T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KLİNİK ENDOMETRİTİSLİ İNEKLERDE FARKLI TEDAVİ SEÇENEKLERİNİN REPRODÜKTİF PARAMETRELERE ETKİSİ

Vet. Hek. Mustafa KARA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mehmet GÜLER

KONYA-2017

T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KLİNİK ENDOMETRİTİSLİ İNEKLERDE FARKLI TEDAVİ SEÇENEKLERİNİN REPRODÜKTİF PARAMETRELERE ETKİSİ

Vet. Hek. Mustafa KARA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mehmet GÜLER

KONYA-2017

ÖNSÖZ

Postpartum dönemde görülen klinik endometritisler, hayvan refahını ve reprodüktif parametrelerini olumsuz yönde etkileyen, işletmeleri ekonomik açıdan zarara uğratan problemlerden bir tanesidir. Bu açıdan mevcut enfeksiyonun en kısa zamanda doğru tanısı ve sağaltımının yanısıra sürü bazında enfeksiyona neden olabilecek hazırlayıcı faktörleri en aza indirmek için kritik kontrol noktalarının oluşturulması ve denetimi izlenebilecek en iyi yoldur. Sağaltım yapılırken kısa zamanda, etkili bir şekilde cevap almak istenirken, ekonomik karlılık ve bozulan parametleri en iyi şekilde düzenleyen seçenekler arasında fayda-zarar dengesinin iyi kurulması gerekmektedir. Bu amaçlar göz önünde bulundurularak, kullanılabilecek farklı sağaltım seçeneklerinin birbirleri arasındaki üstünlüklerini kavrayabilmek, hayvanı eski sağlığına ve verimine kavuştururken, işletme ekonomisini asgari oranda etkilemek adına bu araştırma yapılmıştır.

Çalışma yapılırken tezin planlanması, hazırlanışı ve sunumu aşamalarında gerekli desteği her an hissettiğim tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet GÜLER'e, Araş. Gör. Hasan ALKAN'a, Araş. Gör. M.Buğra KIVRAK'a, Araş. Gör. Fatma SATILMIŞ'a ve Selçuk Üniversitesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim. Ayrıca tezin hazırlanması sırasında hayvanların temini ve gerekli teknik ekipman desteğini sunan Topbaş Hayvancılık ve İnşaat'ın sahibi Ali Topbaş'a, deneyimleri ve bilgi birikimi ile çalışmalar sırasında yardımcı olan Vet. Hek. Yılmaz Özaslan'a teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar.....v

Şekiller ve Tablolar.....viii

ÖZET.....x

SUMMARY.....xi

1. GİRİŞ.....1

1.1. Postpartum Dönem ve Önemi.....3

1.2. Postpartum Dönem Fizyolojisi.....4

1.2.1. Uterusun İnvolüsyonu.....5

1.2.2. Endometriyumun Rejenerasyonu.....8

1.2.3. Bakteriyel Kontaminasyonun Eliminasyonu.....9

1.2.4. Ovaryumlarda Siklik Aktivitenin Yeniden Başlaması.....10

1.3. Uterus Savunma Mekanizması.....13

1.4. Postpartum Dönemde Uterus Enfeksiyonunu Etkileyen Risk Faktörleri.....18

1.5. Uterus Enfeksiyonlarının Önemi ve Görülme Sıklığı.....20

1.6. Uterusun Bakteriyel Kontaminasyonu ve Enfeksiyon.....21

1.7. Uterus Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması.....23

1.7.1. Metritis.....24

1.7.2. Endometritis.....28

1.7.3. Pyometra.....36

1.8. Uterus Enfeksiyonlarında Kullanılan Tanı Yöntemleri.....37

1.8.1. Rektal Muayene.....37

1.8.2. Vaginal Muayene.....38

1.8.3. Bakteriyel Kültür.....39

1.8.4. Endometriyal Biyopsi.....39

1.8.5. Endometriyal Sitoloji.....40

1.8.6. Ultrasonografi.....41

1.9. Uterus Enfeksiyonlarında Tedavi Prensipleri.....41

1.9.1. Antibiyotikler.....42

1.9.2. Antiseptikler.....43

1.9.3. Hormonlar.....44

2. GEREÇ ve YÖNTEM.....46

2.1. Gereç.....46

2.2. Yöntem.....47

2.2.1. Hayvan Seçimi ve Grupların Oluşturulması.....47

2.2.2. Hayvan Seçimi Yapılırken Kullanılan Muayene Yöntemleri.....47

3. BULGULAR.....50

4. TARTIŞMA.....55

5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....59

6. KAYNAKLAR.....60

7. EKLER.....68

8. ÖZGEÇMİŞ.....69

SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde İşareti
<	Küçüktür
>	Büyüktür
€	Euro
$	Dolar
β	Beta
AMPs	Antimikrobiyal peptitler
BHBA	Beta Hidroksi Bütirik Asit
BoHV4	Sığır herpes virüs-4
cm	Santimetre
COX-2	Siklooksijenaz 2
Ecoli	Escherichia coli
E_2	Östrojen
FSH	Follikül Uyarıcı Hormon
GF	Büyüme Faktörü
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
gr	Gram
IgA	İmmunglobulin A
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IgG	İmmunglobulin G
IgM	İmmunglobulin M
IL-1	İnterleukin-1

IL-12	İnterleukin-12
IL-6	İnterleukin-6
IL-8	İnterleukin-8
IM	İntramuskuler
IU/kg	İnternasyonel Ünite/ kilogram
i.v.	İntra venöz
LH	Luteinleştirici Hormon
LPS	Lipopolisakkaritler
lt	Litre
LY96 (MD2)	Lenfosit antijen 96
mg/kg	Miligram/kilogram
Mhz	Megahertz
Mt	Metre
NaCl	Sodyum klorür
NED	Negatif enerji dengesi
NEFA	Esterfiye olmamış yağ asitleri
Ng/ml	Nonogram/mililitre
NFκB1	Nükleer Faktör Kappa B1
NSAI	Nonsteroidal antienflamatuvar
P_4	Progesteron
PAMPs	Patojen ilişkili molekül modelleri
PGE	Prostaglandin E
PGF	Prostaglandin F

$PGF_2\alpha$	Prostaglandin F2 alfa
PGFM	Prostaglanfin F metaboliti
Ph	Hidrojenin gücü
PLA2G4	Prostaglandin E_2 reseptörü 4
PLA2G6	Prostaglandin E_2 reseptörü 6
PMN	Polimorf Nükleer Lökosit
PTGER2	Prostaglandin E_2 reseptörü
PTGER4	Prostaglandin E_4 reseptörü
PTGS2	Prostaglandin endoperoksit sentaz-2
T Pyogenes	Trueperella pyogenes
TLR1	Toll-like reseptör-1
TLR2	Toll-like reseptör-2
TLR3	Toll-like reseptör-3
TLR4	Toll-like reseptör-4
TLR5	Toll-like reseptör-5
TLR6	Toll-like reseptör-6
TLR7	Toll-like reseptör-7
TLR8	Toll-like reseptör-8
TLR9	Toll-like reseptör-9
TLR10	Toll-like reseptör-10
TLRs	Toll-like reseptörler
TNF	Tümör nekroz faktör
TNF_α	Tümör nekroz faktör-α

ŞEKİLLER ve TABLOLAR

Şekil 1.1. Postpartum dönemde uterusun bakteriyel kontaminasyonu ve hastalık oranı.....5

Şekil 1.2. İnvolüsyon süreci.....7

Şekil 1.3. Postpartum süreçte uterusun ağırlık ve uzunluk değişimi.....8

Şekil 1.4. Doğumdan sonra plazma FSH, LH ve progesteron oranları. Postpartum ilk dominat folikülün ovulasyonu ile ovaryumlarda siklik aktivitenin yeniden başlaması.....11

Şekil 1.5. Vaginal akıntı skorları.....30

Şekil 1.6. Endometriyal biyopsi ile alınan normal histolojik kesit.....34

Şekil 1.7. Yangılı endometriyal doku ve nötrofil lökosit infiltrasyonu.....34

Şekil 1.8. Uterus lavajı ile alınan normal lüminal sıvı.....35

Şekil 1.9. Yangılı lüminal sıvı ve epitelyal hücreler arasında belirgin nötrofil lökosit infiltrasyonu.....35

Şekil 1.10. Cytobrush aygıtı.....40

Tablo 1.1. Uterus swabından izole edilmiş potensiyel patojenik aerobik ve anaerobik bakterileri kategorisi.....10

Tablo1.2. Metritis/klinik endometritise neden olan risk faktörlerinin oransal dağılımı.....18

Tablo1.3. Sağlıklı bir sürüden istenen fertilite oranları.....21

Tablo 1.4. Postpartum günlere göre şekillenen uterus hastalıklarının sınıflandırılması.....24

Tablo 2.1. Vaginal akıntı skorlaması.....48

Tablo 2.2. Gruplara göre yapılan uygulamalar 49

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilen ineklerin durumları.....50

Tablo 3.2. Çalışmaya başlama gününde vaginal akıntı skorlarına ve mukus kokusuna göre hayvan sayıları.....51

Tablo 3.3. İkinci PG enjeksiyonundan sonra östrus gösteren inek oranları.....51

Tablo 3.4. İkinci PG enjeksiyonundan sonra östrus görülme süreleri.....51

Tablo 3.5. Gebelik başına düşen tohumlama sayıları.....52

Tablo 3.6. Tohumlama sayılarına göre gebelik oranları.....52

Tablo 3.7. Toplam gebelik oranları.....52

Tablo 3.8. Doğum-gebe kalma aralıkları.....53

Tablo 3.9. Çalışmadaki repeat breeder inek oranları.....53

Tablo 3.10. İlk östrusunda tohumlanmayan inek oranları.....53

ÖZET

Klinik Endometritisli İneklerde Farklı Tedavi Seçeneklerinin Reprodüktif Parametrelere Etkisi

Yapılan tez çalışmasında; antiseptik, antibiyotik ve hormon kombinasyonlarının, klinik endometritis belirlenen ineklerde endometritis tedavisindeki başarısının karşılaştırılması ve bu tedavi seçeneklerinin reprodüktif parametreler (ilk tohumlamada gebe kalma oranı, gebelik başına düşen tohumlama sayısı, doğum-gebe kalma aralığı vb) üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada yaşları 2-7 arasında değişen, 45 adet Holstein-Friesian ırkı inek kullanılmıştır. Postpartum 30. günde metricheck aygıtı ile yapılan muayenede klinik endometritis varlığı tespit edilmiştir. Klinik endometritis tespit edilen ineklere ayrıca rektal muayene yöntemi ile uterus involüsyonu ve ovaryumlardaki korpus luteum varlığı incelenmiştir. Çalışmaya alınan inekler rastgele 3 eşit gruba ayrılmıştır. Birinci gruba (n=15) 0. gün $PGF_2\alpha$ ve intrauterin lugol solüsyonu uygulanmıştır. İlk enjeksiyonu takiben 11 gün sonra ikinci kez kas içi olarak $PGF_2\alpha$ uygulaması yapılmıştır. İkinci grupta (n=15) 0. gün $PGF_{2\alpha}$, intrauterin lugol solüsyonu ve seftiofur hidroklorür i.m. 5 gün süreyle uygulanmıştır. İlk enjeksiyondan 11 gün sonra ikinci kez $PGF_2\alpha$ kas içi olarak kullanılmıştır. Üçüncü gruptaki ineklere (n=15), 0. gün $PGF_{2\alpha}$ ve 11 gün sonra ikinci doz $PGF_2\alpha$ uygulaması yapılmıştır. İkinci $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonundan sonra tüm gruplarda östruslar takip edilmiştir. Çara akıntısı temiz olan ve folikül belirlenen ineklere suni tohumlama yapılmıştır. İlk tohumlamada gebelik oranı birinci grupta %33.3, ikinci grupta %50, üçüncü grupta %26.66 olarak tespit edilmiştir. Gebelik başına düşen tohumlama sayıları; birinci grupta 1.85, ikinci grupta 1.75 ve üçüncü grupta ise 1.92 olarak bulunmuştur. Doğum-gebe kalma aralığı ortalama birinci grubun 98.64, ikinci grubun 94.5 ve üçüncü grubun ise 104.31 gün olarak bulunmuştur. İkinci PG enjeksiyonundan sonra östrus görülme süreleri ise; birinci grupta 12.33, ikinci grupta 7.46 ve üçüncü grupta ise 13.06 gün olarak belirlenmiştir. Bulgular arasında istatistiksel farklılık görülmemiştir ($p>0.05$)

Sonuç olarak antibiyotik, antiseptik ve hormon kombinasyonlarının, klinik endometritisli ineklerde reprodüktif parametrelerin düzelmesinde etkili olduğu görülmüştür ancak istatiksel olarak gruplar arasında önemli farklılıklar tespit edilememiştir.

Anahtar kelimeler: Klinik endometritis, lugol, $PGF_{2\alpha}$, seftiofur.

SUMMARY

Effect of Different Treatment Protocols on Reproductive Parametres in Cows with Clinical Endometritis

In the thesis study; Antiseptic and antibiotic + antiseptic combinations in clinical endometritis treatment and the effect of these treatment options on reproductive parameters (pregnancy rate in first insemanation, number of insemination per pregnancy, birth-pregnancy interval, etc.) is aimed.

Forty-five Holstein-Friesian cows, aged between 2-7 years, were used in the study. Clinical endometritis was detected on the 30th postpartum visit with MetricCheck. Clinical endometritis was detected in the cows and the presence of uterine involution and ovarian follicles by rectal examination. Cows taken to work were randomly divided into 3 equal groups. In the first group (n = 15), PGF2α and intrauterine lugol solution were administered on day 0. PGF2a administration was performed intramuscularly for the second time 11 days after the first injection. In the second group (n = 15), PGF2α, intrauterine lugol solution and ceftiofur hydrochloride were applied for 5 days. PGF2α was used intramuscularly for the second time 11 days after the first injection. The third group of cows (n = 15) received PGF2α on day 0 and a second dose of PGF2α on day 11. After the second injection of PGF2α, oestrus was followed in all groups. Artificial insemination has been carried out on the cows which have a clean stream and a follicle. In the first seed, the pregnancy rate was 33.3% in the first group, 50% in the second group and 26.66% in the third group. Number of inseminations per pregnancy; 1.85 in the first group, 1.75 in the second group and 1.92 in the third group. The average birth-pregnancy interval was found to be 98.64 for the first group, 94.5 for the second group and 104.31 days for the third group. The duration of oestrus after second PG injection is; 12.33 in the first group, 7.46 in the second group and 13.06 days in the third group. There was no statistical difference between the findings ($p > 0.05$).

As a result, antibiotic, antiseptic and hormone combinations were found to be effective in improving reproductive parameters in clinical endometritis cows, but statistically no significant differences were found between the groups.

Key words: Clinical endometritis, lugol, PGF2α, ceftiofur.

1. GİRİŞ

Çiftlik hayvanlarından et ve süt gibi iki değerli besin maddesi elde edilir ve bu anlamda toplam üretimin büyük bir kısmı ineklerden karşılanmaktadır. Bu sebepten dolayı, ülkemizde ve tüm dünyada inek yetiştiriciliği önemli hayvansal üretim kollarından biridir (Nak 2000).

Süt üretimi yapan işletmelerde en önemli parametrelerden biri reprodüktif performanstır. Bu tarz işletmelerde ekonomik karlılık sağlanabilmesi için, yılda bir inekten bir buzağı ve optimum süt verimi alınması istenir. Üreme performansı kötü olan sütçü işletmelerde, buzağılama sayısı azalmış, iki doğum arası geçen zaman uzamış ve gebelik başına düşen tohumlama sayısı artmıştır (Leroy ve ark 2008). Bunların yanısıra, sürünün genel sağlık ve tedavi giderlerinde ciddi bir artış meydana gelirken, yem tüketiminde ve süt üretiminde farkedilebilir miktarlarda azalma meydana gelmektedir. Bu koşullarda üreticiler tarafından sürüden çıkarılan inek miktarında önemli artışlar meydana gelmektedir (Lewis 1997). Birçok süt işletmesi üreme performansı açısından hedeflerine ulaşamamakta ve önemli derecelere ulaşan ekonomik kayıplar meydana gelmektedir (LeBlanc 2005).

Reprodüktif performans, ineğin doğumdan önceki ve sonraki haftalardaki sağlığı ile yakından ilişkilidir ve en kısa sürede hayvanın tekrar gebe kalması ekonomik karlılık açısından önemli bir parametredir (De Vries 2006).

Reprodüktif parametreleri etkileyen en önemli problemlerden biri de uterus enfeksiyonlarıdır. Uterus enfeksiyonları, süt ineklerinde postpartum dönem sürecince sıklıkla gözlenen ve gerek süt verimini gerekse reprodüktif performansı düşürerek önemli ekonomik kayıplara yol açan patolojik karakterdeki değişikliklerdir. Doğum tüm türlerlerde anneler ve yavrular için riskli bir dönemdir. Doğum esnasında oluşabilecek herhangi bir fiziksel hasar yada postpartum dönemde yavru zarlarının atılamaması gibi olgularda çoğunlukla mikrobiyal enfeksiyon düzeyinde artış meydana gelir. Hayvanın verimli ekonomik ömrüne en çok etki eden durum ise doğumdan sonra uterusun bakteriyel kontaminasyonudur. Doğumdan sonra uterus lümeninin bakteriyel kontaminasyonu sonucu uterus fonksiyonları olumsuz etkilenir (Sheldon ve ark 2008).

Postpartum süreçte uterusta bulunan mikrobiyal kontaminasyon varlığı, uterusun görevlerini tam olarak yerine getirememesine neden olur (Sheldon ve Dobson 2004). Uterus lümeninde bulunan mikrobiyal yük, uterusun endometriyum katmanında yangısal

reaksiyonlara, histolojik değişikliklere, involüsyon sürecinin uzamasına ve embriyonun uterusta varlığını devam ettirememesine neden olmaktadır. Ayrıca uterusta meydana gelen bu yangısal değişikliklerin bir sonucu olarak hipofizden LH salgılanması baskılanmaktadır (Sheldon ve ark 2002b). Uterusta bakteriyel bileşenlerin bulunması, foliküler fazda LH dalgalanmasını ve ovulasyonu da engellemektedir. Ek olarak postpartum ilk dominant folikülün daha yavaş gelişmesine ve bu büyüme fazının sonunda daha düşük konsantrasyonda östradiol salgılanmasına neden olmaktadır (Sheldon ve Dobson 2004).

Uterusta yangısal değişiklikler bulunan ineklerde postpartum dönemde ilk dominant folikülün yetersiz gelişimi söz konusu olmaktadır. Dominant folikül yeterli büyüklüğüne ulaşsa dahi ovulasyon gözlemlenmediği yada ovule olduğu durumlarda mevcut korpus luteumun yapısından kaynaklı olarak kandaki progesteron hormonu düzeyinin düşük miktarda seyrettiği gözlemlenmiştir (Williams ve ark 2007).

Postpartum uterus enfeksiyonlarında yangının şiddetine bağlı olarak metritis, endometritis ve pyometra gibi hastalık tabloları ortaya çıkmaktadır. Metritis, uterus boşluğunun, yüzeyinin ve daha derin katmanların yangısı olarak tanımlanır (Sheldon ve ark 2008). Uterustaki yangıya ek olarak, yüksek ateş, kahverengi-kırmızı renkli kötü kokulu vaginal akıntı, iştahsızlık, durgunluk ve düşük süt üretimi gibi sistemik bulgularında eşlik ettiği hastalık tablosu karşımıza çıkar (LeBlanc 2008). Endometritis ise uterusun daha yüzeysel katmanlarının yangısı olarak tanımlanır (Sheldon ve ark 2008). Endometritiste sistemik hastalık tablosu yoktur. Karakteristik olarak, postpartum üçüncü haftadan sonra görülen mukopurulent-purulent vaginal akıntı ve uterusta kronik bakteriyel enfeksiyon mevcuttur. Histolojik olarak endometriyum epitelinde bozulma, yangısal hücrelerin infiltrasyonu ve birikimi, vasküler konjesyon ve stromal ödem bulunur (Bonnett ve ark 1991, Bondurant 1999).

Uterustaki bu postpartum değişikliklerin kavranabilmesi ve gerekli önlemlerin alınabilmesi için uterus postpartum fizyolojisi ve immunolojisi hakkında bilgi sahibi olunması gerekmektedir. İneklerin postpartum dönemdeki hastalıkları birbirinden iyi ayırt edilmelidir (Sheldon ve ark 2008). Tedavide başarılı olabilmek için tanı prosedürü belirlenmelidir. İneklerin reprodüktif performansında azalmaya neden olacak problemleri tanımlayan tanı kriterlerine dayalı pratik bir vaka tanımına ihtiyaç duyulmaktadır (LeBlanc ve ark 2002). Üreme ve sağlık anlamında yapılan düzenlemeler, ölüm oranlarında azalmaya, hastalıkla ilişkili ateşin bulunmamasına, daha fazla süt üretimine yada sürü bazında yüksek gebelik

oranlarına neden olmuyor ise uygulanan düzenlemeler gözden geçirilmeli, değiştirilmeli yada iptal edilmelidir (LeBlanc 2008).

1.1. Postpartum Dönem ve Önemi

Puerperal dönem, doğumun üçüncü aşaması olan yavru zarlarının atılmasını da kapsayan, doğumdan sonra genital sistemin normal gebelik öncesi durumuna geri dönme sürecidir. Postpartum sürecin normalden uzun sürmesi hayvanın bireysel reprodüktif performansı üzerine olumsuz etki yapar. Doğum sonrası genital kanal büyük ölçüde gebelik öncesi haline geri dönse de, hiçbir zaman ilk kez gebe kalmadan önceki halini almaz. (Öcal ve Kalkan 2002).

