., 2005b; LeBlanc ve ark., 2002b; Runciman ve ark., 2009). LeBlanc ve ark. (2002b), yaptığı çalışmada doğum sonrası 27-33. günlerdeki klinik endometritisli ineklere sefapirin benzatinin uterus içi uygulandığı ve klinik iyileşme gözlenmeyenlere ikinci uygulamanın yapılmasıyla %63 gebelik oranı elde edildiği bildirilmektedir. Aynı çalışmada, tedavi edilenlerde doğum-gebe kalma aralığı tedavi edilmeyenlere göre kısalmıştır. Denis-Robichaud ve Dubuc (2015b), doğum sonrası 28-42. günlerdeki endometritisli ineklerde uygulanan sefapirinin üreme performansında artış sağladığını bildirmiştir.

Hormon tedavisi

Prostaglandin F_{2α} Kullanımı

Endometritisin tedavisinde PG (PGF_{2α} ve analogları) kullanılmasının 3 nedeni vardır:

- Fonksiyonel bir KL varlığında, PG uygulanırsa KL ortadan kaldırılır, kan P4 seviyesinde düşme sonucu P4'ün uterus savunma mekanizmasını baskılayıcı etkisi ortadan kalkar ve artan östrojen seviyesi savunma mekanizmasının uyarımını gerçekleştirir.
- PG enjeksiyonu ile uterus kas kontraksiyonlarının uyarılması ve uterustaki patojen organizmaların çoğalmasına uygun ortam oluşturan içeriğin dışarı atılması sağlanır.

- PG enjeksiyonuyla PMN fagositik aktivitesi uyarılır (Şenünver ve Nak, 2019).

Ayrıca, PG myometriyumda direkt olarak kısa süreli kasılma oluşturabilir (Hirsbrunner ve ark., 1998; LeBlanc 2008). Bu etkilerinden faydalanmak üzere doğum sonrası 4-6. haftalar arasında rutin olarak en az bir PG enjeksiyonunun, üreme performansına faydalı olup olmadığı hususunda mutabakat yoktur (LeBlanc, 2008).

20 yıldan fazla bir süredir $PGF_2\alpha$, Veteriner Hekimler tarafından uterus hastalıklarının tedavisi için rutin olarak kullanılmaktadır. Uygulaması kolaydır ve ucuzdur. Uterus içi infüzyonla ilişkili uterusu olası bir hasara sebep olma veya süte kalıntı bırakma gibi sorunlara sebep olmaz. En yaygın kullanılan protokol, sistematik bir östrus ve ovulasyon senkronizasyon programının bir parçası olarak veya klinik endometritisin tedavi protokolü olarak gönüllü bekleme süresinin ikinci yarısında 14 gün arayla 2 doz $PGF_2\alpha$ (500 µg kloprostenol IM veya 25 mg dinoprost IM) enjeksiyonu şeklindedir (Lefebvre ve ark., 2012).

LeBlanc ve ark. (2002b), doğum sonrası 20-33. günlerde klinik endometritis teşhis edilen ve 20-26. günlerde palpe edilebilir KL olmayan ineklere 500 µg kloprostenol yapılmasının, yapılmayanlarla karşılaştırmasında daha düşük gebelik oranları elde etmişlerdir. Ancak 27-33. günlerde ve KL'ye sahip ineklerde ise hiç uygulama yapılmayanlara kıyasla gebelik oranında artış şekillenmiştir. Kasimanickam ve ark. (2005b), yaptığı çalışmada doğum sonrası 20-33. günlerde bir sefer uygulanan 500 µg kloprostenolün subklinik endometritisli ineklerin üreme performansını önemli ölçüde iyileştirdiğini bildirmiştir. Dubuc ve ark. (2011), klinik endometritisli ineklerde doğum sonrası 35 ve 49. günlerde uygulanan çift doz $PGF_2\alpha$ 'nın üreme performansı üzerine etkisinin olmadığını bildirmiştir. Borchardt ve ark. (2018), yaptığı çalışmada doğum sonrası 32. günde teşhis edilen klinik endometritisin 14 gün ara ile $PGF_2\alpha$ tedavisi sonucunda, primipar ineklerde üreme performansı olumsuz etkilenmiş, multipar ineklerde ise hiçbir etki gözlemlenmemiştir. Giuliadori ve ark. (2017), yaptığı çalışmada doğum sonrası 32 (21–49) günde klinik endometritis teşhis edilen ineklerde tek doz kloprostenol uygulamasının tedavi ve üreme performansı üzerine önemli bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Haimerl ve ark. (2018), endometritisli ineklerin PG ile tedavi etkinliğini araştırdığı meta analiz çalışmasında, PG tedavisinin üreme performansını

(doğum-ilk tohumlama aralığı ve doğum-gebe kalma aralığı) iyileştirmemesi sebebiyle kullanımını önermemektedir.

Östrojen kullanımı

Östrojen uterus enfeksiyonlarının tedavisinde myometrium kasılmalarını, fagositoz ve mukus üretimini uyarmak için kullanılabilir. Ancak, bu uygulamanın önemli bir yan etkisi uterustaki enfekte içeriğin ovidukta itilmesidir. Ayrıca, östradiol kullanımı kalıntı sebebiyle de yasaktır (Azawi 2008).

Diğer Tedaviler

Uterus hastalıklarının tedavisinde kullanılan hormon ve antibiyotik kalıntı, arınma süresi, bakterilerde antibiyotik direnci gelişmesi gibi problemler sebebiyle güvenli ve etkili alternatif tedavi uygulamalarına ihtiyaç duyulmaktadır (Osawa, 2021). Doğum sonrası uterus hastalıklarından hem korunma hem de tedavisi amacıyla; kitosan mikropartikülleri, uçucu yağlar, mannoz, bakteriyofajlar, dekstroz, parafin, ozon, probiyotikler, antiseptikler, homeopati, apiterapi, aşılar, pegbovigrastim, rekombinant IL-8 ve genomik seleksiyon gibi non-antimikrobiyal uygulamalar denenmiştir. Bu uygulamaların çoğunun etkinlikleri hala erken deneysel aşama boyutunda incelenmektedir. Ayrıca tam bir klinik tanının olmaması, sonuçların tutarsızlıkları, negatif kontrollerin olmaması, tedavi grubu başına yetersiz hayvan sayısı, yetersiz veya yanlış tanı yöntemlerinin kullanılması, disparite, randomizasyon eksikliği ve hatalı deney tasarımı gibi deneysel faktörler sebebiyle çoğu in vivo çalışmanın bilimsel değerinde tam bir mütabakat sağlanmamıştır. Gelecekte bu çalışmalar, uterus hastalıklarının tedavisinde farklı bakış açıları kazandırması beklenmektedir (Lefebvre, 2021).

2.4. Karbetosin ve Kullanımı

Oksitosin dokuz aminoasitten (cysteine - tyrosine - isoleucine - glutamine - asparagine - cysteine - proline - leucine – glycine) oluşan peptit bir hormondur. Hipotalamusta üretilir ve hipofiz bezinde depolanarak buradan salgılanır (Singh, 2011). Ayrıca KL tarafından üretilir ve salgılanır. Dolaşımda 1-8 dakikalık bir yarı ömre sahiptir. Oksitosin, dişi genital sistemi ve meme bezinin düz kaslarının kasılmasına neden olur (Adler ve Bleul, 2015). Oksitosin ineklerde güç doğum, doğum sonrası uterus tembelliği, RS, metritis ve puerperal metritis, prolapsus uteri ve mastitis tedavisinde,

doğum sonrası uterus kanamaları, sezaryen operasyonu sonrası uterus involusyonunu uyarmak ve kanamaları önlemek, yavru zarlarının atılımını kolaylaştırmak ve fetotomi olgularında olası kanamaları önlemek amacıyla ve ayrıca suni tohumlamadan hemen sonra da kullanılmaktadır (Çolak ve ark., 2019). Karbetosin (CAS-adı: 1-butanolic acid-2-(O-methyl-L-tyrosine)-1-carboxytocin), oksitosinin sentetik bir analogudur. Uzun etkili ve daha düşük doz gerektirmesi sebebiyle zayıf uterus kasılmalarının tedavisi için önemli bir alternatiftir. Oksitosinden daha yüksek stabiliteye sahip olması sayesinde insan, domuz, at, koyun, keçi ve sığırlarda kullanılmıştır. Önerilen dozlar koyun ve keçiler için 35–70 µg/hayvan, domuzlar için 100–200 µg/hayvan ve inekler ve atlar için 175–350 µg/hayvan'dır. Karbetosinin inekte damar içi ve kas içi kullanımındaki farmakokinetik parametreleri tablo 2.2'de gösterilmiştir (Sun ve ark., 2020)

Tablo 2.2. İneklerde karbetosin için farmaokinetik parametreler (Ortalama±standart sapma) (350 µg/hayvan dozunda uygulaması sonrası) (Sun ve ark., 2020).

Parametreler	Damar içi uygulama	Kas içi uygulama
λ_z (1/sa)	1.68 ± 0.33	0.89 ± 0.31
$T_{1/2\lambda_z}$ (sa)	0.43 ± 0.09	0.85 ± 0.25
T_{max} (sa)	–	0.26 ± 0.11
C_{max} (ng/ml)	159.93 ± 12.83	75.28 ± 29.33 ^a
Vz_F_obs (ml/kg)	3,982.87 ± 1,012.95	–
CL_F_obs (ml/sa/kg)	6,538.76 ± 1501.24	–
AUC_{last} (pg·sa/ml)	132.83 ± 33.49	103.48 ± 11.68 ^a
AUC_{INF_obs} (pg·hr/ml)	134.49 ± 33.72	109.19 ± 13.48 ^a
MRT_{last} (hr)	0.96 ± 0.14	1.27 ± 0.08 ^a

λ_z : Eliminasyon hız sabiti; $T_{1/2\lambda_z}$ (sa): Eliminasyon yarılanma ömrü; T_{max} : Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı; C_{max} : Maksimum plazma yoğunluğu konsantrasyon zamanı; Vz_F_obs : Görünür kararlı durum dağılım hacmi; CL_F_obs : plazma klirensi; AUC_{last} : Eğrinin altında kalan alan (t sıfırdan t sona kadar); AUC_{INF_obs} : Eğrinin altında kalan alan (t sıfırdan sonsuza kadar); MRT_{last} : Ortalama kalış süresi. ^a: P<0.01önemli olarak kabul edilmiştir.

Veteriner Hekimlikte karbetosinin kullanım amaçları:

- İnek, domuz, koyun ve keçilerde doğumu kolaylaştırmak için uterus kasılmalarının uyarılması, doğum sonrası uterusun involüsyonunun desteklenmesi, patolojik uterus içeriğinin (örneğin: RS, tamamlanmamış abort) atılması,
- Domuz MMA (mastitis metritis ve agalaksi) sendromunda, agalaksi durumlarında sütün indirilmesini teşvik etmek ve tedaviyi desteklemek amacıyla. Sığır, domuz, koyun ve keçilerde süt indirme refleksinin başlatılmasında,
- PGF₂ α ön tedavisi ardından: domuzlarda doğumun senkronizasyonunda kullanılır.

Oksitosin gibi karbetosin de temel etkisini dişi üreme organlarının düz kas lifleri üzerinde gösterir (kasılmaların uyarılması ve artması). Kas hücrelerinin spesifik reseptörlerine bağlanarak, kalsiyum akışını değiştirir ve kasılmaları artırır. Östrojen etkisindeki uterus düzensiz ve zayıf kasılmaları düzenli ve güçlü hale getirir, laktasyonda sütü indirir. Karbetosin, uterus kasılmalarını ekzojen oksitosine göre üç kat daha uzun süre ve %25 daha yüksek frekans artışı ile uyarır. Etki süresi otuz kırk kat daha uzundur. Bu artan etkisi, geç metabolize olması ve uzun süreli reseptör etkileşimi ile açıklanır (EMA, 1996). Adler ve Bleul (2015), yaptığı çalışmada ineklerde siklusun disöstrus ve östrus safhalarında oksitosin, karbetosin, dinoprost ve PGE₂ kullanımının myometriyum kasılma süresi üzerine etkilerini karşılaştırmıştır. Karbetosin uygulamasının hem östrus (75 dakika) hem de diöstrus (60 dakika) döneminde daha uzun süre etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Tedavi edici olarak uterus içi basıncın ani bir artışı hedeflendiğinde, karbetosin östrus ve diöstrusta en iyi doğrudan uterotonik etkiyi oluşturmaktadır (Adler ve Bleul, 2015). Bajcsy ve ark. (2006), doğum sonrası 14-16. saatlerde uygulanan oksitosin ve karbetosinin benzer uterotonik etki sağladığını bildirmiştir. Barrett ve ark. (2009), yaptığı çalışmada doğum sonrası 6 saat içerisinde uygulanan tek doz oksitosin, karbetosin ve kontrol grubu ineklerde, endometritis prevalansı ve doğum gebe kalma aralığı yönünden gruplar arası bir fark bulunmamıştır.

2.5. Sütçü İneklerde Fertilite Parametreleri

Fertilite döl veriminin fizyolojik ve ekonomik sınırlar içerisinde devamlılığı olarak tanımlanır (Alaçam, 2010). Genetik, çevresel ve yönetimsel faktörlerin ve bunların

birbiriyle etkileşimi sonucunda fertilite istenen düzey altında kalabilir. Son elli yılda yüksek verimli sütçü ineklerin seçimi ile birlikte fertilitede meydana gelen belirgin azalma, sütçü inek endüstrisi için önemli bir sorundur (Walsh ve ark., 2011). Sütçü işletmelerde ekonomik kayıplara yol açan düşük fertilitenin takibi için sürü kontrol programlarının bir parçası olarak bazı fertilite parametreleri geliştirilmiştir (Aslan ve Gümen, 2019). Üreme performansının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bazı parametreler aşağıda sırayla verilmiştir.

2.5.1. Arz Oranı

Östrus tespit etkinliğinin belirlenmesinde en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Tohumlamaya uygun ineklerin hangi oranda tohumlandığını değerlendirir. İyi bir arz oranı %80'e ulaşmalıdır (Dinç ve Kutlu, 2015).

2.5.2. Gebe Kalma (Konsepsiyon) Oranı

Gebe kalma (konsepsiyon) zigotun şekillenmesi ve blastosistin implantasyonu ile belirlenen gebeliğin başlaması durumudur. İneğin gebe kalabilme yeteneğini ölçmektedir. Fakat erken embriyonik ölümler hesaplanmaz. Gebe kalma oranı; gebe kalan hayvanların tohumlama sayısına oranıdır (Dinç ve Kutlu, 2015).

2.5.3. Toplam Gebelik Oranı (TGO)

Belirli bir zaman periyodu boyunca yapılan tohumlama sayısının, tohumlama sonrasında gebelikleri doğrulanmış hayvanlara oranıdır. Gebeliği belirlenmiş inek sayısı/yapılan tohumlama sayısıX100 formülü ile hesaplanır. Her bir tohumlama için ayrı ayrı hesaplanabileceği gibi tüm tohumlamalar için de hesaplanabilir. İlk tohumlama-gebelik oranı en iyi parametredir. Ayrıca aylık değerlendirmeler ile gönüllü bekleme süresinden sonra her 18-24 günlük dönemlerde hesaplanması sürü yönetimi açısından önemli bilgiler sağlar. Ancak yıllık hesaplamalar geriye dönük olduğu için o anda var olan sorunları yansıtmaz. Örnek olarak; bir işletmedeki 100 ineğe 12 ay süresince toplam 170 tohumlama sonucu 85 inek gebe kaldıysa gebelik oranı hesaplandığında $(85/170 \times 100)$ %50 bulunur. Toplam gebelik oranı sürünün genel fertilite durumunu özetler, tüm üreme etkinliğini hesaplamada kullanılabilir ve en doğru parametrelerdendir. Hedef her zaman >%50 olmalıdır, fakat birçok işletme >%40 oranını tutturmak ve kalıcı kılmak için çabalamaktadır. Gebelik oranının düşük olması

her bir buzağı için daha fazla tohumlama yapılması gerektiğini gösterir (Dinç ve Kutlu, 2015).

2.5.4. İlk Tohumlamada Gebelik Oranı (İTGO)

Belirli bir zaman periyodunda veya belirli bir grup hayvanda yapılan ilk tohumlamalar sonrasında gebe kalan hayvan sayısının bu süre içinde tohumlanan toplam hayvan sayısına oranıdır. İneklerde %55 düvelerde ise %75 olması hedeflenir. Ancak pratikte ineklerde %58 çok iyi kabul edilir. İlk tohumlamadaki gebelik oranı sürü fertilitatesini göstermede en kullanışlı parametre olup, problemlerin erken dönemde ayırt edilmesini sağlar (Dinç ve Kutlu, 2015).

2.5.5. Gebelik Başına Tohumlama Sayısı (GBTS)

Yapılan toplam tohumlama sayısının gebe kalan hayvan sayısına oranıdır (Aslan ve Gümen, 2019). Tohumlama indeksi olarak da tanımlanır. Hesaplamaların düve ve inekler için ayrı yapılması daha sağlıklıdır. İneklerde 1.54-1.66 çok iyi bir değer olarak kabul edilir ve daima 2'den aşağı olması arzu edilir. Ancak 1.67-1.99 hafif problem, 2.0-2.22 orta derecede, >2.22 ise ciddi problem olduğu şeklinde değerlendirilmelidir. Düvelerde ise bu değer her zaman 1.5'in altında olması istenir. Sürünün gebelik oranı ile doğrudan ilişkilidir. Sorunlu ineklerin sürüden çıkarılmaması durumunda gebelik başına tohumlama sayısında sürekli artış görülür (Dinç ve Kutlu, 2015).

2.5.6. Doğum-İlk Tohumlama Aralığı (DİTA)

Bir inekte doğumdan sonraki ilk tohumlama tarihine kadar geçen sürenin gün olarak belirtilmesidir. Sürü tohumlama politikası, doğum sonrası östrüslerin başlamaması ve östrüs tespitindeki yetersizliklerden etkilenir. İneğin yaşı veya süt verimine göre gönüllü bekleme süresinin uzatılması ortalamaları yükseltir (Aslan ve Gümen, 2019). Fakat bu sebeple sürenin uzaması doğrudan infertilite ile ilişkili değildir. Sürülerde tipik değer 45-80 gün, hedef 60-65 gündür (Dinç ve Kutlu, 2015).

2.5.7. Doğum Gebe Kalma Aralığı (DGKA)

Bir inekte doğumdan sonra gebelikle sonuçlanan ilk tohumlamaya kadar geçen sürenin gün olarak belirtilmesidir. Fertilitenin değerlendirilmesi için kullanışlı bir parametredir. Ancak gebelik teşhislerinin doğru bir şekilde yapılmasını gerektirir. Sürü hakkında güncel bilgi sağlar ve gerçek performansın tanımlanmasında daha anlamlıdır. Hedefi yılda bir buzağı olan işletmeler için 85 gün olmalıdır. Yüksek süt verimli ve mevsimsel

buzağılama programı uygulamayan işletmeler için 95 gün makul bir süredir (Dinç ve Kutlu, 2015). Süt verimi göz önünde bulundurulduğunda ortalama 305 günlük süt verimi 7400 L olan inek için 75 gün, 8100 L olan inek için 85 gün, 10000 L olan inek için 100 gün olması beklenir (Aslan ve Gümen, 2019).

2.5.8. Buzağılama Aralığı

Bir inekte normal sonuçlanan iki doğum arası geçen sürenin gün olarak belirtilmesidir. Normalde 365 gün olması arzu edilmesine rağmen bunu gerçekleştirmek zordur. Bu yüzden 400 günden az olması normal olarak kabul edilir. Bu parametre oldukça uzun bir süreye yayılır ve sürüden çıkarılan hayvanları kapsamadığı için bunların etkisini tanımlamakta yetersiz kalınmaktadır (Dinç ve Kutlu, 2015).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Çalışmanın Yürütüldüğü İşletme ve Hayvanların Bakım Koşulları

Bu çalışma 2020 Ocak-2021 Şubat ayı tarihleri arasında Kayseri ili, İncesu ilçesi (35 derece doğu boylamı, 38 derece kuzey enlemi, rakımı: 1065 m), Semerkent Mahallesiinde bulunan Pandoğa Sanayi ve Ticaret AŞ'ye ait sütçü sığır işletmesinde yürütüldü. İşletme 2010 yılında 605 dekar alan üzerinde kurulmuş olup, 30.000 m² kapalı alana sahiptir. İşletmede 1.140 baş sağmal süt ineği yarı açık barındırma sisteminde, fizyolojik durumlarına ve verim düzeylerine göre gruplar halinde barındırılmaktaydı. İneklerin suya ve yeme erişimi ad libitum olarak sağlanmaktaydı. İneklerin beslenmesinde total miks rasyon kullanılmaktaydı. Yeni doğum yapan ineklerde sağım günde üç kez yapılmaktaydı. İşletmedeki hayvan bilgileri sürü yönetim programı ile kayıt altına alınmaktaydı. Bu çalışmaya; işletme yönetiminin yazılı onamı ve Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (EÜHADYЕК)'nun 19/190 numaralı onay kararı alınarak başlandı.

3.1.2. Hayvan Materyali

Çalışmanın hayvan materyalini doğum sonrası 21-40. günlerde olan ve klinik endometritis teşhisi konulan 60 baş holştayn ırkı inek oluşturdu. Yapılan ilk muayenelerde; VKS skoru 2.50'nin altında olanlar ve herhangi bir klinik hastalık bulgusu gözlenen inekler çalışmaya alınmadı. Ayrıca abortus, ölü doğum ve sezaryenle doğum yapan inekler ile ilk muayeneden önceki 10 gün içerisinde herhangi bir hastalık geçirmiş veya herhangi bir tedavi uygulanmış inekler de çalışmaya dâhil edilmedi.

3.1.3. Kullanılan Aletler

İneklerin muayenesinde rektal sıcaklıkların ölçümü için dijital ateş ölçer (Kruuse, Danimarka) kullanıldı. Vajinal muayene için 40X3.5cm ebatlarında ışıklı spekulum (Hauptner, Almanya) ve vajina tabanında biriken akıntının muayenesi için metricheck

aleti (Metricheck Device, Simcro, Yeni Zelanda) kullanılmıştır. Ultrasonografik muayenelerde 5-8 MHz linear problu taşınabilir ultrasonografi cihazı (Ibex-pro, EI Medical, USA) kullanıldı. Endometriyal sitolojik muayenede numune alımı için, paslanmaz çelikten imal edilen 48-50 cm arası uzunluğunda 4 mm çapındaki 10 adet katater (boru) ile katater içerisine yerleştirilen fırçanın sabitlendiği 48-50 cm arası uzunluğunda ve 2 mm çapındaki 10 adet çubuk kullanıldı (Resim 3.1).



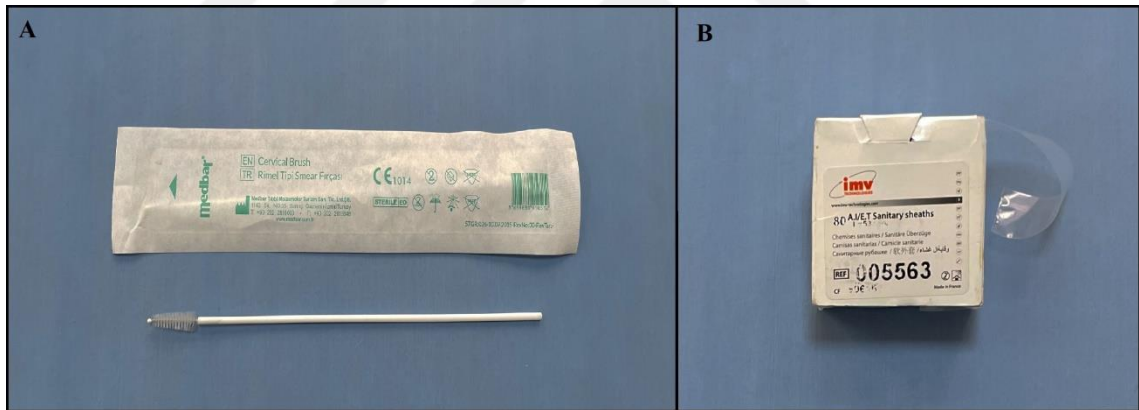
Şekil 3.1. A: Metricheck aleti, B: Vajinal spekulum, C: Ultrason cihazı, D: Endometriyal sitoloji kataterleri.

Sitolojik incelemeler için binoküler ışık mikroskobu (Primo Star, Carl Zeiss, Almanya) kullanıldı. Alınan kan numuneleri 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek, plazma

numuneleri analizler yapıncaya kadar -20°C sıcaklıktaki derin dondurucuda depo edildi. Muayenede kullanılan aletlerin sterilizasyonu otoklavda basınçlı buharlı ısıda (137°C altında, 2.1 atm basınç altında) yapıldı. Endometriyal örnek alma kataterlerinin tekli olarak paketlenmesinde paket kapatma cihazı (Hawo GmbH) kullanıldı. Progesteron ve MDA ölçümleri ELISA okuyucu (BioTek ELX800) cihazı ile yapıldı.

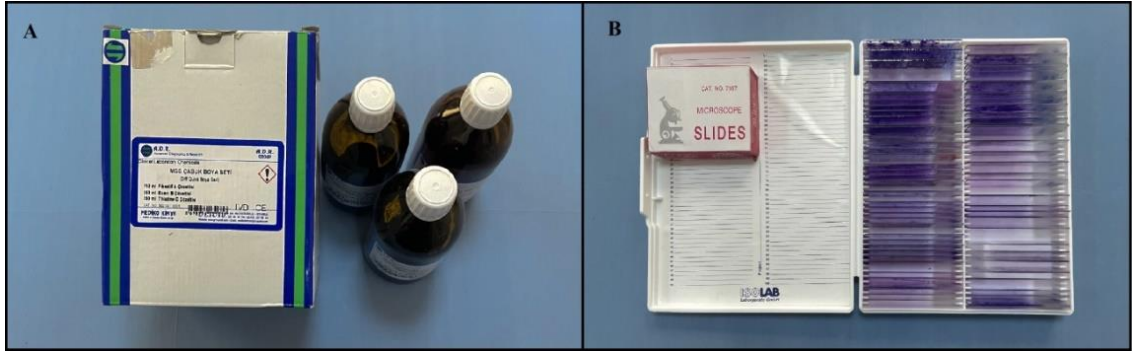
3.1.4. Kullanılan Malzemeler

Yapılan rutin muayenelerde tek kullanımlık önlük, lateks eldiven ve rektal muayene eldiveni kullanıldı. Ayrıca kan alma ve enjeksiyon işlemlerinde dezenfeksiyon için %80'lik etil alkol kullanıldı. Endometriyal sitolojik örneklerin alınmasında; 2.5 cm uzunluğunda fırça ve 18 cm plastik saptan oluşan, steril, tek kullanımlık fırça (Rimel Tipi Smear Fırçası, Medbar, Türkiye) ile örnek alma katateri için tek kullanımlık koruyucu kılıf (AI/E.T Sanitary sheaths, IMV Technologies, France) kullanıldı (Şekil 3.2).



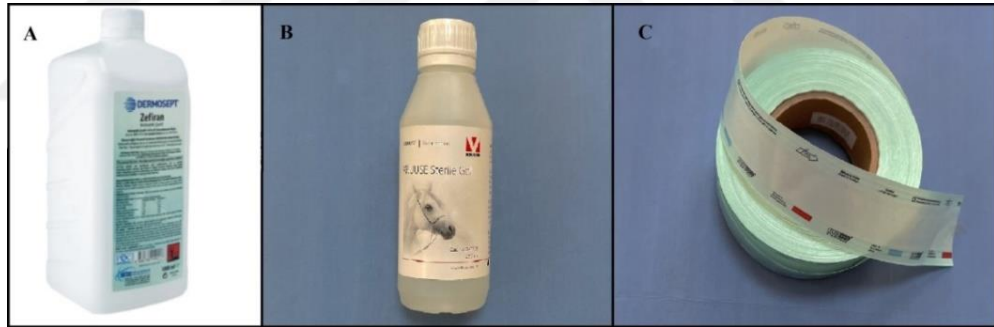
Şekil 3.2. A: Smear Fırçası B: Katater Koruyucu Kılıf.

Hazırlanan preparatların boyanmasında Diff Quick boya (ADR Diff Quick boya seti, Mediko Kimya, Türkiye) kullanıldı. Boyanan preparatlar lam kutusunda (İsolab, Türkiye) muhafaza edildi (Şekil 3.3).



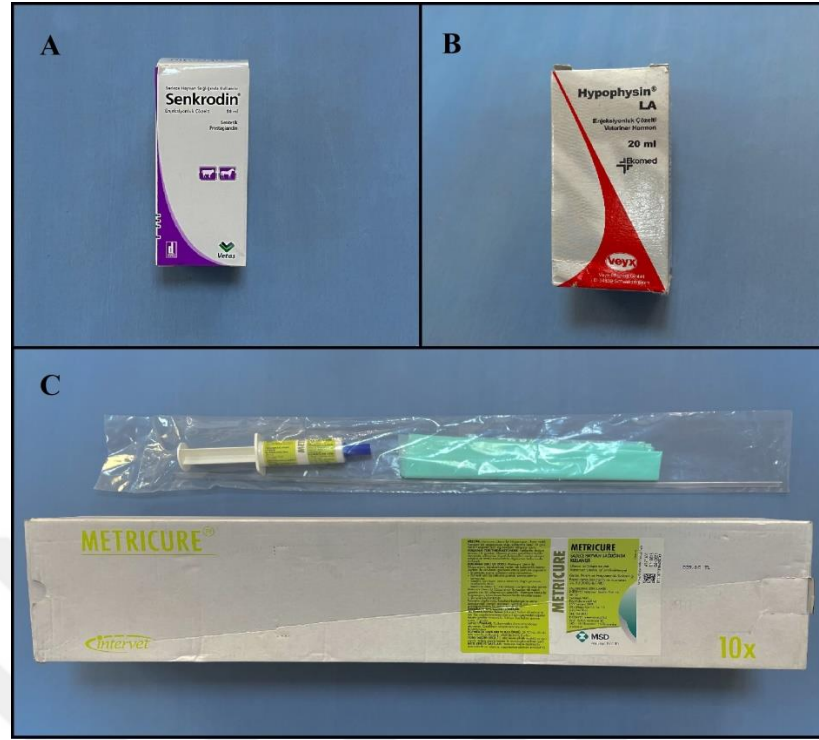
Şekil 3.3. A: Diff quick boya, B: Endometriyal sitoloji preparatları.

Vajinal muayenelerde kullanılan aletlerin antisepsisinde %10'luk benzalkonyum klorür içeren antiseptik solüsyon (Dermosept Zefiran, Aktaş, Türkiye) kullanıldı. Vajinal yolla müdahalelerde kayganlaştırıcı (Kruise Sterile Gel, Kruise, Danimarka) kullanıldı. Endometriyal örnek alma kataterlerinin tekli olarak paketlenmesinde medikal kağıt ve lamine filmden oluşan sterilizasyon rulosu (Sterilizasyon rulosu 50mm*200m, Sudemed, Türkiye) kullanıldı (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. A: Dermosept Zefiran Antiseptik Solusyon, B: Steril kayganlaştırıcı jel, C: Sterilizasyon paketlenme rulosu.

Tedavi edilen inek gruplarında ml'sinde 0,075 mg D-kloprostenol'e eşdeğer 0,079 mg D-kloprostenol sodyum içeren bir sentetik PG preparatı olan Senkrocin (Vetaş, Türkiye), her ml'sinde 0,07 mg karbetosin içeren Hypophysin® LA (Ekomed, Türkiye) ve 19 g'lık her bir enjektörde 500 mg benzatin sefapirin içeren Metricure (MSD, Türkiye) kullanıldı (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Tedavi edilen ineklerde kullanılan ilaçlar A: Senkrocin, B: Hypophysin LA, C: Metricure.

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya dâhil edilen tüm klinik endometritisli ineklerin yaş ortalaması $3,63 \pm 0,20$ yılıdır. Bu ineklerin laktasyon sayısı ortalaması $1,93 \pm 0,14$ olduğu ve ilk muayene öncesi 7 günlük süt verimi ortalamasının $31,50 \pm 0,76$ litre (L) olduğu tespit edildi. Çalışmaya alınan inekler doğum sonrası ortalama $26,65 \pm 0,76$ günde ineklerden oluştu.

Klinik endometritis teşhis edilen ineklerin rastgele olarak dağıtıldığı beş farklı grupta ineklerin ortalama yaş (yıl), Doğum sonrası gün sayısı, laktasyon sayısı ve ortalama süt verimi değerleri tablo 3.1’de gösterildi. Bu değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmedi ($P > 0.05$).

Tablo 3.1. İneklerin yaş, doğum sonrası gün, laktasyon sayısı ve 7 günlük süt verimi ortalamalarının gruplara göre dağılımı.

	G-P (n=12)	G-PK (n=12)	G-PS (n=12)	G-PKS (n=12)	G-K (n=12)	P Değeri
Yaş (yıl)*	3.07 (2.12-5.22)	3.39 (2.32-5.26)	3.27 (2.27-4.48)	2.63 (2.25-3.15)	3.77 (3.10-5.11)	0.326
Doğum sonrası Gün Sayısı*	27.00 (22.25-30.50)	26.50 (21.00-29.75)	27.00 (24.25-31.75)	25.00 (23.00-27.00)	27.00 (23.25-30.50)	0.716
Laktasyon sayısı*	1.50 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-3.00)	1.00 (1.00-1.75)	2.00 (1.25-3.00)	0.191
Süt verimi[#] (L)	31.38±1.75	31.53±1.68	32.83±1.40	30.49±2.14	31.30±1.68	0.920

G-P: 14 gün ara ile PGF₂ α , G-PK: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin, G-PS: 14 gün ara ile PGF₂ α + benzatin sefapirin, G-PKS: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin+sefapirin benzatin, G-K: kontrol grubu. Normal dağılım gösteren veriler ([#]) ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen veriler (*) ise ortanca (25. ve 75. yüzdeler) olarak ifade edildi.

Çalışma grupları, her bir grupta 12 inek olacak şekilde 5 grup halinde tasarlanmıştır. Doğum sonrası 21-40. günler arasında klinik endometritis teşhisi konan inekler, herhangi bir kritere bağlı olmaksızın rastgele 5 gruptan birine dâhil edilmiştir. İlk muayenede endometritis teşhis edildiği gün 0. gün olarak belirlenmiş olup, gruplara göre 0. gün, 4. gün ve 14. gün şu uygulamalar yapılmıştır: Grup 1 (G-P)'deki ineklere 0. ve 14. günde PG (d-kloprostenol, 0.15 mg/2 ml, kas içi, Senkrocin, Vetaş, Türkiye) uygulanmıştır. Grup 2 (G-PK)'deki ineklere 0. günde prostaglandin, 4. günde karbetosin (0,35 mg/5 ml, kas içi, Hypophysin® LA Ekomed İlaç A.Ş.) ve 14. günde PG uygulanmıştır. Grup 3 (G-PS)'deki ineklere 0. günde PG, 4. günde benzatin sefapirin (500 mg/19 g, uterus içi, Metricure, MSD) ve 14. günde PG uygulanmıştır. Grup 4 (G-PKS)'deki ineklere 0. günde prostaglandin, 4. günde karbetosinin kas içi uygulamasını müteakip uterus içi benzatin sefapirin kombinasyonu ve 14. günde PG uygulanmıştır. Grup 5 (G-K)'teki ineklere ise 21 gün içerisinde hiçbir uygulama yapılmamıştır (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Tüm gruplarda 0, 4 ve 14. günde yapılan uygulamalar.

	0. gün	4. gün	14. gün
G-P (n=12)	PGF ₂ α	-	PGF ₂ α
G-PK (n=12)	PGF ₂ α	Karbetosin	PGF ₂ α
G-PS (n=12)	PGF ₂ α	Sefapirin	PGF ₂ α
G-PKS (n=12)	PGF ₂ α	Karbetosin+Sefapirin	PGF ₂ α
G-K (n=12)	-	-	-

3.2.2. Yapılan Muayeneler

Yapılan çiftlik ziyaretinde doğum sonrası 21-40. günler arasındaki inekler sürü takip sisteminden belirlendikten sonra bu ineklerin doğum öncesi ve sonrası hastalık ile tedavi geçmişi kayıt sisteminden kontrol edilip muayene alanına alındı. Zapturapta alınan her bir ineğin VKS kontrolü ve sistemik muayenesi yapıldıktan sonra herhangi bir hastalık bulgusu gözlenmeyen ineklere sırasıyla inspeksiyon ve metricheck sonucunda klinik endometritis teşhis edilenlere vajinoskopi, genital organların rektal muayenesi, genital organların rektal ultrasonografisi, endometriyal sitolojik örneklerin alınmasını kapsayan jinekolojik muayene prosedürü uygulandı. Bu muayenelerde elde

edilen bulgular ve ineğe ait diğer bilgiler (yaş, doğum sonrası gün, laktasyon sayısı) bu çalışma için tasarlanan muayene takip kartına işlendi. İneklerde yapılan muayenelere bağlı herhangi bir yaralanma veya enfeksiyon görülmedi.

Vücut Kondüsyon Skoru ve Genel Muayene

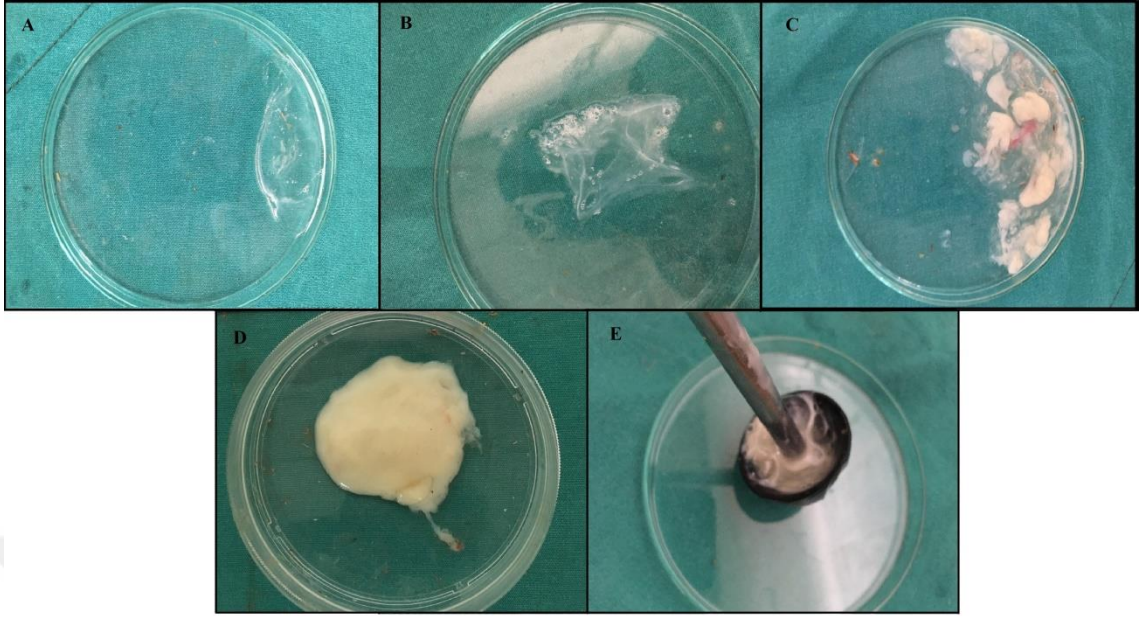
İneklerin VKS'si Edmonson ve ark. (1989), tanımladığı 5'li skalaya göre skorlandı. İlk muayene esnasında VKS'si 2,50'nin altında olan inekler çalışmaya alınmadı. İneklerin rektal vücut sıcaklığı yapılan muayenelerden hemen önce ölçüldü. Topallık, klinik mastitis, sindirim ve solunum problemleri yönüyle genel muayeneler yapılarak, sorunlu hayvanlar çalışma gruplarına alınmadı.

İnspeksiyon

İneklerin perineal bölgesi, kuyruk ve vulva inspeksiyon ile patolojik bir akıntı bulaşıklığı ve yapısal bir bozukluk yönüyle incelendi. Vulvanın anatomik yapısının bozuk olduğu gözlenen inekler çalışmaya dâhil edilmedi.

Vajinal Muayene

Metrichcek aleti; vajinal muayene öncesi ve muayeneler arasında fiziksel bulaşıklardan arındırıldı. Alet muayene öncesi bir kova içerisinde hazırlanan antiseptikli suda bekletilerek, dezenfekte edildi. Perineal bölge antiseptikli su ile yıkanıp kâğıt havlu ile kurulandıktan sonra, metrichcek aleti önce kraniodorsal yönde 45 derecelik bir açıyla vajinaya yerleştirildi, sonrasında yatay olarak servikse kadar ilerletildi. Vajina tabanında biriken akıntının toplanabilmesi için metrichcek aleti vajina tabanına temas edecek şekilde nazikçe geri çekildi. Vulvadan çıkarılacağı zaman hafif ventrodorsal yönlendirilerek akıntının kap içerisinde yere dökülmemesi sağlandı. Hiç akıntı toplanamadıysa bu uygulama ikinci kez yapıldı. Toplanan vajinal akıntı Sheldon ve ark., (2006) tanımladığı şekilde 0-3 arasında skorlandı. Metrichcek skoru (MS) 2 ve 3 olanlar, klinik endometritis olarak değerlendirildi.



Şekil 3.6. Metrichick ile toplanan vajinal akıntı örnekleri. A: Skor 0, B: Skor 1, C: Skor 2, D: Skor 3, E: Metrichick aletinde toplanan vajinal akıntı örneği.

Metrichick skoru 2 ve 3 olan inekler vajinoskopik muayene ile servikal akıntının varlığı ve serviksin eksternal bölümünün durumu, vajina mukozasının yaralanma durumu veya konjesyonlar yönüyle incelendi. Vajinit bulgusu veya güç doğuma bağlı yaralanma gözlenen inekler çalışmaya dâhil edilmedi.

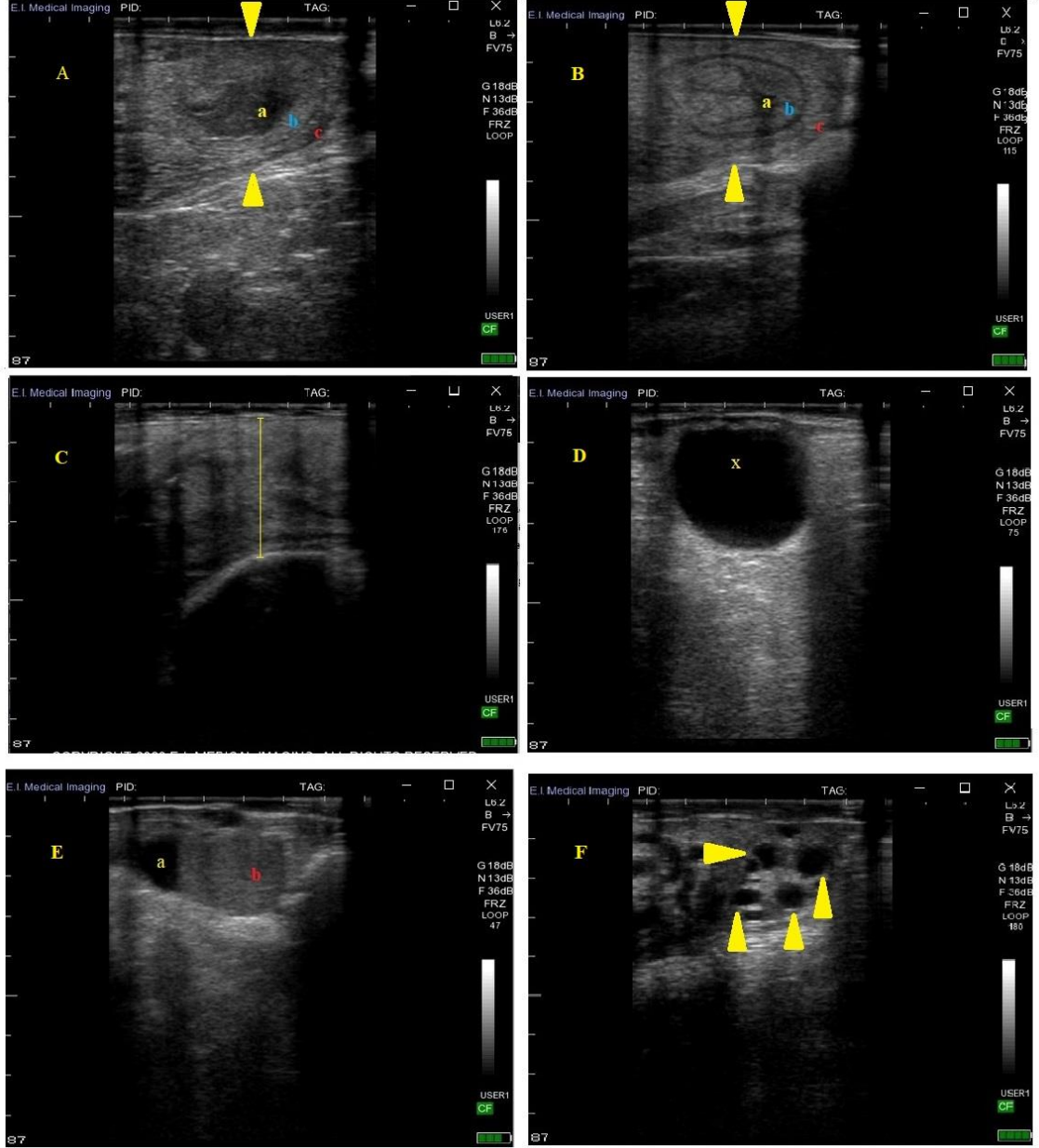
Rektal Palpasyon

Rektal muayenede uterusun konumu; pelviste, pelvis-abdomen arasında veya abdomene sarkmış vaziyette olarak ve her üç konumda da uterusun sınırları tespit edilebilir düzeyde belirlendi. Aynı zamanda kornular arasındaki asimetri durumu incelendi. Uterusun tonositesi ve sınırları, uterus boşluğunda palpe edilebilir sıvı birikimi olup olmadığı, duvar kalınlığı, serviksin kalınlığı muayene edildi. Ovaryumların palpasyonu ile üzerindeki fonksiyonel palpe edilebilir yapılar belirlendi.

Ultrason Muayenesi

Ultrasonografik muayeneye serviks ile başlandı, takibinde her iki kornu uteri ve her iki ovaryum incelendi. Serviksin muayenesinde prob longitudinal konumda serviksin çapı ve serviks boşluğundaki sıvı varlığı incelendi. Kornu uterilerin boylu boyunca muayenesi yapıldı. Bu muayenelerde kornu uterinin duvar kalınlığı ve içerisindeki sıvı varlığı ve karakteri incelendi. Ovaryum muayenesinde her iki ovaryumda da gözlenebilir yapılar (folikül, KL, foliküler kist) incelendi. Ultrasonografik görüntü

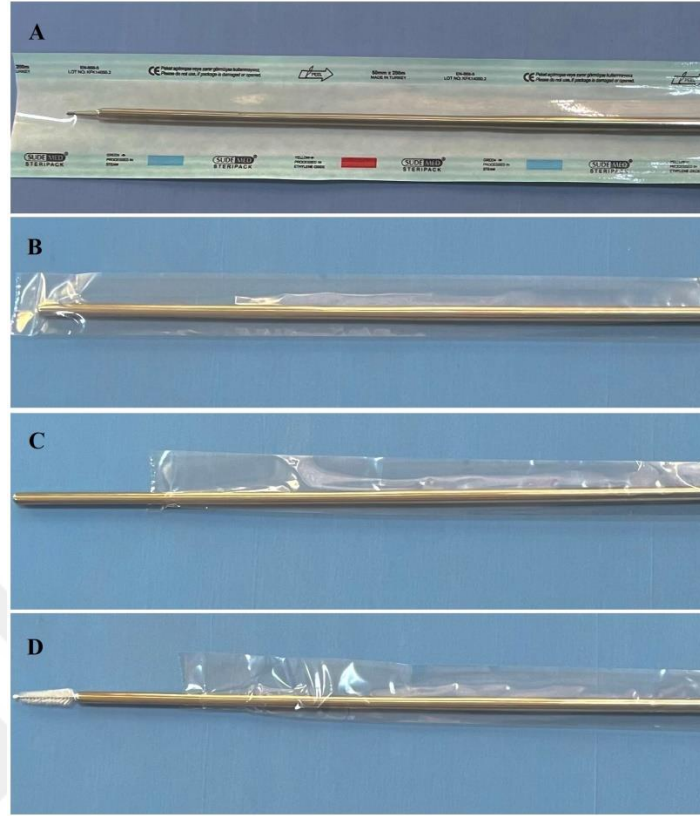
örnekleri Şekil 3.7.'de verildi. 0. gün muayenede belirlenen foliküler kist yapılarının gruplarda yapılan kontrol muayenelerinde kendiliğinden iyileştiği belirlendi.