Doğumdan sonra uterusun involüsyonu, endometriyal katmanın rejenerasyonu, bakteriyel kontaminasyonun eliminasyonu ve ovaryumlarda siklik aktivitenin yeniden başlaması gibi bir dizi peşi sıra olay gerçekleşir. Tüm bu olayların meydana gelmesi için uyarıcı faktör, fetusun dışarı çıkması, yavru sularının boşalması ve yavru zarlarının atılmasıdır (Sheldon ve ark 2008).

Doğum gerçekleştikten sonra yavru zarları genellikle ilk bir kaç saatte atılır (Öcal ve Kalkan 2002). Uterus doğumdan sonra kasılmalarına devam eder ve postpartum üçüncü haftaya kadar, doğumdan hemen sonra 13 kg kadar ulaşmış olan uterus yaklaşık 1 kg olacak derece hızla bir küçülme yaşar. Uterusun yeni bir gebeliğe tekrar hazır hale gelmesi doğumdan sonra 60. günleri bulmaktadır (Roche 2006). Ayrıca uterusun epitelyal katmanında rejenerasyon gerçekleşir ve doğumdan sonra 25. günlerde tamamlanır. Doğumdan sonra steroid hormon konsantrasyonları bazal seviyededir. Doğum ile birlikte serum FSH oranı artar ve ilk dominant folikül postpartum 10-12. günlerde görülür (Sheldon ve ark 2008). Ancak bu gerçekleşmesi beklenen normal süreç neredeyse ineklerin yarısından daha az bir kısmında gerçekleşir. Diğer hayvanlarda genital kanalla ilgili hastalık gerçekleşir ki bunların en başında yavru zarlarının atılamaması, metritis ve endometritisler gelmektedir (Öcal ve Kalkan 2002).

Klinik, subklinik uterus hastalıklarının sub-fertilite yada infertilite ile yakından ilişkisi vardır. Postpartum süreçte uterus enfeksiyonuna yakalanan hayvanlarda, ineğin gebe kalmadan açıkta geçirdiği gün sayısının fazla, gebe kalma aralığının uzamış ve hayvanların çoğu bu dönemdeki üreme performansındaki başarısızlıklardan dolayı sürüden çıkarılır (Kossaibati ve Esslemont 1997). Bunların yanısıra uterus enfeksiyonları süt üretiminde azalma, üretilen gıdalarda rezidü riskinde artış, gebe kalma oranında azalma, itlaf, işgücünde,

ölüm oranları ve tedavi giderlerinde artış meydana getirerek işletmelere ekonomik açıdan olumsuz sonuçlar doğurmaktadır (LeBlanc ve ark 2008).

Uterus enfeksiyonuna görülen bir ineğin tedavi masrafları için ortalama 292 € gerektiği bildirilmiştir (Drillich ve ark 2001). Yapılan bir başka araştırmada uterus enfeksiyonlarından kaynaklı ekonomik kayıp bir laktasyon periyodu boyunca yaklaşık 285 $ olamaktadır ve endometritisin laktasyonel insidensi % 7.8 ile 61.6 arasında seyretmektedir. İngiltere de yapılan bir araştırmaya göre bir ineğin tedavi giderleri yaklaşık 91€ olmaktadır ve uterus enfeksiyonu kaynaklı süt kaybı yaklaşık 300 lt. civarındadır. Uterus enfeksiyonunun indirek etkileri olarak daha fazla suni tohumlama uygulaması ve düşük östrus göstergesi olarak 101€ olarak hesaplanmıştır. Direk ve indirek etkileri hesaplandığında bir inek için yaklaşık 192 € olarak hesaplanır. 100 ineklik bir sürüde 1059 € masraf dikkati çeker ve işletme için ekonomik kayba neden olur (Kossaibati ve Esslemont 1997).

Sağlıklı bir uterusun görevi, blastosit ve embriyo için ihtiyaç duyulan besinleri sağlaması ve gebeliğin sağlıklı bir biçimde sürdürülmesidir. Ancak uterus da patojen bakteri varlığı, gebelik oluşumunu önler. Bu patojenlerin gebelikten sonra görülmesi ise embriyonun ölümüne neden olur (Semambo ve ark 1991).

Yavru zarlarının atılamaması, uterusun bakteriyel enfeksiyonu doğumdan sonra sığırlarda görülen ortak durumdur ve hayvan refahı, ineğin daha sonraki verimli üreme performansı ve işletme ekonomisi anlamında büyük önem teşkil etmektedir (Sheldon ve ark 2008).

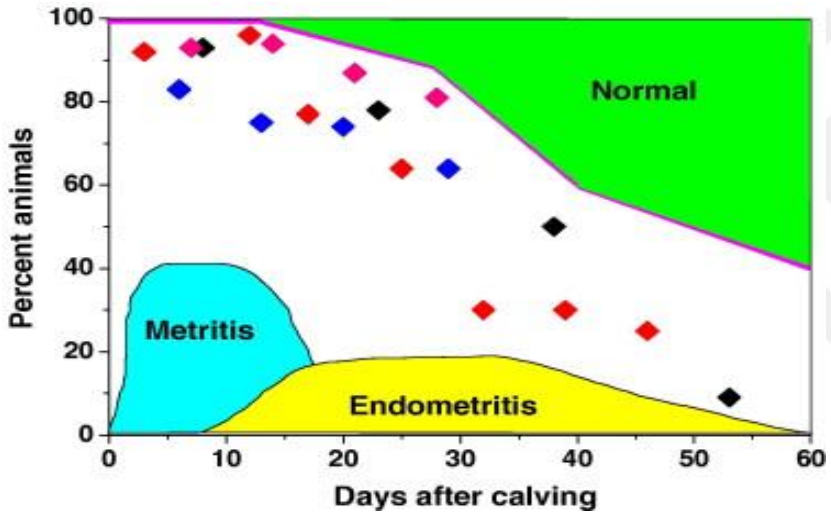
1.2. Postpartum Dönem Fizyolojisi

Doğumu takiben meydana gelen, uterusun involüsyonu, endometriyumun rejenerasyonu, uterustaki bakteriyel kontaminasyonun eliminasyonu ve ovaryumlarda siklik aktivitenin tekrar başlaması gibi birtakım olayların meydana geldiği dişi genital kanalın kendini yeni bir gebeliğe hazırladığı dönem postpartum dönem olarak adlandırılır (Öcal 1997)

Doğumdan kısa bir süre sonra yavru zarları atılır. Postpartum ilk hafta uterusun hızla kasılmaları devam eder ve loşyal akıntılarla birlikte fötal zarları da kapsayan sıvılar dışarı atılır. Doğumu takip eden ikinci haftada ise hasar görmüş endemetriyal katman rejenere olur, ovaryumlarda foliküler dalga gelişir, dominant folikül gelişir, ovulasyon için östradiol salgısı olur ve takiben korpus luteum gelişir (Butler ve Beam 1997). Postpartum 6. haftaya

gelindiğinde genital kanal neredeyse doğumdan önceki durumuna dönmüş ve yeni bir gebeliğe hazır hale gelmiştir (Sheldon ve ark 2009).

Doğumdan sonra beklenilen bu normal süreç ne yazık ki çitlik hayvanların yarısından fazlasında bu şekilde seyretmemektedir. Hayvanların %50'sinden çoğunda postpartum süreç boyunca düzensiz sikluslar ve anormal vaginal akıntılar görülmektedir. Muhtemelen bu hayvanlarda, normal hayvanlara göre ovaryumlumlarda siklik aktivide gecikmiş yada uzamış luteal faz görmek mümkündür (Sheldon ve ark 2009). Böyle hayvanlarda normal ineklere göre, %20 daha az gebelik oranı, doğum-gebe kalma aralığında 30 gün uzama, gebe kalmada başarısızlık sebebi ile %3 daha fazla sürüden çıkarma görülmektedir (Borsberry ve Dobson 1989).



Şekil 1.1: Postpartum dönemde uterusun bakteriyel kontaminasyonu ve hastalık oranı. Postpartum dönemde çoğu inekte uterus bakteriyel kontaminasyona maruz kalır. Her işaret uterus lümeninde izole edilen bakteri yüzdesinin gösterir. Gölgeli alanlar hayvanlarda ki tahmini metritis (kırmızı), klinik endometritis (turuncu), normal hayvanlar (mavi) ve geri kalan alanlar subklinik endometritis oranını temsil eder (Sheldon ve ark 2009).

1.2.1. Uterusun İnvolüsyonu

Uterusun fonsiyonel ve anatomik olarak doğum öncesindeki haline geri dönme süreci uterus involüsyonu olarak adlandırılır. Uterus involüsyonu doğumdan sonraki birkaç gün içerisinde en hızlı sürecini gösterir ve bu hız giderek yavaşlar (Gümen 2015).

Gebe olmayan bir uterus 750 gr. civarında bir organ iken gebeliğin son dönemindeki bir uterus ortalama 8-12 kg ağırlığa, 1 mt. uzunluğa ulaşmıştır. Uterustaki küçülme doğumun ardından ilk 3 gün içinde maksimum seviyededir. Uterus boyutlarındaki bu hızlı azalma, artan

vazokontriksiyon ve 3-4 dakika aralıklarla şekillenen peristaltik kas kontraksiyonlarından kaynaklanır (Leslie 1983).

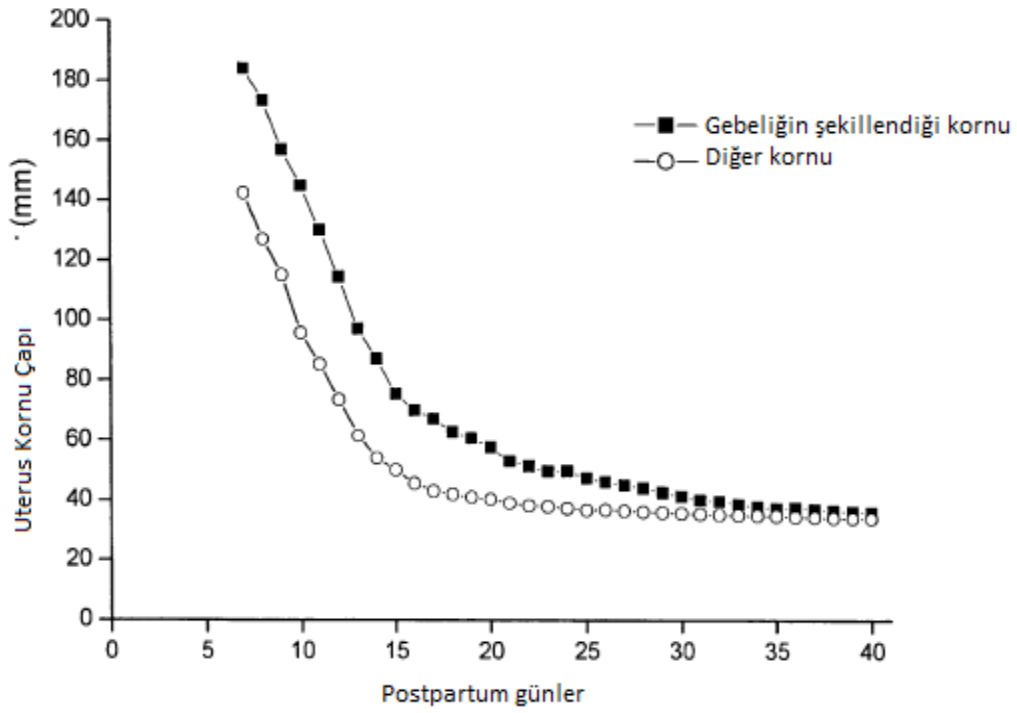
Uterus involüsyonu, fiziksel küçülme, karanküllerin ayrılması ve nekrozu, endometriyum katmanının rejenerasyon sürecini kapsar. Uterusun involüsyonu ile birlikte ayrılmış karanküller, loşyal akıntılar, fötal sıvı, kan ve kopmuş umblikal damarlar da dışarı atılır (Sheldon ve ark 2008).

Normal uterus involüsyonunu anlamak, doğum sonrası görülen patolojik yada fizyolojik kritik durumları sınıflandırmak için temel noktadır. Loşyal akıntı laktasyondaki 14-23. günlere kadar gelebilir (Gier ve Morion 1968, Lewis 1997, Mortimer ve ark 1997). Servix involüsyonu, uterusa göre daha yavaş şekillenir. Öyle ki laktasyondaki 15. güne kadar devam eder. Servikal çap, kornu uteri çapından fazladır (Mortimer ve ark 1997). Yapılan çalışmalara göre çoğunlukla tüm uterus ve servixin involüsyonu postpartum 25-47. günler arasında tamamlanmaktadır. Mikroskobik involüsyonun tamamlanması, makroskobik involüsyondandaha uzun bir zaman alır ve genellikle postpartum 42-50. günlere denk gelir (Morrow ve ark 1966, Gier and Morion 1968).

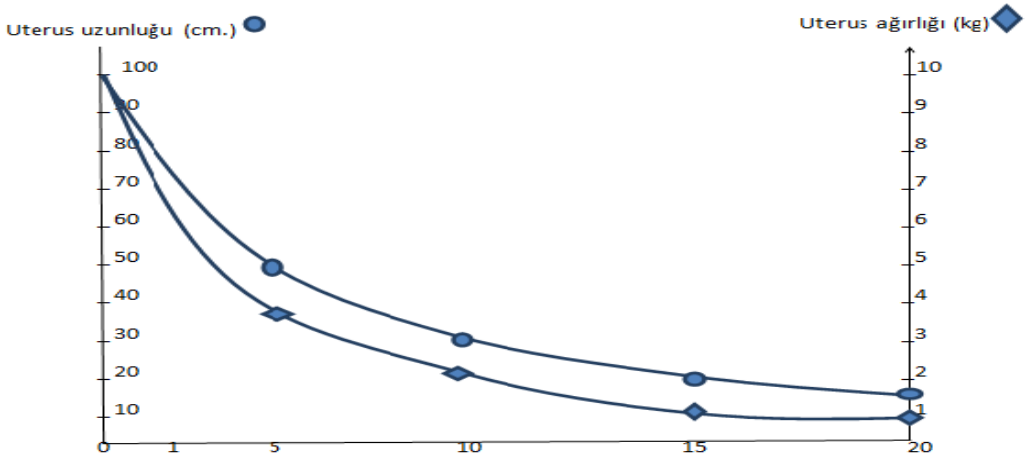
$PGF_2\alpha$'nın postpartum ilk aydaki fizyolojik rolü belirsizdir, ancak uterus kontraktilitesini destekleyici, katkıda bulunucu etkisi bulunabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Postpartum 10-14 günde serum PGFM (13,14-Dihydro-15-keto-PGF2 alpha) normalden yüksektir (Peter ve Bosu 1987). Normal ineklerde postpartum dönemde PGFM 1 ng/ml seviyelerinde kalır ve kısa zamanda tüm uterus involüsyonu gerçekleşir (Lindell ve ark 1982, Madej ve ark 1984) ve normal östrus siklusu yeniden başlar (Madej ve ark 1984). Bunun aksine purulent akıntısı ile birlikte, PGFM seviyesi yüksek ve uzun süre devam eden durumlarda, involüsyon normal ineklere göre gecikmiş olduğu gözlenmiştir (Lindell ve ark 1982). Uterusta ki bir yangı, patojenik bakteriler tarafından gerçekleşen bir enfeksiyon gibi etki gösterecektir ve buda uterustan $PGF_2\alpha$'nın salınımında ve süresinde önemli artışa neden olacaktır (Lindell ve ark 1982). Enfeksiyonlu hayvanlarda 4-5 ng/ml varan artışlar şekillenebilir (Thompson ve ark 1987).

Yapılan klinik çalışmada, postpartum dönemdeki fertiliteyi etkileyen anovulatörik aralıkta, östojen veya GnRH analogları, ovulasyonun postpartum supresyonu amacıyla kullanılmıştır. Bununla birlikte uterus üzerindeki etkinin ovulasyonun bastırılması yada doğrudan verilen hormonlar tarafından dolaylı olarak sağlanıp sağlanılmadığı ve ne düzeyde olduğu bilinmemektedir. Östrojenler myometrial kontraktilite üzerinde olumlu bir etkiye

sahiptir ve uterus bağışıklık cevabını artırır, buna karşın progesteron uterus kaslarının arelaksasyonunu indükler ve bağışıklığını bastırır. GnRH analogları da uterus hareketliliğini artırır. Yapılan çalışmada sağlıklı süt ineklerinde ve postpartum uterus hastalığı olan ineklerde, transvaginal foliküler punksiyonlarla ovulasyonun baskılanması özellikle uterus hastalığı olan ineklerde uterus involüsyonuna pozitif katkısı olduğu görülmüştür. Bu doğum sonrası ovulasyonun baskılanmasını sağlar ve dolayısıyla progesteron salınımını geciktirdiği için, uterus boyutunun azalmasını, yangının ve bakteri kontaminasyonun ortadan kalkmasını sağlar. Bu bulgular postpartum uterus hastalığı olan ineklerde erken dönem ovulasyon indüksiyonu yapılmasını desteklemez (Bollwein 2017).



Şekil 1.2: İnvolüsyon süreci (Sheldon 2004).



Şekil 1.3. Postpartum süreçte uterusun ağırlık ve uzunluk değişimi (Senger 2003).

Uterus involüsyonunu etkileyen faktörler arasında hayvanın yaşı, mevsim, emzirme yada sağım sıklığı, gebelik döneminde göreülen hastalıklar, bakım ve besleme sayılabilir. İkizlik, yavru zarlarının patolojileri, güç doğum, yavru zarlarının atılamaması, ketozis, hipokalsemi gibi durumlar involüsyon sürecince gecikmelere neden olur (Gümen 2015).

1.2.2. Endometriyumun Rejenerasyonu

Doğumdan sonra uterus involüsyonu devam ederken bir yandan da endometiryal katman yenilenerek kendini yeni bir gebeliğe hazırlanmaya çalışır (Öcal ve Kalkan 2002). Allantokoryonik zarların kaybından sonra karanküllerde nekroz olur ve bunların ayrılması genellikle postpartum 12. günleri bulur (Sheldon ve ark 2008). Loşyal akıntılar, genellikle hoş kokulu olmayan kahverengi-sarı renkli akışkan karakterde sıvılardır. Doğum sonrası genellikle hayvanlarda 1-2 lt loşya görülmesi normaldir ve bu miktarın büyük bölümü doğumdan sonraki ilk 2-3 günde atılır. Genellikle 18. günden sonra loşya akıntıları görülmemekle birlikte, involüsyon süreci uzayan hayvanlarda 30. güne kadar görülmesi anormal olarak kabul edilmemektedir (Sheldon 2004).

Endometriyumun süperficial katmanında rejenerasyon postpartum 25. günlerde tamamlanırken, daha derin katmanlarda bu süre 6-8 haftayı bulduğu bildirilmiştir (Sheldon 2004).

1.2.3. Bakteriyel Kontaminasyonun Eliminasyonu

Uterus, normal şartlarda gebelik sırasında steril bir organdır ancak doğumla birlikte vulvanın relaksasyonu ve serviksin dilatasyonu sonucu doğumun gerçekleştiği çevre, hayvanların derisi yada dışkı kontaminasyonu yolu ile mikroorganizmalar doğum esnasında yada doğumdan hemen kısa bir süre sonra uterus lümeninin kontamine eder (Sheldon 2004). İneklerde uterusun bakteriyel kontaminasyonu büyük çoğunlukla doğum sonrası ilk iki hafta içerisinde gerçekleşir. Uterusun bakteriyel florası doğum sonrasında 7 hafta boyunca involüsyon sürecine bağlı olarak değişiklik gösterir. Bu dönemde bakteriyel kontaminasyonu temizleme, yeniden kontaminasyon, seyirli bir döngü ile karşılaşılabilir (Sheldon ve ark 2002a).

Uterus lümeni doğumu takiben genellikle %90 oranında bakterilerle kontaminedir (Földi 2006). Yapılan bir çalışmada postpartum ilk 15 günde, uterusun endometriyal dokusunda ve lümeninden alınan swaplarda %93 oranında aerabik ve anaerobik mikroorganizmalar tespit edilmiştir (Sheldon 2004). Başka bir çalışmaya göre uterus postpartum 16.-30. günlerde %78, 31.-45. günlerde %50, 46.-60. günlerde %9 oranında kontaminedir (Elliot ve ark 1968).

Postpartum süreçte uterus lümenini kontamine eden spesik bir bakteri yoktur ve uterus enfeksiyonuna neden olan bakteri kesin olarak bilinmemektedir. Buna rağmen uterus ortamından genellikle izole edilen, kontaminasyon ve enfeksiyondan sorumlu tutulan mikroorganizmalar *Truperalla pyogenes (Archanobacterium pyogenes)* ve *Escherichia coli* türleridir (Usmani 2001). Truperalla pyogenes, ya tek başına bulunur yada *Fusobacterium necrophorum* ve *Bacteroides spp*. türleri ile kombine bir halde karşımıza çıkar (Azawi 2008). Griffin ve arkadaşlarının (1974) raporlarına göre uterus enfeksiyonu bulunan hayvanlardan elde edilen kültürlerde %69 oranında *Truperall pyogenes* ile karşılaşılmıştır. Ayrıca DelVecchio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (1994) enfekte hayvanlardan alınan örneklerde %64 oranında *Truperalla pyogenes* ile birlikte *Escherichia coli* birlikte bulunmuş ve bu iki mikroorganizmanın arasında sıkı ilişki tespit edilmiştir (Azawi 2008).

Uterus enfeksiyonlarında Truperalla *pyogenes, E.coli, Fusobacterium necrophorum ve Prevotella* türleri sinerjik olarak hareket ederler. Enfeksiyonlarda *Escherichia coli* daha önce görülür ve Truperalla pyogenes'in gelişimi için uygun koşullar sağlar (Sheldon ve ark 2008).