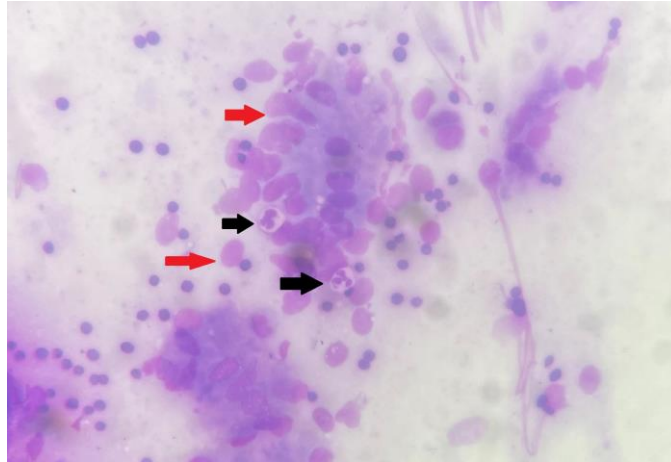
Şekil 3.7. Muayenelerde elde edilen ultrasonografi görüntü örnekleri. A ve B: Kornu uterinin transversal kesitteki görüntüsü. Ok uçları: uterusun kenarları, a: uterus boşluğu b: Endometriyum, c: Myometriyum. C: Serviks uterinin longitudinal kesitte çapının ölçümü D: Ovaryumda foliküler kist yapısı görüntüsü. E: Ovaryumda folikül (a) ve KL (b) görüntüsü. F: Ovaryumda farklı büyüklükte foliküller.

Endometriyal Sitolojik Muayene

Ultrasonografik muayeneden hemen sonra endometriyumdan Kasimanickam ve ark. (2004), yaptığı çalışmada modifiye ettiği şekilde sitobraş yöntemiyle örnek alındı. Her kullanımdan önce, içerisine yerleştirilen çubuk ile birlikte kataterler tekli olarak paketlenerek steril edildi. Muayene zamanında paket açılarak, özellikle uterusu girecek olan uç kısma temas edilmeden aynı zamanda fırçanın da sterilitesi bozulmadan fırça çubuğa yerleştirildi ve katater içine alındı. Daha sonra katater üzerine naylon koruyucu kılıf takıldı ve uç kısmına kayganlaştırıcı sürüldü. Katater vajina içerisine kraniyodorsal yönde 45 derecelik bir açıyla yerleştirildikten sonra yatay olarak ilerletildi. Aynı zamanda rektovajinal yolla diğer el ile kataterin ilerleyişine rehberlik edildi. Serviksin dış açıklığına ulaşıldığında koruyucu kılıf bir yardımcı tarafından geriye çekilerek yırtıldı, katater ile serviks geçildi ve uterusu ulaşıldı. Uterusta örnek alınacak bölgeye gelindiğinde fırçanın yerleştirildiği çubuk sabit tutularak katater geriye çekildi ve fırçanın uterus içerisinde açığa çıkması sağlandı. Fırça endometriyuma temas edecek şekilde kendi etrafında 1 tam tur döndürüldükten sonra tekrardan katater içerisine alındı ve kataterle birlikte dışarı çıkarıldı. Fırça lam üzerinde döndürülerek toplanan hücreler lam üzerine yayıldı. Lam havada kurutulduktan sonra diff-quick boya ile boyandı. Bu şekilde her bir örnekten 2 preparat hazırlandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda 400X büyütmede en az 300 hücre sayılarak PMN oranı incelendi (Wagener ve ark., 2017), (Şekil 3.9).



Şekil 3.8. Endometriyumdan sitolojik örnek alınmasında kullanılan aletlerin hazırlanması. **A:** Kateter ve çubuğun sterilizasyon için tekli olarak paketlenmesi. **B:** Katater içerisine fırça yerleştirildikten sonra plastik koruyucu kılıf takılması. **C:** Katater servikse ulaştığında plastik kılıfın yırtılması. **D:** Kataterin ucu uterusan örnek alınacak bölgeye geldiğinde fırçanın açığa çıkarılması.



Şekil 3.9. Endometriyal sitolojik muayenede mikroskopik görüntüsü (X400) Kırmızı Ok: Endometriyal hücreler, Siyah Ok: Polimorf nükleer hücreler.

3.2.3. Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmaya alınan ineklerden 0., 14. ve 21. günlerde yapılan işlemlerden sonra kuyruk veninden kan alındı. Kan numuneleri soğuk zincirde 1 saat içerisinde laboratuvara

ulaştırılarak santrifüj edildi. Elde edilen her bir plazmadan, en az 4 adet mikro santrifüj tüpüne 0.5 ml aktararak, -20 °C’de derin dondurucuda analizler yapılncaya kadar muhafaza edildi.

3.2.4. Kan P4 Düzeyi Ölçümü

Plazma P4 düzeyleri, rekabetçi (competitive) ELISA kiti (DRG 1541, DRG GmbH, Almanya) kullanılarak analiz edildi. Örnekler ve standartlara ait absorbans değerleri 450 nm’de ELISA okuyucu (BioTek ELX800) ile okutuldu. Hesaplamalar GainData® (Arigo Biolaboratories Corp., Taiwan) programı kullanılarak hesaplandı.

3.2.5. Kan MDA Düzeyi Ölçümü

Plazma MDA düzeyleri sandviç ELISA kiti (Bovine (MDA) Elisa kit-201-04-0255, Sunred, Şangay, Çin) kullanılarak analiz edildi. Konsantrasyon hesaplamasında standartların konsantrasyonu yatay olarak ve absorbans değerleri dikey olarak alındı. Standart eğri çizildi. Örnek eğrisi ile örnek absorbans değerine göre karşılık gelen konsantrasyon bulundu.

3.2.6. Fertilite Parametrelerinin hesaplanması

Fertilite parametreleri Dinç ve Kutlu (2015) ve Aslan ve Gümen (2019)’in tanımladığı şekilde hesaplanmış olup, tablo 3.3’te sunulmuştur. İşletmede aktivite ölçer kolye (pedometre) sistemi ve gözlemle östrus tespiti yapılan inekler çara, uterus tonusu ve graaf folikülü muayene edildikten sonra tohumlamaya uygun olanlar aynı personel tarafından tohumlandı. Gebelik tespiti ise tohumlamayı takip eden 42-60. günlerde yapıldı. İneklerin fertilite parametreleri doğum sonrası 135. güne kadar takip edildi ve kayıt altına alındı.

Tablo 3.3. Fertilite parametreleri hesaplama formülleri.

Parametre	Hesaplama Formülü
İlk Tohumlamada Gebelik Oranı (İTGO)	$\frac{\text{İlk tohumlamada gebe kalan inek sayısı}}{\text{Tohumlanan inek sayısı}} \times 100$
Toplam Gebelik Oranı (TGO)	$\frac{\text{Toplam gebe kalan inek sayısı}}{\text{Toplam tohumlama sayısı}} \times 100$
Gebelik Başına Tohumlama Sayısı (GBTS)	$\frac{\text{Toplam tohumlama sayısı}}{\text{Toplam gebe kalan inek sayısı}}$
Doğum-İlk Tohumlama Aralığı (DİTA)	Buzağılamadan ilk tohumlamaya kadar geçen gün sayısı
Doğum-Gebe Kalma Aralığı (DGKA)	Buzağılamadan gebeliğin şekillendiği tohumlamaya kadar geçen gün sayısı

3.2.7. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler IBM-SPSS for Windows Release 25.0 Programı (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Çalışma sonucunda elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ve standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Normal dağılmayan veriler ise medyan (25. ve 75. yüzdelikler) olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda One Way ANOVA (alternatif; Kruskal Wallis Testi) testi yapıldı. Zamanlar veya ölçümler arasındaki farkın istatistiksel önemi bağımlı iki örneklem t testi (alternatifi; Wilcoxon testi) yapıldı. Nitel verilere ait oranların karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanıldı. Grafikselleştirme çizimleri GraphPad Prism 9.3.1 yazılımı (Graph Pad Software Inc., San Diego, CA, ABD) ve Microsoft Excel 2010 programı ile yapıldı. P değeri <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Endometritis Prevalansı ve VKS'nin Değerlendirilmesi

Çalışma süresince, işletmede muayene edilen ineklerdeki doğum sonrası 21-40. günler arasında klinik endometritis görülme oranı %33,80 (72/213) olarak bulundu.

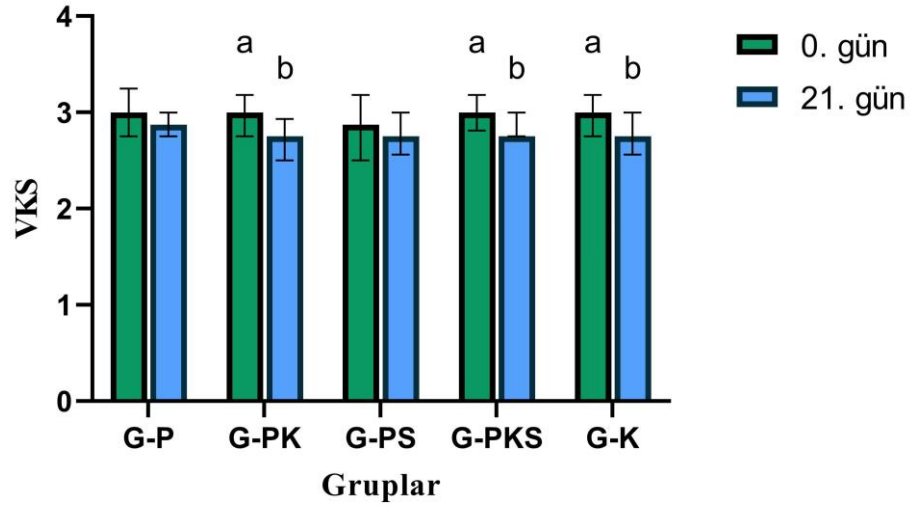
Çalışmaya alınan ineklerin tedavi öncesi 0. gün yapılan VKS ölçümleri 2.50 ile 3.50 arasında, 21. günde ise 2.25 ile 3.25 arasında değişmekteydi. 0. gün ve 21. gün VKS değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görülmedi ($P>0.05$), (Tablo 4.1).

Gruplarda VKS ölçümlerinin zamana göre değişimi incelendiğinde bütün gruplarda 0. günden 21. güne kadar geçen sürede VKS kaybı şekillendiği belirlendi (Şekil 4.1.). G-PK, G-PKS ve G-K'te 0. güne göre 21. günde VKS skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi (Sırayla; $P<0.001$, $P= 0.026$, $P= 0.002$), (Tablo 4.1). Ancak bu VKS kaybı G-P ve G-PS'te istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0.05$).

Tablo 4.1. İneklerin grup içi ve gruplar arası; tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (21. gün) VKS değerleri.

	G-P (n=12)	G-PK (n=12)	G-PS (n=12)	G-PKS (n=12)	G-K (n=12)	P Değeri
VKS						
0. gün	3.00 (2.75-3.25)	3.00 ^a (2.75-3.18)	2.87 (2.50-3.18)	3.00 ^a (2.81-3.18)	3.00 ^a (2.75-3.18)	0.817
21. gün	2.87 (2.75-3.00)	2.75 ^b (2.50-2.93)	2.75 (2.56-3.00)	2.75 ^b (2.75-3.00)	2.75 ^b (2.56-3.00)	0.467
P* Değeri	0.053	<0.001	0.104	0.026	0.002	

G-P: 14 gün ara ile PGF₂ α , G-PK: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin, G-PS: 14 gün ara ile PGF₂ α +benzatin sefapirin, G-PKS: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin+benzatin sefapirin, G-K: kontrol grubu. Veriler ortanca (25. ve 75. yüzdeler) olarak ifade edildi. P: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, P*: Ölçümler arası farkın istatistiksel önemi ^{ab}: Satırlar arasındaki farklılığı göstermektedir.



Şekil 4.1. Gruplarda tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) VKS değişiminin grafik görünümü. **a,b:** aynı grupta ölçümler arası farklılığı göstermektedir.

4.2. Vücut Sıcaklığı Ölçümünün Değerlendirilmesi

0. gün ve 21. gün ölçülen vücut sıcaklığı (VS) ölçüm değerleri açısından gruplar arası ve grup içinde zamana göre değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görülmedi ($P>0.05$), (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. İneklerin grup içi ve gruplar arası; tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (21. gün) VS değerleri.

	G-P (n=12)	G-PK (n=12)	G-PS (n=12)	G-PKS (n=12)	G-K (n=12)	P Değeri
VS (°C)						
0. gün	38.43±0.27	38.55±0.19	38.45±0.23	38.48±0.36	38.40±0.31	0.731
21. gün	38.41±0.45	38.44±0.34	38.35±0.21	38.22±0.25	38.36±0.41	0.677
P* Değeri	0.856	0.291	0.226	0.090	0.825	

G G-P: 14 gün ara ile $\text{PGF}_2\alpha$, G-PK: 14 gün ara ile $\text{PGF}_2\alpha$ +karbetosin, G-PS: 14 gün ara ile $\text{PGF}_2\alpha$ +benzatin sefapirin, G-PKS: 14 gün ara ile $\text{PGF}_2\alpha$ +karbetosin+benzatin sefapirin, G-K: kontrol grubu. Veriler ortalama standart sapma olarak verilmiştir P: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, P*: Grup içi ölçümler arası farkın istatistiksel önemi.

4.3. Metrichack Skorunun Değerlendirilmesi

0. gün ve 21. gün MS değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görülmedi ($P>0.05$), (Tablo 4.3.1).

Grup içi MS ölçümlerinin zamana göre değişimi incelendiğinde bütün gruplarda 0. günden 21. güne kadar geçen sürede MS değerinde azalma şekillendiği görüldü. G-P, G-PK, G-PS ve G-PKS'te 0. günden 21. güne kadar şekillenen MS'deki azalmanın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi (Sırasıyla; $P<0.001$, $P<0.001$, $P=0.001$, $P=0.001$). Ancak G-K kontrol grubu MS değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmadı ($P>0.05$), (Tablo 4.3.1; Şekil 4.3).

Metrichack skoru 0. günde gruplarda 2 ve 3 değerlerinde dağılım gösterirken, 21. günde 0, 1, 2, 3 değerlerinde dağılım göstermekteydi (Tablo 4.3.2). Uygulama sonrası 21. günde yapılan muayenede MS 0 veya 1 olanların vajinal akıntısının normale döndüğü ve gruplar arasında iyileşme oranları bakımından istatistiki olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($P>0.05$), (Tablo 4.3.3).

Tablo 4.3.1. İneklerin grup içi ve gruplar arası; tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (21. gün) metricheck skorları.

		G-P (n=12)	G-PK (n=12)	G-PS (n=12)	G-PKS (n=12)	G-K (n=12)	P Değeri
MS	0. gün	3.00 (2.00-3.00) ^a	3.00 (2.00-3.00) ^a	2.50 (2.00-3.00) ^a	2.50 (2.00-3.00) ^a	3.00 (2.00-3.00)	0.920
	21. gün	1.00 (0.25-2.00) ^b	1.00 (1.00-2.00) ^b	1.00 (1.00-2.00) ^b	1.00 (0.00-1.75) ^b	2.50 (1.00-3.00)	0.091
	P* Değeri	<0.001	<0.001	0.001	0.001	0.861	

G-P: 14 gün ara ile PGF₂ α , G-PK: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin, G-PS: 14 gün ara ile PGF₂ α +benzatin sefapirin, G-PKS: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin+benzatin sefapirin, G-K: kontrol grubu. Veriler ortanca (25. ve 75. yüzdellikler) olarak ifade edildi. **P**: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, **P***: Ölçümler arası farkın istatistiksel önemi, ^{ab}: Satırlar arasındaki farklılığı göstermektedir.

Tablo 4.3.2. Metricecheck skorunun tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) 0, 1, 2 ve 3 skorlanmasına göre dağılımı.

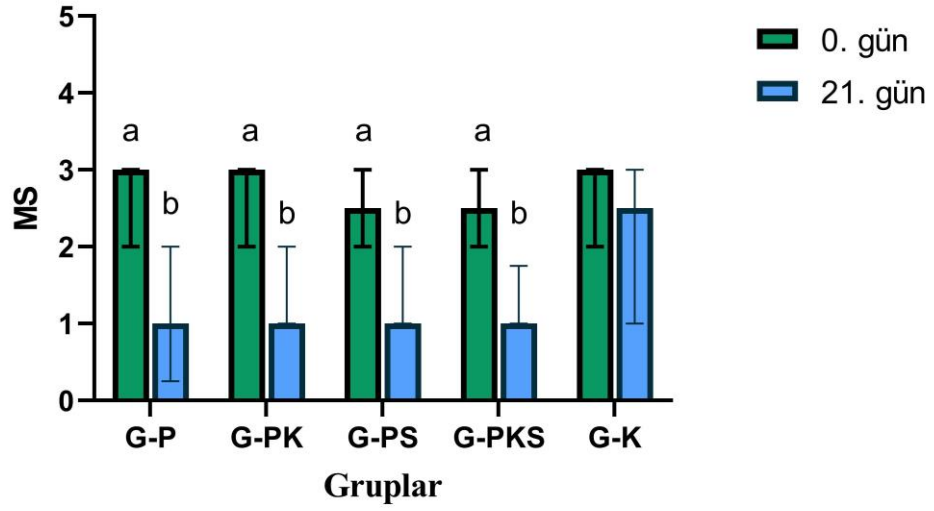
	Skor	G-P (n=12)	G-PK (n=12)	G-PS (n=12)	G-PKS (n=12)	G-K (n=12)
0. Gün	2	41.7 (5/12)	41.7 (5/12)	50.0 (6/12)	50.0 (6/12)	33.3 (4/12)
	3	58.3 (7/12)	58.3 (7/12)	50.0 (6/12)	50.0 (6/12)	66.7 (8/12)
MS % 21. Gün	0	25.0 (3/12)	16.7 (2/12)	8.3 (1/12)	41.7 (5/12)	8.3 (1/12)
	1	41.7 (5/12)	50.0 (6/12)	50.0 (6/12)	33.3 (4/12)	25.0 (3/12)
	2	16.7 (2/12)	16.7 (2/12)	41.7 (5/12)	16.7 (2/12)	16.7 (2/12)
	3	16.7 (2/12)	16.7 (2/12)	0.0 (0/12)	8.3 (1/12)	50.0 (6/12)

G-P: 14 gün ara ile PGF₂ α , G-PK: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin, G-PS: 14 gün ara ile PGF₂ α +benzatin sefapirin, G-PKS: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin+benzatin sefapirin, G-K: kontrol grubu.

Tablo 4.3.3. Gruplarda MS değişimine göre skoru 0 veya 1 olan ineklerin oranı.

	G-P (n=12)	G-PK (n=12)	G-PS (n=12)	G-PKS (n=12)	G-K (n=12)	P Değeri
İyileşme Oranı (%)	66.6	66.6	58.3	75.0	33.3	0.273
(x/n)	8/12	8/12	7/12	9/12	4/12	

İyileşme Oranı: 21. günde yapılan muayenede MS 0 veya 1 olan ineklerin oranı.



Şekil 4.3. Metrichack skoru ortanca (25. ve 75. yüzdeler) değerinin gruplarda tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) grafik görünümü. **a,b:** aynı grupta ölçümler arası farklılığı göstermektedir.

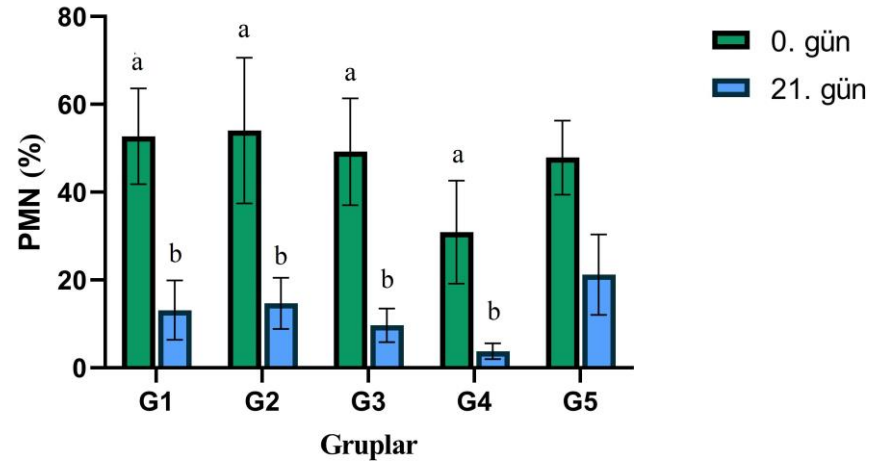
4.4. Endometriyal Sitoloji Bulgularının Değerlendirilmesi

Endometriyal sitolojide PMN oranında 0. gün ve 21. günde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görülmedi ($P>0.05$). Uygulama gruplarının tümünde (G-P, G-PK, G-PS ve G-PKS) 0. gün ve 21. gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$). Kontrol grubunda (G-K) ise 0. gün ve 21. gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$), (Tablo 4.1).

Tablo 4.4. Endometriyal sitolojide grup içi ve gruplar arası; tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (21. gün) PMN yüzdesi.

		G-P (n=12)	G-PK (n=12)	G-PS (n=12)	G-PKS (n=12)	G-K (n=12)	P
PMN %	0. gün	52.72±10.91 ^a	54.06±16.60 ^a	49.22±12.16 ^a	30.92±11.73 ^a	47.88±8.42	0.543
	21. gün	13.12±6.77 ^b	14.67±5.81 ^b	9.69±3.84 ^b	3.77±1.82 ^b	21.22±9.17	0.433
P* Değeri		0.013	0.028	0.012	0.041	0.102	

G-P: 14 gün ara ile PGF₂ α , G-PK: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin, G-PS: 14 gün ara ile PGF₂ α +benzatin sefapirin, G-PKS: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin+benzatin sefapirin, G-K: kontrol grubu. Veriler ortalama±standart hata olarak ifade edildi. **P**: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, **P***: Ölçümler arası farkın istatistiksel önemi ^{ab}: Satırlar arasındaki farklılığı göstermektedir.



Şekil 4.4. Endometriyal sitolojide belirlenen PMN yüzdesi ortalamalarının gruplarda tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) grafik görünümü. a,b: aynı grupta ölçümler arası farklılığı göstermektedir.

4.5. Serviks apının Değerlendirilmesi

Serviks apı değişkeninde 0. gün ve 21. günde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görülmedi ($P>0.05$), (Tablo 4.5.).

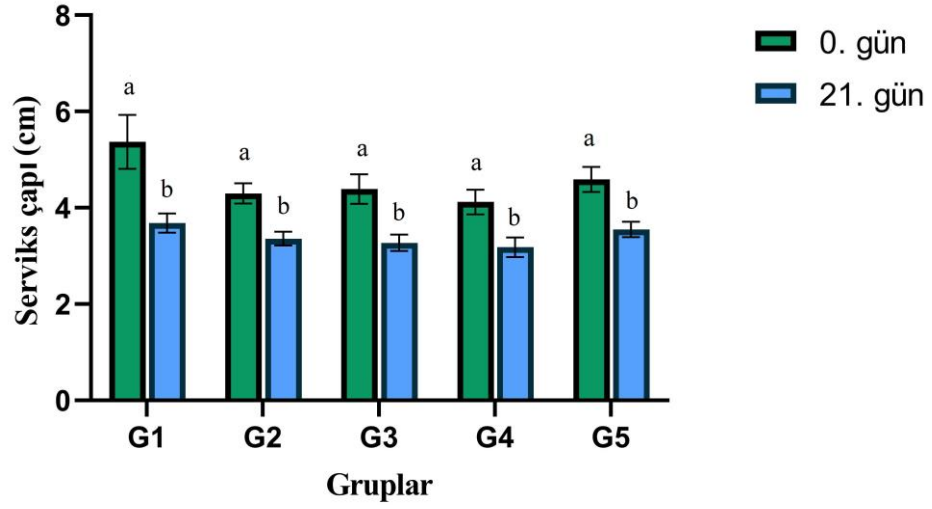
Grup içi serviks çapı değerinin zamana göre değişimi incelendiğinde bütün gruplarda 0. günden 21. güne kadar geçen sürede serviks çapında önemli düzeyde küçülme şekillendiği belirlendi ($P<0.05$), (Tablo 4.5; şekil 4.5).