1	2	3
Trupurella pyogenes	*Acinetobacter spp.*	*Aerococcus viridans*
Prevotella spp.	*Bacillus licheniformis*	*Clostridium butyricum*
Escheichia coli	*Enterococcus faecalis*	*Clostridium perfiringens*
Fusobacterium necrophorum	*Heamophilus somnus*	*Corynebacterium spp.*
Fusobacterium nucleatum	*Pasteurella multocida*	*Enterobacter aerogenes*
	Staphylococcus aureus	*Klebsiella pneumoniae*
	Streptococcus uberis	*Micrococcus spp.*
		Providencia rettgeri
		Providencia stuartii
		a-hemolitik streptococci
		Koliformlar
		Aspergillus spp.
		Bacterioides spp.

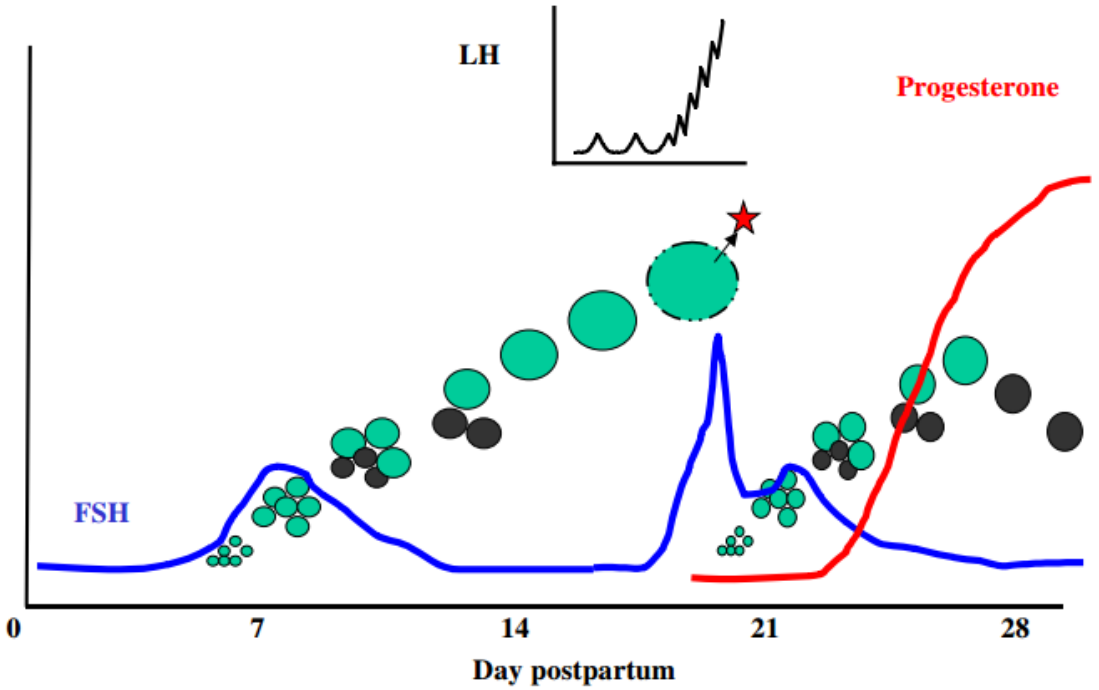
Tablo 1.1. Uterus swabından izole edilmiş potensiyel patojenik aerobik ve anaerobik bakterileri kategorisi. Kategori1: Uterusta endometriyal lezyona neden olan mikroorganizmalar. Kategori 2: Uterus lümeninden ve endometritis vakalarında sık sık tespit edilen ancak çoğunlukla uterus lezyonu ile ilişkili olmayan patojenler. Kategori 3: Uterusta geçici, fırsatçı olarak izole edilen ancak endometritis ile ilişili olmayan mikroorganizmalar (Sheldon 2004).

1.2.4. Ovaryumlarda Siklik Aktivitenin Yeniden Başlaması

Doğumdan hemen sonra steroid hormonların kan konsantrasyonları bazal seviyededir ve kısa bir seksüel dinlenme söz konusudur (Sheldon ve ark 2008).

Sütçü ineklerde postpartum dönemde ovaryumlarda siklik aktivitenin yeniden başlaması önemli endişe veren durumlardan biridir. Yüksek verimli Holstein ırkı sürülerde yapılan bir çalışmaya göre ineklerin %6-59'unda pospartum 60. güne kadar ovaryum faaliyetlerinin başlamadığı bildirilmiştir (Cerri ve ark 2004, Santos ve ark 2009, Stevenson ve ark 2006).

Gebelik boyunca organizmaya hakim hormon progesterondur. Doğumdan hemen sonra kan progesteron ve östradiol gibi steroid hormonların konsantrasyonları bazal seviyeye iner. Bu döngü GnRH üzerindeki baskıyı kaldırır ve buna bağlı olarak FSH konsantrasyonunda artış meydana gelir. Bu durum postpartum 10. günlerde dominant folikülü oluşturan ilk foliküler gelişimi başlatmış olur (Crowe 2008, Roche 2006).



Şekil 1.4. Doğumdan sonra plazma FSH, LH ve progesteron oranları. Postpartum ilk dominat folikülün ovulasyonu (kırmızı yıldız) ile ovaryumlarda siklik aktivitenin yeniden başlaması. Yeşil daire büyüyen folikül, siyah daireler atretik folikülleri temsil eder (Sheldon 2004).

Postpartum ilk dominant folikülün kaderi LH'ın pulsatif salınımına bağlıdır. Gelişen ilk dominant folikülün ovule olamamasının temel nedeni yetersiz LH konsantrasyonu ile ilgilidir (Sheldon 2004).

Dominant folikülü diğer foliküllerden ayıran temel fark daha büyük çapta olması, foliküler sıvıda daha fazla östradiol bulundurması ve IGF binding protein-4 konsantrasyonunun daha düşük seviyede olmasıdır (Ryan ve ark 2007). Oluşan dominant folikülün karşılaşabileceği 3 seneryo bulunmaktadır. Bunlar;

a. Dominant folikül ovule olur ve ardından korpus luteum oluşur. Bu sayede ovaryumlarda siklik aktivite başlamış olur.

b. Ovulasyon gerçekleşmez ve foliküler atrezi meydana gelir. Yeni bir folikül dalgası başlar ve oluşan dominant foliküller ovule oluncaya kadar foliküler dalgalar devam eder.

c. Dominant folikül ovule olamaz ve foliküler kist oluşur (Sheldon ve ark 2008).

LH'ın yüksek pulsatif salınımı dominant folikülün ovule olmasını sağlarken, düşük düzeydeki salınımı foliküler atrezi ile ilişkilendirilir. Orta düzeyde LH salınımı durumunda ise persiste dominant folikül oluşur (Butler ve Beam 1997). Doğumdan sonra yeni foliküler dalga postpartum 5-7. günlerde başlamaktadır ve yeni folikül 10. günde ideal büyüklüğe ulaşmaktadır. Tespit edilen bu dominant foliküllerin %46'sı ovulasyon ile sonuçlanırken %23'ü kistleşmektedir (Rostami ve ark 2011).

Doğumdan sonra sütçü ineklerde, LH'ın geri kazanımı ve GnRH tarafından serbest bırakılması genellikle postpartum 10.-14. günlere denkgelir. Düşük LH konsantrasyonunun asıl sebebi negatif enerji dengesi ile ilişkilendirilir (Sheldon 2004). Postpartum birinci ve ikinci haftalarda daha yüksek bir NED değeri olan ineklerde, düşük NED değeri olan ineklere kıyasla, ovulasyon geç şekillenmektedir. Postpartum dönemdeki metabolik değişiklikler, doğumdan sonra folikül aktivitesini çeşitli nedenlerle etkiler. Birincisi, gebeliğin sonuna doğru kuru madde alımının azalması ve laktasyon başlangıcında tipik olarak süreklilik arz eden değişiklikler, laktasyonun başlamasıyla tipik bir şekilde, somatotropik aksis ile bağlantılı olarak ortadan kalkarak, hipofizden artan büyüme hormonu (GH) sekresyonuna bağlı olmaksızın düşük IGF-1 konsantrasyonlarının salınımına neden olur. IGF-1 metabolizması ile NED ve üreme fonksiyonları arasında hassas bir denge olduğu bilinmektedir. Doğum sonrasında gelişen üreme hastalıkları, doğumdan birkaç hafta önce, geçiş döneminde sağlıklı kalan ineklere kıyasla, IGF-1 düzeylerini önemli ölçüde düşürür. Ovaryumlardaki foliküller, IGF-1 ve insülün reseptörleri içerir. IGF-1, postpartum dönemde ilk dominant folikülün olgunlaşmasını düzenleyen bir faktördür. Ovulatorik ineklerde, anovulatorik ineklere kıyasla kandaki IGF-1 konsantrasyonu daha yüksek seyreder. Bu sebepten dolayı postpartum dönemde düşük seyreden IGF-1 miktarı oluşan dominant folikülün ovule olma ihtimalini azaltır. NED bulunan ineklerde anovulasyon yada anöstrus dönemlerini takiben ovaryumlarda siklik aktivite başladığında bile, proöstrus döneminde P4 ve E2 düzeyindeki eksiklikler sebebiyle luteal regresyona bağlı olarak kısa östrus döngüleri gibi düzensiz sikluslar gösterebilir. NED bulunan ineklerdeki düşük gebelik oranları bunlarla ilişkilendirilir (Bollwein 2017).

Postpartum anovulasyon, anöstrus gösteren ineklerin oranı yaklaşık %20 dolaylarındadır ve yüksek süt verimli ineklerde daha sık gözlemlenir (Sheldon 2004). Laktasyon süresi 305 olarak ele alındığında, laktasyon boyunca 9 ton süt veren ineklerde postpartum ilk ovulasyon 30. günlerde, ilk östrus ise 54. günlerde şekillenirken, 12 ton süt veren ineklerde ilk ovulasyon 40., ilk östrus ise 72. günde şekillenmektedir (Sakaguchi 2011).

Enfeksiyöz hastalıklar genellikle ovaryumlardaki siklik aktiviteyi bozarak anormal folikülogenezis, kistik ovaryum veya uzamış anöstrus ile sonuçlanır ve postpartum uterus enfeksiyonları da bunlardan biridir. Doğumdan sonra uterus enfeksiyonu gelişmiş ineklerde, dominant folikül yeterince büyüyememekte ve plazma östrojen düzeyi düşük kalmaktadır. *Escherichia coli*, doğumdan sonra uterus lümeninden izole edilen bakterilerden biridir ve endotoksini olan lipopolisakkarit (LPS) üretir. LPS, plazmada, uterus sıvısında ve foliküler sıvıda bulunabilir. LPS, ovaryumlardaki teka-granüloza hücreleri ve oositler üzerinde de etkili olduğu düşünülmektedir (Bollwein 2017). FSH konsantrasyonu, uterus enfeksiyonlarından etkilenmez, hasta ve normal ineklerde de foliküler dalga başlatır. Ancak LPS, GnRH'ı ve hipofizel kaynaklı LH'ı baskılar (Battaglia ve ark 2000). Son zamanlarda, sığır ovaryum korteksinde ex vivo çalışmalarda ve farelerde in vivo primordiyal ovaryum folikülleri azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgular da düşük üreme performansları ile ilişkilendirilir (Bollwein 2017).

Suni tohumlama öncesinde, doğum ile ovaryumlarda siklik aktivitenin tekrar başlaması arasındaki sürenin optimum süreye indirilmesi, gebelik oranlarında artma sağlar (Rostami 2011).

1.3. Uterus Savunma Mekanizması

Gebelik döneminde uterus, fetusun implantasyonu ve hayatta kalmasını kolaylaştırmak için bağışıklık mekanizmasını düzenler. Klasik görüş gebelik sırasında bağışıklık sisteminin baskılandığı yönündedir (Sheldon ve ark 2009). Doğum tüm türlerde anneler ve yavrular için riskli bir dönemdir (Sheldon ve ark 2008). Doğumdan sonra uterus savunma sistemi baskılanmaya devam ederse, uterus hastalıklara açık hale gelecektir (Sheldon ve ark 2009).

Çeşitli nedenlere bağlı olarak süt ineklerinde immun fonksiyonlar doğumdan önce 1-2 hafta, doğumdan sonra 2-3 hafta baskılanır (LeBlanc 2008). Kesin sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte, doğumdan önce hayvanın enerji, vitamin ve mineral alımını düşürmesi, vücut yağlarının ve proteinlerinin mobilizasyonu ve negatif enerji dengesi, gebeliğin son döneminde progesteron ve östrojen miktarlarının değişimi, doğuma yakın zamanda kortizol

seviyesindeki ciddi artış bağışıklık sisteminin baskılanmasında etkili olduğu düşünülmektedir (Goff ve Horst 1997, Ingvartsen 2006).

İnekler üreme sistemi hastalıklarına ve çevresel mikroorganizmalara karşı, anatomik ve fonksiyonel bariyerlerle immun yanıt oluştururlar (Bondurant 1999). Dhaliwal ve arkadaşlarının 2001 yılında ki çalışmasına göre, kontaminasyona neden olan mikroorganizmalara karşı uterus fiziksel, kimyasal ve hücresel olmak üzere farklı savunma yöntemleri sergiler.

- Fiziksel olarak; endometriyumu kaplayan yalancı çok katlı epitel
- Kimyasal olarak; endometriyal bezlerden salgılanan mukus sekresyonu
- İmmunolojik olarak; PMN yangı hücreleri ve humoral antikorlardır (Azawi 2008).

Bu mekanizmaların bozulması durumunda, gastro-intestinal kanalda ve perianal bölgede bulunan fırsatçı mikroorganizmalar uterusta kolonize olur ve endometritise neden olur (Dhaliwal ve ark 2001).

Uterusu kontaminasyonlardan korumak için görevli birtakım anatomik bariyerler mevcuttur. Bunlar vulva, vestibular sfinkter ve serviks olarak sıralanabilir. Vulva, ilk bariyer niteliğinde olup dışkı ve dış ortam ile bulaşabilecek etmenlere karşı anatomik bariyer olarak görev yapar. Fibröz kıkırdaksı yapısı ile serviks uteri başlıca zorlu anatomik bariyerlerdir. Ayrıca servixten salgılanan mukus, mikroorganizmalar için önemli bir defans mekanizmasıdır. Ayrıca uterusun longitudinal ve sirküler katmanları da korumada önemli bir rol oynar (Azawi 2008).

Epitelyal hücreler, potansiyel mikroorganizmaların uterusa girişinde ilk karşılaşılan yapılardır. Eriyebilir faktörlerin salınması ve ekstraselüler matrixi çevirmesi sebebi ile epitelyal ve stromal hücrelerin birbiriyle etkileşimi endometriyal fonksiyon açısından kritik bir öneme sahiptir (Wira ve ark 2005).

Östradiol ve progesteron birbirleri ile antagonist ve tamamlayıcı olarak görev yaparlar (Azawi 2008). Östradiol, vaginada ve endometriyum yüzeyindeki epitelizasyonu, endometriyal katmanın vaskülarizasyonunu, servikal mukus üretimini, oviduktal salgıları ve uterus kontraktilitesini artırır (Noakes 2002, Rodrigez-Martinez ve ark 1987, Liu ve Hansen 1993, Ali ve ark 2003).

Progesteron, östrodiole zıt etkili çalışır. Endometriyal bez farklılaşmasını ve uterus bez sekresyonunu artırır. Östradiolün aksine kontraksiyonu ve mukus sekresyonunu azaltır. Enfeksiyon gelişimi ile progesteron arasında zıt bağlantı vardır. Progesteron seviyesi bazal seviyede iken enfeksiyonlara karşı direnç varken progesteron hakimiyetinde uterus enfeksiyonlara duyarlı haldedir (Lewis 2003). Genellikle postpartum dönemde puerperal metritisler göz ardı edilirse, ilk korpus luteum şekillenmenden uterus enfeksiyonları meydana gelmez (Seals ve ark 2002).

Siklik ineklerde genellikle organizma progesteron hakimiyeti altındadır. Gebe olmayan uterusta luteal evre, 21 günlük siklusun yaklaşık 14-15 günü sürer. Buna karşılık progesteron olmadan yanlızca östrajen hakimiyeti 1 gün süresince görülür. Östrus ve doğumda görülen yüksek östradiol konsantrasyonu, kan tablosunda sola kaymaya neden olur. Aynı zamanda bu dönemlerde uterusa yoğun bir kan akımı sağlanır. Bu kan akımı sırasında beyaz kan hücreleri, dolaşımdan uterus lümenine geçer ve fagositik mekanizma aktif hale gelir (Azawi 2008).

Bakterilerilere karşı oluşturulan immun yanıtta fagositik mekanizma görevi, nötrofil lökositlerindir. Ayrıca oluşturulan yangısal savunma mekanizması, laktoferrin ve akut faz proteinleri gibi non-spesifik defans molekülleri içerir. Nötrofil lökositler, uterus savunma sisteminin temel hücreleridir ve uterus lümenine en erken ulaşan moleküllerdir. Dolaşımdan, uterus lümenine göç ederek bakteriyel bir enfeksiyona karşı organizmayı koruyucu ve patojenleri öldürme görevini üstlenir. Bakteri ile karşılaştığında hücre içine alarak fagosite eder ve sitoplazmik granüllerinden enzimler, reaktif oksijen türleri, nitrik oksit, proteaz ve fosfolipazları serbest bırakır. Fagositoz sonucu, tümör nekroz faktör α (TNFα), interleukinler (IL-1, IL-6) gibi yangı öncesi sitokinlerin serbest kalmasını sağlanır ve akut faz proteinlerinin yanıtı, yüksek ateş ve nötrofil lökositlerinin pozitif geri bildirim ile mobilizasyonunu sağlar (Sheldon 2004).

Yangısal bir durum oluştuğunda immunglobulin sayısında artışlar meydana gelir. Bunlar başlıca IgA, IgG ve IgM'dir. İmmunglobulinler kontaminasyon nedeni olan bakterilere direk etki ederler. Bakterileri lize edebilirler. Ayrıca fagositik etkiyi artırıcı etkileri vardır. IgG uterus lümeninde IgA ise vagina da yoğun olarak bulunur (Dhaliwal ve ark 2001).

Uterusun luminal ve glandüler epitel hücreleri birçok sitokin üretmektedir. Sitokinler, uterusta kompleks yapıda, intraselüler iletişimde ve immun yanıt düzenlenmesinde önemli rol

alan ve ovaryum steroidleri etkisi altında olan proteinlerdir (Azawi 2008). Patojenlerin tanınmasının ardından immun sistem hücreleri tümör nekroz faktör-α (TNF_{α}), interleukinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) ve nitrik oksitin de içinde bulunduğu yangı öncesi molekülleri (pro-inflamatory molecules) salgılanır. Bu moleküller daha fazla immun sistem hücresinin bölgeye toplanmasını ve aktivasyonunu sağlamanın yanısıra karaciğerden akut faz proteinlerinin salınımını uyarır. Bakteriyel eliminasyonun ardından bunların miktarı düşer (Sheldon ve ark 2009).

Gebeliğin ikinci ve son 1/3 lük döneminde, lenfositler ve makrofajlar karunkuller arasında ki endometriyumda bulunur, ancak buna rağmen karuncullerde bulunmazlar. Endometriyum ve myometriyumun diğer bölgelerine nazaren subepitelyal uterus stroması birçok CD4+, B hücresi, CD14+ makrofaj ve mast hücresi içerir. Bakteriyel enfeksiyona kadar mast hücreleri algılayıcı ve efektör rolü ile ön plana çıkar (Marshall ve Jawdat 2004) ancak mikroorganizmalara karşı cevap konusundaki rolü net değildir. Spesifik uterus öldürücü hücrelerin, birçok memeli için normal bir gebelikte önemli rolü vardır ancak bu hücrelerin yoğunluğu gebeliğin sonunda fazla değildir ve sığır endometriyumunda seyrek görülür. Bu bağışıklık hücrelerinin doğum sancılarının akabinde dokularda olup olmadığı ve patojenlerle etkileşimden sonra yangı mekanizmasını düzene sokmadaki etkisi çoğunlukla bilinmez (Maley ve ark 2006).

Memelilerde endometriyumda mikroorganizmalara karşı savunmanın başlaması, immun yanıtın aktivasyonuna bağlıdır. Bu yanıtın başlamasını Toll-like reseptörler (TLRs), antimikrobiyal peptitler (AMPs) ve akut faz proteinlerinin varlığı ve işlevine göre değişmektedir (Wira ve Fahey 2004). Bakteriler, mikroorganizmalar için özel bağlanma moleküllerinin memeli hücreleri üzerindeki örüntü tanıma reseptörleri tarafından tespit edilir, bunlar genellikle patojen ilişkili molekül modelleri olarak adlandırılır (PAMPs). En önemli grup, TLRs gibi reseptörleri içerir ve 10 üyeli bir reseptör ailesidir. TLR'lere bağlanma sonucu bir sinyal oluşur ve nükleer Faktör KappaB (NFκB1) gibi moleküller aktif hale geçer bunlarda proinflamatuar immun yanıtın başlamasını uyarır. TLR1, TLR2 ve TLR6 bakteriyel lipidleri (lipoteik asit) tanır, oysaki TLR3, TLR7, TLR8 ve TLR9 genellikle virüslerin nükleik asitlerini tanır.

Gram negatif bir bakteri olan *Escherichia coli* (*E.coli*)'den salgınan Lipopolisakkaritler (LPS), TLR4, CD14 ve LY96 (MD2) kompleksi tarafından tanınırken,

bakterinin flagellini TLR5 ve bakteri DNA'sı TLR9 tarafından tanımlanır (Sheldon ve ark 2009).

Toll-like reseptörler aktivasyon sinyal kademelerini başlatır, antijen antikor kompleksinin birleşmesinin sonuçlanması ve preinflamatuar sitokin ve kemokinlerin üretilmesi immun hücreleri harekete geçirir (Akira ve ark 2006). Sığırlarda uterus hastalıklarında bu durum genellikle uterusa PMNs hücrelerin akışı ile ilişkilidir. Normal gebe olmayan sığırlarda tüm endometriyum TLR1 aracılığıyla TLR10 sentezler, doğum öncesi ve sonrasında TLR2, TLR3, TLR4, TLR6 ve TLR9 karakul ve interkarankuler endometriyumdan sentezlenir. Arıtılmış populasyonlarda epitelyal hücreler hızlıca TLR1 yolu ile TLR7 ve TLR9,stromal hücreler TLR1 yolu ile TLR4, TLR6, TLR7, TLR9 ve TLR10 üretilir. Bakteriyel PAMPs karşı yanıt olarak epitelyal hücreler PGE üretir, bu mekanizmada TLRs fonksiyonel olarak görev yapar (Sheldon ve ark 2009).

Epitel ve stroma hücreleri LPS'ye bağlanan TLR4/CD14/LY96(MD2)'yi içeren spesifik reseptör kompleksleri üretirler (Herath ve ark 2009). *E.coli* ya da LPS endometriyal hücrelerde TNF, nitrik oksit sentaz, prostaglandin endoperoksit sentaz-2 (PTGS2), siklooksijenaz 2 (COX-2), PGF2α ve PGE üretiminin artışıyla karakterize yangısal bir yanıt başlatır. Ayrıca *Trueperella pyogenes (T. Pyogenes)*'in ekzotoksini pyolysin ve BoHV-4 de endometriyal hücrelerde prostaglandin sentezini etkiler. Kısmi olarak üretilen prostaglandinlerin büyük bir kısmı PGE'dir. Endometriyal hücrelerde LPS'lerce uyarılmış PGE sekresyonu fertilite açısından önem taşır. LPS'ye maruz kalan uterus daha fazla oranda PGE salgılar. Prostaglandinlerin endometriyal fonksiyonlar üzerinde etkilidirler ve luteolizis oksitosin tarafından uyarılmış PGF'ler ile başlatılır (Sheldon ve ark 2009).

Endometriyal doku, epitelyal hücre ve stromal hücreler çoğunlukla LPS karşı yanıt olarak PGE üretir ve bu etki oksitosin ile ters etkili değildir. Bu endometriyal hücrelerden LPS ile uyarılmış PGE sekresyonu fertilite için önemlidir, çünkü prostaglandinin endometriyal fonsiyon üzerine çoklu göreve sahiptir, lüteoliz PGF tarafından oksitosin-uyarıcı epitel hücrelerince başlarılır. Ek olarak PGE'nin önemli rolü memelilerdeki immun yanıttır, bunu postaglandin E2 ve 4 reseptörleri (PTGER2 ve PTGER4) yolu ile yangıyı kontrol ederek sağlar. Sığır endometiyal hücreleri hızla PTGER2 ve PTGER4, PGE için gerekli yanıtı oluşturur. Araşidonik asitle, fosfolipaz A2 grup 4 ve grup 6 enzimi (PLA2G4 ve PLA2G6), dönüşmüş prostaglandin H ve PGE yada PGF sentez enzimi serbest bırakılır (Sheldon ve ark2009).

1.4. Postpartum Dönemde Uterus Enfeksiyonunu Etkileyen Risk Faktörleri

İneğin sağlıklı ve uzun ömürlü bir şekilde, üretken bir laktasyon periyodu geçirebilmesi için doğumdan 3-4 hafta öncesi ve doğum sonrası süreci çok önemlidir (Vergara ve ark 2014). Doğuma, önemli endokronolojik değişiklikler (Grummer ve ark 2004) ve geçiş dönemi sürecinde pozitif enerji dengesinden, negatif enerji dengesine geçip ve fazlaca baskılanmış immun sistem eşlik eder (Burton ve ark 2005).

Süt ineklerinde hastalıkların yaklaşık %75'i laktasyondaki ilk 30 gün içerisinde gerçekleşir (LeBlanc ve ark 2006) ve yüksek süt verimi olan ineklerin %30 ila %50'si doğum zamanı hastalıklardan etkilenirler (LeBlanc 2010).

İngiltere'nin Somerset ve Herfotshire bölgelerinde 4 adet Holstein-Friesian sürüsünden toplamda 293 hayvan baz alınarak yapılan çalışmada %27 (80/293) oranın da klinik endometritis saptanmıştır. Çiftlikler düzeyinde klinik endometritise yakalanma konusunda önemli farklılıklar bulunamamıştır (Potter ve ark 2010).

Metritis/klinik endometritise neden olacak risk faktörleri tespit edilmiştir. özellikle yavru zarların atılamaması, neden olan risk faktörleri içinde en yüksek orana sahip olarak tespit edilmiştir. Yavru zarlarının atılamaması sonucu uterusta bulunan nekrotik parçalar bakterilerin büyümesi için ideal koşulların oluşmasını sağlar (Sheldon 2004). Fötal zarların atılamamasını (3.6 RR), ölü doğum (3.1 RR), ikizlik, güç doğum ve doğuma müdahale (1.6 RR), erkek buzağılama (1.5 RR), ineğin ilk doğumunu yapması (1.8 RR) gibi etmenler izlemiştir (Potter ve ark 2010).

Risk Faktörü	**Oran (%)**	**P**
Retensiyo sekundinarum	**34.29**	**<0.001**
Ölü doğum	7.94	<0.001
İkizlik	**4.98**	**0.003**
Doğuma yardım	2.83	0.002
İlk doğum	**2.03**	**0.021**
Mastitis	1.77	0.225
Hipokalsemi	**1.56**	**0.349**
Erkek buzağı	1.40	0.215
Vulvar açı	**0.96**	**0.085**

Tablo 1.2. Metritis/klinik endometritise neden olan risk faktörlerinin oransal dağılımı (Potter ve ark 2010)

Bunların yanısıra konusunda uzman veteriner hekimlerin yaptığı çalışmalar ve ankete göre klinik endometritise en çok neden olan risk faktörleri incelenmiş ve sıralanmıştır. Fetal zarların atılamaması, ölü doğum, ikizlik, güç doğum ve doğuma müdahale gibi başı çeken faktörlerin yanısıra mastitis, hipokalsemi, ketozis gibi metabolik hastalıklar, vulva açısının yatay düzlemde <70 dereceden az olduğu durumlarda, vitamin E, selenyum gibi vitamin ve iz elementlerin yeterli düzeyde olmaması, yanlış baba hattı seçimi ile yapılan tohumlamalarda, yüksek yada düşük kondisyon skoru bulunan inekler gibi birçok risk faktörü sıralanmıştır. Yapılan çalışmada ineğin vücüt temizliği, dışkı skoru, doğuma müdahale edilen ekipmanın sterilitesi gibi faktörlerin metritis/klinik endometiritse neden olma konusunda önemli bir etkisi saptanamamıştır (Potter ve ark 2010).

İnvolüsyon mekanizmasında meydana gelebilecek bir gecikme, loşyal akıntıların dışarı atılmasında gecikmeye, nötrofil lökositlerin fonksiyonlarında bozulmaya ve doku hasarına neden olacaktır. Yavru zarlarının atılamaması sonucu, uterusta büyük miktarda nekrotik doku kalıntısı vardır ve bu bakteriyel gelişim için ideal besiyeri görevi görmektedir (Sheldon 2002a).

Doğumdan sonraki ilk ovulasyon zamanının üreme performansı üzerine etkileri hakkında farklı görüşler bildirilmektedir. Doğumdan sonra kısa süreli anovulatorik dönemin artan fertilite ile ilgili olduğunu savunurken, bazı görüşlere göre üreme performansının düştüğü yada hiçbir etkisi olmadığını savunmaktadır. Östrojenler, myometriyal kas kontraksiyonlarını artırır ve uterus savunmasını güçlendirir. Bunun aksine progesteron, uterus kaslarının arelaksasyonlarını indükler ve uterusun savunmasını baskılar. Yine GnRH analoglarının kullanımı uterus hareketlililğini artırıcı yönde etki etmektedir. Bazı araştırmacılara göre östrojenlerin kullanılması yada östrusun indüksiyonu artan uterus tonusu ve servikal mukus sayesinde mevcut loşyal akıntılar ve bakterilerin atılması sayesinde uterus enfeksiyonuna olumlu etkisi olacağını düşünmektedirler (Sheldon 2002a). Bollwein ve ark yaptığı bir çalışmada transvaginal foliküler punksiyonlar ile ovulasyonun baskılanması özellikle uterus enfeksiyonu olan ineklerde uterusun involüsyonu üzerinde olumlu etkisi saptanmıştır. Bu doğumdan sonra ovulasyonun baskılanması sağlar ve dolayısıyla progesteron salınımı geciktiğinden dolayı, uterusun invoüsyonu üzerinde ki olumsuz etki ortadan kalkar, bu da bakteriyel kontaminasyonun ortadan kalkmasına yardımcı olmaktadır (Bollwein 2017). Uterusta progesteron hakimiyeti evresinde bakterilerin büyümesi kolaylaşmış olup, doğumdan sonra meydana gelecek erken ovulasyon sonucu patojenik bakterilerin eliminasyonu

gerçekleşmeyecek ve progesteron hakimiyetinin devam etmesi durumunda enfeksiyon tablosu pyometraya doğru kayacaktır (Olson ve ark 1984).

Süt ineklerinde doğumla birlikte laktasyonun başlamasıyla enerji ihtiyacında ani bir yükselme meydana gelir ve hayvan negatif enerji dengesine (NED) girer (Sakaguchi 2011). NED, LH'nın pulsatil salınım sıklığını, kan glikoz, insülün ve IGF-1 miktarını düşürerek postpartum ilk dominant folikülün büyümesi ve ovaryumlardaki siklik aktivetenin başlamasını olumsuz etkiler (Butler 2000). Negatif enerji dengesinin bir başka göstergesi ise, prepartum dönemde azalmış yem tüketimi ve kandaki artmış NEFA düzeyidir. Erken postpartum dönemde artmış BHBA düzeyi, uterus enfeksiyonları için risk teşkil etmektedir (Hammon ve ark 2006). Kandaki artan haptoglobilin konsantrasyonu da ilerleyen süreçte uterus enfeksiyonu predispozisyonu için ilişkili olduğu görülmüştür (Debuc ve ark 2010a).

1.5. Uterus Enfeksiyonlarının Önemi ve Görülme Sıklığı

Postpartum uterus enfeksiyonları, süt işletmeleri için en önemli problemlerden biridir (Lewis 1997). İşletmeler için yüksek ekonomik kayba, gebe olmadan geçirilen sürenin uzamasına, iki doğum aralığının uzamasına ve sürüden çıkarma oranlarında artışa neden olur (Esslemont ve Peeler 1993). İşletmelerde ayrıca tedavi giderleri, düşük süt verimi ve infertilite ile bağlantılı olarak da ekonomik zarara uğratır (Sheldon ve ark 2008).

Yapılan bir çalışmaya göre, uterus enfeksiyonu bulunan hayvanlarda sağlıklı hayvanlara göre, ilk tohumlamada daha düşük başarı elde edilmiş (%29.8-%37.9), gebe kalma aralığı uzamış (151 gün-119 gün) ve sürüden çıkarılma oranı artmıştır (%6.7-%3.8) (LeBlanc ve ark 2002a). Yapılan başka 23 araştırmanın istatistiksel analizi olarak uterus enfeksiyonu bulunan hayvanlar, sağlıklı hayvanlara göre açıkta geçirilen gün saysısı 15 gün artmış, gebe kalma oranı %16 azalmıştır (Fourichon ve ark 2000).

Doğumdan sonra ilk iki hafta içerisinde inekler, %25-40 oranında klinik endometritise yakalanırlar ancak bunların %20 kadarı klinik endometritis olarak devam eder. Postpartum 40-60. günlere gelindiğinde ineklerin %50'sinde uterus lümeninde ve endometriyumda nötrofil lökosit ve dokularda yangı bulunur. Subklinik endometritis vakalarında azalmış gebelik oranlarından bahsetmek mümkünken, kronik endometriyum vakalarında bunların yanısıra ovidukta tıkanık ve ovabursal adezyonlardan bahsetmek mümkündür (Sheldon ve ark 2008).

Ülkeler bazında uterus enfeksiyonlarının prevalanslarına bakıldığında İspanya'da %2.6–4.5(Lopez-Gatius 2003), Danimarka'da %6.25 (Bruun ve ark 2002), Kore'de % 47.6 (Kim ve Kang 2003), Avusturalya'da %5.6–10.9 (Moss ve ark 2002), Amerika Birleşik Devleti'nde % 10.3 ve Birleşik Krallıkta % 10.1 (Azawi 2008) olarak bildirilmiştir. Hindistandaki manda sürülerinde uterus enfeksiyonlarının görülme olasılığı ineklerden daha fazla (%24.7) oranında bulunmustur. Pakistanda Usmani ve ark 2001 yılında mandalarda enfenksiyon görülme oranını %24 olarak açıklamışlardır. Mısır'da mandalarda endometritis oranı %38,9, İran'da enfeksiyon oranı %29,4, Irak'ta ise %45,3 olarak bildirilmiştir (Azawi 2008).

	Tanım	**Olması Gereken Değer**
Doğum-yeniden doğum zamanı (gün)	**Doğumdan bir dahaki doğuma kadar geçen süre**	**380-410**
Bekleme zamanı (gün)	Doğumdan 1. tohumlamaya kadar geçen süre	60-80
Doğum-gebe kalma zamanı (servis periyodu) (gün)	**Doğumdan gebe kalana kadar geçen süre**	**80-125**
Tohumlama indeksi (sayı)	Tüm tohumların sayısı/İlk tohumlamaların sayısı	<1.65
Gebelik indeksi (sayı)	**Gebe kalan hayvanlarda yapılan tohumlama sayısı/Gebe kalan hayvan sayısı**	**1.5-1.7**
İlk tohumlama başarısı	İlk tohumlamadan sonra gebe kalan hayvan sayısı/ilk tohumlama sayısı x100	545-60
Tüm indeks (sayı)	Tüm tohumlamaların sayısı/Gebe kalan hayvan sayısı	<1.75
Non return rate (%)	İlk tohumlama sonunda gebe kalan hayvanların oranı	%55-60

Tablo 1.3. Sağlıklı bir sürüden istenen fertilite oranları (Gumen 2015).

1.6. Uterusun Bakteriyel Kontaminasyonu ve Enfeksiyon

Gebelik sürecince uterus steril bir organdır (Földi ve ark 2006). Doğumdan kısa bir süre sonra erken postpartum dönemde uterus sıklıkla kontamine olur (Elliot ve ark 1968).

Doğumu takiben ilk 2 hafta içinde uterus genellikle %80-100 oranında kontaminedir (Sheldon ve ark 2004b).

Doğumdan sonraki ara dönemde normal inekler genellikle kontaminasyona neden olan patojenik mikroorganizmaların ya bir kısmını ortadan kaldırır yada tamamen elimine eder (Olson ve ark 1986). Postpartum dönemde uterus genellikle kontaminedir ancak kontaminasyon her zaman klinik hastalık tablosu ile sonuçlanmaz. Enfeksiyondan bahsedebilmek için patojen mikroorganizmaların mukozaya yapışması, epitel dokuda kolonize olması yada tutunması, ve/veya bakteriyel toksinlerini salgılaması gerekmektedir (Janeway ve ark 2001). Enfeksiyonun gelişmesi, ineğin bağışıklık düzeyine, patojen mikroorganizmanın türüne ve miktarına bağlıdır (Sheldon ve ark 2006).

Anatomik bariyerlerin kırılması sonucu kontaminasyona neden olacak etkenler uterus lümenine gelir. Burada kalıcı olduklarında organizmada bir takım değişiklikler meydana gelir. Bunların başında uterus lümenine göç eden PMN hücreler olup başlıcası nötrofil lökositlerdir. Enfeksiyonun gelişmesinde konakçı direnci ve savunma mekanizması, etkenin tipi ve enfektif gücü, kontaminasyon yolu, miks enfeksiyonun varlığı, hazırlayıcı faktörler gibi birçok etki eden mekanizma vardır. Bu verilerin ışığında, enfeksiyonlar ölüm ile sonuçlanabilirken, konakçının savunma sistemini güçlü olduğu, etkenin patojenitesinin nispeten az olduğu durumlarda ciddi zararlar vermeden de atlatılabilmesi mümkündür (Janeway ve ark 2001).

Uterus lümeninden aerobik, anaerobik, gram pozitif yada gram negaitif olmak üzere çeşitli mikroorganizmaları izole etmek mümkündür (Noakes 1989, Bekana ve ark 1997). Ancak postpartum dönemde sıklıkla, enfeksiyonda sorumlu olarak *Escherichia coli* ve Arcanobacterium pyogenes (Truperalla pyogenes) izole edilmektedir. Bunları oransal olarak *Prevotella türleri, Fusobacterium necrophorum ve Fusobacterium nucleatum* gibi anaerobik bakteriler izlemektedir. Bunların yanısıra *Bovine herpesvirus-4 (BoHV-4)* gibi virütik ajanlarında izole edildiği bildirilmiştir (Sheldon ve ark 2009).

Azawi (2008), DelVecchio'nun 1994'de yaptığı çalışmada, enfekte ineklerin %64'ünde T.pyogenes ile E.coli'nin birlikte izole edildiğini bildirmiştir (Azawi 2008). E.coli postpartum ilk haftaki enfeksiyonlardan sorumlu iken T.pyogenes doğumdan sonra ikinci haftadan sonraki uterus enfeksiyonları ile ilişkilidir (Gilbert ve ark. 2007). Yapılan çalışmalara göre izole edilen bakterilerin %37'si E.coli iken %49'u T.pyogenes olup (Williams ve ark 2005), E.coli ilk izole edilen bakteridir ve T.pyogenesin gelişimi için uygun koşulları hazırlar (Williams ve ark 2007). T.pyogenes, F.necrophorum ve Prevotella türleri

uterus enfeksiyonu oluşturmak adına sinerjik hareket ederler. F.necrophorum leukotoksin üretirken, Prevotella melaninogenicus fagositozu inhibe edici madde üretir ve T.pyogenes ise F.necrophorum'un büyüme faktörünü meydana getirir (Sheldon ve ark 2009).

Doğumdan sonra günler ilerledikçe, uterus lümenindeki bakteri oranı ve çeşitliliği kademeli olarak azalmalıdır. Postpartum 28-35. günlere gelindiğinde artık uterusun bakterilerden arınmış olması gerekir (Paisley 1986, Hussain 1989). A.pyogenes'in involüsyonun ilerleyen dönemlerinde (PP. 28-35) görülmesi, düşük gebelik oranları ile ilişkilendirilebilir (Huszenicza ve ark 1999).

1.7. Uterus Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması

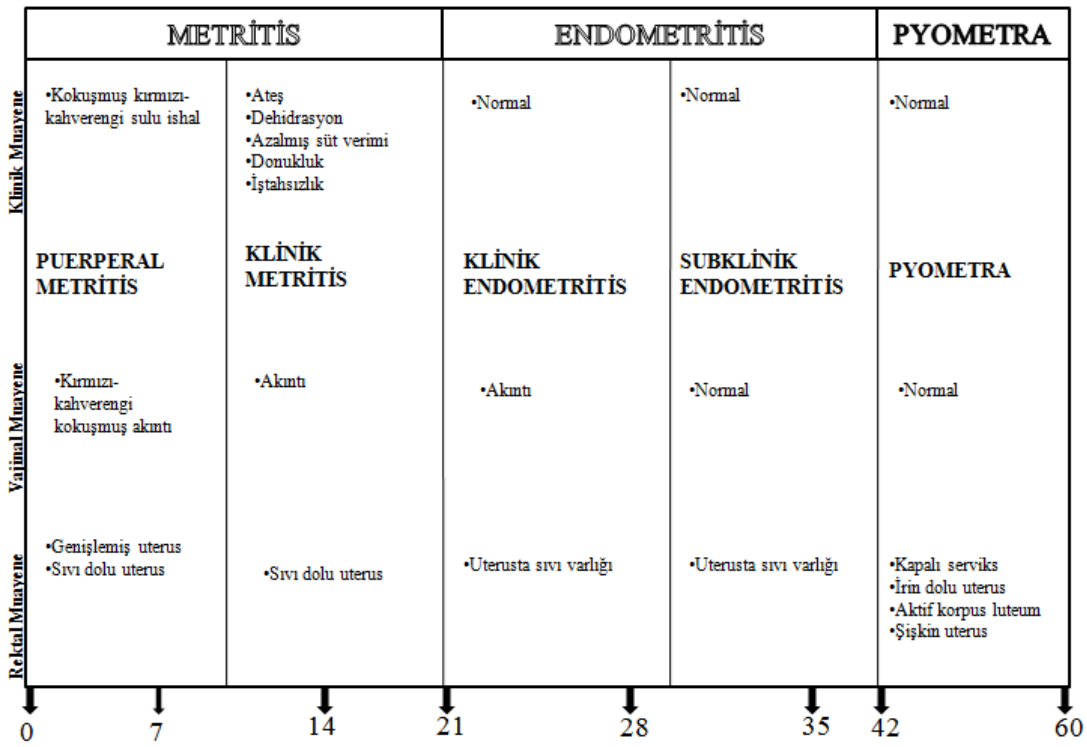
Patologlara göre, genital sistem hastalıklarının basit şekilde sınıflandırılması şu şekildedir; mevcut yangı uterusun endometriyum tabakası ile sınırlı kalıyor ise endometritis, şayet utersun tüm katmanlarını içerisine alacak şekilde generalize bir yangı söz konusu ise metritis, yanlızca seroza katmanı yangılı ise perimetritis, asıcı ligamentler yangılı ise parametritis olarak sınıflandırma yapılmaktadır (BonDurant 1999, Kennedy ve Miller 1993).