Tablo 4.5. İneklerin grup içi ve gruplar arası; tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (21. gün) serviks çapları.

		G-P (n=12)	G-PK (n=12)	G-PS (n=12)	G-PKS (n=12)	G-K (n=12)	P Değeri
Serviks Çapı (cm)	0. gün	5.37±0,56 ^a	4.30±0,21 ^a	4.39±0,31 ^a	4.12±0,26 ^a	4.59±0,26 ^a	0.117
	21. gün	3.68±0,20 ^b	3.36±0,14 ^b	3.27±0,17 ^b	3.18±0,20 ^b	3.55±0,16 ^b	0.278
P* Değeri		0.004	0.002	0.002	0.001	0.001	

G-P: 14 gün ara ile PGF₂α, G-PK: 14 gün ara ile PGF₂α+karbetosin, G-PS: 14 gün ara ile PGF₂α+benzatin sefapirin, G-PKS: 14 gün ara ile PGF₂α+karbetosin+benzatin sefapirin, G-K: kontrol grubu. Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. **P**: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, **P***: Ölçümler arası farkın istatistiksel önemi ^{ab}: Satırlar arasındaki farklılığı göstermektedir.



Şekil 4.5. Serviks çapı ortalamasının gruplarda tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) grafik görünümü. Aynı gruptaki farklı harflerde (a,b) istatistiksel önem bulunmaktadır.

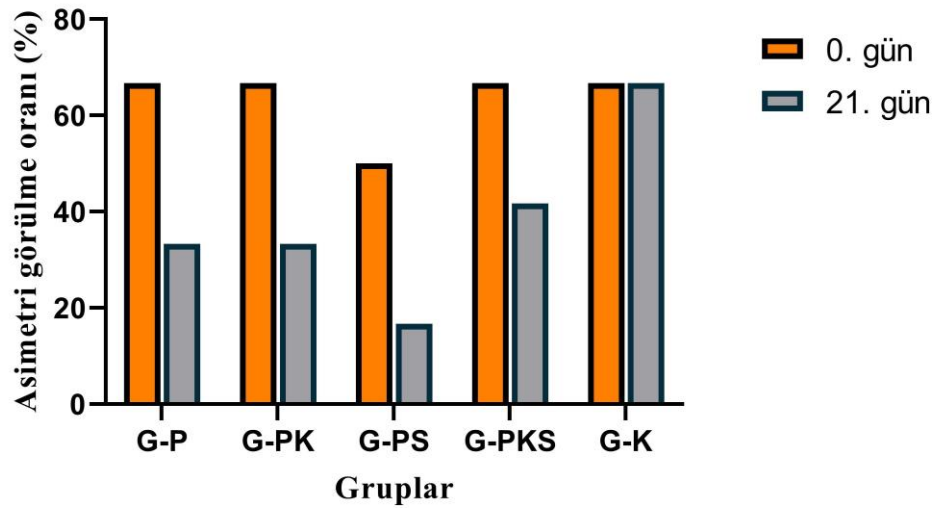
4.6. Rektal Muayenede Uterustaki Asimetri ve Konum Bulgularının Değerlendirilmesi

Rektal muayenenin yapıldığı 0. ve 21. günlerde uterus kornuları arasındaki asimetrisinin tüm gruplarda olduğu tespit edildi. Uterus kornuları arasındaki asimetri görülen ineklerin oranı; 0. ve 21. günlerde kontrol grubu dışında diğer gruplarda (G-P, G-PK, G-PS, G-PKS) daha düşük olduğu, ancak farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi (Tablo 4.6.1; Şekil 4.6.1).

Tablo 4.6.1. Rektal muayenede, tedavi öncesi 0. gün ve tedavi sonrası 21. günde uterus kornularındaki asimetri bulgularının gruplardaki dağılımı.

	G-P (n=12)	G-PK (n=12)	G-PS (n=12)	G-PKS (n=12)	G-K (n=12)	P Değeri
Asimetri						
0. gün	66.7 (8/12)	66.7 (8/12)	50.0 (6/12)	66.7 (8/12)	66.7 (8/12)	χ^2 : 1.242 0.887
21. gün	33.3 (4/12)	33.3 (4/12)	16.7 (2/12)	41.7 (5/12)	66.7 (8/12)	χ^2 : 7.608 0.887
P*	χ^2 : 1.043 0.307	χ^2 : 1.043 0.307	χ^2 : 3.000 0.083	χ^2 : 1.510 0.219	χ^2 : < 0,001 0.997	

G-P: 14 gün ara ile PGF₂ α , G-PK: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin, G-PS: 14 gün ara ile PGF₂ α +benzatin sefapirin, G-PKS: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin+benzatin sefapirin, G-K: kontrol grubu. Veriler % (x/n) olarak ifade edildi. **P**: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, **P***: Ölçümler arası farkın istatistiksel önemi göstermektedir.



Şekil 4.6.1. Gruplarda tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) uterus kornuları arasında asimetri olan ineklerin yüzdesinin grafik görünümü.

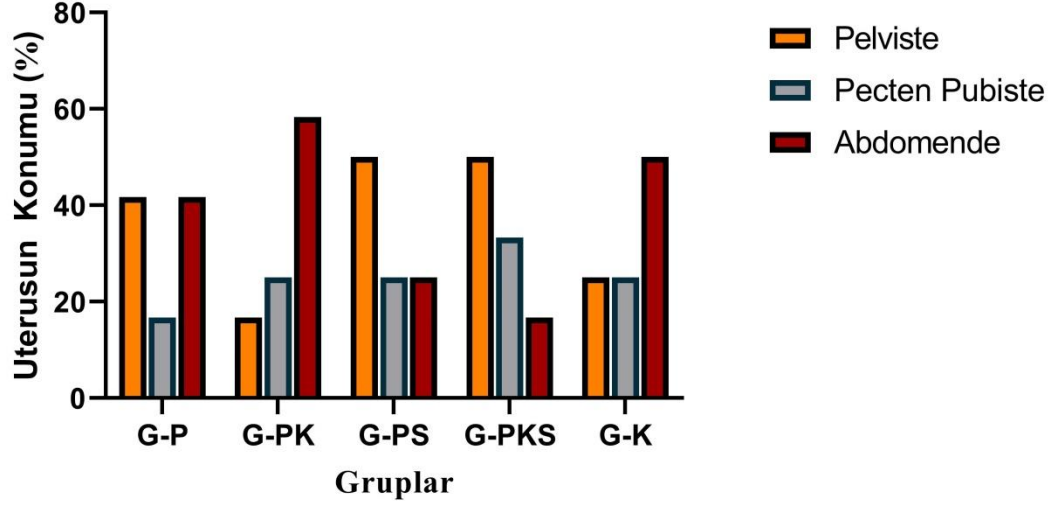
Bütün gruplar arasında ve içinde uterusun pelviste, pecten pubiste ve abdomende görülme oranları açısından 0 ve 21. gün arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görülmedi ($P>0.05$), (Tablo 4.6.2; Şekil 4.6.2; Şekil 4.6.3).

Tablo 4.6.2. Rektal muayenede tespit edilen uterus konumunun gruplarda, tedavi öncesi 0. günde ve tedavi sonrası 21. günde dağılımı.

		G-P (n=12)	G-PK (n=12)	G-PS (n=12)	G-PKS (n=12)	G-K (n=12)	P Değeri
Uterusun Konumu							
0. gün	Pelviste	41.7 (5/12)	16.7 (2/12)	50.0 (6/12)	50.0 (6/12)	25.0 (3/12)	χ^2 : 7.406 0.494
	Pecten Pubiste	16.7 (2/12)	25.0 (3/12)	25.0 (3/12)	33.3 (4/12)	25.0 (3/12)	
	Abdomende	41.7 (5/12)	58.3 (7/12)	25.0 (3/12)	16.7 (2/12)	50.0 (6/12)	
21. Gün	Pelviste	58.3 (7/12)	58.3 (7/12)	75.0 (9/12)	66.7 (8/12)	50.0 (6/12)	χ^2 : 6.363 0.607
	Pecten Pubiste	16.7 (2/12)	16.7 (2/12)	8.3 (1/12)	16.7 (2/12)	0 (0/12)	
	Abdomende	25.0 (3/12)	25.0 (3/12)	16.7 (2/12)	16.7 (2/12)	50.0 (6/12)	
P* Değeri		0.659	0.101	0.407	0.621	0.135	

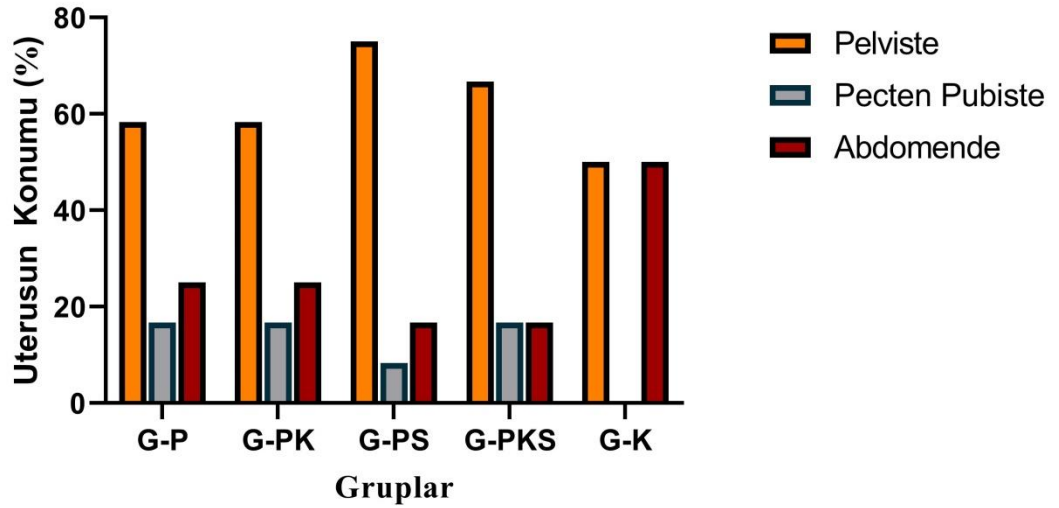
G-P: 14 gün ara ile $\text{PGF}_2\alpha$, G-PK: 14 gün ara ile $\text{PGF}_2\alpha$ +karbetosin, G-PS: 14 gün ara ile $\text{PGF}_2\alpha$ +benzatin sefapirin, G-PKS: 14 gün ara ile $\text{PGF}_2\alpha$ +karbetosin+benzatin sefapirin, G-K: kontrol grubu. Veriler % (x/n) olarak ifade edildi. **P**: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, **P***: Ölçümler arası farkın istatistiksel önemi göstermektedir.

0. Gün



Şekil 4.6.2. Gruplarda Uterus konumunun tedavi öncesindeki (0. gün) dağılımının grafik görünümü.

21. Gün



Şekil 4.6.3. Gruplarda uterus konumunun tedavi sonrasındaki (21. gün) dağılımının grafik görünümü.

4.7. Ultrasonografi Muayenesinde Ovaryumda KL ve Foliküler Kist Varlığının Değerlendirilmesi

Tüm gruplar arasında 0. ve 21. gün yapılan ultrasonografide, ovaryumunda KL tespit edilen ineklerin oranı yönünden istatistiksel olarak önemli bir farklılık yoktu, ancak 21. gün KL tespit edilen ineklerin oranı tüm gruplarda daha yüksekti (Tablo 4.7.1; Şekil 4.7.1).

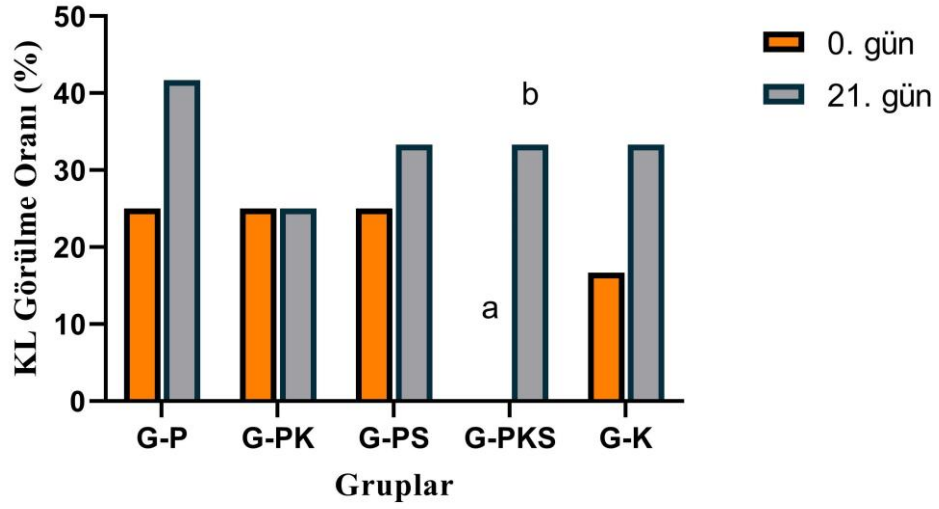
Gruplar içi KL görülme oranları açısından 0 ve 21. günlerde G-P, G-PK, G-PS ve G-K'de önemli bir farklılık görülmezken ($P>0.05$), G-PKS'de ise 0. güne göre 21. gündeki KL varlığı önemli oranda daha yüksek bulundu ($P=0.028$), (Tablo 4.7.1; Şekil 4.7.1).



Tablo 4.7.1. Ultrasonografide ovaryumunda KL tespit edilen ineklerin tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) gruplardaki dağılımı.

	G-P (n=12)	G-PK (n=12)	G-PS (n=12)	G-PKS (n=12)	G-K (n=12)	P Değeri
KL %(x/n)						
0. gün	25.0 (3/12)	25.0 (3/12)	25.0 (3/12)	0 (0/12) ^a	16.7 (2/12)	χ^2 : 4.293 0.436
21. gün	41.7 (5/12)	25.0 (3/12)	33.3 (4/12)	33.3 (4/12) ^b	33.3 (4/12)	χ^2 : 0.750 0.945
P*	χ^2 : 0.750 0.386	χ^2 : 0.001 0.998	χ : 0.889 0.653	χ : 4.800 0.028	χ : 0.889 0.346	

G-P: 14 gün ara ile PGF₂ α , G-PK: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin, G-PS: 14 gün ara ile PGF₂ α +benzatin sefapirin, G-PKS: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin+benzatin sefapirin, G-K: kontrol grubu. Veriler % (x/n) olarak ifade edildi. **P**: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, **P***: Ölçümler arası farkın istatistiksel önemi ^{ab}: Satırlar arasındaki farklılığı göstermektedir.



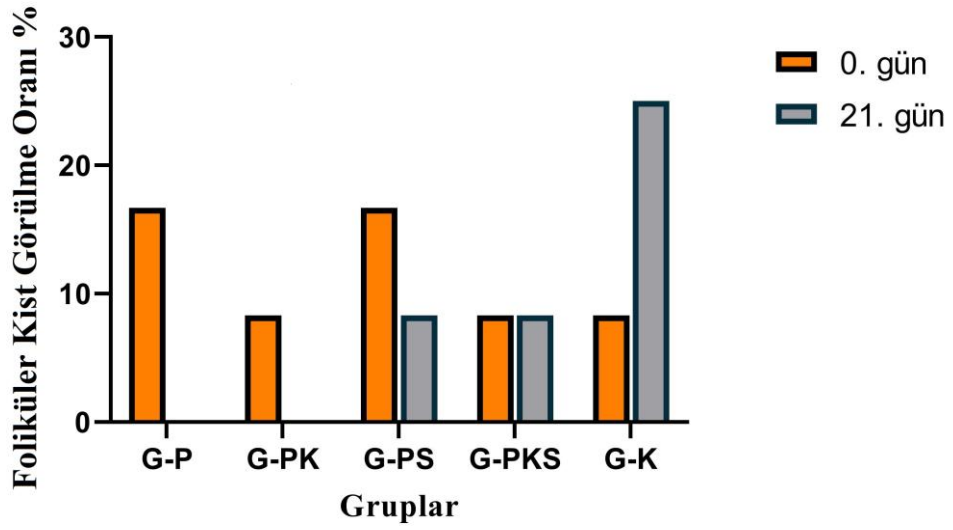
Şekil 4.7.1. Gruplarda tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) ovaryumda KL olan ineklerin yüzdesinin grafik görünümü. ^{ab}: Aynı grupta farklı günlerdeki ölçümler arasındaki istatistiksel farklılık

Tüm gruplar arasında 0. ve 21. gün yapılan ultrasonografide, foliküler kist tespit edilen ineklerin oranı yönünden istatistiksel olarak önemli bir farklılık yoktu, ancak 21. gün foliküler kist oranı kontrol grubu dışında tüm gruplarda daha düşüktü (Tablo 4.7.2; Şekil 4.7.2.).

Tablo 4.7.2. Ultrasonografide ovaryumunda foliküler kist tespit edilen ineklerin tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) gruplardaki dağılımı.

	G-P (n=12)	G-PK (n=12)	G-PS (n=12)	G-PKS (n=12)	G-K (n=12)	P Değeri
Kist (%)						
0. gün	16.7 (2/12)	8.3 (1/12)	16.7 (2/12)	8.3 (1/12)	8.3 (1/12)	χ^2 : 1.284 0.678
21. gün	0 (0/12)	0 (0/12)	8.3 (1/12)	8.3 (1/12)	25.0 (3/12)	χ^2 : 4.906 0.250
P* Değeri	χ^2 : 2.182 0.239	χ^2 : 1.043 0.307	χ^2 : 0.224 0.636	χ^2 : < 0.001 0.998	χ^2 : 1.200 0.273	

Veriler % (x/n) olarak ifade edildi. **P**: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, **P***: Ölçümler arası farkın istatistiksel önemi.



Şekil 4.7.2. Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası muayenelerde ovaryumda foliküler kist tespit edilen ineklerin dağılımının grafik görünümü.

4.8. Kan P4 Bulgularının Değerlendirilmesi

Tüm gruplarda, grup içi ve gruplar arasında 0., 14. ve 21. günlerde P4 konsantrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görülmedi (Tablo 4.8.1). Tüm gruplarda, grup içi ve gruplar arasında kan P4 düzeyi ≥ 1 ng/ml olup siklik kabul edilen ineklerin 0. gün, 14. gün ve 21. gün oranları arasında önemli bir farklılık bulunmadı (Tablo 4.8.2). Tüm gruplarda, kan P4 düzeyi 0. gün, 14. gün ve 21. günlerde en az birinde ≥ 1 ng/ml olan ineklerin oranları arasında önemli farklılık tespit edilmedi, ancak kontrol grubunda bu oran en düşüktü (Tablo 4.8.3.) Her bir gruptaki bireysel P4 konsantrasyonları Şekil 4.8.1; 4.8.2; 4.8.3; 4.8.4; 4.8.5’de verildi.

Tablo 4.8.1. Kan P4 düzeyi ≥ 1 ng/ml ve < 1 ng/ml olanlara göre gruplar arasında ve 0. gün, 14. gün ve 21. gün değerleri.

		G-P (n=12)	G-PK (n=12)	G-PS (n=12)	G-PKS (n=12)	G-K (n=12)	P Değeri
0. gün	<1 ng/ml	0.20 $\pm$ 0.03 (n=8)	0.23 $\pm$ 0.03 (n=8)	0.25 $\pm$ 0.07 (n=9)	0.27 $\pm$ 0.21 (n=11)	0.31 $\pm$ 0.12 (n=10)	0.455
	≥ 1 ng/ml	6.44 $\pm$ 4.77 (n=4)	6.49 $\pm$ 6.28 (n=4)	3.39 $\pm$ 0.48 (n=3)	1.05 $\pm$ 0 (n=1)	2.70 $\pm$ 2.15 (n=2)	0.641
14. gün	<1 ng/ml	0.20 $\pm$ 0.04 (n=7)	0.18 $\pm$ 0.05 (n=8)	0.15 $\pm$ 0.02 (n=6)	0.14 $\pm$ 0.04 (n=11)	0.24 $\pm$ 0.08 (n=9)	0.005
	≥ 1 ng/ml	6.52 $\pm$ 4.27 (n=5)	7.35 $\pm$ 3.48 (n=4)	4.37 $\pm$ 0.94 (n=6)	3.49 $\pm$ 0 (n=1)	4.21 $\pm$ 0.48 (n=3)	0.346
21. gün	<1 ng/ml	0.36 $\pm$ 0.23 (n=6)	0.21 $\pm$ 0.7 (n=8)	0.29 $\pm$ 0.11 (n=8)	0.26 $\pm$ 0.10 (n=8)	0.23 $\pm$ 0.5 (n=8)	0.212
	>1 ng/ml	3.97 $\pm$ 2.50 (n=6)	2.31 $\pm$ 2.10 (n=4)	3.64 $\pm$ 1.16 (n=4)	3.77 $\pm$ 2.48 (n=4)	6.51 $\pm$ 1.51 (n=4)	0.119

G-P: 14 gün ara ile PGF₂ α , G-PK: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin, G-PS: 14 gün ara ile PGF₂ α +benzatin sefapirin, G-PKS: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin+benzatin sefapirin, G-K: kontrol grubu. Veriler ortanca (1. ve 3. çeyrek) olarak ifade edildi. **P:** Gruplar arası farkın istatistiksel önemi.

Tablo 4.8.2. Kan P4 düzeyi >1 ng/ml olup siklik kabul edilen ineklerin 0. gün, 14. gün ve 21. gün oranları.

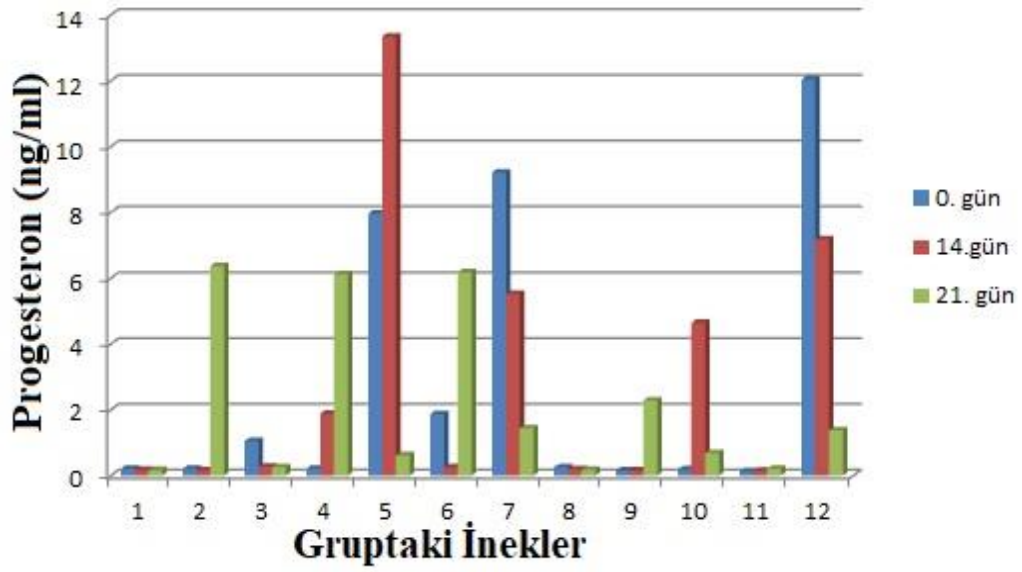
		G-P (n=12)	G-PK (n=12)	G-PS (n=12)	G-PKS (n=12)	G-K (n=12)	p
	0. gün	%33.33 (4/12)	%33.33 (4/12)	%25 (3/12)	%8.33 (1/12)	%16.66 (2/12)	0.530
Siklik Aktivite	14. gün	%41.66 (5/12)	%33.33 (4/12)	%50 (6/12)	%8.33 (1/12)	%25 (3/12)	0.223
	21. gün	%50 (6/12)	%33.33 (4/12)	%33.33 (4/12)	%33.33 (4/12)	%33.33 (4/12)	0.887
P* Değeri		0.710	0.998	0.430	0.165	0.641	

G-P: 14 gün ara ile PGF₂α, G-PK: 14 gün ara ile PGF₂α+karbetosin, G-PS: 14 gün ara ile PGF₂α+benzatin sefapirin, G-PKS: 14 gün ara ile PGF₂α+karbetosin+benzatin sefapirin, G-K: kontrol grubu. **P**: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, **P***: Ölçümler arası farkın istatistiksel önemini göstermektedir.

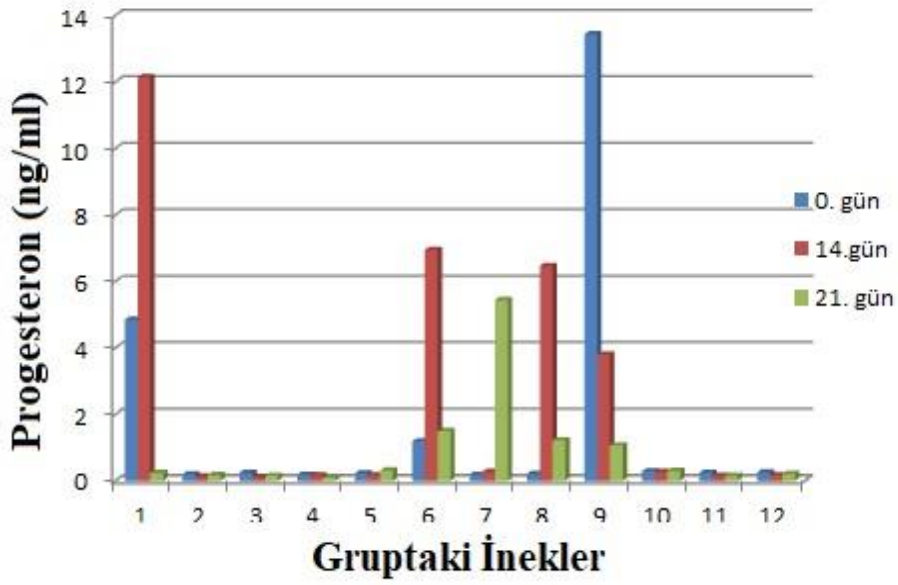
Tablo 4.8.3. Kan P4 düzeyi 0. gün, 14. gün ve 21. günlerde en az birinde >1 ng/ml olan ineklerin oranları.

	G-P (n=12)	G-PK (n=12)	G-PS (n=12)	G-PKS (n=12)	G-K (n=12)	p
Toplam Siklik İneklerin Oranı (%)	%75 (9/12)	%41.66 (5/12)	%66.66 (8/12)	%50 (6/12)	%33.33 (4/12)	0.218

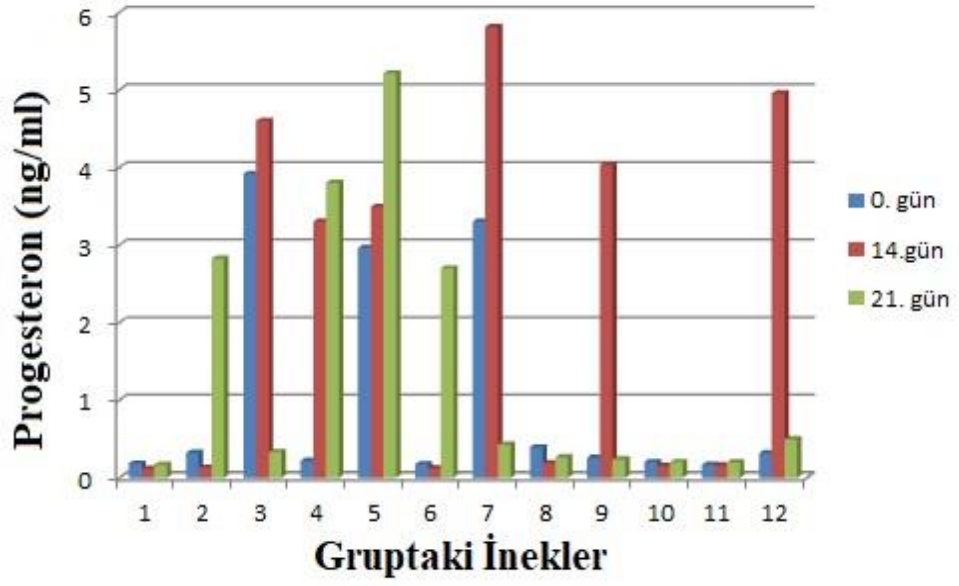
Toplam Siklik İnekler: Progesteron düzeyi 0,14 veya 21. günlerden en az birinde ≥1 ng/ml olanlar. **P**: Gruplar arası farkın istatistiksel önemini göstermektedir.



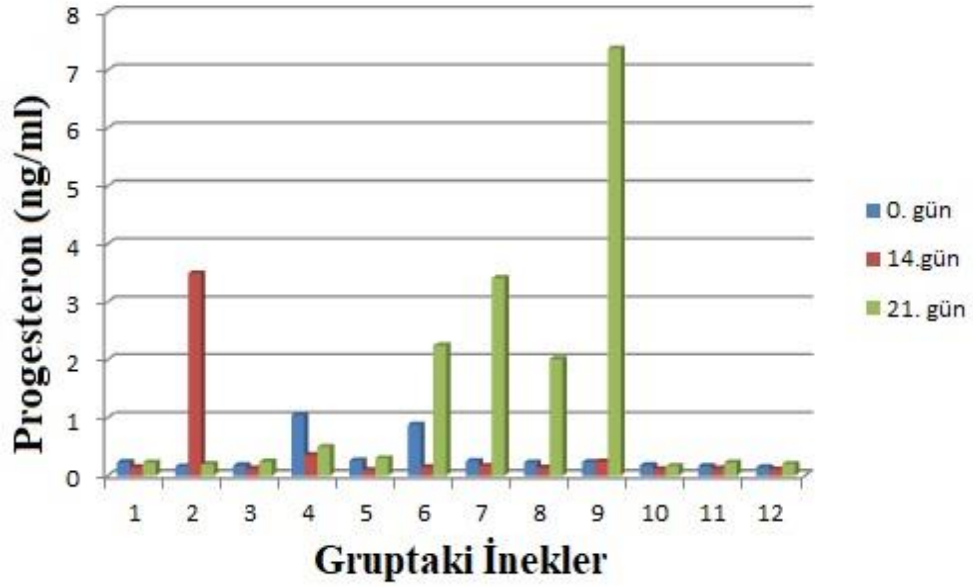
Şekil 4.8.1. G-P’de 0. gün, 14. gün ve 21. günlerde herbir inekte ölçülen P4 düzeyleri.



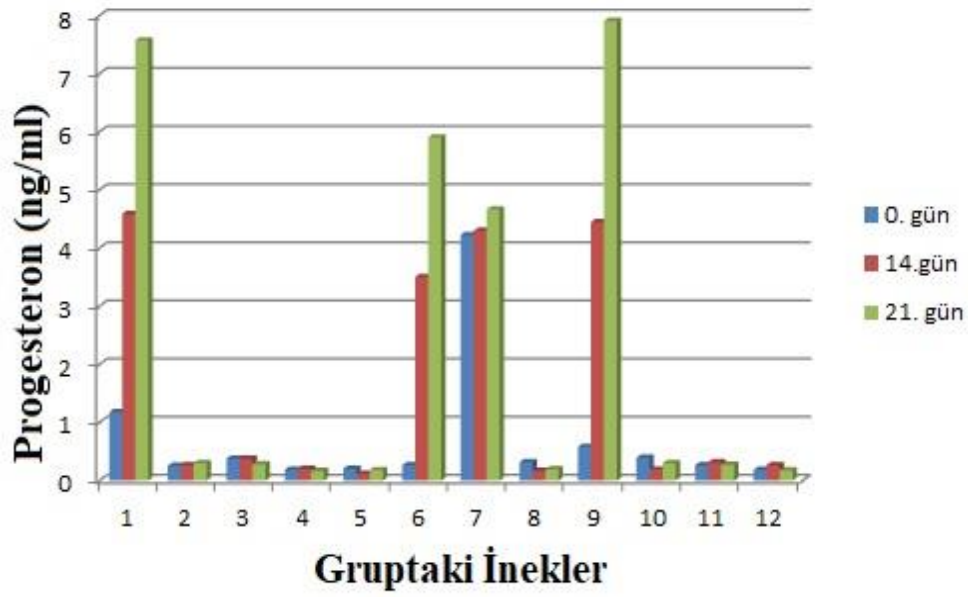
Şekil 4.8.2. G-PK’de 0. gün, 14. gün ve 21. günlerde herbir inekte ölçülen P4 düzeyleri.



Şekil 4.8.3. G-PS’de 0. gün, 14. gün ve 21. günlerde herbir inekte ölçülen P4 düzeyleri.



Şekil 4.8.4. G-PKS’de 0. gün, 14. gün ve 21. günlerde herbir inekte ölçülen P4 düzeyleri.



Şekil 4.8.5. G-K’de 0. gün, 14. gün ve 21. günlerde herbir inekte ölçülen P4 düzeyleri.

4.9. Kan MDA Bulgularının Değerlendirilmesi

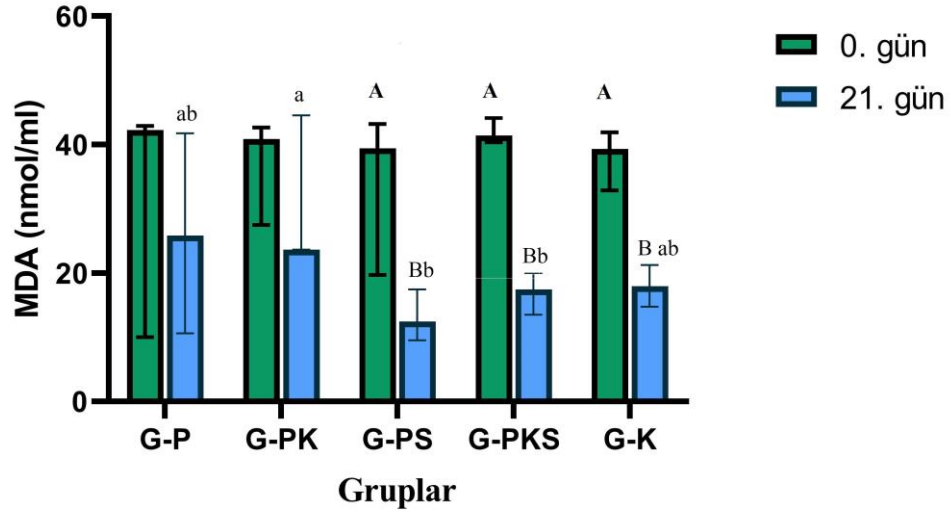
Tüm gruplar arasında 0. gün MDA değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görülmedi ($P>0.05$). Uygulamanın 21. gününde ise MDA değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görüldü ($P<0.001$). Ayrıca, 21. günde G-PK grubunda MDA değeri G-PS, G-PKS ve G-K grubundaki değerlerle kıyaslandığında önemli düzeyde yüksek bulundu ($P<0.001$), (Tablo 4.9.1; Şekil 4.9.1).

Grup içi MDA değişkeni açısından G-P ve G-PK’de 0. gün ve 21. gün ölçümleri arasında anlamlı düzeyde bir farklılık görülmezken ($P>0.05$), G-PS, G-PKS ve G-K gruplarında 21. gün MDA değerleri 0. gün MDA değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($P: <0.001$), (Tablo 4.9.1; Şekil 4.9.1).

Tablo 4.9.1. Malondialdehit'in gruplar arasında ve tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasına (21. gün) göre karşılaştırılması.

	G-P (n=12)	G-PK (n=12)	G-PS (n=12)	G-PKS (n=12)	G-K (n=12)	P Değeri
0. Gün	42.26 (9.99-42.88)	40.88 (27.46-42.64)	39.41 (19.67-43.22) ^A	41.42 (40.35-44.17) ^A	39.31 (32.89-41.93) ^A	0.409
21. Gün	25.82 (10.63-41.77) ^{ab}	39.97 (23.63-44.53) ^a	12.43 (9.53-17.47) ^{B,b}	17.44 (13.49-19.97) ^{B,b}	17.96 (14.75-21.25) ^{B,ab}	<0.001
P* Değeri	0.526	0.898	0.001	0.001	0.001	

G-P: 14 gün ara ile PGF₂ α , G-PK: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin, G-PS: 14 gün ara ile PGF₂ α +benzatin sefapirin, G-PKS: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin+benzatin sefapirin, G-K: kontrol grubu. Veriler ortanca (1. ve 3. çeyrek) olarak ifade edildi **P**: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi, **P***: Ölçümler arası farkın istatistiksel önemi göstermektedir. ^{AB}: Satırlar arasındaki istatistiksel farklılık; ^{ab}: Sütunlar arasındaki istatistiksel farklılık.



Şekil 4.9.1. Malondialdehit ortanca değerinin gruplarda tedavi öncesi (0. gün) ve sonrasında (21. gün) grafik görünümü. ^{AB}: 0 ve 21. Aynı grupta farklı günlerdeki ölçümler arasındaki istatistiksel farklılık; ^{ab}: Gruplar arasındaki istatistiksel farklılık.

4.10. Fertilite Bulgularının Değerlendirilmesi

Doğum sonrası 135. güne kadar takip edilen fertilite parametreleri incelendiğinde; araştırma grupları arasında (G-P, G-PK, G-PS, G-PKS ve G-K) ilk tohumlamada gebelik oranı, toplam gebelik oranı, gebelik başına tohumlama sayısı, doğum ilk tohumlama aralığı ve doğum gebe kalma aralığı değerleri açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık gözlenmedi ($P>0.05$).

Doğum sonrası 135. güne kadar G-P, G-PK, G-PS, G-PKS ve G-K'da tohumlanan ineklerin sayısı sırasıyla 8, 7, 9, 7 ve 6, ilk tohumlamada gebe kalan ineklerin sayısı sırasıyla 3,2,2,2 ve 2'yd. Bu gruplardaki ineklere doğum sonrası 135. güne kadar sırasıyla 13, 10, 11, 7 ve 8 tohumlama yapılmış olup sırasıyla 5, 3, 3, 3 ve 3 inek gebe kalmıştır.

Tablo 4.10.1. İneklerin tüm gruplardaki fertilitite parametreleri.

	G-P	G-PK	G-PS	G-PKS	G-K	P Değeri
İTGO %	%37.50	%28.57	%22.22	%28.57	%33.33	0.982
TGO %	%38.46	%30.00	%27.27	%42.85	%37.50	0.957
GBTS	2,6	3.3	3.6	2.3	2.7	0.954
DİTA (gün)	88,63±25,79	88.71±29.77	105.56±23.54	89.14±15.45	88.80±22.59	0.522
DGKA (gün)	111,40±13,95	96,30±23.11	113±17.77	97.67±15.50	98,67±30.61	0.699

G-P: 14 gün ara ile PGF₂ α , G-PK: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin, G-PS: 14 gün ara ile PGF₂ α +benzatin sefapirin, G-PKS: 14 gün ara ile PGF₂ α +karbetosin+benzatin sefapirin, G-K: kontrol grubu. **İTGO**: İlk tohumlama gebelik oranı, **TGO**: Toplam gebelik oranı, **GBTS**: Gebelik başına tohumlama sayısı, **DİTA**: Doğum-ilk tohumlama aralığı, **DGKA**: Doğum-gebe kalma aralığı. **P**: Gruplar arası farkın istatistiksel önemi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sütçü işletmelerde karlılığı belirleyen önemli bir faktör olan üreme performansının doğum sonrası uterus hastalıklarından etkilendiği iyi bilinmektedir (Okawa ve ark., 2017). Özellikle endometritisler; buzağılama-gebe kalma aralığında uzama, gebelik başına düşen tohumlama sayısında artma ve sürüden çıkarma oranlarında artışa neden olur (Gautam ve ark., 2010b). Bu yüzden en iyi düzeyde üreme performansı için doğum sonrası dönemdeki sütçü ineklerde üreme bozukluklarının teşhis ve tedavisini kapsayan düzenli klinik değerlendirmelerin yapılması gereklidir (Okawa ve ark., 2017).

Sütçü ineklerde fertilite parametrelerinin iyileştirilmesi amacıyla doğum sonrası uterus enfeksiyonlarının tedavisinde PGF₂ α , benzatin sepagirin ile oksitosinin doğum sonrası farklı gün ve kombinasyonlarda kullanımları birçok araştırmacı tarafından yapılmış olup, farklı sonuçlar bildirilmiştir (Adler ve Bleul, 2015; Denis-Robichaud ve Dubuc, 2015b; Dubuc ve ark., 2011; Jeremejeva ve ark., 2010; Kaya ve ark., 2012; LeBlanc ve ark., 2002b; Runciman ve ark., 2009). Sunulan çalışmada Holştayn ırkı sütçü ineklerde doğum sonrası erken dönemde klinik endometritisin etkin bir şekilde teşhis edilmesini takiben PGF₂ α , benzatin sepagirin ve karbetosin uygulamalarıyla yapılan tedavi uygulamaları neticesinde klinik iyileşme düzeylerinin belirlenmesi ve bu ineklerde fertilite parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda klinik endometritisli bu ineklerde; VKS düzeyi, ultrasonografiyle ovaryum aktivitesi ve serviks çapı, rektal palpasyonla uterus kornularında asimetri ve uterus konumu ve kan plazma P4 konsantrasyonu takibi yapılmıştır. Bunun yanı sıra endometriyal sitolojiyle yangının şiddeti ile oksidatif stres belirteci olan kan MDA düzeyi belirlenmiştir.

5.1. Prevalans

İrk ve sürüler arasında farklılıklar olmakla birlikte klinik endometritisin prevalansı %10-42 arasındadır (Kaufmann ve ark., 2010a; Maquivar ve ark., 2015; Plöntzke ve ark., 2011; Potter ve ark., 2010; Prunner ve ark., 2014; Sheldon, 2019). Klinik

endometritis ile ilgili tutarlı bir tanım veya tanı hakkında tam bir uzlaşma olmadığı için prevalansı farklı bulunmaktadır. İneklerin muayene edildiği doğum sonrası gün ve teşhis amacıyla kullanılan yöntemler sebebiyle görülme sıklığında farklılıklar görülmektedir (Ahmadi ve ark., 2019). Okawa ve ark. (2017), yaptığı çalışmada doğum sonrası 20-60. günler arasında doğum sonrası günler ilerledikçe teşhis edilen klinik endometritis oranının düştüğünü bildirmiştir. Gautam ve ark. (2009), yaptığı çalışmada doğum sonrası 15-20. günlerde %67,8, 21-28. günlerde %40,5, 29-60. günlerde %14,3 oranında klinik endometritis teşhis oranı tespit etmiştir. Pleticha ve ark. (2009), yaptığı çalışmada vajinal akıntı niteliğinin metricheck, spekulum ve el kullanımı yöntemleriyle klinik endometritis belirleme oranlarını sırasıyla %47,5, %36,9 ve %36,8 oranında bulmuş, metricheck yöntemiyle daha fazla oranda klinik endometritisli inek teşhis edilebildiğini bildirmiştir. Bunun sebebi metricheck aleti ile gözle görülemeyen akıntıların da görülebilir şekilde toplanmasına imkân vermesi olarak yorumlamışlardır. Sunulan çalışmada, doğum sonrası 21-40. günler arasında muayene edilen ineklerde klinik endometritis görülme oranı %33,80 (72/213) olduğu ve literatür (Gautam ve ark., 2009; Kaufmann ve ark., 2010a; Maquivar ve ark., 2015; Pleticha ve ark., 2009; Plöntzke ve ark., 2011; Potter ve ark., 2010; Prunner ve ark., 2014) bilgiyle uyumlu olduğu belirlendi. Sunulan çalışmada tanı yöntemi olarak metricheck aletinin kullanılması ve muayene yapılan doğum sonrası gün göz önünde bulundurulduğunda, bu oranın muayene edilen sütçü inekler için normal sınırlar içerisinde yer aldığı ve metricheckin doğru tanı için iyi bir yöntem olduğu düşünüldü.

5.2. Vücut Kondüsyon Skoru

Doğum öncesi 30. günden, doğum sonrası 30. güne kadar şekillenen 1 ve üzeri VKS kaybı (5'li skala); negatif enerji dengesinin önemli bir göstergesi olup, klinik endometritis için de yüksek bir risk oluşturmaktadır (Adnane ve ark., 2017). Kadivar ve ark. (2014), VKS ile klinik endometritis oluşumu arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Çalışmada doğumdan 2 hafta öncesinden ve doğum sonrası 6. hafta kadarki süreçte klinik endometritisli ineklerin, sağlıklı ineklere göre VKS'sini önemli düzeyde düşük bulmuş ve düşük VKS'nin klinik endometritis için bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Bazı çalışmalarda (Gautam ve ark., 2009; Giuliadori ve ark., 2013; Potter ve ark., 2010) ise, sağlıklı inekler ile klinik endometritisli ineklerin VKS ölçümleri arasında fark bildirilmemiştir. Sunulan çalışmada, ineklerin 0. gün yapılan VKS

ölçümleri 2.50 ile 3.50 arasında, 21. günde ise 2.25 ile 3.25 arasında değişmekteydi. 0. gün ve 21. gün VKS değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görülmedi. Gruplarda VKS ölçümlerinin zamana göre değişimi incelendiğinde bütün gruplarda 0. günden 21. güne kadar geçen sürede VKS kaybı şekillendiği belirlendi. G-PK, G-PKS ve G-K'te 0. güne göre 21. günde VKS skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi (Sırayla; $P < 0.001$, $P = 0.026$, $P = 0.002$). Klinik endometritisli ineklerin teşhis edildiği günden 21. güne kadar geçen sürede meydana gelen VKS kaybı sütçü inekler için normal olup tüm gruplarda 0.5 puanı geçmediği, oluşan bu kaybın erken laktasyon döneminde meydana gelen hafif düzeydeki NED'e bağlı olarak gerçekleştiği düşünülmektedir.

5.3. Vücut Sıcaklığı

Akut puerperal metritis; $39,5^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde vücut sıcaklığı, iştahsızlık, durgunluk ve süt veriminde düşme gibi sistemik hastalık bulgularıyla seyrederken klinik endometritiste ise vücut sıcaklığı normal sınırlarda olup, sistemik bulgular görülmemektedir (Sheldon ve ark., 2006). Yapılan önceki çalışmalarda (Brick 2012; LeBlanc 2002b; Maquivar ve ark., 2015), klinik endometritisli ineklerdeki vücut sıcaklığının sağlıklı ineklerle benzer olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda 0. gün ve 21. gün ölçülen VS, gruplar arasında ve zamana göre değişimi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görülmedi. Sunulan çalışmada; 0. gün ve 21. gün vücut sıcaklıkları sırasıyla ortalama 38.47 ± 0.27 ve $38.35 \pm 0.34^{\circ}\text{C}$ olup, normal sınırlarda ve literatürlerle (Brick ve ark., 2012; LeBlanc ve ark., 2002b; Maquivar ve ark., 2015) uyumlu bulunmuştur.

5.4. Metricheck Skoru ve Yorumlanması

Doğum sonrası 21. günden itibaren ineklerde ön vajinadaki mukopurulent akıntı vajinoskopi ve metricheck aleti kullanılarak veya elle alınıp gözlenerek, klinik endometritis teşhis edilir (Dadarwal ve Palmer, 2021). Metricheck aletinin kullanımının kolay olması ve ineğe en az seviyede rahatsızlık vermesi avantajına sahiptir (Sheldon, 2019). Yapılan çalışmalarda (McDougall ve ark., 2007; Pleticha ve ark., 2009), metricheck yönteminin klinik endometritis teşhisinde vajinoskopiye göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda hem klinik endometritisin teşhisinde hem de klinik iyileşmenin değerlendirilmesinde metricheck aletinden faydalanılmıştır.