Metritis, uterusundaki yangının yanısıra, hayvanda sistemik hastalık tablosunun bulunduğu, yüksek ateş (>39,5 C°), kahverengi-kırmızı vaginal akıntı, artmış kalp atım sayısı ve düşük süt verimi ile seyreden enfeksiyon tablosudur (Sheldon ve ark 2006). Postpartum 1-14 (çoğunlukla 4-10) günler arasında görülür (Sheldon ve Dobson 2004). Metritisler, puerperal metritis ve klinik metritis olarak iki başlık altında incelenir (Sheldon ve ark 2006).

Enfeksiyonu elimine edemeyen ineklerde doğumu takiben 3 hafta sonra endometritis şekillenir. Postpartum 21. günden sonra görülen, metritislerin aksine sistemik hastalık tablosunun bulunmadığı, değişik yoğunluklarda purulent yada mukopurulent vaginal akıntının eşlik ettiği hastalık tablosudur. Endometritisler kendi içerisinde klinik endometritis ve subklinik endometritis olarak iki ana başlık altıda incelenir (Földi ve ark 2006).

Çözüme ulaştırılmamıs, sağaltılmamış endometritis olguları pyometraya doğru ilerleme eğilimindedir. Pyometra, postpartum 43. günden sonra görülen, kapalı serviks, uterus lümeninde irin birikimi ve kalıcı hale geçmiş korpus luteum varlığı ile karakterize uterus hastalığıdır (Sheldon ve ark 2006).

Hastalığın tüm aşamaları için temel olan, işletmedeki hayvan kayıtlarının doğru tutulması ve veteriner hekimin klinik ve rektal muayenesidir. Doğru tanı ve tedavi metritisi önler ve dolayısıyla ileri dönemde gelişebilecek kompleks hastalık tablolarının önüne geçilmiş olur. Bu nedenden dolayı işletmelerde temel hedef olarak, mümkün olan en kısa sürede üreme yönetimi sağlamak ve enfeksiyonun önüne geçmektir, aksi takdirde ineğin fertilitesi olumsuz etkilenir (Chapwanya 2008).



Tablo 1.4. Postpartum günlere göre şekillenen uterus hastalıklarının sınıflandırılması. Metritis doğumdan sonra 1 ile 21. günler arası şekillenirken endometritis için bu süre postpartum 22 ile 42. günlerde meydana gelir. Pyometra ise postpartum 43. günden sonra görülür ve aktif korpus luteum ve kapalı servix ile birlikte seyreder (Dobson ve ark 2007).

1.7.1. Metritis

Metritis, erken postpartum dönemde süt ineklerinde fazlaca görülen üreme hastalıklarından biridir (Chapwanya 2008). Uterusun endometriyal, muskuler, submukozal ve serozal katmanlarını kapsayan şiddetli yangısal reaksiyonuna, metritis denir (BonDurant 1999). Metritis, puerperal metritis ve klinik metritis olarak temel iki ana başlık altında toplanır (Chapwanya 2008). Klinik olarak, geçikmiş uterus involüsyonu, kötü kokulu vaginal akıntı ve yüksek ateş ile karakterizedir. Genellikle, postpartum birinci haftada meydana gelirler ve

yavru zarlarının atılamaması ile yakından ilişkilidir (Sheldon 2004). Metritisler, daha önce meydana gelmesi, uterusun tüm katmanlarını içine alacak şekilde yangı varlığı, lökosit infiltrasyonu ve myometriyal kas dejenerasyonlarıyla endometritislerden ayırt edilebilir (Sheldon ve ark 2006). Yapılan bir çalışmaya göre metritis insidensi %18.5 civarında (Drillich ve ark 2001) iken çiftlikler arasındaki metritis insidansı %1 ile %40 arasında değişmektedir (Sheldon 2004).

Puerperal Metritis

Puerperal metritis, doğumu takiben ilk 10 gün içerisinde görülen, akut sistemik hastalık bulgularıyla seyreden önemli bir postpartum uterus enfeksiyonudur (Sheldon ve ark 2006). Hayvanın reprodüktif ve verim parametlerine ciddi olumsuz etkileri olduğu gibi daha sonraki yaşam döngüsünde diğer metabolik hastalıklara karşı yatkın kılan önemli bir uterus enfeksiyonudur. Puerperal metritis birçok faktöre bağlı olarak değişmekle birlikte %2.2 ile %37.5 arasında değişen insidansa sahiptir (Parkinson 2001).

Başta yavru zarlarının atılamaması olmak üzere, ölü doğum ve ikizlik puerperal metritis oluşmanı önemli derecede etkileyen risk faktörleridir (Sheldon ve ark 2006). Uterus boşluğunda bulunan loşya, başta E.coli olmak üzere, diğer koliform mikroorganizmaların çoğalması ve lipopolisakkarit gibi endotoksinlerini salıvermesi için ideal besi yeri görevi görür (Peter ve ark 1987, Dohmen ve ark 2000, Mateus ve ark 2003). Retensiyo sekundinarumdan bahsetmek için doğumdan sonra 24 saat geçmiş olmasına rağmen yavru zarlarının atılmamış olması gerekmektedir (Kelton ve ark 1998). Yapılan bir çalışmaya göre yavru zarlarının atılımı doğumdan sonra 12 ile 24 saat arasında değişmek ile birlikte ve ineklerin %95'inde postpartum 24 saat sonra yavru zarları atılmış olur (Van Werhen ve ark 1992). Yavru zarlarının atılmaması kötü bir geçiş döneminin belirtisi olarak karsımıza çıkar ve postpartum süreçte ineklerin, metiritise yakalanma olasılığını ciddi derecede artırtığından dolayı üreme performansını önemli derecede etkileyen bir olgudur (Grohn ve ark 1990, Oltenacu ve ark 1990). Retensio sekundinarum olguları, puerperal metritis oluşumu için en önemli risk faktörüdür. Postpartum dönemde yavru zarlarını atamayan hayvanların %90'lara varan bir oranla puerperal metiritse yakalandıkları, bir başka deyişle yavru zarlarını atan hayvanlara göre 6 kat daha fazla oranla puerperal metiritise yakalanma olasılıkları bulunmaktadır (Palmer 2007). Ayrıca doğumdan önceki yem tüketimi ile postpartum metritis arasında da güçlü bağlantı vardır. Puerperal metritise yakalanan ineklerin doğumdan önceki son 2-3 haftada, sağlıklı ineklere göre 2-6 kg. daha az yem tükettikleri görülmüştür (Huzzey

ve ark 2007). Böyle ineklerde, dolaşımdaki β-hidroksibütirat yada esterifiye olmamış yağ asitlerinin konsantrasyonlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Bu da ineğin savunma sistemini olumsuz etkilemekte, kısmen de olsa nötrofil lökositlerin intraselüler glikojen konsantrasyonlarını azalmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda etkilenen ineklerde, dolaşımdaki kortizol ve östradiol miktarlarında artış olduğu görülmüştür. Bu sebepten özellikle ilk laktasyonda ciddi miktarda süt verimini baskılamaktadır (Galvao ve ark 2010).

Puerperal metritise sebep olan patojen mikroorganizmaların başında *Escherichia coli* ve *Truperalla pyogenes* gelmektedir. Bunları takiben *Prevotella* türleri, *Fusobacterium necrophorum ve Fusobacterium nucleatum* gibi anaerobik bakteriler de izole edilmektedir (Sheldon ve ark 2002a, Bonnett ve ark 1991). Enfeksiyondan sorumlu patojenlerden biri olan E.coli, diğer bakteriler ve virusler için uygun ortam koşulları hazırlanmasına yardımcı olur (Williams ve ark 2007).

Puerperal metritiste klinik olarak hayvanlarda, anormal miktarda genişlemiş uterus, kötü kokulu kahverengi-kırmızı renkli vaginal akıntı, yüksek ateş (>39.5 C°), azalmış süt verimi, iştahsızlık ve durgunluk gibi lokalize ve sistemik hastalık bulgularının birlikte seyrettiği klinik tablo vardır (Sheldon ve ark 2008). Uterusun tüm duvarları, endometriyal ve myometriyal katmanları da dahil olmak üzere akut olarak yangıdan etkilenmiş durumdadır (Földi ve ark 2006). Ateş, kontaminasyona neden olan mikroorganizmanın türü ve sayısı ile doğru orantılıdır ve ateşli hayvanlarda plazma akut-faz proteinlerinin konsantrasyonlarında belirgin bir artış söz konusudur (Sheldon ve ark 2004a). Puerperal metritisli hayvanlarda, uterusa uygulanacak agresif maniplasyonlardan kaçınılmalıdır. Uterus, bu evrede frajil bir yapıda olup şiddetli maniplasyonlar sonucu hastalık tablosu şiddetlenebilir (Gilbert ve Schwark 1992).

Tedavide esas amaç komplikasyonsuz bir şekilde ineği eski sağlığına kavuşturmak, ciddi toksikasyonlarda ise ölümün önüne geçmektir (Gümen 2015). Tedaviye antiendotoksemik olarak sıvı tedavisi ile başlanır. Bazı kaynaklara göre %30'luk dekstroz solüsyonundan 500 ml. intravenöz verilerek başlanılan sağaltıma dengeli elektrolit solüsyonlar ile 20-60 ml/kg/24 saat olarak devam edilmesi uygun görülürken, bazı kaynaklara göre 3 lt. hipertonik NaCl solüsyonunun hızlı intravenöz infüzyonu şeklinde başlaması önerilir (Ömür 2014).

Antibiyotik seçimi bir diğer önemli husustur ve kullanılacak antibiyotikler damar içi yada kas içi olarak kullanılacaktır. Seçilecek antibiyotikler uterus enfeksiyonlarında en sık

karşılaşılan mikroorganizmalara karşı etkin olmalıdır. Uterus ortamı anaerobik yada kısmen anaerobiktir. Bu sebepten dolayı gentamisin, kanamisin, streptomisin, neomisin gibi aminoglikozid grubu antibiyotikler etkinlikleri süresince oksijene ihtiyac duyduklarından dolayı uterus ortamında etkili olamazlar yada etkinlikliklerinde göreceli azalmalar meydana gelir. Ayrıca bazı antibiyotiklerin taşıt maddeleri irritan etkili olabilir. Bu gup ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır (Gumen 2015).

Etkilenmiş hayvanlara, hastalık tablosunun şiddetini azaltmak ve itlafların önüne geçmek için sistemik antibiyotik uygulanması gerekir. Yapılan çalışmalara göre, seftiofurun 1 mg/kg dozunda kullanımı, tüm dokularda, E.coli için yeterli konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir (Sheldon ve ark 2004b). Aynı şekilde prokain penisilinin 21.000 IU/kg dozda 3-5 gün süre ile kullanımı endikedir (Drillich ve ark 2001). Tetrasiklinler puerperal metritiste 10 mg/kg dozunda kullanıldığında etkin oldukları görülmüştür (Schmitt ve ark 2001). Klinik çalışmalara göre, seftiofur yada penisilinin yanlız kullanımı, oksitetrasiklin yada ampisilinin intrauterin kullanımdan daha olumlu sonuçlar vermiştir (LeBlanc 2008).

Non steroid anti inflamatuvar ilaçlardan ketoprofen 3 mg/kg dozunda 24 saat ara ile meloksikam 0.5 mg/kg dozunda 24 saat ara ile kullanımı uygundur. Septik şoku önlemek adına dekzametazon gibi glikokortikoitlerin i.v. kullanımı endikedir. Hipokalsemi olguların da kalsiyum borglukonat kullanılabilir. B vitamin komplekslerinin kullanımı hayvanın iştahını açmak için diğer hastalıklarda olduğu gibi septik metritiste de kullanımı gerekir. Retensiyo sekundinarum olgularında atılımı sağlamak için $PGF_{2\alpha}$, oksitosin, ergonovin kullanılabilmekte ancak çok olumlu sonuçlar alınamamaktadır (Palmer 2007).

Klinik Metritis

Puerperal metritislerde olduğu gibi sistemik hastalık tablosu bulunmayan, ancak anormal genişlemiş uterus varlığı ve vaginada purulent karakterde akıntı ile karakterize, postpartum 21. güne kadar saptanan uterus hastalığı klinik metritis olarak sınıflandırılır (Sheldon ve ark 2008). Genellikle doğumdan sonra 11-21. günler arasında görülür (Chapwanya 2008).

Puerperal metritislerin devamı olarak karşımıza çıkan klinik metritislerde, hayvandaki hastalık tablosunun etkileri, genellikle ekonomik ve üreme performası üzerinedir. Etiyolojisi puerperal metritislerle benzer olup, yavru zarlarının atılamaması gibi risk faktörlerinin

yanısıra T.pyogenes gibi bakteriyel ajanlar sebebiyet verir. Hayvanda sistemik hastalık tablosu bulunmamasına karşın, süt verimi ve yem tüketiminde azalma mevcut olup, kısmen depresyon hali saptanabilir. Hayvanların beden ısıları, nabız ve solunum sayılarında ciddi farklılıklar gözlenmez, fizyolojik sınırlar içinde seyreder. Puerperal metritiste görülen uterus eksudatı sulu kıvamdadır. Klinik metritiste ise bunun aksine akıntı karakterinin mukoid yapıda olması ayırıcı kriterlerden biridir (Gürbulak ve Bademkıran 2002).

Tedavideki asıl amaç oluşmuş hasarları önlemeye ve fertilite parametrelerini artırmaya yöneliktir (Gümen 2015). Vaginadaki mevcut irinli akıntıyı azaltmak ve uterusun kontraktilitesi artırmak için antiseptikli solüsyonlarla vaginal lavaj yapılabilir (Gürbulak ve Bademkıran 2002). Ayrıca paraasetat asidin %2,5'luk distile su ile hazırlanan preparatından 100 ml intrauterin uygulanmasını takiben purulent-mukopurulent akıntısı devam edenlerde ikinci uygulama yapılması suretiyle %71 oranında klinik iyileşme ve %85 ilk tohumlamada başarı elde edilmiştir. Bunların yanısıra parenteral antibiyotik uygulaması yapılacak ise puerperal metritiste kullanılan antibiyotikler, dozları ile birlikte uygulanabilir (Gümen 2015).

1.7.2. Endometritis

Uterusun, daha derindeki spongiöz katmanına kadar ulaşmayan yanlızca yüzeysel endometriyum tabakası ile sınırlı yangılarına endometritis denir (Bondurant 1999). Endometritiler, klinik endometritis ve subklinik endometritisler olmak üzere ikiye ayrılır (Sheldon ve ark 2008). Postpartum 21. günden sonra görülürler ve histolojik olarak, endometriyum epitelinde bozulma, yangı hücrelerinin infiltrasyonu ve lenfosit birikimi, vasküler tıkanıklık ve stromal ödem mevcuttur (Bonnett ve ark 1991, Bondurant 1999).

Klinik Endometritis

Klinik endometritis postpartum 21. günden sonra görülen, metritislerin aksine hayatsal boyutta enfeksiyon tablosunun bulunmadığı, purulent-mukopurulent karanterde vaginal akıntı ile karakterize postpartum uterus hastalıklarından biridir (Sheldon ve ark 2006).

Süt üretimi yapan işletmelerde oldukça yaygın bir enfeksiyon olan klinik endometritis, işletmelerde, gebelik başına düşen tohumlama sayılarında artış, laktasyon boyunca yem tüketimi ve süt üretiminde azalış, gebe kalma aralığında uzama ve sürüden çıkarma oranlarında artış gibi birçok sebepten dolayı işletmeleri ekonomik olarak zarara uğratmaktadır

(Eslami ve ark 2015). Yapılan 23 araştırmanın sonuçlarına göre, klinik endometritis bulunan hayvanların, sağlıklı hayvanlara göre açıkta geçirdiği gün sayısı 15 gün daha fazla olup, gebelik oranı %16 azaltmış ve laktasyondaki 150. günde göreceli gebelik riskini %31 artırmıştır (Fourichon ve ark 2000).

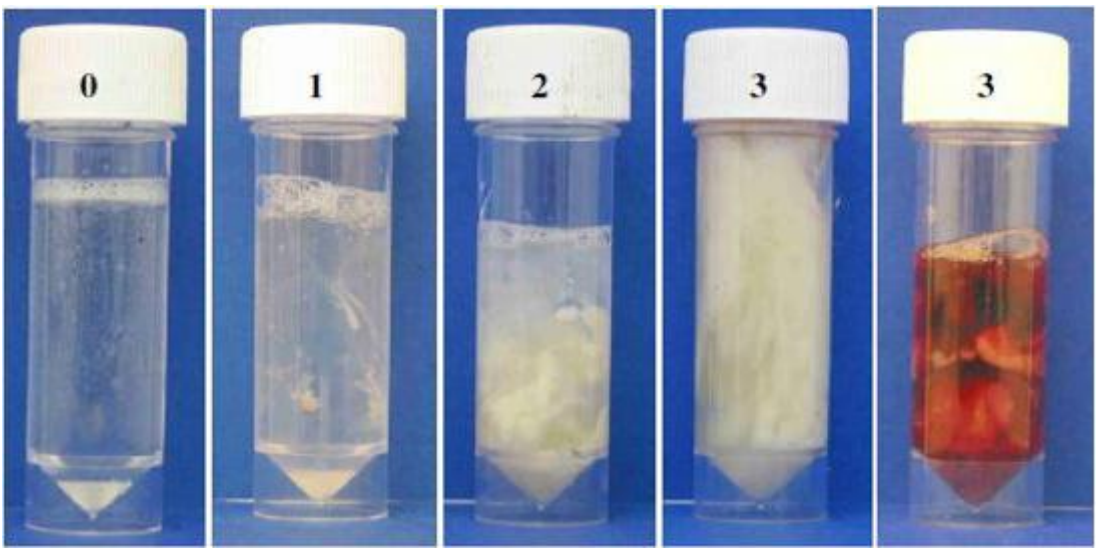
Klinik endometritis oluşması, postpartum ilk üç haftalık süreçteki mikrobiyal, çevresel, hayvansal faktörlere ve konakçı immunitesine bağlıdır (Potter ve ark 2010). Ayrıca doku hasarı, gecikmiş uterus involüsyonu, aksamış endometriyal fonksiyon ve bozulmuş ovaryum siklusları ile yakından ilişkilidir (Opsomer ve ark 2000, Herath ve ark 2009). Çiftlikler ve yıllar arasında insidensi %10-40 arasında değişmekle birlikte kış aylarında daha çok görülmektedir (Ömür 2014). Yapılan diğer 43 araştırmanın sonuçlarına göre klinik endometritis insidansı %2.2 ile %37.3 arasında değişmektedir (Kelton ve ark 1998).

Hayvanları enfeksiyona yatkın hale getirecek bir takım predispoze faktörlerden bahsetmek mümkündür. Bunlar yavru zarlarınının atılamaması başta olmak üzere, ikizlik, ölü doğum, anormal uzunlukta gebelik süresi, doğuma müdahale edilmesi ve sezeryan operasyonlarıdır (Paisley ve ark 1986, Hussain ve ark 1990). Bunların dışında enerji dengesi göstergelerinden olan, prepartum dönemde laktasyonda kalınan günlerde azalma, NEFA ve erken postpartum dönemde artan BHBA konsantrasyonları klinik endometritis oluşma olasılığını artırdığı tespit edilmiştir (Hammon ve ark 2006). Aynı zamanda abomazum deplasmanı, hipokalsemi, ketozis gibi postpartum metabolik hastalıklarda göreceli olarak klinik endometritis riskini artırır (Markusfeld 1987, Correa ve ark 1993, Whiteford ve Sheldon 2005). İngiltere'nin Herfortshire bölgesinde yapılan araştırmada hijyen unsurlarının klinik endometritise neden olma potansiyelleri araştırılmıştır. Bu konu doğrultusunda hayvanların dışkıları, arka ¼ 'lük bölümleri ve vaginal akıntılarının skorlamaları yapılmıştır. Yapılan araştırmaya göre doğum ekipmanın dezenfeksiyonu, doğuma müdahale eden operatörün el hijyeni, doğumun meydana geldiği ortamın temizliği, hayvanların vücut temizliğinin klinik endometritis oluşturma potansiyelinin ihmal edilebilecek düzeyde olduğu, retensio sekundinarum, güç doğum, ikizlik, metabolik hastalıklar gibi risk faktörlerinin göreceli risk potansiyellerinin hayvan ve ortam hijyeninden çok daha önemli olduğu gösterilmiştir (Potter ve ark 2010).

Klinik endometritis oluşumundaki etiyolojik faktörlerin ilki, şüphesiz doğum sonrası kontamine olmuş ve eliminasyonu gerçekleşmemiş uterustaki mikrobiyal ajanlardır. Klinik endometritis varlığığında sıklıkla *Truperalla pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum*,

Prevotella türleri ve *Escherichia coli* izole edilmektedir (Bondurant 1999). E.coli, uterus enfeksiyonlarında postpartum ilk hafta da daha dominanat olarak görülürken, T.pyogenes genellikle postpartum ikinci haftadan sonra karşımıza çıkar (Gilbert ve ark 2007, Williams ve ark 2007). Truperalla pyogenes, postpartum üçüncü haftadan sonraki purulent vaginal akıntı (Studer ve Morrow 1978, Dohmen ve ark 1995), persiste enfeksiyon (Bonnett ve ark 1993), endometriyal biyopside ki yüksek yangısal skor (Miller ve ark 1980) ve bozulmuş reprodüktif performansla ilişkilidir (Studer ve Morrow 1978, Bonnett ve ark 1993). Gram pozitif, fakültatif anaeroblar birçok mikroorganizmayla karısık kültürde izole edilebilir ancak *T.pyogenes* genellikle *F.necrophorum, Prevotella* türleri, *E.coli* yada *Streptococcus* türleri ile sinerjik halde bulunurlar (Studer and Morrow 1978, Bonnett ve ark 1991). E.coli'nin önemi doğumdan sonra her geçen gün azalmaktadır ve klinik endometritis için sekonder bir patojendir (Földi ve ark 2006). Bunların yanısıra son yapılan deneysel çalışmalara göre Bovine Herpesvirüs-4 (BoHV-4)'ünde endometritis oluşmasında rolü olabileceği açıklanmıştır (Donofrio ve ark 2007).