Brick ve ark. (2012), yaptığı çalışmada doğum sonrası 26 ± 3 günde klinik endometritis teşhis edilen ineklere uterus içi %50 dekstroze veya paranteral seftiofur uygulamıştır. Tedavi edilen ve edilmeyen gruplarda; 14 gün sonra yapılan ikinci muayenede vajinal akıntı skorunun 0 olması klinik iyileşme olarak kabul edilmiş ve iyileşme oranları sırasıyla dekstroze ve seftiofur grubunda, kontrole göre önemli oranda fark bildirmişlerdir (sırasıyla: %44.68, %41.30 ve %24.53), ($P<0.05$). Maquivar ve ark. (2015), yaptığı çalışmada klinik endometritisli ineklerin tedavi uygulamasından 14 gün sonraki muayenesinde vajinal akıntı skorunun 0 veya 1 olmasını klinik iyileşme olarak kabul etmiştir. Uterus içi dekstroze tedavisi yapılan ve yapılmayan gruplarda sırasıyla %59.7 ve %51.1 oranında klinik iyileşme gerçekleştiği ve farkın önemli ($P<0.05$) olduğu bildirilmiştir. Okawa ve ark. (2017), yaptığı çalışmada ise PG tedavisi uygulanan klinik endometritisli ineklerde, teşhisten sonraki 27.8 ± 12 günlerde yapılan kontrol muayenesinde vajinal akıntı skorunun 0 olanlarının iyileştiğini ve klinik iyileşme oranının %83.9 olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte klinik endometrisin doğum sonrası 21-28, 29-40 ve 41-60 günlerde teşhis edilen ve tedavi uygulananlarda klinik iyileşme oranları sırasıyla %57.1 %100, %81.8 bulunmuştur (Okawa ve ark., 2017). Makki ve ark. (2017), yaptığı çalışmada doğum sonrası 28-35. günler arasında klinik endometritis teşhis edilen ineklerde sefapirin, PG, dekstroze veya sıvı parafin ile tedavi edilenlerde kontrol grubuna göre daha yüksek oranda iyileşme (Sırasıyla; %54.1, %65.2, %58.3, %57.1, %33.3) belirlemiştir. Sunulan çalışmada, tedavi başlangıcından 21 gün sonra yapılan muayenede vajinal akıntı skoru 0 veya 1 olanların klinik olarak iyileştiği kabul edildiğinde; G-P, G-PK, G-PS, G-PKS ve G-K'te sırasıyla %66.6, %66.6, %58.3, %75.0 ve %33.3 oranında klinik iyileşme belirlenmiştir. Çalışmamızda tedavi gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda iyileşme bulgusu, yukarıdaki literatürlerle (Brick ve ark., 2012; Makki ve ark., 2017; Maquivar ve ark., 2015) uyumlu bulunmuştur. Kontrol grubunda daha düşük klinik iyileşme oranlarının bulunması, tedavilerin etkinliğini ve faydasını göstermektedir.

5.5. Endometriyal sitoloji

Endometriyal sitoloji ineklerde uterusun yangısal hastalıklarının teşhisinde kullanılan etkili bir yöntemdir (Cheong ve ark., 2012). Özellikle vajinal akıntının muayenesiyle belirlenemeyen subklinik endometritisin teşhisi, tedavi süreci, iyileşme takibinde kullanılabilir (Oral ve ark., 2009). Mido ve ark. (2016), yaptığı çalışmada klinik

endometritis teşhis edilen ineklerde povidon iyot ile tedavi uygulamış, tedavi öncesi ve sonrasında yaptığı endometriyal sitolojik muayenede tedavi öncesinde ortalama %45 PMN oranı bildirmiştir. Tedavi sonrası 1. haftada yaklaşık %25, 2. haftada ise %10'un altında PMN oranı tespit etmiştir. Sunulan çalışmada, 0. gün ve 21. gün PMN oranı gruplar arasında önemli bir farklılık göstermedi. Grup içi G-P, G-PK, G-PS ve G-PSK'de 0. gün (sırasıyla: %52, %54, %49, %30) ve 21. gün (sırasıyla: 13, %14, %9, %3) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$). Kontrol grubu G-K'da ise 0. gün (%47) ve 21. gün (%21) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$). Kontrol grubunda, tedavi gruplarının tamamına göre 21. gün PMN oranının önemli oranda yüksek olması uygulanan tedavilerin lokal düzeyde oldukça etkili olduğunu ve hücrel iyileşmeye önemli katkı sunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte G-P, G-PK ve G-K gruplarında tespit edilen ortalama PMN oranına göre bu gruplarda enfeksiyonun subklinik endometritis olarak devam ettiğini gösterdi. Ancak G-PS ve G-PSK gruplarında tespit edilen düşük PMN oranı (sırasıyla; %9, %3) tedavide kullanılan antibiyotik ajanın etkisiyle sağlandığı düşünüldü. Sunulan çalışmada tedavi protokolü bitiminden 1 hafta sonra yapılan kontrol muayenesinde tedavi gruplarındaki PMN yüzdelerinin Mido ve ark. (2016)'nın tedaviden 1 hafta sonra tespit ettiği PMN yüzdesinden daha düşük olduğu bulundu. Bunun sebebi, çalışmamızda 14 günlük daha uzun bir tedavi protokolü uygulanmasının bu süreçte daha yüksek düzeyde sitolojik iyileşme gerçekleşmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

5.6. Serviks Çapı

LeBlanc ve ark. (2002a), holştayn ineklere doğum sonrası 20-33. günler arasında rektal muayene yapmıştır. İneklerin serviks çapının <5 , 5-7 ve >7.5 cm olanların oranlarının sırasıyla %51.7, %41.5 ve %3.1 olduğunu bildirmiş ve serviks çapının 7.5 cm'den daha büyük olmasını klinik endometritisle ilişkilendirmiştir. Brick ve ark. (2012), doğum sonrası 26 ± 3 günde ultrasonografik muayeneyle doğum sonrası serviks çapının klinik endometritisli ineklerde (4.3 cm), sağlıklı ineklere (3.6 cm) göre daha büyük olduğunu bildirmiştir. Maquivar ve ark. (2015), doğum sonrası 26 ± 3 günde ultrasonografi ile ölçülen serviks çapının klinik endometritisli ineklerde (>3.2 cm) sağlıklı ineklere (2.9 cm) göre daha büyük olduğunu bildirmiştir. Sunulan çalışmada; 0. ve 21. gün serviks çap ortalamalarının benzer ve sırasıyla 4.56 ± 1.24 ve 3.41 ± 0.63 cm ebatlarında ölçüldü. Serviks çapının 21. günlerde 0. güne göre tüm gruplarda küçüldüğü, bu farkın ise

istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda belirlenen serviks çaplarının uzunluğu ile Brick ve ark. (2012) ve Maquivar ve ark. (2015)'in bildirdikleri ölçüler ile uyumlu bulunmuş, ancak LeBlanc ve ark. (2002a)'nın bildirdiğiyle uyumlu bulunmamıştır. LeBlanc ve ark. (2002a)'nın yaptığı ölçümler rektal muayeneyle olduğundan değerlendirmelerin sübjektif olduğu düşünülmektedir. Ultrasonografik muayene ile ölçümler daha doğru ve objektif sonuçlar vermektedir. Serviks çapındaki 21 gün arayla meydana gelen düşüş; devam eden involusyon sürecinin bir göstergesi olup, serviks involusyon oranının tedavilerden etkilenmediğini göstermektedir.

5.7. Rektal Muayenede Uterusun Konum ve Asimetri Bulguları

İneklerde involusyon süreci rektal ve ultrasonografik muayenelerle takip edilebilir (Sheldon, 2004). Genital organların involusyonun tamamlanma süreçleri süt ineklerinde 26-52 gün, etçi ineklerde 38-56 gün olarak bildirilmektedir (Noakes, 2019; Öcal ve Kalkan, 2019; Roche, 2006). İlk doğumunu yapan ineklerde doğum sonrası 8. günde, çok doğum yapmış ineklerde ise doğum sonrası 10. günde genellikle uterusun tamamının rektal yolla palpe edilmesi mümkündür (Noakes, 2019). Young ve ark. (2017) doğum sonrası 3-4. aylarda olan ineklerle yaptığı çalışmada, üreme organlarının boyut ve konumunu üç şekilde skorlamıştır; küçük ve kompakt bir yapıda ve uterus kornuları pelviste olanlar skor 1, daha uzun uterus kornuları pelvis boşluğundan kısmen abdomene sarkmış olanlar skor 2, büyük bir yapıda ve uterus kornuları büyük oranda pelvisten abdomene sarkmış olanlar skor 3 olarak nitelendirmiştir. Çalışmada skor 1 ve 2 de olan ineklerin, skor 3'tekilere göre daha yüksek üreme performansı gösterdiği bildirilmiştir. LeBlanc ve ark. (2002a), yaptığı çalışmada doğum sonrası 20-33. günler arasında olan holştayn ineklerin uterus konumunu rutin reproduktif muayenelerle incelemiş, ineklerin %45'inde uterusun tümüyle pelviste, %52'sinde pelvis girişini aşan fakat geri çekilerek tümüyle palpe edilebilir konumda ve %3'ünde pelvis girişini aşan aynı zamanda geri çekilerek tümüyle palpe edilemeyen bir konumda olduğunu bildirmiştir. Sunulan çalışmada uterusun konumlandırılması, Young ve ark. (2017)'nin skorlama sistemine benzer şekilde bulunmuştur. Çalışmadaki tüm inekler incelendiğinde 0. günde pelviste, pecten pubiste ve abdomende tespit edilme oranları sırasıyla %36.7 (22/60), %25.0 (15/60) ve 38.3 (23/60); 21. günde ise sırasıyla %61.7 (37/60), %11.7 (7/60) ve %26.7 (16/60) bulunmuş olup, 21 gün süresince uterusun pelviste tespit edilme oranı artarken pecten pubis ve abdomende tespit edilme oranları

düşmüştür. Bu durumun iyileşme ve involusyonun etkisiyle gerçekleştiği düşünülmektedir. Uterusun involusyon süreci seyrinin, normal süreler içinde ve araştırmacıların (LeBlanc, 2002a; Noakes, 2019; Öcal ve Kalkan, 2019; Roche, 2006) bildirdikleriyle uyumlu olduğu görülmüştür.

Gebeliğin oluşmadığı kornu uterinin involusyonu, gebe kornu uteriye göre daha hızlı olmaktadır (Noakes, 2019). Sağlıklı ineklerde doğum sonrası ilk 2 haftada genital organların tümüyle palpe edilebilmesi mümkün hale gelir. Gebeliğin şekillendiği kornuda doğum sonrası dönemde bir büyüklük farkı olup, bu fark doğum sonrası 4 haftaya kadar belirlenebilir. Gebeliğin şekillendiği ve diğer kornu uteri çapları 40. günlerde birbirine çok yakın olduğu bildirilmiştir (Sheldon, 2004). LeBlanc ve ark. (2002a), doğum sonrası 20-33. günler arasında 1801 inekte uterus kornuları arasında asimetri olanların oranını %37.4 olduğunu bulmuştur. Sunulan çalışmada ise rektal muayenede uterus kornuları arasındaki asimetri değerlendirildiğinde; 0. günde G-P, G-PK, G-PS, G-PKS ve G-K'teki ineklerde sırasıyla %66.7 (8/12), %66.7 (8/12), %50.0 (6/12), %66.7 (8/12) ve %66.7 (8/12) oranında uterus kornuları arasında asimetri olduğu belirlendi. 21. günde yapılan muayenede ise sırasıyla; %33.3 (4/12), %25.0 (3/12), %16.7 (2/12), %41.7 (5/12) ve %66.7 (8/12) oranında uterus kornuları arasında asimetri tespit edildi. Tüm gruplarda grup içi ve gruplar arası 0. ve 21. günlerde uterus kornuları arasında asimetri görülme oranları açısından istatistiksel olarak bir farklılık görülmemekle birlikte kontrol grubunda asimetri görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. Klinik endometritisli ineklerde, kornu uteriler arasında yüksek oranda asimetri görülmesinin sebebi geciken uterus involusyonuna ve enfeksiyona bağlı olabileceği düşünülmektedir. Tedavi gruplarında, uterus kornuları arasında asimetri olan ineklerin oranının istatistiksel olarak farklı olmadığı, bununla birlikte 21. günde uygulama gruplarındaki asimetri olan ineklerin oranları kontrol grubundan daha düşük oranda olduğu bulunmuştur. Kontrol grubunda ise 0. gün ve 21. günde asimetri tespit edilen inek oranının aynı olduğu ve klinik iyileşmenin zayıf olmasına bağlı olarak asimetri sürecinin daha uzun sürdüğü, uygulamalarda kullanılan ilaçların ise involusyon sürecine etkilerinin sınırlı olduğu düşünülmektedir.

5.8. Ultrasonografi Muayenesinde Ovaryumda KL ve Foliküler Kist Varlığının Değerlendirilmesi

Süt veya kandaki P4 düzeyi ölçümüyle KL aktivitesinin doğrudan takibi yapılabilir. Doğum sonrası dönemde ovaryumda P4 salgılayan bir KL'un tespit edilmesi, öncesinde en az bir ovulasyon şekillendiğini gösterir (Öcal ve Kalkan, 2019). Uterustaki bakteriyel enfeksiyon veya LPS gibi bakteri kaynaklı ürünler ovaryum fonksiyonlarını ve folikül gelişimini bozmaktadır (Williams ve ark., 2007). Uterus enfeksiyonu olan ineklerde daha küçük folikül çapı ve daha yavaş dominant folikül gelişimi, daha düşük plazma östradiol konsantrasyonu, daha düşük ovulasyon oranı ve uzayan luteal faz görülmektedir (Sheldon ve ark., 2009). Sütçü ineklerde doğum sonrası ilk DF %30-80 oranında ovule olurken, %15-60 oranında atreziye olur ve %1-5 oranında kistik hale dönüşmektedir. İlk ovulasyonun normal ineklerde, doğum sonrası 15. günlerde olması beklenir (Crowe ve ark., 2014; Roche, 2006). Kadivar ve ark. (2014), yaptığı çalışmada doğum sonrası ilk ovulasyonun klinik endometritisli ineklerde sağlıklı ineklere kıyasla daha geç gerçekleştiğini bildirmiştir. Mohammed ve ark. (2019), yaptığı çalışmada endometritisli ineklerde hem luteal aktivitenin daha geç başladığını hem de uzayan luteal aktivite görülme oranının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Makki ve ark. (2017), yaptığı çalışmada doğum sonrası 28-35. günler arasında klinik endometritis teşhis edilen ineklerde yapılan ilk muayeneye göre ikinci muayenede (14 gün sonra) daha yüksek oranda KL tespit etmiştir. LeBlanc ve ark. (2002a) ise yaptığı çalışmada, 20-33. günler arasında holştayn ineklerde rutin reproduktif muayeneler yapmış, ineklerin %26,5'inde palpe edilebilir bir yapı olmadığını, %42,4'ünde KL, %26,3'ünde folikül ve %4,9'unda kist olduğunu belirlemiştir. Sunulan çalışmada, 0. günde yapılan ultrasonografide ovaryumunda KL tespit edilen ineklerin dağılımı G-P, G-PK, G-PS, G-PKS ve G-K'de sırasıyla %25,0, %25,0, %25,0, %0 ve %16,7 olduğu, 21. günde yapılan ultrasonografide ise sırasıyla; %41,7, %25,0, %33,3, %33,3 ve %33,3 olduğu tespit edildi. 0 ve 21. günlerde KL görülme oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görülmedi. G-P, G-PK, G-PS ve G-K'de KL görülme oranları açısından grup içi 0 ve 21. gün arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görülmedi. G-PKS'de ise KL görülme oranları açısından 0 ve 21. gün arasındaki farkın istatistiksel olarak (P: 0.028) anlamlı düzeyde olduğu görüldü. Çalışmaya dâhil edilen tüm inekler 0. gün ve 21. günde ultrasonografiyle muayene edildi ve sırasıyla %18,3 (11/60) ve %33,3 (20/60) oranında KL tespit edildi.

Çalışmanın sonuçları; Makki ve ark. (2017)'nın bildirdikleriyle uyumlu bulunurken, LeBlanc ve ark. (2002a)'nın bulgularına göre daha düşük belirlenmiştir.

Brick ve ark. (2012), klinik endometritisli ineklerde ultrasonografi muayenesiyle ovaryumlardaki foliküler kist varlığını araştırmıştır. İnekler doğum sonrası 26±3 günde yapılan ilk muayenede, kontrol ve iki farklı tedavi (uterus içi dekstroz ve derialtı antibiyotik) grubuna ayırmıştır. İlk muayenedeki kist oranının sırasıyla uygulama gruplarında %15.7, %20.4 ve %8.3 oranlarında; 14 gün sonraki muayenede ise sırasıyla %14.9, %23.1 ve 13.9 oranında çapı >25 mm olan kist tespit ettiğini bildirmiştir. Sunulan çalışmada 0. günde yapılan muayenede G-P, G-PK, G-PS, G-PKS ve G-K'de sırasıyla; %16,7, % 8,3, %16,7, % 8,3 ve % 8,3 oranında; 21. günde yapılan muayenede ise sırasıyla; %0, %0, %8,3, %8,3 ve %25,0 oranında foliküler kist olduğu tespit edildi. Tüm gruplarda foliküler kist görülme oranları açısından 0 ve 21. günlerde istatistiksel olarak bir farklılık görülmedi. Tedaviler sonrası kist varlığının, Brick ve ark. (2012)'nin bildirdiğine göre çalışmamızda daha düşük bulunması yapılan uygulamaların faydasını göstermektedir.

5.9. Kan P4 Değerleri

Brick ve ark. (2012), yaptığı çalışmada klinik endometritis teşhis ettiği inekleri kontrol (n:83), uterus içi dekstroz (n:79) ve derialtı antibiyotik (n:75) uygulama gruplarına ayırmıştır. Doğum sonrası 26. ve 40. günlerde iki defa aldığı kan örneklerinden en az birinde P4 konsantrasyonu ≥ 1 ng/ml olan inekleri siklik olarak nitelendirmiştir. Bu gruplardaki siklik ineklerin oranı, sırasıyla %53.2, %55.8 ve %48.6 belirlenmiş ve gruplar arasında önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir. Tenhagen ve ark. (2000), doğum sonrası 22-28. günlerde klinik endometritis tanısı koyduğu 34 adet holştayn ineğe 14 gün ara ile çift doz PGF₂ α uyguladığı günlerde kan P4 konsantrasyonunu ölçmüştür. Bu hayvanlardan 1. enjeksiyon sırasında P4 düzeyi ≥ 1 ng/ml olanların oranı %49, 2. enjeksiyon sonrası ise %65 olduğu belirlenmiştir. Sunulan çalışmada 0, 14 ve 21. günlerde ölçülen kan P4 düzeyine göre en az birinde ≥ 1 ng/ml değeri olan inekler siklik olarak kabul edilerek, bu siklik hayvanların tüm gruplardaki (G-P, G-PK, G-PS, G-PKS ve G-K) oranları sırasıyla %75, %41.66, %66.66, %50, %33.33 saptanmış ve gruplar arasındaki fark önemli bulunmamıştır. Kontrol grubu ineklerde daha düşük oranda siklik aktivite görülmesinin sebebi 21. günde klinik endometritisin devam ediyor olması ve bununda ovaryum aktivitesini olumsuz etkilemesine bağlanmaktadır.

5.10. Malondialdehit

Heidarpour ve ark, (2012b) doğum sonrası 21-33. günlerde klinik endometritis teşhis edilen ineklerle, bu ineklere yapılan tedaviler (14 gün arayla PGF₂α veya 3 günlük paranteral seftiofur sonrası 7. günde PGF₂α) sonrası 7. gündeki MDA düzeylerini araştırmıştır. Başarılı tedavi sonrası MDA düzeyinin önemli ölçüde düştüğü, ancak tedavisi başarısız olan ineklerde tedavi öncesi ve sonrası MDA seviyelerinde önemli bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir. Doğum sonrası 30-32. günlerde klinik endometritis teşhis edilen ineklerde, sağlıklı hayvanlara göre serum MDA seviyesi önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Yüksek bulunan MDA seviyesi, enfeksiyonun şiddetini göstermektedir (Kaya ve ark., 2017). Sunulan çalışmada, 0. gün MDA konsantrasyonları gruplar arasında önemli bir farklılık göstermedi. Plazma MDA'nın 21. gün konsantrasyonu yönünden yalnızca G-PK grubunda diğer iki gruba (G-PS ve G-PKS) göre MDA değeri önemli düzeyde yüksek bulundu (P<0.001). Grup içinde G-PS, G-PKS ve G-K'in 21. gün MDA değerleri 0. gün MDA değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (P: <0.001). Klinik endometritisin üzerinden geçen süre ve kullanılan ilaçların etkinliğine bağlı olarak MDA düzeyleri düşmüştür. Heidarpour ve ark. (2012b) ile Kaya ve ark. (2017)'nin bildirdikleriyle çalışmanın sonuçları uyumlu bulunmuştur.

5.11. Fertilite Parametreleri

İlk tohumlamadaki gebelik oranı ineklerde tipik olarak %35-70 arasında olup, günümüzde %58 çok iyi bir oran olarak kabul edilir. Toplam gebelik oranı ise bir sürüde >%50 olmalıdır, ancak birçok işletme %40 üzerinde bir oranı yakalamaya çabalamaktadır. Gebelik başına tohumlama sayısı ineklerde her zaman 2 nin altında olması istenirken, 2.2 nin üzerinde olması ciddi problemi ifade etmektedir. Doğum ilk tohumlama aralığı yılda bir buzağı hedefleyen işletmeler için <65 gün olmalıdır. Doğum ilk tohumlama aralığı 100 gün üzerinde olması problem olarak ifade edilir. Ancak sürü tohumlama politikasına göre değişiklik gösterebilir. Doğum gebe kalma aralığı yılda bir buzağı hedefleyen işletmeler için 85 gün olmalıdır. Yüksek süt verimli ve mevsimsel buzağılama programı uygulamayan işletmeler için ise 95 gün makul bir süredir (Dinç ve Kutlu, 2015). Klinik endometritis ineklerde infertiliteye sebep olur ve başarılı bir şekilde tedavi edilse bile subfertilite şekillenir (Potter ve ark., 2010). Okawa ve ark. (2017), klinik endometritisli ineklere PGF₂α tedavisi sonrasında fertilite parametrelerini

araştırdığı çalışmada; DİTA: 86,1±30,2 gün, İTGO: %38,7, GBTS: 1,9±0,8 ve DGKA: 133,4±66,5 olduğunu bildirmiştir. Kaufmann ve ark. (2010a)'da doğum sonrası 21-27. günlerde klinik endometritisli ineklere seftiofur ve PGF₂α ile tedavi uygulamalarında, sırasıyla İTGO: %20.9 ve %32.1; GBTS: 4.4 ve 3.9; DİTA: her iki grupta da 69 gün ve DGKA: 101 ve 94 gün olduğunu tespit etmiştir. Manimaran ve ark. (2019), uterus içi gentamisin, oksitetrasiklin ve povidon iyotla tedavi ettiği endometritisli ineklerde İTGO: sırasıyla %37, %75 ve %50 ve DGKA: 121, 75 ve 78 gün bulmuştur. Ahmadi ve ark. (2018), doğum sonrası 30. gündeki klinik endometritisli inekleri 3 gruba ayırmış: KL olanlara PGF₂α ve KL olmayanlara ise uterus içi oksitetrasiklin veya uterus içi oksitetrasiklin/ PGF₂α tedavisi uygulamıştır. Bu çalışmanın sonucunda; DİTA: gruplarda sırasıyla 69.2±20.8, 82.4±24.8 ve 75.4±25.2 gün; DGKA: 127.4±82.7, 133.7±113.2, 144.5±89.3 gün; GBTS: 2.38±1.84, 2.40±1.91, 2.53±1.87 ve İTGO: %43.9, %39.3 ve %39.1 oranında bildirilmiştir. Pleticha ve ark. (2009), metricheckle endometritis teşhis edilen ineklerde (n:337); DİTA: 71 (60-85) gün; DGKA: 94 (71-136); İTGO: %40.3 ve TGO: %75.7 oranında olduğunu belirlemiştir. Paiano ve ark. (2021), yaptığı çalışmada, doğum sonrası 28-33. günlerde *T Pyogenes* ile enfekte olan ve *T Pyogenes* enfekte olmayan klinik endometritisli ineklerde fertilité parametrelerini araştırmıştır. Klinik endometritisli ineklere 35-40. günler arasında 14 gün arayla çift doz PGF₂α uygulaması sonrası östrus gösterenler tohumlamış, göstermeyenlere E2, P4 ve PGF₂α temelli sabit zamanlı tohumlama protokolü uygulanmıştır. Klinik endometritisli *T Pyogenes* ile enfekte olan ve olmayanların sırasıyla DİTA:73.4±2.9 gün; İTGO: %22.7; GBTS: 3.3±0.3 ve DİTA:73.3±3.2 gün; İTGO: %39.3; GBTS: 2.3±0.3 olarak tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda (Gautam ve ark., 2009; LeBlanc ve ark., 2002a; Toni ve ark., 2015; Wang ve ark., 2021) ise klinik endometritisli ineklerde sağlıklı ineklere göre fertilité parametrelerinin daha kötü olduğu bildirilmiştir.

Sunulan çalışmada, tüm gruplar arasında ilk tohumlamadaki gebelik oranı, toplam gebelik oranı, doğum ilk tohumlama aralığı, doğum gebe kalma aralığı ve gebelik başına tohumlama sayısı değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görülmedi. İlk tohumlamadaki gebelik oranı yukarıdaki araştırmacıların (Kaufmann ve ark., 2010a; Okawa ve ark., 2017; Paiano ve ark., 2021) bulgularıyla uyumlu olduğu tespit edildi. Diğerlerinin bildirdiği oranlar ile uyumsuz olup daha düşük bulundu (Ahmadi ve ark., 2018; Manimaran ve ark., 2019; Pleticha ve ark., 2009). Toplam gebelik oranı Pleticha ve ark. (2009)'nın bulgularıyla uyumsuz

olarak daha düşük bulundu. Doğum ilk tohumlama aralığı yukarıdaki araştırmacıların (Ahmadi ve ark., 2018; Okawa ve ark., 2017) bulgularıyla uyumlu olduğu belirlendi. Diğer araştırmacıların (Kaufmann ve ark., 2010a; Paiano ve ark., 2021; Pleticha ve ark., 2009) bulgularıyla uyumsuz olarak daha yüksek bulundu. Doğum gebe kalma aralığı yukarıdaki araştırmacıların (Kaufmann ve ark., 2010a; Pleticha ve ark., 2009) bulgularıyla uyumlu, diğerleri (Ahmadi ve ark., 2018; Manimaran ve ark., 2019; Okawa ve ark., 2017) ile uyumsuz olduğu tespit edilmiştir. Gebelik başına tohumlama sayısı yukarıdaki araştırmacıların (Ahmadi ve ark., 2018; Paiano ve ark., 2021) bulgularıyla uyumlu, diğerleri (Kaufmann ve ark., 2010a; Okawa ve ark., 2017) ile uyumsuz olduğu tespit edilmiştir. Çalışma gruplarının tümünde fertilite parametrelerinin istenilen düzeyde olmadığı belirlendi. Bunun nedeni uygulamada kullanılan ilaçların yeterli ölçüde etkin olmamasına bağlı olabileceği gibi uterusu subklinik endometritisin devam etmesi ve bakteriyel enfeksiyonun hipotalamus-hipofiz ve ovaryum üzerindeki olumsuz etkilerinin devam etmesi olabilir.

Bu araştırmada; doğum sonrası 21-40. günler arasında klinik endometritis tanısı konulan hoştayn ineklere 14 gün arayla çift doz PGF₂ α uygulamasıyla birlikte benzatin sefapirin ile yeni/uzun etkili bir oksitosin analogu olan karbetosinin kombine edilmesinin, klinik endometritisin iyileşmesi ve fertilite parametreleri üzerine etkileri araştırıldı. Uygulama gruplarında PGF₂ α , benzatin sefapirin ve karbetosinin farklı kombinasyonlarının kullanımı ineklerin vücut sıcaklığı, sitoloji, metrichcek skoru, serviks çapı, asimetri, uterusun konumu, ovaryumda KL ve kist varlığı, kan P4 düzeyleri ve siklik aktivite oranları üzerine istatistiki açıdan önemli ($P>0.05$) bir etkisinin olmadığı görüldü. Bununla birlikte kontrol grubu dışındaki tüm tedavi gruplarındaki vajinal akıntı skoru ve PMN oranı 21. günde, 0. gün göre önemli oranda düşük ($P<0.05$) bulundu. Kontrol grubunda ise her iki parametre yönüyle fark bulunmadı. Ayrıca, yapılan uygulamaların uterusun involusyonunu hızlandırdığı ve siklik hayvanların oranını artırdığı belirlendi. Hücrel iyileşme sürecini gösteren PMN oranı, kontrol grubu dışında tüm tedavi gruplarında 0. güne kıyasla 21. günde daha düşük oranda ($P<0.05$) bulundu. Tüm tedavi gruplarında (G-P, G-PK, G-PS, G-PKS) 21. gün PMN oranının önemli oranda düşük olması uygulanan tedavilerin lokal düzeyde oldukça etkili olduğunu ve hücrel iyileşmeye önemli ($P<0.05$) katkı sunduğunu göstermektedir. Oksidatif stres göstergesi olan MDA düzeyleri tüm gruplarda 0. gün, 21. güne kıyasla yüksek bulunmuştur. Tüm gruplarda 21. gün düşen MDA değerleri, özellikle G-PS, G-PKS ve G-K grubunda

önemli düzeyde düşük ($P<0.05$) bulunmuştur. Malondialdehit düzeyinin düşük olmasında asıl etkenin antibiyotik (benzatin sefapirin) kullanımı olduğu değerlendirilmektedir. Tüm gruplarda; ilk tohumlamada gebelik oranı başarısı, toplam gebelik oranı, doğum ilk tohumlama aralığı, doğum gebe kalma aralığı ve gebelik başına tohumlama sayısı yönünden anlamlı düzeyde bir farklılık ($P>0.05$) görülmedi. Sonuç olarak; klinik endometritisli ineklere özellikle karbetosin ile benzatin sefapirin kombinasyonun klinik iyileşmeye faydalı etkileri olmakla birlikte fertilité üzerine olumlu bir etkisi görülmemiştir. Sütçü ineklerde klinik endometritis görülme oranını azaltacak koruyucu tedbirlerin artırılması ile endometritisli ineklere farklı antibiyotik ve hormonlarla farklı tedavi protokollerinin denenmesi gerektiği kanaatine varıldı.

6. KAYNAKLAR

- Adler M, Bleul U. Effect of carbetocin, oxytocin and prostaglandin E2 and F2 α on intrauterine pressure in cows in dioestrus and oestrus. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere*, 2015; 43(01): 15-24.
- Adnane M, Kaidi R, Hanzen C, England GC. Risk factors of clinical and subclinical endometritis in cattle: a review. *Turk J Vet Anim Sci*, 2017; 41(1): 1-11.
- Ahmadi MR, Makki M, Mirzaei A, Gheisari HR. Effects of hypertonic dextrose and paraffin solution as non- antibiotic treatments of clinical endometritis on reproductive performance of high producing dairy cows. *Reprod Domest Anim*, 2019; 54(5): 762-771.
- Ahmadi MR, Mogheiseh A, Mirzaei A, Nazifi S, Fallah E. Treatment of cows with clinical endometritis III as cows affected by pyometra-non antibiotic treatment of severe clinical endometritis. *Asian Pac J Reprod*, 2018; 7(4): 185.
- Alaçam E. İnekte infertilite sorunu. Kitap: Alaçam E (ed), Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite (7. Baskı). Medisan, Ankara, 2010; s.: 267-290.
- Amos MR, Healey GD, Goldstone RJ, Mahan SM, Düvel A, Schuberth HJ, Sandra O, Zieger P, Labaye ID, Smith DGE, Sheldon IM. Differential endometrial cell sensitivity to a cholesterol-dependent cytolysin links *Trueperella pyogenes* to uterine disease in cattle. *Biol Reprod*, 2014; 90(3): 1-13.
- Aristizábal B, González Á. Innate immune system In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Villarraga AR, Levy RA, Cervera R (eds), *Autoimmunity: From Bench to Bedside*. El Rosario University Press, Bogota 2013; p.:31-46.
- Aslan S, Gümen A. Fertilite Kontrol Programları. Kitap: Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A (eds), *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji* (3. Baskı). Medipres Yayıncılık, Malatya 2019; s.: 369-395.
- Azawi OI. Postpartum uterine infection in cattle. *Anim Reprod Sci*, 2008; 105(3-4): 187-208.
- Bajcsy ÁC, Szenci O, van der Weijden GC, Doornenbal A, Maassen F, Bartyik J, Taverne MA. The effect of a single oxytocin or carbetocin treatment on uterine contractility in early postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 2006; 65(2): 400-414.
- Barlund CS, Carruthers TD, Waldner CL, Palmer CW. A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. *Theriogenology*, 2008; 69(6): 714-723.
- Barrett AJ, Murray RD, Christley RM, Dobson H, Smith RF. Effects of the administration of oxytocin or carbetocin to dairy cows at parturition on their subsequent fertility. *Vet Rec*, 2009; 165(21): 623-626.

- Beam SW, Butler WR. Energy balance and ovarian follicle development prior to the first ovulation postpartum in dairy cows receiving three levels of dietary fat. *Biol Reprod*, 1997; 56(1): 133-142.
- Beam SW, Butler WR. Effects of energy balance on follicular development and first ovulation in postpartum dairy cows. *J Reprod Fertil Suppl*, 1999; 54: 411-424.
- Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling. *Nature*, 2004; 430(6996): 257-263.
- Bondurant RH. Inflammation in the bovine female reproductive tract. *J Anim Sci*, 1999; 77(2): 101-110.
- Bonnett BN, Martin SW, Gannon VP, Miller RB, Etherington WG. Endometrial biopsy in Holstein-Friesian dairy cows. III. Bacteriological analysis and correlations with histological findings. *Can J Vet Res*, 1991; 55(2): 168-173.
- Bonnett BN, Martin SW, Meek AH. Associations of clinical findings, bacteriological and histological results of endometrial biopsy with reproductive performance of postpartum dairy cows. *Prev Vet Med*, 1993; 15(2-3): 205-220.
- Borchardt S, Ludwig S, Heuwieser W. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy of prostaglandin F2 α to treat purulent vaginal discharge in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 2018; 101(12): 11403-11412.
- Brayman M, Thathiah A, Carson DD. MUC1: a multifunctional cell surface component of reproductive tissue epithelia. *Reprod Biol Endocrinol*, 2004; 2(1): 1-9.
- Brick TA, Schuenemann GM, Bas S, Daniels JB, Pinto CR, Rings DM, Rajala-Schultz PJ. Effect of intrauterine dextrose or antibiotic therapy on reproductive performance of lactating dairy cows diagnosed with clinical endometritis. *J Dairy Sci*, 2012; 95(4): 1894-1905.
- Brodzki P, Kostro K, Krakowski L, Marczuk J. Inflammatory cytokine and acute phase protein concentrations in the peripheral blood and uterine washings of cows with subclinical endometritis in the late postpartum period. *Vet Res Commun*, 2015; 39(2): 143-149.
- Bruun J, Ersbøll AK, Alban L. Risk factors for metritis in Danish dairy cows. *Prev Vet Med*, 2002; 54(2): 179-190.
- Buch NC, Tyler WJ, Casida LE. Postpartum estrus and involution of the uterus in an experimental herd of Holstein-Friesian cows. *J Dairy Sci*, 1955; 38(1): 73-79.
- Cannazik O, Polat B. İneklerde postpartum dönemde endometritisin sınıflandırılması ve tanımlanmasında kullanılan muayene yöntemleri. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 2015; 10(3): 198-204.
- Castro N, Kawashima C, Van Dorland HA, Morel I, Miyamoto A, Bruckmaier RM. Metabolic and energy status during the dry period is crucial for the resumption of ovarian activity postpartum in dairy cows. *J Dairy Sci*, 2012; 95(10): 5804-5812.
- Cavestany D, Viñoles C, Crowe MA, La Manna A, Mendoza A. Effect of prepartum diet on postpartum ovarian activity in Holstein cows in a pasture-based dairy system. *Anim Reprod Sci*, 2009; 114(1-3): 1-13.

- Chapwanya A, Meade KG, Narciandi F, Stanley P, Mee J F, Doherty ML, Callanan JJ, O'farrelly C. Endometrial biopsy: a valuable clinical and research tool in bovine reproduction. *Theriogenology*, 2010; 73(7): 988-994.
- Cheong SH, Nydam DV, Galvao KN, Crosier BM, Ricci A, Caixeta LS, Sper RB, Fraga M, Gilbert RO. Use of reagent test strips for diagnosis of endometritis in dairy cows. *Theriogenology*, 2012; 77(5): 858-864.
- Couto GB, Vaillancourt DH, Lefebvre RC. Comparison of a leukocyte esterase test with endometrial cytology for diagnosis of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 2013; 79(1): 103-107.
- Crowe MA. Resumption of ovarian cyclicity in post- partum beef and dairy cows. *Reprod Domest Anim*, 2008; 43: 20-28.
- Crowe MA, Diskin MG, Williams EJ. Parturition to resumption of ovarian cyclicity: comparative aspects of beef and dairy cows. *Animal*, 2014; 8(s1): 40-53.
- Çolak A, Polat B, Cengiz M. Reprodüktif hormonlar, tanı ve klinik kullanımı. Kitap: Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A (eds), Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji (3. Baskı). Medipres Yayıncılık, Malatya 2019; s.: 3-30.
- Dadarwal D, Gonzalez-Cano P, Dickinson R, Griebel P, Palmer C. Characterization of cytokine gene expression in uterine cytobrush samples of non-endometritic versus endometritic postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 2019; 126: 128-139.
- Dadarwal D, Palmer C, Griebel P. Mucosal immunity of the postpartum bovine genital tract. *Theriogenology*, 2017; 104: 62-71.
- Dadarwal D, Palmer C. Postpartum Uterine Infection, In: Hopper RM (ed), *Bovine reproduction* (2nd Ed.). John Wiley & Sons, Hoboken, 2021; p.: 639-654.
- Davies D, Meade KG, Herath S, Eckersall PD, Gonzalez D, White JO, Conlan RS, O'Farrelly C, Sheldon IM. Toll-like receptor and antimicrobial peptide expression in the bovine endometrium. *Reprod Biol Endocrinol*, 2008; 6(1): 1-12.
- Denis-Robichaud J, Dubuc J. Determination of optimal diagnostic criteria for purulent vaginal discharge and cytological endometritis in dairy cows. *J Dairy Sci*, 2015a; 98(10): 6848-6855.
- Denis-Robichaud J, Dubuc J. Randomized clinical trial of intrauterine cephalixin infusion in dairy cows for the treatment of purulent vaginal discharge and cytological endometritis. *J Dairy Sci*, 2015b; 98(10): 6856-6864.
- Dinç DA, Kutlu M. Süt İneklerinde Reprodüktif Performans Parametreleri. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics*, 2015; 1(1): 17-31.
- Dubuc J, Duffield TF, Leslie K E, Walton JS, LeBlanc SJ. Risk factors for postpartum uterine diseases in dairy cows. *J Dairy Sci*, 2010; 93(12): 5764-5771.
- Dubuc J, Duffield TF, Leslie KE, Walton JS, LeBlanc SJ. Randomized clinical trial of antibiotic and prostaglandin treatments for uterine health and reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci*, 2011; 94(3): 1325-1338.
- Duffy P, Crowe MA, Boland MP, Roche JF. Effect of exogenous LH pulses on the fate of the first dominant follicle in postpartum beef cows nursing calves. *Reproduction*, 2000; 118(1): 9-17.

- Edmonson AJ, Lean IJ, Weaver LD, Farver T, Webster G. A body condition scoring chart for Holstein dairy cows. *J Dairy Sci*, 1989; 72(1): 68-78.
- EMA (1996). Carbetocin summary report committee veterinary medicinal products. Erişim: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/carbetocin-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf/] Erişim Tarihi: 05.03.2022.
- Erişir M, Akar Y, Gürgöze SM, Yüksel M. Changes in Plasma Malondialdehyde Concentration and Some Erythrocyte Antioxidant Enzymes in Cows with Prolapsus Uteri, Caesarean Section, and Retained Placenta. *Rev Med Vet*, 2006; 157: 80-83.
- Fonseca FA, Britt JH, McDaniel BT, Wilk JC, Rakes AH. Reproductive traits of Holsteins and Jerseys. Effects of age, milk yield, and clinical abnormalities on involution of cervix and uterus, ovulation, estrous cycles, detection of estrus, conception rate, and days open. *J Dairy Sci*, 1983; 66(5): 1128-1147.
- Földi J, Kulcsar M, Pecsı A, Huyghe B, De Sa C, Lohuis JACM, Cox P, Huszenicza, G. Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. *Anim Reprod Sci*, 2006; 96(3-4): 265-281.
- Fricke PM. Scanning the future Ultrasonography as a reproductive management tool for dairy cattle. *J Dairy Sci*, 2002; 85(8): 1918-1926.
- Galvão KN, Postpartum uterine diseases in dairy cows. *Anim Reprod*, 2012; 9(3): 290-296
- Galvão KN, Frajblat M, Butler WR, Brittin SB, Guard CL, Gilbert RO. Effect of early postpartum ovulation on fertility in dairy cows. *Reprod Domest Anim*, 2010; 45(5): 207-211.
- Galvão KN, Santos NR, Galvão JS, Gilbert RO. Association between endometritis and endometrial cytokine expression in post partum Holstein cows. *Theriogenology*, 2011; 76: 290-299.
- Garbarino EJ, Hernandez JA, Shearer JK, Risco CA, Thatcher WW. Effect of lameness on ovarian activity in postpartum Holstein cows. *J Dairy Sci*, 2004; 87(12): 4123-4131.
- Gautam G, Nakao T, Koike K, Long ST, Yusuf M, Ranasinghe RMSBK, Hayashi A. Spontaneous recovery or persistence of postpartum endometritis and risk factors for its persistence in Holstein cows. *Theriogenology*, 2010b; 73(2): 168-179.
- Gautam G, Nakao T, Yamada K, Yoshida C. Defining delayed resumption of ovarian activity postpartum and its impact on subsequent reproductive performance in Holstein cows. *Theriogenology*, 2010a; 73(2): 180-189.
- Gautam G, Nakao T, Yusuf M, Koike K. Prevalence of endometritis during the postpartum period and its impact on subsequent reproductive performance in two Japanese dairy herds. *Anim Reprod Sci*, 2009; 116(3-4): 175-187.
- Gilbert RO, Santos NR. Dynamics of postpartum endometrial cytology and bacteriology and their relationship to fertility in dairy cows. *Theriogenology*, 2016; 85(8): 1367-1374.

- Giuliodori MJ, Magnasco RP, Becu-Villalobos D, Lacau-Mengido IM, Risco CA, de la Sota, RL. Clinical endometritis in an Argentinean herd of dairy cows: Risk factors and reproductive efficiency. *J Dairy Sci*, 2013; 96(1): 210-218.
- Giuliodori, MJ, Magnasco M, Magnasco RP, Lacau-Mengido IM, de la Sota RL. Purulent vaginal discharge in grazing dairy cows: Risk factors, reproductive performance, and prostaglandin F2 α treatment. *J Dairy Sci*, 2017; 100(5): 3805-3815.
- Goshen T, Galon N, Arazi A, Shpigel NY. The effect of uterine biopsy on reproductive performance of dairy cattle: A case control study. *Isr J Vet Med*, 2012; 67(1): 34-38.
- Grant-Tschudy KS, Wira CR. Effect of estradiol on mouse uterine epithelial cell transepithelial resistance (TER). *Am J Reprod Immunol*, 2004; 52(4): 252-262.
- Gunnink JW. Pre- partum leucocytic activity and retained placenta. *Veterinary Quarterly*, 1984; 6(2): 52-54.
- Gümen A, Rastani RR, Grummer RR, Wiltbank MC. Reduced dry periods and varying prepartum diets alter postpartum ovulation and reproductive measures. *J Dairy Sci*, 2005; 88(7): 2401-2411.
- Güvenç M, Cellat M, Koldaş Ürer E, Gökçek İ. Repeat Breeder İneklerde Oksidatif Stres ve Çeşitli Biyokimyasal Parametreler. *F Ü Sağ Bil Vet Derg*, 2017; (31,3): 243-247.
- Haimperl P, Heuwieser W, Arlt S. Meta-analysis on therapy of bovine endometritis with prostaglandin F2 α -An update. *J Dairy Sci*, 2018; 101(11): 10557-10564.
- Hammon DS, Evjen IM, Dhiman TR, Goff JP, Walters JL, 2006. Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. *Vet Immunol Immunopatol*, 2006; 113: 21-29.
- Healy LL, Cronin JG, Sheldon IM. Endometrial cells sense and react to tissue damage during infection of the bovine endometrium via interleukin. *Sci Rep*, 2014; 4(1): 1-9.
- Heidarpour M, Mohri M, Fallah- Rad AH, Shahreza FD, Mohammadi M. Acute- phase protein concentration and metabolic status affect the outcome of treatment in cows with clinical and subclinical endometritis. *Vet Rec*, 2012a; 171(9): 219-219.
- Heidarpour M, Mohri M, Fallah- Rad AH, Shahreza FD, Mohammadi M. Oxidative stress and trace elements before and after treatment in dairy cows with clinical and subclinical endometritis. *Revue Méd Vét*, 2012b; 163(12): 628-633.
- Hejel P, Sáfár J, Bognár B, Kiss L, Jurkovich V, Brydl, E, Könyves L. The impact of the oxidative status on the reproduction of cows and the calves' health—a review. *Acta Vet Brno*, 2021; 90(1): 3-13.
- Heppelmann M, Brömmeling A, Weinert M, Piechotta M, Wrenzycki C, Bollwein H. Effect of postpartum suppression of ovulation on uterine involution in dairy cows. *Theriogenology*, 2013; 80(5): 519-525.
- Hirsbrunner G, Küpfer U, Burkhardt H, Steiner A. Effect of different prostaglandins on intrauterine pressure and uterine motility during diestrus in experimental cows. *Theriogenology*, 1998; 50(3): 445-455.