Klinik endometritislerde karakteristik olarak postpartum 21. günden sonra purulent (>%50 irin) yada mukopurulent (%50 irin-%50 mukus) vaginal akıntı bulunur ve hayvanda metritislerin aksine sistemik hastalık tablosu bulunmaz (LeBlanc ve ark 2002). Lümende ki irin içeriğinin büyük bir kısmı, fagosite edilen bakteriler, nötrofil lökositler ve doku artıklarından oluşmaktadır (Sheldon ve Dobson 2004).



Şekil 1.5. Vaginal akıntı skorları. Skor 0; temiz, şeffaf mukus, skor 1; temiz mukus, benek tarzla irin parçaları, skor 2; ≤%50 beyaz irin, skor 3;> %50 irin, kanlı irin (Williams ve ark 2005).

Tanıya giderken bir başka klinik kriter olarak postpartum 20. günden sonra purulent vaginal akıntı ve serviks uterinin çapının >7.5 cm.'den büyük olması yada postpartum 26. günden sonra mukopurulent vaginal akıntı saptanması kullanılabilir (LeBlanc 2008).

Klinik endometritiste, nötrofil, lenfosit, plazma hücreleri gibi yangısal hücreler endometriyuma göç eder (Lewis 1997, Sheldon ve Dobson 2004). Endometriyum hiperemik ve konjete hale gelmişken, süperfisiyal epitelyal hücreler ise nekrotize ve pul pul dökülür hale gelmiştir. İlerleyen dönemde uterustaki enfeksiyon daha üst bölgelere çıkıp ovidukta ulaşabilir. Klinik endometritis, kronik forma geçerse skar dokusu fonksiyonel endometriyumun yerini alabilir, periglandular fibrozis, kistik dejenerasyon ve/veya uterus bezlerinin atrofisine neden olabilir (Földi ve ark 2006).

Klinik endometritislerde hayatsal boyutta sistemik bir enfeksiyon tablosu bulunmadığı için tedavi fertilite parametrelerini iyileştirmeye ve oluşabilecek hasarları engellemeye yönelik olmalıdır (Gümen 2015). Ayrıca uygulanacak olan sağaltım seçeneği ile uterusun patojen mikroorganizma yükü azaltılmalı, savunma ve yenileme mekanizmasına olumlu katkı sağlamalı ki böylece yangısal değişiklikleri ve bozulmuş fertiliteyi pozitif yönde tersine çevrilebilmelidir. Yapılan çoğu tedavi denemeleri, negatif kontrol grubunun olmayışından ve az sayıda hayvandan kaynaklı küçük istatistiklerden oluşan verilerden muzdariptir. Çoğu çalışmacılar klinik yada bakteriyolojik tedavilerin yerine ekonomik çıkarlar doğrultusunda, potensiyel olasılıklara karşı önlemler almakta ve gebelik zamanını ayarlama seçeneğine gitmektedir (LeBlanc 2008).

İdeal bir sağaltım, uterustaki patojen mikroorganizmaları elimine edebilmeli ve mümkün olan en kısa sürede et ve sütten rezidü bırakmadan arınmalıdır. Başarılı bir sağaltım, uterustaki sıvının boşalmasına, kullanılan ilacın enfeksiyonu meydana getiren patojenlere karşı etkin olmasına, ilacın miktarına ve kaç kez kullanıldığına ve ayrıca endometriyal dokuya ne kadarının nüfuz ettiğine bağlıdır (Azawi 2008).

Yapılan araştırmaların sonuçlarına göre endometritislerin tedavisi için sıklıkla, lokal yada sistemik antibiyotik uygulamaları yada sistemik $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonlarından yararlanılır (LeBlanc 2008). Aktif korpus luteum varlığında genellikle $PGF_{2\alpha}$ uygulamaları başarılı sonuçlar verirken korpus luteum yoksa daha çok antibiyotik ve antiseptik terapötik ajanlardan yararlanılır (Sheldon 2004).

$PGF_{2\alpha}$ sıklıkla endometritis tedavisi için kullanılan bir araçtır (Janowski ve ark 2001, Drillich ve ark 2005). $PGF_{2\alpha}$ siklik ineklerde vücutta doğal olarak üretilen lüteolitik mekanizma ajanıdır. Klinik endometritislerde $PGF_{2\alpha}$ kullanılmasının sebebi, fonksiyonel korpus luteumun lize edilmesi, uterus kas kontraksiyonlarının uyarılması ve dolaylı olarak polimorf nükleer hücrelerin fagositik aktivitelerinin uyarılmasıdır (Gümen 2015). $PGF_{2\alpha}$ uygulaması sonucunda, lüteal regresyona bağlı olarak progesteron seviyesi düşer. Bu sayede hipotalamus ve hipofiz üzerindeki olumsuz başa tepkinin kalkması sayesinde östrus meydana gelir (Kalkan ve Horoz 2007). Lize olan korpus luteum ve foliküler büyümeyle ilişkili olarak, azalan progesteron seviyesi ve artan östradiol sayesinde uterus bakteriyel enfeksiyona karşı maksimum dirençli hale gelir. Bunların yanısıra $PGF_{2\alpha}$, en az zararlı etkiye sahip olmakla birlikte süte geçmediğinden dolayı en az süt kaybı şekillendiren teröpatik ajandır (Murray ve ark 1990, Mansour ve ark 2003). Postpartum dönemde $PGF_{2\alpha}$'nın uygulama zamanı ile ilgili net bir bilgi yoktur (LeBlanc 2008). Bonnett ve ark. (1990) yaptığı bir çalışmada postpartum 26. gündeki progesteron konsantrasyonundan bağımsız olarak, laktasyondaki 26±3 günlerde tek doz $PGF_{2\alpha}$ uygulaması sonucunda, vaginal akıntı, uterus boyutu ve postpartum 40. günde izole edilen T.pyogenes miktarında azalma meydana geldiğini tespit etmişlerdir.

Klinik endometritislerin sağaltımında kullanılan diğer bir yol intrauterin antimikrobiyel ajanlardır. Bu yol ile uterusta yüksek konsantrasyonlara ulaşılmak hedeflenir (LeBlanc 2008). Sistemik uygulamaların aksine intrauterin uygulamalarda endometriyumda daha yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşılırken, daha derin dokuların ilaçla etkileşimi daha az olmaktadır (Masera ve ark 1980). Bu amaçla en çok antibiyotikler ve antiseptiklerden yararlanılır (Gümen 2015).

Oksitetrasiklinin lokal kullanımı, geçmiş dönemlerde sıklıkla tercih edilen bir sağaltım seçeneğidir. Ancak günümüzde irritan etkilerinin fazla olması ve patojenlerin, ilaca karşı direnç kazanması ile kullanımı daha sınırlı bir hal almıştır. Penisilin, amoksisilin, 3. ve 4. kuşak sefalosporin grubu antibiyotiklerde sıklıkla intrauterin tercih edilen antibiyotik gruplarıdır (Földi 2006). Klinik endometritis tedavisinde bir diğer sağaltım seçeneği irritan antiseptik solüsyonların intrauterin kullanılmasıdır. Bu sebep ile lugol solüsyonları, lotagen, ön sirke asidi, klorhekzidin solüsyonlarının kullanımı başı çekmektedir. Kullanımda amaç ortaktır. Uterus endometriyum yüzeyini irrite ederek yangısal reaksiyona neden olurlar. Özellikle kronik formdaki yangıyı akut faza çevirerek iyileşmeye katkı sağlarlar. Bölgeye nötrofil lökosit başta olmak üzere yangı hücreleri infiltrasyonu görülür. Uygulamayı takiben ilk üç gün dejenaratif daha sonra rejeneratif süreç görülmektedir. Ayrıca irritan etkileri

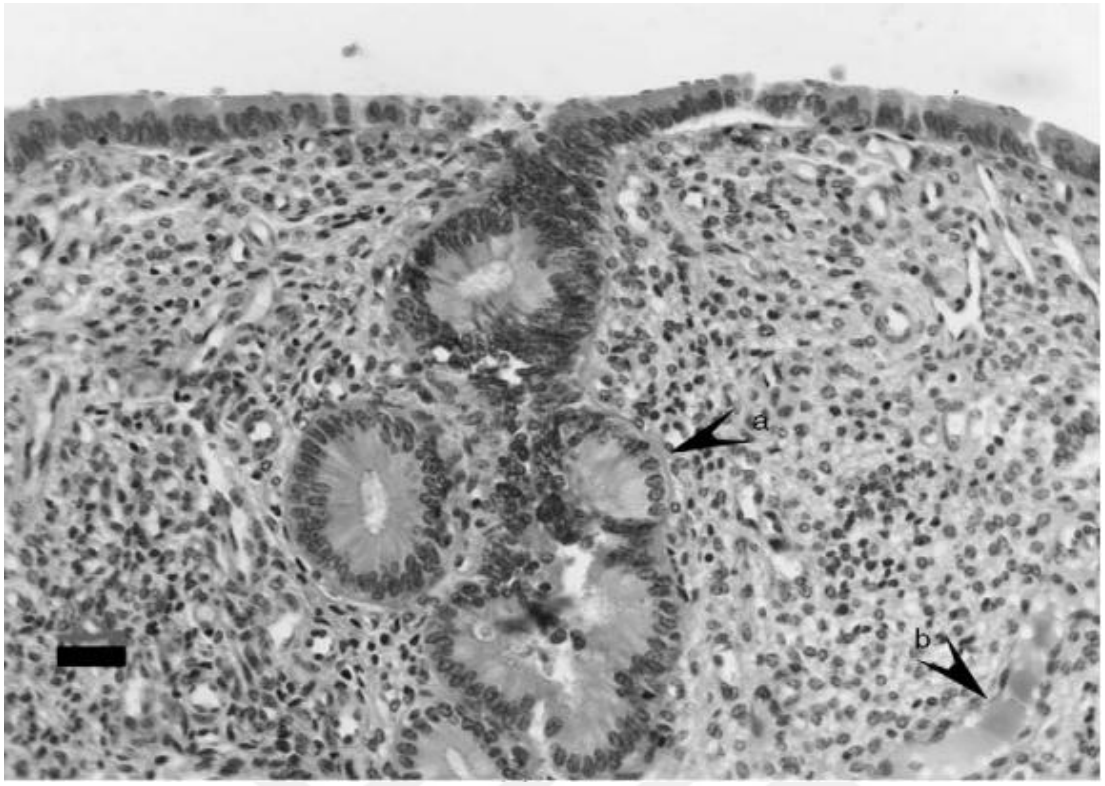
sonucunda endometriyumda yaptığı tahrik sonucu $PGF_2\alpha$ salınımı uyarılabilir ki bunun da tedavi edici etkisi mevcuttur. Kullanım dozları genel anlamda 50-200 ml arasında değişmektedir (Kaya 2008). Yüksek konsantrasyonlarda intarauterin kullanılan tüm antibiyotik ve antiseptikler, birkaç gün süre ile fagositik aktiviteyi baskılmaktadır. Lugol solüsyonunun bu etkisi çok belirgindir (Gümen 2015). Ayrıca lugol solüsyonu endometriyum için oldukça irritandır ve nekrotik fibrozise sebep olur (Gilbert ve Schwark 1992).

Subklinik Endometritis

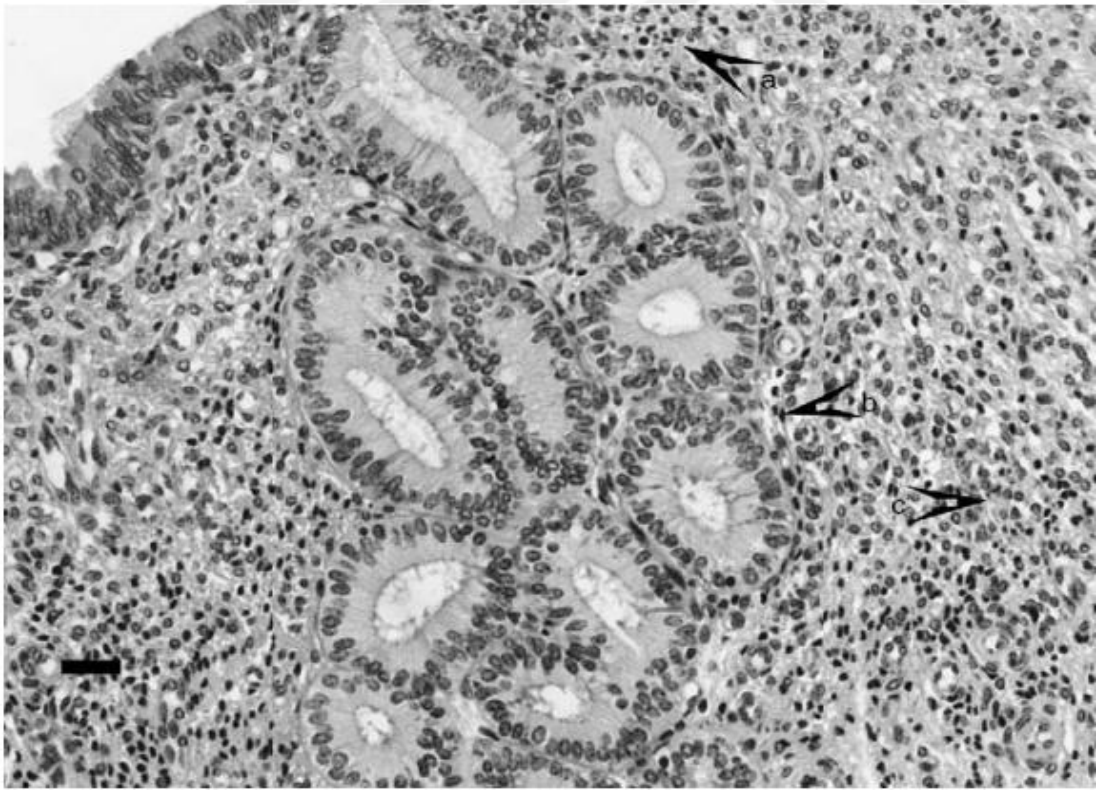
Yanlızca sitololojik tanı yöntemi ile belirlenebilen, vaginada irinli içeriğin bulunmadığı uterusun yangısal reaksiyonuna, subklinik endometritis denir (Sheldon ve ark 2006). Bir başka deyişle subklinik endometritis, uterusta PMN hücrelerin nispeten sayılarının artmış olduğu, etkilenen hayvanların reprodüktif performanslarını baskılayan, belirgin yangısal değişiklerin bulunmadığı ve kronik haldeki değişiklikleri tanımlar (Kasimanickam ve ark 2004).

Laktasyonun 35-60. günlerinde, ineklerin yaklaşık olarak %35-50'si etkilenir. Subklinik endometritis, etkilenen hayvanlarda, gebe kalma oranları azaltır, gebe kalma aralığını 30-88 gün kadar artırır ve laktasyonun 300. gününe kadarlık olan kısımda %20 oranında gebe kalmada başarısızlığa neden olur (Kasimanickam ve ark 2004, Gilbert ve ark 2005).

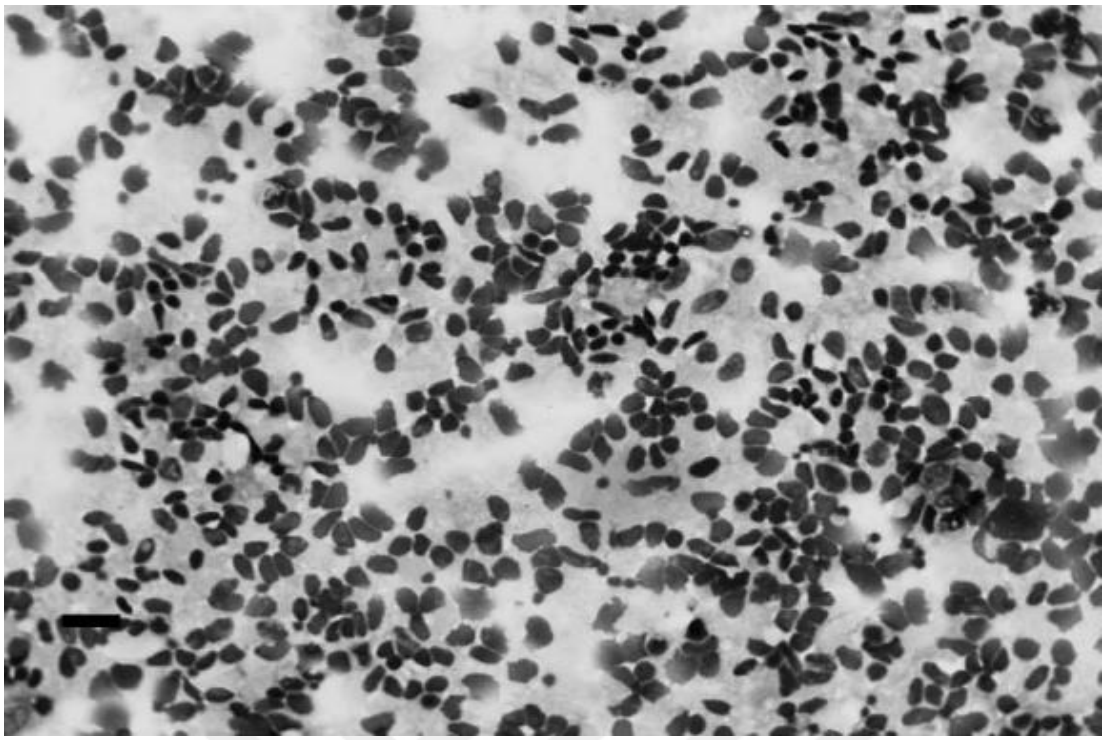
Nispeten yüksek olarak kabul edilen PMN hücrelerinin oranı, örnekleme tekniğine ve doğumdan itibaren geçen zamana bağlıdır (Kasimanickam 2004). Subklinik endometritisi değerlendirebilmek adına, uterus lavajı yada cytobrush tekniği kullanılarak yapılan örneklemelerden yararlanılır. Alınan örnekler sonucunda, postpartum 20-33. günler arasında >%18'den fazla, 34-47. günlerde >%10'dan fazla nötrofil lökosit varlığında subklinik endometritis tanısı konulur (Sheldon ve ark 2006).



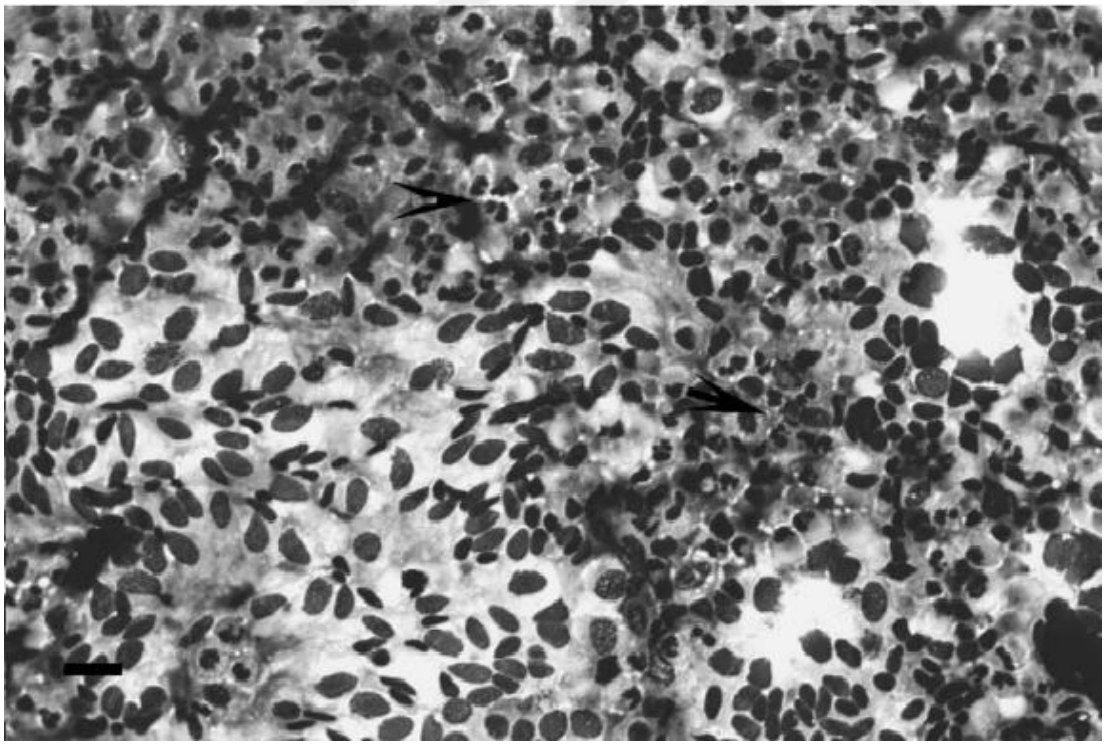
Şekil 1.6. Endometriyal biyopsi ile alınan normal histolojik kesit (Sheldon ve ark 2006).



Şekil 1.7. Yangılı endometriyal doku ve nötrofil lökosit infiltrasyonu (Sheldon ve ark 2006).



Şekil 1.8. Uterus lavajı ile alınan normal lüminal sıvı (Sheldon ve ark 2006).



Şekil 1.9. Yangılı lüminal sıvı ve epitelyal hücreler arasında belirgin nötrofil lökosit infiltrasyonu (Sheldon ve ark 2006).

İdeal olarak postpartum 1-3, 6-10, 14-21 ve 28-35. günlerde rutin kontrollerin yapılması önerilmektedir ancak subklinik endometritis için bir kontrol yapılacaksa postpartum 40-60. günlerde yapılmalıdır. Subklinik endometritiste sağaltımın amacı mevcut patojenleri ortadan kaldırmak ve reprodüktif parametrelerde iyileşme sağlamaktır (Földi 2006). Bu amaçla, intrauterin sefapirin yada sistemik $PGF_{2\alpha}$ uygulamaları üreme performansı üzerine olumlu etki sağlamış, gebe kalma oranlarında iyileşmeler görülmüştür (LeBlanc 2008).