- Hoelker M, Salilew-Wondim D, Drillich M, Christine GB, Ghanem N, Goetze L, Tesfaye D, Schellander K, Heuwieser W. Transcriptional response of the bovine endometrium and embryo to endometrial polymorphonuclear neutrophil infiltration as an indicator of subclinical inflammation of the uterine environment. *Reprod Fertil Dev*, 2012; 24(6): 778-793.
- Hosseini-Zadeh NG, Ardalan M. Cow-specific risk factors for retained placenta, metritis and clinical mastitis in Holstein cows. *Vet Res Commun*, 2011; 35: 345-354.
- Jeon SJ, Cunha F, Vieira-Neto A, Bicalho RC, Lim S, Bicalho M L, Galvão K N. Blood as a route of transmission of uterine pathogens from the gut to the uterus in cows. *Microbiome*, 2017; 5(1): 1-13.
- Jeon SJ, Vieira-Neto A, Gobikrushanth M, Daetz R, Mingoti RD, Parize ACB, de Freitas SL, de Costa ANL, Bicalho RC, Lima S, Jeong KC, Galvão KN. Uterine microbiota progression from calving until establishment of metritis in dairy cows. *Appl Environ Microbiol*, 2015; 81(18): 6324-6332.
- Jeremejeva J, Orro T, Valdmann M, Kask K. Bacteriological and cytological findings during the late puerperal period after two different treatments of retained placenta followed by acute puerperal metritis. *Acta Vet Scand*, 2010; 52(1): 1-4.
- Kadivar A, Ahmadi MR, Vatankhah M. Associations of prepartum body condition score with occurrence of clinical endometritis and resumption of postpartum ovarian activity in dairy cattle. *Trop Anim Health Prod*, 2014; 46(1): 121-126.
- Kamimura S, Ohgi T, Takahashi M, Tsukamoto T. Postpartum resumption of ovarian activity and uterine involution monitored by ultrasonography in Holstein cows. *J Vet Med Sci*, 1993; 55(4): 643-647.
- Karstrup CC, Klitgaard K, Jensen TK, Agerholm JS, Pedersen HG. Presence of bacteria in the endometrium and placentomes of pregnant cows. *Theriogenology*, 2017; 99: 41-47.
- Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, Gartley CJ, Leslie KE, Walton JS, Johnson WH. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 2004; 62(1-2): 9-23.
- Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, Gartley CJ, Leslie KE, Walton JS, Johnson WH. A comparison of the cytobrush and uterine lavage techniques to evaluate endometrial cytology in clinically normal postpartum dairy cows. *Can Vet J*, 2005a; 46: 255-259.
- Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, Gartley CJ, Leslie KE, Walton JS, Johnson WH. The effect of a single administration of cephalixin or cloprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis. *Theriogenology*, 2005b; 63(3): 818-830.
- Kaufmann TB, Drillich M, Tenhagen BA, Forderung D, Heuwieser W. Prevalence of bovine subclinical endometritis 4 h after insemination and its effects on first service conception rate. *Theriogenology*, 2009; 71(2): 385-391.
- Kaufmann TB, Drillich M, Tenhagen BA, Heuwieser W. Correlations between periparturient serum concentrations of non-esterified fatty acids, beta-hydroxybutyric acid, bilirubin, and urea and the occurrence of clinical and

- subclinical postpartum bovine endometritis. BMC Veterinary Research, 2010b; 6(1): 1-6.
- Kaufmann TB, Westermann S, Drillich M, Plöntzke J, Heuwieser W. Systemic antibiotic treatment of clinical endometritis in dairy cows with ceftiofur or two doses of cloprostenol in a 14-d interval. Anim. Reprod Sci, 2010a; 121(1-2): 55-62.
- Kaya D, Ay SS, Kucukaslan I, Beceriklisoy HB, Agaoglu AR, Findik M. The effectiveness of combined preventive treatment with Ceftiofur, Oxytocin and PGF₂ α on fertility parameters in cows. Revue Méd Vét, 2012; 163(6): 302-308.
- Kaya S, Kaçar C, Merhan O, Demir MC, Öztürkler Y, Zonturlu AK. The Effect of Intrauterine Thyme Essential Oil and Dimethyl Sulfoxide Infusion on Clinical Recovery and Serum Haptoglobin, Tumor Necrosis Factor and Nitric Oxide Levels in Cows with Clinical Endometritis. Kocatepe Vet J, 2021; 14(1): 45-50.
- Kaya S, Merhan O, Kacar C, Colak A, Bozukluhan K. Determination of ceruloplasmin, some other acute phase proteins, and biochemical parameters in cows with endometritis. Vet World, 2016; 9(10): 1056.
- Kaya S, Öğün M, Özen H, Kuru M, Şahin L, Kükürt A, Kaçar C. The impact of endometritis on specific oxidative stress parameters in cows. J Hellenic Vet Med Soc, 2017; 68(2): 231-236.
- Keskin A, Macun HC. Genital Organların Muayenesi Kitap: Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A (eds), Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji (3. Baskı). Medipres Yayıncılık, Malatya 2019; s.: 67-95.
- Kızıl O, Akar Y, Yüksel M, Saat N. Oxidative stress in cows with acute puerperal metritis. Rev Med Vet, 2010; 161(7): 353-357.
- Kim IH, Kang HG. Risk factors for postpartum endometritis and the effect of endometritis on reproductive performance in dairy cows in Korea. J Reprod Dev, 2003; 49(6): 485-491.
- Kimura K, Goff JP, Kehrli Jr ME, Reinhardt TA. Decreased neutrophil function as a cause of retained placenta in dairy cattle. J Dairy Sci, 2002; 85(3): 544-550.
- Kindahl H, Odensvik K, Aiumlamai S, Fredriksson G. Utero-ovarian relationships during the bovine postpartum period. Anim Reprod Sci, 1992; 28(1-4): 363-369.
- Krishnan BB, Kumar H, Mehrotra S, Singh SK, Goswami TK, Narayanan K. Subclinical endometritis increases oxidative stress and modulates polymorphonuclear leukocyte functions in crossbred cows. Indian J Anim Sci, 2014; 84: 1192-1195.
- Kusaka H, Hasegawa R, Nishimoto N, Kawahata M, Miura H, Kikuchi M, Sakaguchi M. Comparison of diagnostic methods for uterine health in dairy cattle on different days postpartum. Vet Rec, 2020; 186(3): 91-91.
- Küplülü Ş, Vural R, Polat İM. İneklerde uterus enfeksiyonlarının etiopatogenezi, klinik semptomları ve sağıltım girişimleri. Türkiye Klinikleri J Vet Sci, 2011; 2(1): 58-65.

- LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS, Johnson WH. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci*, 2002a; 85(9): 2223-2236.
- LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS, Johnson WH. The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci*, 2002b; 85(9): 2237-2249.
- LeBlanc SJ. Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: a review. *Vet J*, 2008; 176(1): 102-114.
- Lefebvre RC, Torabi A, Bazzazan A, Stock AE. Alternative Treatments of Postpartum Uterine Diseases in Dairy Cows. *Integr J Vet Biosci*, 2021; 5(3): 1–7.
- Lefebvre RC, Stock AE. Therapeutic efficiency of antibiotics and prostaglandin F2 α in postpartum dairy cows with clinical endometritis: an evidence-based evaluation. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 2012; 28(1): 79-96.
- Leslie KE. The events of normal and abnormal postpartum reproductive endocrinology and uterine involution in dairy cows: a review. *Can Vet J*, 1983; 24(3): 67-71.
- Lewis GS. Uterine health and disorders. *J Dairy Sci*, 1997; 80(5): 984-994.
- Lewis GS. Steroidal regulation of uterine resistance to bacterial infection in livestock. *Reprod Biol Endocrinol*, 2003; 1(1): 1-8.
- Lindell JO, Kindahl H, Jansson L, Edqvist LE. Post-partum release of prostaglandin F2 α and uterine involution in the cow. *Theriogenology*, 1982; 17(3): 237-245.
- Lucy MC. Reproductive loss in high-producing dairy cattle: where will it end? *J Dairy Sci*, 2001; 84(6): 1277-1293.
- Machado VS, Knauer WA, Bicalho MLS, Oikonomou G, Gilbert RO, Bicalho RC. A novel diagnostic technique to determine uterine health of Holstein cows at 35 days postpartum. *J Dairy Sci*, 2012; 95(3): 1349-1357.
- Machado VS, Silva TH. Adaptive immunity in the postpartum uterus: potential use of vaccines to control metritis. *Theriogenology*, 2020; 150: 201-209.
- Madoz LV, De la Sota RL, Suzuki K, Heuwieser W, Drillich M. Use of hysteroscopy for the diagnosis of postpartum clinical endometritis in dairy cows. *Vet Rec*, 2010; 167(4): 142.
- Madoz LV, Giuliadori MJ, Jaureguiberry M, Plöntzke J, Drillich M, de la Sota RL. The relationship between endometrial cytology during estrous cycle and cutoff points for the diagnosis of subclinical endometritis in grazing dairy cows. *J Dairy Sci*, 2013; 96(7): 4333-4339.
- Makki M, Ahmadi MR, Gheisari HR, Nazifi S. Cure rate of postpartum endometritis after different treatments in high produce dairy cows. *Comp Clin Path*, 2017; 26(4): 921-928.
- Manimaran A, Raghu HV, Kumaresan A, Sreela L, Yadav A, Layek SS, Mooventhan P, Chand S, Sarkar SN, Sivaram, M. Oxytetracycline is more suitable antibiotic for clinical endometritis cows. *Indian J Anim Sci*, 2019; 89(5): 501-505.
- Maquivar MG, Barragan AA, Velez JS, Bothe H, Schuenemann GM. Effect of intrauterine dextrose on reproductive performance of lactating dairy cows

- diagnosed with purulent vaginal discharge under certified organic management. *J Dairy Sci*, 2015; 98(6): 3876-3886.
- McDougall S, Macaulay R, Compton C. Association between endometritis diagnosis using a novel intravaginal device and reproductive performance in dairy cattle. *Anim Reprod Sci*, 2007; 99(1-2): 9-23.
- Mido S, Murata N, Rawy MS, Kitahara G, Osawa T. Effects of intrauterine infusion of povidone-iodine on endometrial cytology and bacteriology in dairy cows with clinical endometritis. *J Vet Med Sci*, 2016; 78(4): 551-556.
- Mohammed ZA, Mann GE, Robinson RS. Impact of endometritis on post-partum ovarian cyclicity in dairy cows. *The Vet Journal*, 2019; 248: 8-13.
- Moore SG, Ericsson AC, Poock SE, Melendez P, Lucy MC. Hot topic: 16S rRNA gene sequencing reveals the microbiome of the virgin and pregnant bovine uterus. *J Dairy Sci*, 2017; 100: 4953-60.
- Moresco EMY, LaVine D, Beutler B. Toll-like receptors. *Current Biology*, 2011; 21(13): 488-493.
- Noakes DE. Physiology of the Puerperium. In: Noakes DE, Parkinson TJ, England GC (eds), *Veterinary Reproduction and Obstetrics* (10th Ed.). Saunders, St. Louis (MO), 2019; p.:148-157.
- Okawa H, Fujikura A, Wijayagunawardane MM, Vos PL, Taniguchi M, Takagi M. Effect of diagnosis and treatment of clinical endometritis based on vaginal discharge score grading system in postpartum Holstein cows. *J Vet Med Sci*, 2017; 79(9): 1545-1551.
- Opsomer G, Gröhn YT, Hertl J, Coryn M, Deluyker H, de Kruif A. Risk factors for post partum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: a field study. *Theriogenology*, 2000; 53(4): 841-857.
- Oral H, Sozmen M, Serin G, Kaya, S. Comparison of the cytobrush technique, vaginoscopy and transrectal ultrasonography methods for the diagnosis of postpartum endometritis in cows. *J Anim Vet Adv*, 2009; 8(7): 1252-1255.
- Osawa T. Predisposing factors, diagnostic and therapeutic aspects of persistent endometritis in postpartum cows. *J Reprod Dev* 2021; 67: 291-299.
- Öcal H. Puerperal Dönem ve Sorunları. Kitap: Alaçam E (ed), *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite* (7. Baskı), Medisan, Ankara, 2010; s.: 213-230.
- Öcal H, Kalkan C. Puerperal Dönem Fizyolojisi. Kitap: Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A (eds), *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji* (3. Baskı). Medipres Yayıncılık, Malatya 2019; s.: 251-272.
- Paiano RB, Bonilla J, Moreno AM, Baruselli PS. Clinical endometritis with *Trueperella pyogenes* reduces reproductive performance and milk production in dairy cows. *Reprod Domest Anim*, 2021; 56(12): 1536-1542.
- Palmer C. Postpartum uterine infection. In: Hopper RM (ed), *Bovine Reproduction* (1st Ed.). John Wiley & Sons, Hoboken, 2015; p.: 440-448.
- Parkinson TJ. Infertility in the cow: structural and functional abnormalities, management deficiencies and non-specific infections. In: Noakes DE, Parkinson

- TJ, England GCW (eds), *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics* (8th Ed.). Saunders, Philadelphia, 2001; p.: 383-472.
- Pascottini OB, Dini P, Hostens M, Ducatelle R, Opsomer G. A novel cytologic sampling technique to diagnose subclinical endometritis and comparison of staining methods for endometrial cytology samples in dairy cows. *Theriogenology*, 2015; 84(8): 1438-1446.
- Pascottini OB, Hostens M, Dini P, Van Eetvelde M, Vercauteren P, Opsomer G. Prevalence of cytological endometritis and effect on pregnancy outcomes at the time of insemination in nulliparous dairy heifers. *J Dairy Sci*. 2016; 99(11): 9051-9056.
- Pleticha S, Drillich M, Heuwieser W. Evaluation of the Metricheck device and the gloved hand for the diagnosis of clinical endometritis in dairy cows. *J Dairy Sci*, 2009; 92(11): 5429-5435.
- Plöntzke J, Madoz LV, De la Sota RL, Heuwieser W, Drillich M. Prevalence of clinical endometritis and its impact on reproductive performance in grazing dairy cattle in Argentina. *Reprod domest anim*, 2011; 46(3): 520-526.
- Potter TJ, Guitian J, Fishwick J, Gordon PJ, Sheldon IM. Risk factors for clinical endometritis in postpartum dairy cattle. *Theriogenology*, 2010; 74(1): 127-134.
- Prunner I, Pothmann H, Wagener K, Giuliadori M, Huber J, Ehling-Schulz M, Drillich M. Dynamics of bacteriologic and cytologic changes in the uterus of postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 2014; 82(9): 1316-1322.
- Purohit GN, Gaur M, Chaudhary AK, Thanvi P. Prospects of hysteroscopy in large domestic animals: A mini review. *J Entomol Zool Stud*, 2020; 8(1): 466-469 2020.
- Risco CA, Youngquist RS, Shore MD. Postpartum uterine infections. In: Youngquist RS, Threlfall WR (eds), *Current Therapy in Large Animal Theriogenology* (2nd Ed.). Elsevier Health Sciences, Philadelphia, 2006; p.:339-344.
- Roche JF. The effect of nutritional management of the dairy cow on reproductive efficiency. *Anim Reprod Sci*, 2006; 96(3-4): 282-296.
- Runciman DJ, Anderson GA, Malmo J, Davis GM. Use of postpartum vaginoscopic (visual vaginal) examination of dairy cows for the diagnosis of endometritis and the association of endometritis with reduced reproductive performance. *Aust Vet J*, 2008; 86(6): 205-213.
- Runciman DJ, Anderson GA, Malmo J. Comparison of two methods of detecting purulent vaginal discharge in postpartum dairy cows and effect of intrauterine cephalixin on reproductive performance. *Aust Vet J*, 2009; 87(9): 369-378.
- Sakaguchi M. Practical aspects of the fertility of dairy cattle. *J Reprod Dev*, 2011; 57(1): 17-33.
- Sakaguchi M, Sasamoto Y, Suzuki T, Takahashi Y, Yamada Y. Postpartum ovarian follicular dynamics and estrous activity in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 2004; 87(7): 2114-2121.

- Santos JEP, Rutigliano HM, Sá Filho MF. Risk factors for resumption of postpartum estrous cycles and embryonic survival in lactating dairy cows. *Anim Reprod Sci*, 2009; 110(3-4): 207-221.
- Savio JD, Boland MP, Hynes N, Roche JF. Resumption of follicular activity in the early post-partum period of dairy cows. *Reproduction*, 1990; 88(2): 569-579.
- Schmitt R, Pieper L, Gonzalez-Grajales LA, Swinkels J, Gelfert CC, Staufienbiel R. Evaluation of different acute-phase proteins for herd health diagnostics in early postpartum Holstein Friesian dairy cows. *J Dairy Res*, 2021; 88(1): 33-37.
- Senger PL. The Puerperium & Lactation. In: *Pathways to Pregnancy and Parturition* (3rd ed). Current Conceptions, Redmond (OR), 2012; p.: 314-333.
- Sheldon IM. The postpartum uterus. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 2004; 20(3): 569-591.
- Sheldon IM. The Metritis Complex in Cattle. In: Noakes DE, Parkinson TJ, England GC (eds), *Veterinary Reproduction and Obstetrics* (10th Ed.). Saunders, St. Louis (MO), 2019; p.: 408-433.
- Sheldon IM, Cronin JG, Bromfield JJ. Tolerance and innate immunity shape the development of postpartum uterine disease and the impact of endometritis in dairy cattle. *Annu Rev Anim Biosci*, 2019; 7: 361-384.
- Sheldon IM, Cronin JG, Goetze L, Donofrio G, Schuberth HJ. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biol Reprod*, 2009; 81(6): 1025-1032.
- Sheldon IM, Cronin JG, Healey GD, Gabler C, Heuwieser W, Streyl D, Bromfield JJ, Miyamoto A, Fergani C, Dobson H. Innate immunity and inflammation of the bovine female reproductive tract in health and disease. *Reproduction*, 2014; 148(3): 41-51.
- Sheldon IM, Dobson H. Postpartum uterine health in cattle. *Anim Reprod Sci*, 2004; 82: 295-306.
- Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, 2006; 65(8): 1516-1530.
- Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft AN, Pfeiffer DU, Dobson H. Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle. *Reproduction-Cambridge*, 2002; 123(6): 837-845.
- Sheldon IM, Rycroft AN, Dogan B, Craven M, Bromfield JJ, Chandler A, Roberts MA, Price SB, Gilbert RO, Simpson KW. Specific strains of *Escherichia coli* are pathogenic for the endometrium of cattle and cause pelvic inflammatory disease in cattle and mice. *PloS One*, 2010; 5(2): 91-92.
- Sheldon IM, Williams EJ, Miller AN, Nash DM, Herath S. Uterine diseases in cattle after parturition. *Vet J*, 2008; 176(1): 115-121.
- Silveira PA, Spoon RA, Ryan DP, Williams GL. Evidence for maternal behavior as a requisite link in suckling-mediated anovulation in cows. *Biol Reprod*, 1993; 49(6): 1338-1346.

- Singh J, Murray RD, Mshelia G, Woldehiwet Z. The immune status of the bovine uterus during the peripartum period. *Vet J*, 2008; 175(3): 301-309.
- Singh M. Oxytocin: The Cuddle Hormone-A review. *Agric Rev*, 2011; 32(4): 295-303.
- Smith MCA, Wallace JM. Influence of early post partum ovulation on the re-establishment of pregnancy in multiparous and primiparous dairy cattle. *Reprod Fertil Dev*, 1998; 10(2): 207-216.
- Stevenson JS, Lamb GC, Hoffmann DP, Minton JE. Interrelationships of lactation and postpartum anovulation in suckled and milked cows. *Livest Prod Sci*, 1997; 50(1-2): 57-74.
- Sun P, Xiao H, Wang J, Zhang S, Cao X. Pharmacokinetics and bioavailability of carbetocin after intravenous and intramuscular administration in cows and gilts. *J Vet Pharmacol Ther*, 2020; 43(2): 237-240.
- Şenünver A, Nak Y. İnfertilite. Kitap: Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A (eds), Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji (3. Baskı). Medipres Yayıncılık, Malatya 2019; s.: 321-367
- Tanaka T, Arai M, Ohtani S, Uemura S, Kuroiwa T, Kim S, Kamomae H. Influence of parity on follicular dynamics and resumption of ovarian cycle in postpartum dairy cows. *Anim Reprod Sci*, 2008; 108(1-2): 134-143.
- Taşçene N. Akut Faz Proteinlerinin Hayvanlarda Önemi. *Lalahan Hay Araşt Enst*, 2017; 57(1): 52-60.
- Tenhagen BA, Birkelbach E, Heuwieser W. Serum Progesterone Levels in Post- Partum Dairy Cows after Repeated Application of the Prostaglandin F2 α Analogue D (+) Cloprostenol Sodium. *J Vet Med Series A*, 2000; 47(4): 213-220.
- Thatcher WW, Bilby TR, Bartolome JA, Silvestre F, Staples CR, Santos JEP. Strategies for improving fertility in the modern dairy cow. *Theriogenology*, 2006; 65(1): 30-44.
- Thatcher WW, Wilcox CJ. Postpartum estrus as an indicator of reproductive status in the dairy cow. *J Dairy Sci*, 1973; 56(5): 608-610.
- Tizard IR. *Veterinary Immunology* (9th Ed.). Elsevier Saunders, St. Louis (MO), 2013; p.: 1-74.
- Toni F, Vincenti L, Ricci A, Schukken YH. Postpartum uterine diseases and their impacts on conception and days open in dairy herds in Italy. *Theriogenology*, 2015; 84(7): 1206-1214.
- Vergara CF, Döpfer D, Cook NB, Nordlund KV, McArt JAA, Nydam DV, Oetzel GR. Risk factors for postpartum problems in dairy cows: Explanatory and predictive modeling. *J Dairy Sci*, 2014; 97(7): 4127-4140.
- Wagener K, Drillich M. Intrauterine cytology for the detection of endometrial inflammation in dairy cows. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics*, 2017; 3(1): 48-52.
- Wagener K, Gabler C, Drillich M. A review of the ongoing discussion about definition, diagnosis and pathomechanism of subclinical endometritis in dairy cows. *Theriogenology*, 2017; 94: 21-30.

- Walsh RB, Kelton DF, Duffield TF, Leslie KE, Walton JS, LeBlanc SJ. Prevalence and risk factors for postpartum anovulatory condition in dairy cows. *J Dairy Sci*, 2007; 90(1): 315-324.
- Walsh SW, Williams EJ, Evans ACO. A review of the causes of poor fertility in high milk producing dairy cows. *Anim Reprod Sci*, 2011; 123(3-4): 127-138.
- Wang H, Yan Z, Wu X, Zhang Y, Wei Y, Zhao X. Using vaginal discharge score (VDS) grading system to evaluate the effect of clinical endometritis on reproductive performance of dairy cows in China. *Anim Reprod*, 2021; 18(1): 1-12.
- Wathes DC, Fenwick M, Cheng Z, Bourne N, Llewellyn S, Morris DG, Kenny D, Murphy D, Fitzpatrick R. Influence of negative energy balance on cyclicity and fertility in the high producing dairy cow. *Theriogenology*, 2007; 68: 232-241.
- Westermann S, Drillich M, Kaufmann TB, Madoz LV, Heuwieser W. A clinical approach to determine false positive findings of clinical endometritis by vaginoscopy by the use of uterine bacteriology and cytology in dairy cows. *Theriogenology*, 2010; 74(7): 1248-1255.
- Whiteford LC, Sheldon IM. Association between clinical hypocalcaemia and postpartum endometritis. *Vet Rec*, 2005; 157(7): 202-204.
- Williams GL. Suckling as a regulator of postpartum rebreeding in cattle: a review. *J Anim Sci*, 1990; 68(3): 831-852.
- Williams EJ, Fischer DP, Noakes DE, England GC, Rycroft A, Dobson H, Sheldon IM. The relationship between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow. *Theriogenology*, 2007; 68(4): 549-559.
- Wira CR, Grant- Tschudy KS, Crane- Godreau MA. Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection. *Am J Reprod Immunol*, 2005; 53(2): 65-76.
- Yazlık MO, Çolakoglu HE, Pekcan M, Kaya U, Kurt S, Kuplulu Ş, Kacar C, Vural, R. Association between metabolic indicators and clinical endometritis during the transition period in Brown Swiss cows. *Med Weter*, 2021; 77 (5): 238-244.
- Young CD, Schrick FN, Pohler KG, Saxton AM, Di Croce FA, Roper DA, Wilkerson JB, Edwards JL. A reproductive tract scoring system to manage fertility in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 2017; 100(7): 5922-5927.
- Zain AED, Nakao T, Raouf MA, Moriyoshi M, Kawata K, Moritsu Y. Factors in the resumption of ovarian activity and uterine involution in postpartum dairy cows. *Anim Reprod Sci*, 1994; 38(3): 203-214.
- Zhang S, Yang F, Oguejiofor CF, Wang D, Dong S, Yan Z. Endometrial expression of the acute phase molecule SAA is more significant than HP in reflecting the severity of endometritis. *Vet Sci Res J*, 2018; 121: 130-133.

EKLER

KLİNİK ENDOMETRİTİSLİ HOLŞTAYN İNEKLERDE PROSTAGLANDİN F2 α UYGULAMASININ KARBETOSİN VE SEFAPİRİN İLE KOMBİNASYONUNUN FERTİLİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

ORJİNALLİK RAPORU

%**8**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**7**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**4**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

adudspace.adu.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

%**2**

2

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%**2**

3

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

%**1**

4

veteriner.harran.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

acikerisim.erbakan.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

acikerisim.pau.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

Pan Sun, Hongzhi Xiao, Jianzhong Wang, Suxia Zhang, Xingyuan Cao. "Pharmacokinetics and bioavailability of carbetocin after intravenous and intramuscular administration in cows and

<%**1**

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Yunus Emre ATAY

Uyruğu : T.C.

EĞİTİM

DERECE

KURUM

MEZUNİYET

Lisans	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi (Ankara)	2013
Lise	Sami Yangın Anadolu Lisesi (Kayseri)	2007

İŞ DENEYİMLERİ

YIL

KURUM

GÖREV

2014-Halen	Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi	Araştırma Görevlisi
------------	--	---------------------

YABANCI DİL

İngilizce