1.7.3. Pyometra

Postpartum dönemde hayvanlarda, siklik aktivitedeki aksaklıkların etkisi ile kalıcı hale geçmiş aktif korpus luteum varlığı ve buna bağlı olarak uterus lümeninde irinli birikim ve dolgun uterus ile karakterize uterus hastalığı pyometra olarak tanımlanır (Sheldon ve ark 2006). Pyometra, süt inekçiliğinde sıklıkla görülen, hayvanlarda infertilite ve ekonomik kayıplara neden olan bir problemdir. Tüm uterus enfeksiyonlarının %2-5'ini oluşturur (Karstrup 2017).

Patojen bakteri sayısı, aktif korpus luteum varlığında artış gösterir ve pyometra oluşur (Noakes ve ark 1990). Normal şartlarda fonksiyonel olarak serviks tam olarak kapalı değildir ve lümende biriken mevcut irin servikal yol aracılığı ile vagina lümenine doğru akar. Ancak pyometra olgularında, serviks tamamen kapalı, buna bağlı olarak uterus lümeninde birikmiş irinli içerik ve ovaryumlarda kalıcı hale geçmiş korpus luteum mevcuttur (Sheldon ve ark 2006).

Organizma progesteron hakimiyeti altındayken enfenksiyonlara duyarlı haldedir (Lewis 2003). Ovulasyon sonrasında girilen diöstrus evresinde, endometritis tablosu mevcut ise $PGF_{2\alpha}$ sekresyonu sekteye uğrayabilir ve luteal regresyon gerçekleşemez (Bondurant 1999). Deneysel olarak yapılan çalışmalarda, progesteron uygulanan hayvanların T.pyogenes ve E.coli'ye karşı duyarlı hale geldikleri, dolaşımdaki $PGF_2\alpha$ konsantrasyonunu azaltıp, PGE_2 miktarında artışa neden olduğu görülmüştür (Földi 2006).

Pyometra olgularında sıklıkla T.pyogenes ve gram negatif bakterilerden F.necrophorum izole edilmektedir. Bunların dışında *E.coli, Bacteroides melaninogenicus, Pasteurella haemolytica, Streptokok, Stafilakok, Bacillus* ve *Diphtheroides* türleri izole edilmektedir (Karstrup 2017).

Pyometra, rektal muayene yada ultrason muayenesi ile teşhis edilir. Yüksek miktarda irinli birikim ve genişlemiş uterus, kapalı servikal kanal, ovaryumlarda bulunan aktif korpus luteum pyometra tanısı konulmasını sağlar (Földi 2006). Ayrıca ultrasonografi altında,

lümende karışık ekodansiteli sıvı görülmektedir (Sheldon ve ark 2006). Pyometra gelişmiş uterus ile gebe uterus birbirinden ayırt edilmelidir. Pyometra olgularında uterus duvarı çoğunlukla daha kalın yapıdadır ve yavru zarların kayması, kotiledon yada fetüs gibi gebeliğe bağlı gelişen değişikler bulunmaması ile birbirinden ayrılırlar (Ömür 2014).

Tedavi protokolü etiyolojik sebebe göre belirlenir. Aktif ve kalıcı haldeki korpus luteumun regresyonu amacı ile sıklıkla $PGF_{2\alpha}$ ve anologları kullanılmaktadır (Ömür 2014). $PGF_{2\alpha}$, siklik ineklerde korpus luteumu lize eder, progesteron seviyesini azaltır akabinde östrus ile birlikte östrojen seviyesi ve myometriyal kas kontraksiyonlarında artış meydana gelir (LeBlanc 2008). $PGF_{2\alpha}$ ile siklus düzenlendikten sonra, dokularda dejeneratif değişiklikler var ise antibiyotik uygulaması yapılabilir (Karstup 2017).

1.8. Uterus Enfeksiyonlarında Kullanılan Tanı Yöntemleri

Uterus enfeksiyonu varlığında tanı koyabilmek, uygun tedavi prosedürünün belirlenmesi, enfeksiyonun derecesinin ölçülmesi ve prognozun takibi ile hayvanın daha sonraki üreme performansı hakkında fikir sahibi olabilmemiz adına önemli bir noktadır (Bonnett 1993). Unutulmamalıdırki uterus enfeksiyonlarında altın standart olarak adlandırabilecek bir durum yoktur çünkü klinik bulguları hassas ve spesifik olarak ölçmek zordur (Dohmen ve ark 1995, Williams ve ark 2005).

Hayvanlarda postpartum dönemde hastalık teşhisi konulurken temel kriter, muayene edilecek organların anatomik yapısı ve dönemsel fizyolojik işleyişlerinin eksiksiz olarak bilinmesinden köken almaktadır. Sağlıklı gebe olmayan bir uterus ile postpartum süreçteki fizyolojik ya da patolojik utersun boyutu, kıvamı, dolgunluğu, akıntıları ve gün bazındaki değişimleri aynı değildir (Gilbert ve ark 2005).

1.8.1. Rektal Muayene

Rektal muayene dişi hayvanlarda, trans-rektal yol ile uterus ve serviks uterinin değerlendirilmesi ayrıca boyutu, simetrisi ve kıvamı hakkında bilgi sahibi olmak adına kullanılan tanı yöntemidir (Bondurant 1999).

Rektal muayene, gecikmiş involüsyonu belirlemek adına kullanılabilecek iyi bir yöntem değildir. Çünkü muayeneyi yapan kişiler ve inekler arasında farklı görüşler yaratır ve üreme performansı ile daha az ilişkilendirilir (Lewis 1997). Studer ve Morrow'un (1978) yaptığı bir çalışmaya göre rektal muayene ile uterus kornularının çapları skorlanmıştır ve

buna göre 2.5-3.75 cm. kornual çap ve hafif kalınlaşma düşük skorlu, 3.75-5 cm kornual çap ve belirgin kalınlaşma, orta derece skoru, 5 cm.'den daha büyük kornu çapının yanısıra, oluklu, kolaylıkla karanküllerin palpe edilebildiği ve çoğunlukla sıvı varlığı olması durumunda, yüksek derece skorlu olarak adlandırılmıştır (Azawi 2008). Ancak bu metot, uygulayıcılar arasında farklılık göstermeye ve başarısızlığa açıktır (Lewis1997).

1.8.2. Vaginal Muayene

Vaginal muayene, otoklavlanabilir plastik yada tek kullanımlık folyo kaplı karton vaginoskoplar yardımıyla, serviks uteriden vaginaya doğru akan mukusun incelenmesi yoluyla yapılan muayene yöntemidir. Vaginoskopi olarak da adlandırılır (Sheldon 2004). Vaginal spekulum yardımıyla yapılan muayene sırasında, mevcut mukusun nereden köken aldığı (uterus, serviks yada vagina) belirlenebilir (Williams ve ark 2005). Spekulum kullanılırken, hayvana verdiği rahatsızlıktan dolayı birtakım uygulama güçlükleri ile karşılaşılabilir. Altenatif olarak, el ile vaginadan içeri girilerek muayene edilebilir. Bu uygulamanın ucuz, basit, hızlı olmasının yanısıra vaginal yırtıkları tespit edebilme, organın yada içeriğin hacmi, kokusu gibi duyusal kavramlara olanak sağlaması gibi avantajlı yönleri vardır. Temiz ve kuru bir peçete yardımıyla vagina dudakları temizlenir ve temiz bir eldiven ile içeri girilir. Vaginanın lateral, dorsal, ventral duvarları ve serviks uterinin önü palpe edilerek mevcut içerik dışarı çıkarılır. El içeride 30 saniyeden daha az süre kalmalıdır (Sheldon 2004). Bunlar göz önüne alındığında, yeni nesil paslanmaz çelikten yapılmış, uç kısmında kauçuktan yapılmış haznesi bulunan çubuğun, vaginadan girilerek, geri çekme yöntemi ile mevcut mukus muayene edilebilmektedir (Sheldon ve ark 2006).

Mevcut mukusun karakterine ve kokusuna göre klinik endometritis skorlaması yapılır (Sheldon 2004). Akıntının karanteri, rengi ve kokusu ile yapılan skorlama ile mevcut kontaminasyonu gerçekleştiren patojen bakteri arasında yüksek oranda ilişki vardır (Mortimer ve ark 1997). Yapılan bir çalışmaya göre, mukopurulent vaginal akıntı *F.necrophorum* ile ilişkilendirilirken, purulent vaginal akıntı genellikle *T.pyogenes* ve *Proteus* türlerinden kaynaklaklanmaktadır. Ayrıca kötü koku eşlik ediyor ise çoğunlukla *T.pyogenes, E.coli, Streptokoklar* ve *Mannheimmia haemolytica* ile ilişkilendirilir. Vaginal akıntı temiz ancak içerisinde lekelenme tarzında irin bulunduruyor ise lümende çok sayıda bakteri yoktur ancak fertilite üzerine istikrarsız sonuçları barındırır (Sheldon ve ark 2006).

1.8.3. Bakteriyel Kültür

Bakteriyel kültür, uterustaki mevcut enfeksiyonun etiyolojisini belirlemek adına kullanılan önemli bir tanı yöntemidir. Enfeksiyona neden olan spesifik yada non-spesifik bakterileri tanımlamak için kullanılan en doğru yol swaplar yardımıyla örnek almaktır. Doğru alınan kültür, mevcut enfeksiyonu meydana getiren patojenlerin dışında ikincil bir kontaminasyona maruz kalmamalıdır. Örnekleme yapılırken vulva yada vagina kaynaklı bir kontaminasyon sonucu, gerçek sonuçların yorumlamasında belirsizliğe yol açar (Azawi 2008).

1.8.4. Endometriyal Biyopsi

Endometriyal biyopsi, üreme problemlerinin belirlenmesinde kullanılan önemli bir tanı yöntemidir (Bretzlaff 1987). Tanıya gidilirken mikrobiyoloji ile birlikte kombine bir şekilde çalışmalar yürütülür (Studer ve Morrow 1978). Punch biyopsisi ile endometriyal doku kolayca elde edilebilir. Örneklenecek dokunun ideal boyutları 10-20 mm. x 3mm. olmalıdır. Alınan örnekler epitelyal hücre tabakalarını ve glandular yapıları da içermelidir (Azawi 2008). İncelemeler, yangı artışı, periglandular fibrozis ve kistik glandular dejenerasyon gibi bir takım değişiklikleri kapsamalıdır. Bu incelemeler ışığında, hayvanın fertilite üzerine prognozu hakkında fikir sahibi olunabilir (Singh ve ark 1983).

Endometriyal yangı var ise, yangısal hücrelerin sayıları artmış yada lamina propiyanın çeşitli alanlarına yayılmış şekilde görülmektedir. Hücresel infiltrasyon var ise, baskın hücre tipinin belirlenmesi gerekmektedir (Azawi 2008). Akut yangı sırasında genellikle nötrofil lökositler baskın hücre profilini oluştururken, kronik yangısal durumlarda ise genellikle lenfositler ve çeşitli derecelerde plazma hücreleri ile makrofajlar belirlenmektedir (Kubar ve Jalakas 2002).

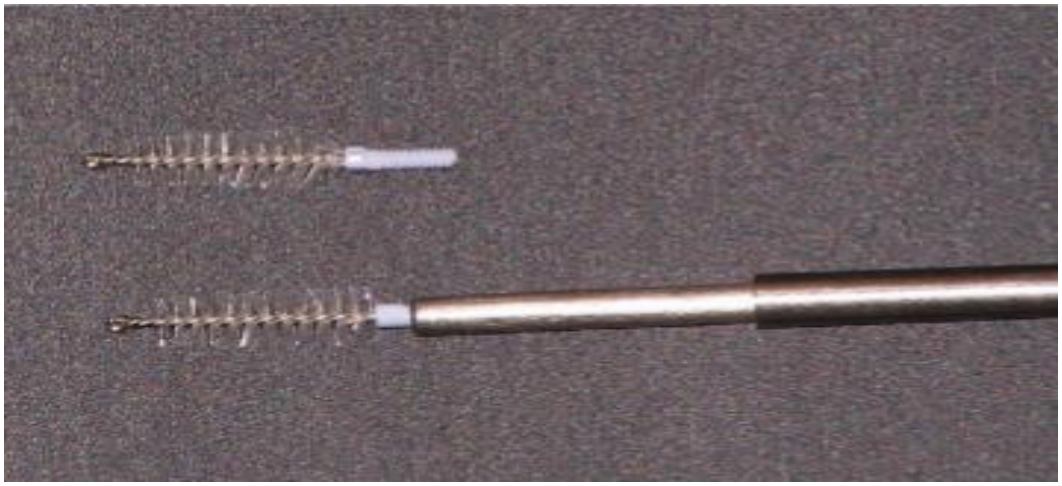
Endometriyal biyopsi, hayvanın üreme performansı hakkında tahmini bir değerlendirme yapmamızı sağlar ancak uygulanan teknik prosedür hayvanın fertilitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Azawi 2008). Ayrıca, yapılan uygulamanın fazla zaman almasından dolayı kullanım alanı kısıtlıdır (Debuc ve ark 2010b).

1.8.5. Endometriyal Sitoloji

Endometriyal sitoloji, hem klinik hemde subklinik vakaların teşhisi için kullanılabilen referans tanı yöntemlerinden biridir (Kasimanickam ve ark 2004, Gilbert ve ark 2005). Cytobrush yada küçük hacimlerde yapılan uterus lavajı yöntemleri ile yapılır ve genellikle birbirine benzer sonuçlar elde edilir (Debuc ve ark 2010b).

Uterusun birincil savunma mekanizması, kontaminasyonu sağlayan organizmalara karşı nötrofil lökositlerin uterus lümenindeki fagositik aktiviteleridir (Azawi 2008). Nötrofil lökositler, kontaminantları ortadan kaldırır, böylece yangısal reaksiyonun şiddeti ve uterus lümenine göç eden nötrofil sayısı giderek azalır. Normal bir uterus muayene edildiğinde, nötrofil lökosit yoktur (Klucinski ve ark 1990). Sitolojik muayene, inekler için yangı olsun yada olmasın güvenilir bir tanı yöntemidir (Zargham-Khan ve ark 1998). Subklinik endometritis varlığında, fiziksel muayene sırasında hiperemi yada eksudat gibi klinik bulgular ile karşılaşılmaz (Mateus ve ark 2002), ancak endometriyal sitolojide artmış PMN hücreler ve inek için bozulmuş reprodüktif parametreler ile karşılaşılır (Kasimanickam ve ark 2004).

Doğru sonuçlara ulaşmak için alınan örnekler mutlaka epitelyal hücre içermelidir. Şayet alınan numuneler epitel hücre içermiyor ise yapılan sonuçlar güvenilir değildir. Değerlendirme epitelyal hücrelerin, nötrofil lökositlerle oranlanmasıyla elde edilir. İncelemeler sonucunda, on adet epitelyal hücreye birden fazla nötrofil lökosit düşüyor ise önemli derecede yangısal reaksiyon olduğu düşünülür (Azawi 2008).



Şekil 1.10. Cytobrush aygıtı (Barlund ve ark 2008).

1.8.6. Ultrasonografi (USG)

Gerçek zamanlı trans-rektal ultrasonografi, üreme biyolojisi hakkında bilgi edinmek adına devrim niteliğinde teknolojik bir atılımdır (Fricke 2002). Sıklıkla çiftlik hayvanlarında, embriyo transferi uygulamaları sırasında foliküler aspirasyon ve oosit toplamak için, ovaryum yapıları, ovaryumda gözlenen foliküler yada luteal kist yapıları, erken dönem gebelik teşhisi, embriyo canlılığının kontrolü, fetüsün cinsiyeti, klinik ve subklinik endometritislerin tanısı anlamında sıklıkla kullanım alanı bulmaktadır (Azawi 2008). Bunların yanısıra, kornu ve serviks uterinin çaplarının ölçülmesi ve uterus lümeninde bulunan mukus yada irinin görüntülenmesinde kullanılır (Sheldon ve ark 2006). B mod ve linear tip ultrasonografiler veteriner hekimlikte tercih edilmektedir. Linear tip ultrasonografilerin, sığırların genital organlarını muayene edebilmek adına rektal yolla kullanım imkanı sunan özel üretim prob tipleri mevcuttur ve genellikle 5.0 ile 7.5 MHz frekansları arasında çalışırlar (Azawi 2008).

Yapılan ultrasonografik muayenelerde farklı hastalık tablolarında, farklı yansımalara karşılık gelen geniş bir skalada ekojeniteler saptanır. Klinik endometritis gibi irinli akıntıların mevcut olduğu uterus hastalığı tablolarında hiperekojenik yansımalar görülür. Bunun yanısıra postpartum üçüncü haftada uterus lümeninde farkedilen sıvı birikimi endometritise işarettir. Pyometra olgularında ise daha diffuz alana yayılmış kar taneleri manzarasının yanısıra, kalınlaşmış uterus duvarı ve boyutlarında anormal olarak genişleme görülen uterus farkedilir (Youngquist ve Shore 1997).

1.9. Uterus Enfeksiyonlarında Tedavi Prensipleri

Uterus enfeksiyonları, kendi içerisinde çok çeşitli olabilmekle birlikte, enfeksiyonun meydana gelişindeki ve uterusun kendini savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulmasına neden olan faktörlerin oldukça karmaşık olmasından dolayı mevcut probleme karşı uygulanacak yönetim programları daha kapsamlı olmalıdır. Hayvanların bireysel tedavi edilmesi, uygulanacak yönetim seçeneklerinden biri olmakla birlikte terapötik sağaltımların yanında mutlaka sürü bazında koruma seviyesinde önlemlerin alınması da gerekmektedir (Földi ve ark 2006).

İdeal bir tedavi yöntemi, enfeksiyona neden olan mevcut patojenleri elimine etmeli ve mümkün olan en kısa zamanda et ve sütten kalıntı bırakmadan arınmalıdır. Başarılı bir tedaviden söz edebilmek için, uterustaki sıvıların boşalması, kullanılan terapotik ajanların

mevcut kontaminantlara karşı etkin olması, ideal konsantrasyonda ve uygulama sıklığında kullanılması ve endometriyal dokuya tümüyle nüfuz etmesi gerekmektedir (Azawi 2008).

Uterusu, patojenlerden arındırmak için antibiyotik tedavisi başarılı bir seçenektir (Lewis 1997). Ayrıca östrus uyarımı, uterus kontraksiyonları ve mevcut içeriğin boşalması için sıklıkla kullanılan bir yoldur (Roberts 1986). Uterusta bulunan içeriğin boşalması, kullanılan antibiyotiğin etkinliğini artırır (Gilbert ve Schwark 1992).

1.9.1. Antibiyotikler

Antibiyotik seçiminde bazı önemli noktalara dikkat etmek gerekmektedir. Kullanılacak olan antibitiyotik, uterus ortamından sıklıkla izole edilen patojenlere karşı etkin olmalıdır (Gümen 2015). Anaerobik koşullarda etkisiz antibiyotikler tercih edilmemelidir. Örneğin bu sebepten dolayı aminoglikozid grubu antibiyotikler önerilmemektedir (Baron 2004). Kullanılacak olan antibiyotikler, doku döküntüleri, bakteriler ve diğer loşya içerikleri gibi organik ortamlarda etkinliğini yitirmemelidir. Bu anlamda sülfonamid grubu antibiyotikler, organik doku döküntülerini içerecek olan ortamda etkisiz olacağından dolayı kullanılması önerilmemektedir (Azawi 2008). İlaç belirtildiği şekilde, yeterli dozlarda kullanılmalıdır. İyi bir antibiyotiğin farmokokinetiği, uterus boşluğunda hızlıca dağılabilir ve endometriyuma iyi penetre olabilir nitelikte olmalıdır (Hajurk ve ark 2003). Sağaltım sağlanırken uterusun normal defans mekanizmasını baskılamamalı, iyi tolere edilebilmeli ve endometriyumda irkilti yaratmamalıdır (Hussain 1989).

Tetrasiklin grubu içerisinde oksitetrasiklin, geniş spektrumlu olup sıklıkla enfeksiyonun tedavisi ve kontrolü için tercih edilen antibiyotiklerden biridir (Sheldon ve ark 2004a). Oksitetrasiklin, endometriyumda kısa sürede tedavi edici düzeyde konsantrasyonlara ulaşabilmektedir (Gümen 2015). İntrauterin uygulama yapılabilir. Bu sebepten dolayı, postpartum endometritislerde tedavi ve koruma amaçlı sıklıkla kullanılır. Tetrasiklikler, anaerabik ortam koşullarında etkili iken, purulent materyal, hücre döküntüleri, Ph düzeyi değişmiş uterus koşullarında kısmen etkinliğini yitirebilir (Azawi 2008). Oksitetrasiklinin günlük intauterin uygulama dozu 4-6 gr. olup T.pyogensin günümüzde oksitetrasikline karşı direnç geliştirdiği göz önüne alınacak olursa tedavi amacı ile yüksek dozların 3-5 gün süre ile uygulanması gerekmektedir (Gümen 2015). İntrauterin kullanımının yanısıra, puerperal metritislerde sistemik olarak kullanılabilmektedir (Sheldon ve ark 2004b).

Prokain penisilin, puerperal metritisli hayvanlarda sistemik yolla kullanılan antibiyoktiklerden biridir. 22.000 IU/kg dozunda intramuskuler yolla 3-5 gün süre ile kullanılması önerilmektedir (Chenault ve ark 2004). Bunların yanısıra, puerperal metritisli hayvanlarda 2.500 mg. ampisilin ve 2.500 mg. kloksasilin intauterin olarak ve 6.000 mg. ampisilin intramuskuler yolla 3 gün süreyle kullanıldığında %85 oranında iyileştiği görülmüştür (Gümen 2015).

Puerperal metritsisli hayvanlarda ceftiofur, 1-2 mg/kg dozuda, 24 saatte bir şekilde intramuskuler yolla 3-5 gün süre ile kullanılabilir (LeBlanc 2008). Sefalosporin grubu antibiyotikler günümüzde sistemik yolla uygulanmalarının yanısıra, intrauterin olarak da kullanılabilmektedir. Pospartum 20-33. gün arasında subklinik endometris bulunan hayvanlarda 500 μg sefapirin benzatin, intauterin olarak kullanıldığında, kontrol grubu hayvanlara göre reprodüktif parametrelerde belirgin bir artış yarattığı görülmüştür (Gümen 2015). Yapılan bir çalışmaya göre intrauterin sefapirin tedavisi ile ilk tohumlada başarısızlık yaratabilecek faktörlerde iyileşme sağlanmış ancak hasta olmayan ineklerde kullanılması reprodüktif parametreler üzerine bir katkısı olmamıştır. Tedavi, hasta ineklerde kullanılır ve uzamış postpartum anovulasyon olan hayvanlarda, ilk tohumlamada başarısızlığa sebep olacak faktörler üzerine %1-5 oranında katkı sağlar. Bunun yanısıra siklik ineklerde bu oran %8-12 arasındadır (Denis-Robichaud ve Debuc 2015). Ayrıca antibiyotik seçimi sırasında dikkat edilecek kriterlerden biri olan ette ve sütte kalıntı bırakmaması sebebi ile, seftiofur gibi antibiyotiklerin seçilmesi ekonomik olarak işletmeye katkı sağlamaktadır (Gümen 2015).

1.9.2.Antiseptikler

Antiseptik solüsyonlar, uterus enfeksiyonlarında lokal irritasyon, lökositoz ve hiperemi oluşturma özelliklerinden yararlanmak amacı ile kullanılmaktadır. Bu amaçla sıklıkla logol solüsyonu, povidon iyot, klorhekzidin ve ozon gibi antiseptikler intrauterin olarak uygulama alanı bulmaktadır (Gümen 2015).

Çoğu antiseptik ve bazı antibiyotiklerin, kullanılmalarını takiben birkaç süreyle fagositik aktiviteyi baskıladıkları görülmüştür (Bretzlaff 1987). Bu etkilerinin görülebilmesi için yüksek dozlarda kullanılmaları gerekmektedir. Lugol iodin solüsyonunun, intrauterin kullanımından sonra lökositlerin fogasitik aktivitelerinde belirgin bir kayıp görülmüştür (Paisley ve ark 1986). Bu sebepten dolayı, lugol iodin solüsyonunun kullanılmasıya nekrotik

endometritis geliştiği, hatta bazı durumlarda irritan solüsyonların intrauterin kullanılmasıyla ovidukta irritasyon meydana geldiği görülmüştür (Azawi 2008). Yapılan bir çalışmaya göre intrauterin ozon uygulaması üreme performansının artırılması adına endometritislerde kullanılabilir olduğu görülmüştür. Ozon tedavisi iyileşme sağlama ve enfeksiyondan korunma adına postpartum dönemde kullanımı uygun görülmüştür. Yapılan çalışmada, ozon kullanılan grup ile kontrol grubu arasında çok az fark görülmüş olup tedavi edilen grupta gebelik oranları artmıştır. Ancak grupların arasındaki bu fark dikkate değer olarak düşünülmemiştir (Constantin ve Birtoıu 2016).

1.9.2. Hormonlar

Postpartum uterus enfeksiyonlarında, hormonlardan yararlanabilmek için, normal üreme endokronolojisi ve kullanılacak olan mevcut hormonun terapötik olarak etkisinin bilinmesi gerekmektedir (Janowski ve ark 2001).

$PGF_2\alpha$, siklik ineklerde korpus luteumun regresyonu, progesteron seviyesinin düşmesi, buna bağlı olarak östrus oluşumu ve myometriyal kas kontraksiyonlarının artmasından sorumludur (Lewis 2004). Yeni oluşmuş foliküllerden salınan östradiol sayesinde, organizmanın savunma sistemi daha kuvvetli, enfeksiyonlara karşı daha dirençli hal alır (Gümen 2015). $PGF_{2\alpha}$'nın yapılan çalışmalar sonucunda bu mekanizma sayesinde postpartum ilk ayda üreme performansı üzerine olumlu katkısı olduğu bildirilmiştir (LeBlanc 2008). Endometritisli ineklerde $PGF_{2\alpha}$'nın açıkça bir tedavisi seçeneği olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (Janowski ve ark 2001). Pyometralı ineklerde de en iyi tedavi seçeneği $PGF_{2\alpha}$'dır. $PGF_{2\alpha}$ uygulanan ineklerin %90'ına yakını, uygulamayı takiben 3-9. gün arasında dilate olan serviks sayesinde irinli içeriği boşalttığı görülmüştür ve endometriyal lezyonların ilk ayda düzeldiği ve hayvanlarda yeniden fertilite şekillendiği görülmüştür (Gümen 2015). $PGF_{2\alpha}$, organizmaya en az zararı verdiği ve kalıntı bırakmayıp sütle atılmadığı için güvenilir bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır (Murray ve ark 1990).

Östradiol, myometrial kas kontraksiyonlarını revize etmesi, mukus sekresyonunun ve fagositozisi artırması sebebi ile kullanımı tavsiye edilebilir (Azawi 2008). Östradiol, diğer bir tedavi seçeneği olmasıyla birlikte birçok ülkede yüksek kalıntı yarattığı sebebiyle kullanımı yasaktır (Bretzlaff 1987). Ülkemizde de kullanımı ve temini yasak olduğu için, uygulama alanı bulabilen bir hormon değildir (Gümen 2015).

Farklı tedavi seçeneklerinin üstünlüklerini belirlemek, reprodüktif parametreler üzerine etkisini saptamak, klinik endometritisli hayvanlarda etkin bir tedavi protokolü oluşturarak en kısa sürede hayvanın sağlığına kavuşması ve ekonomik kriterler göz önünde bulundurularak asgari maliyet ile hayvanın eski refahına kavuşturmak için bu tez araştırması yapılmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1.Gereç

Bu çalışma Aydın ili, Kuyucak ilçesi, Merkez mahallesinde bulunan Topbaş Hayvancılık ve İnşaat A.Ş. ait (37° 54' 22.6" Kuzey; 28° 27' 33.2" Doğu), özel süt işletmesinde aralık 2016 temmuz 2017 ayları arasında yapılmıştır. İşletmede 400 baş sağmal inek bulunmaktadır. Günde iki sağım yapılmakta ve yıllık ortalama süt verimleri 27-28 lt/gün'dür. Yarı açık barındırma sisteminde bulunan hayvanlar, total mixed rasyon (TMR; mısır silajı, yonca silajı, buğday samanı, arpa hasılı, kuru yonca, konsantre yem) ile süt verimleri dikkate alarak gruplandırılmış şekilde, günde iki kez yemleme yapılarak ad libitum olarak beslenmektedir. İşletmede hayvanlara ait veriler, düzenli olarak kayıt altına alınmaktadır.

Çalışma, postpartum 30. günde yapılan kontroller sırasında, klinik endometritis tespit edilen, daha önce en az bir kez doğum yapmış, yaşları 2-7 arasında değişen, 45 Holstein-Frisesian ırkı inek ile yapılmıştır. Seçilen hayvanların tümü kendi doğum yapmış, müdahale edilmemiştir. Ayrıca postpartum dönemde herhangi bir metabolik hastalık geçirmemişlerdir.

Örneklerin toplanması için metricheck aletinden (Metricheck Device, Simcro, Yeni Zelanda) yararlanılmıştır. Ekipmanların dezenfeksiyonu için Dezen® (200 mg Benzalkonyum Klorür/ml, Vetaş, Türkiye) kullanılmıştır. Parenteral uygulamaların yapılabilmesi için 5 ve 20 ml, intrauterin uygulamalar için 60 ml.'lik steril plastik enjektörlerden ve intrauterin kateterden yararlanılmıştır. Uygulamalar esnasında, rektal muayene ve lateks eldivenler kullanılmıştır.

Gruplara ayrılan hayvanlara, uygulamalar gereği antiseptik olarak, %3'lük olarak hazırlanmış lugol iodin solüsyonu, hormon olarak dinoprost trometamin (Dinolytic®, Zoetis, Türkiye), antibiyotik olarak ise seftiofur hidroklorür (Zerosef®, Bayer, Türkiye) kullanılmıştır.

Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi yapılırken SPSS 14.01 paket programından yararlanılmıştır.

2.2. Yöntem

2.2.1. Hayvan Seçimi ve Grupların Oluşturulması

Yaşları 2 ile 7 arasında değişen, daha önce en az bir kez doğum yapmış ve postpartum 30. günde yapılan kontroller sonucu klinik endometritis teşhis edilen 45 Holstein-Frisesian ırkı hayvan çalışmaya dahil edilmiştir. Hayvanlar, herbirinde en az 15 hayvan olmak üzere, 3 farklı gruba ayrılmışlardır. Gruplar oluşturulurken, farklı bir kritere göre düzenleme yapılmaksızın rastgele olarak dağıtılmıştır.

2.2.2. Hayvan Seçimi Yapılırken Kullanılan Muayene Yöntemleri

Postpartum 30. günde rektal muayene yapılmıştır. Muayeneler sırasında, uterus involüsyonu değerlendirilmiş, makroskobik olarak uterusun büyüklüğü ve pelvis boşluğuna toplanıp toplanmaması kontrol edilmiştir. Ayrıca bu esnada ovaryumlar muayene edilmiş olup korpus luteum varlığı belirlenmiştir.

Rektal muayene sonrasında klinik endometritisleri teşhis etmek ve vaginal akıntı skorlaması yapmak adına, metricheck aygıtı ile serviks uteri girişinden örnekler toplanmıştır.

Seçilen hayvanların vücut kondisyon skorları ise 2,25 ile 4,0 arasında değişmektedir. Çok zayıf yada aşırı kilolu hayvanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Teknik ekipmanlar kullanılmadan hemen önce, Dezen® (200 mg Benzalkonyum Klorür/ml, Vetaş, Türkiye) solüyonu ile dezenfekte edilmiştir. Uygulama yapılmadan hemen önce, vagina, anüs ve perianal bölge bir peçete yardımıyla temizlenmiş olup, bölge bulaşıklığından arındırılmıştır. Daha sonra metricheck aleti ile vaginaya girilmiş, önce 45 derece yukarı daha sonra ileri itilerek serviks uterinin giriş kısmına kadar ulaşılmıştır. Örnekler toplandıktan sonra, alet yukarı doğru 45 derecelik açı alacak şekilde vaginal çıkarılmıştır. Vaginal akıntının karakterine ve kokusuna göre sınıflandırma yapılmıştır.

Çizelge 2.1. Vaginal akıntının karakterine göre endometritisin klinik skorlaması (Sheldon ve Dobson 2004).

Tanım	Skor
Mukusun Karakteri	
Şeffaf mukus	0
Beyaz purulent odaklar içeren şeffaf mukus	1
<50 ml eksudat içeren <50% beyaz irin	2
>50 ml eksudat içeren >50% beyaz veya kanlı irin	3
Mukusun kokusu	
Kokusuz	0
İrin kokusu	3

Tablo 2.1. Vaginal akıntı skorlaması (Sheldon, 2006).

Grup 1 (n=15): Klinik endometritis tespit edilen hayvanlardan seçilen bu grupta 0. gün kas içi 25 mg. $PGF_{2\alpha}$ (Dinoprost trometamin, Dinolytic®, Zoetis, Türkiye) ve intrauterin katater yardımıyla uterusa 100 ml (Sağ kornuya 50 ml, sol kornuya 50 ml) lugol solüsyonu uygulanmıştır. İlk enjeksiyonu takiben 11 gün sonra ikinci kez kas içi olarak $PGF_{2\alpha}$ uygulaması yapılmıştır.

Grup 2 (n=15): Bu gruba dahil edilen hayvanlara, 0. gün kas içi 25 mg. $PGF_{2\alpha}$ (Dinoprost trometamin, Dinolytic®, Zoetis, Türkiye) ve intrauterin katater yardımıyla uterusa 100 ml (Sağ kornuya 50 ml, sol kornuya 50 ml) lugol solüsyonu ve 1 mg/kg/gün dozunda kas içi olarak 5 gün süreyle seftiofur hidroklorür (Zerosef®, Bayer, Türkiye) uygulanmıştır. İlk enjeksiyondan 11 gün sonra ikinci kez $PGF_{2\alpha}$ kas içi olarak kullanılmıştır.

Grup 3 (n=15): Bu grupta ki hayvanlara, 0. gün kas içi 25 mg. $PGF_{2\alpha}$ (Dinoprost trometamin, Dinolytic®, Zoetis, Türkiye) ve 11 gün sonra ikinci doz $PGF_{2\alpha}$ uygulaması yapılmıştır.

Grup No	Yapılan Uygulamalar
1	$PGF_s\alpha$ (11 gün ara ile), IU %3 lugol (100 ml)
2	$PGF_s\alpha$ (11 gün ara ile), IU %3 lugol (100 ml), IM seftiofur hidroklorür (1mg/kg, 5 gün)
3	$PGF_s\alpha$ (11 gün ara ile)

Tablo 2.2. Gruplara göre yapılan uygulamalar

İkinci $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonundan sonra östruslar takip edilmiştir. Östrusların takibi gözleme dayalı olarak yapılmıştır. Bu amaçla ikinci $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonunu takiben inekler; 2-7 gün boyunca, günde 3 kez ve en az 30 dakika süre ile deneyimli kişiler tarafından izlenmiştir. Östrus davranışları tespit edilen ineklere rektal muayene yapılmıştır. Çara akıntısı, ovaryumlarda foliküller varlığı ve uterus tonusu kontrol edilmiştir. Çara akıntısı temiz olan ve folikül belirlenen ineklere suni tohumlama yapılmıştır. Suni tohumlama yapılan ineklerle birlikte, östrus göstermeyen inekler de kayıt altına alınmıştır.

Suni tohumlama yapılan ineklere, 45 gün sonra rektal muayene ile gebelik kontrolü yapılmıştır. Muayene esnasında; uterus kornularındaki asimetri, yavru zarlarının kaydırılması suretiyle tespiti ve korpus luteumun varlığı kontrol edilmiş ve bu bulguları taşıyan inekler gebelik pozitif olarak kabul edilmiştir.

Tedavi sonrasında hayvanlarda; ikinci $PGF_s\alpha$ enjeksiyonundan sonra ilk östrus gösterme süresi, ilk tohumlamada gebe kalma oranı, gebelik başına düşen tohumlama sayısı ve doğum gebe kalma aralığı gibi reprodüktif parametreler incelenmiştir.

<u>İlk tohumlama-Gebe kalma oranı:</u> İlk tohumlamadan sonra gebe kalan hayvan sayısı x 100/ Tüm ilk tohumlamaların sayısı.

<u>Gebelik başına düşen tohumlama sayısı:</u> Toplam tohumlama sayısı x 100/ Toplam gebe kalan inek sayısı.

<u>Doğum-Gebe kalma aralığı:</u> Doğumdan sonra yeni gebeliğin 1. gününe kadar geçen süre.

Belirtildiği gibi incelenen reprodüktif parametlerle gruplar arasında ilk tohumlamada gebe kalma oranı, gebelik başına düşen tohumlama sayısı, doğum gebe kalma aralığı gibi parametreler istatistiki olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 14.01 paket programından yararlanılarak yapılmıştır.

3.BULGULAR

Yapılan çalışmada; 45 baş Holstein-Friesian ırkı inekte klinik endometritis teşhis edilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Birinci gruptaki ineklerin yaş ortalaması 36, ikinci grubun 47.26, üçüncü grubun 40.06 ay olarak belirlenmiştir. Grupların laktasyon sayıları ortalama sırasıyla 1.4, 2 ve 1.53 olarak tespit edilmiştir. Vücut kondisyon skorları ise ortalama birinci grubun 3.08, ikinci grubun 3.37 ve üçüncü grubun ise 3.2 olarak kaydedilmiştir (Tablo 3.1).

Çalışmaya başlama gününde gruplardaki hayvanların involusyon durumları ve korpus luteum varlıkları değerlendirilmiştir. İnvolusyon, uterusun pelvis boşluğuna toplanıp toplanmamasına göre değerlendirilmiştir. Pelvis boşluğuna toplandığında normal, toplanmadığında ise anormal olarak kayıt edilmiştir. Birinci grupta 10 ineğin involusyonu normal, 5 tanesinin ise anormal olarak değerlendirilmiştir. İkinci grupta 11 ineğin involusyonu normal, 4 ineğin anormal olarak belirlenmiştir. Üçüncü grupta ise 11 ineğin involusyonu normal, 4 ineğin ise anormal olarak değerlendirilmiştir. Yapılan rektal muayenelerde ise; birinci grupta 9, ikinci grupta 8 ve üçüncü grupta 6 baş hayvanda korpus luteum tespit edilmiştir (Tablo 3.1).

		Grup I	**Grup II**	**Grup III**
Yaş (ay)		36	47.26	40.06
Laktasyon sayısı		1.4	2	1.53
VKS (ort.)		3.08	3.37	3.2
İnvolusyon (%)	**Normal**	66.66 (10/15)	73.33 (11/15)	73.33 (11/15)
	Anormal	33.33 (5/15)	26.66 (4/15)	26.66 (4/15)
C.L. varlığı	**Var**	60 (9/15)	53.33 (8/15)	40 (6/15)
	Yok	40 (6/15)	46.66 (7/15)	60 (9/15)

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilen ineklerin durumları

Gruplardaki hayvanların çalışmaya başlama günündeki vaginal akıntı skorlarına ve mukus kokusuna göre sayıları Tablo 3.2'de verilmiştir.

Vaginal akıntı skoru	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=15)	Grup 3 (n=15)
1	6	8	8
2	6	3	6
3	3	4	1
Mukus kokusu	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=15)	Grup 3 (n=15)
0	12	11	12
3	3	4	3

Tablo 3.2. Çalışmaya başlama gününde vaginal akıntı skorlarına ve mukus kokusuna göre hayvan sayıları

Çalışmada ikinci PG enjeksiyonundan sonra östrus gözleme dayalı olarak takip edilmiştir. Birinci gruptaki ineklerin 15 adeti (%100), ikinci gruptaki ineklerin 13 adeti (%86.66) ve üçüncü gruptaki ineklerin ise 15 adeti ikinci PG enjeksiyonundan sonra östrus göstermiştir (Tablo 3.3). İkinci PG enjeksiyonundan sonra östrus görülme süreleri ise; birinci grupta 12.33, ikinci grupta 7.46 ve üçüncü grupta ise 13.06 gün olarak belirlenmiştir (Tablo 3.4). Gruplar arasında istatistiki fark görülmemiştir.

	Grup I (n=15)	**Grup II (n=15)**	**Grup III (n=15)**
İkinci PG enjeksiyonundan sonra östrus gösteren inek oranı (%)	100 (15)	86.66 (13)	100 (15)
İkinci PG enjeksiyonundan sonra hiç östrus göstermeyen inek oranı (%)	0	13.33 (2)	0

Tablo 3.3. İkinci PG enjeksiyonundan sonra östrus gösteren inek oranları

	Grup I (n=15)	**Grup II (n=15)**	**Grup III (n=15)**
İkinci PG enjeksiyonundan sonra östrus görülme süresi (gün)	12.33	7.46	13.06

Tablo 3.4. İkinci PG enjeksiyonundan sonra östrus görülme süreleri

Çalışmada aynı zamanda grup bazında gebelik başına düşen tohumlama sayıları da hesaplanmıştır. Birinci grupta bu sayı, 1.85, ikinci grupta 1.75 ve üçüncü grupta ise 1.92 olarak bulunmuştur (Tablo 3.5).

	Grup I (n=15)	**Grup II (n=15)**	**Grup III (n=15)**
Gebelik başına düşen tohumlama sayısı	1,85	1,75	1,92

Tablo 3.5. Gebelik başına düşen tohumlama sayıları

Çalışmada tedavi sonrası tohumlama sayılarına göre gebelik oranları gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Birinci tohumlamada gebelik oranları birinci, ikinci ve üçüncü grupta sırasıyla %33.3, 50 ve 26.66 olarak belirlenmiştir. İkinci tohumlamada gebelik oranları sırasıyla %60, 42.8 ve 45.4 olarak bulunmuştur. Üçüncü tohumlama sonrası gebelik oranları ise sırasıyla %75, %75 ve %60 olarak belirlenmiştir (Tablo 3.6). Toplam gebelik oranları ise birinci grupta %93.3, ikinci grupta %92.3 ve üçüncü grupta ise %86.6 olarak tespit edilmiştir ve istatistiki anlamda farklılık tespit edilememiştir (Tablo 3.7).

Tohumlama sayısı	**Gebelik oranı (%)**		
	Grup I (n=15)	**Grup II (n=15)**	**Grup III (n=15)**
1	33.3 (5)	50 (6)	26.66 (4)
2	60 (6)	42.8 (3)	45.4 (6)
3	75 (3)	75 (3)	60 (3)

Tablo 3.6. Tohumlama sayılarına göre gebelik oranları

	Grup I (n=15)	**Grup II (n=13)**	**Grup III (n=15)**
Toplam gebelik oranı (%)	93.3 (14)	92.3 (12)	86.6 (13)

Tablo 3.7. Toplam gebelik oranları

Çalışmaya dahil edilen ineklerin doğum-gebe kalma aralıkları, doğumdan sonra gebeliğin 1. gününe kadar geçen süre hesaplanarak belirlenmiştir. Doğum-gebe kalma aralığı ortalama olarak birinci grubun 98.64, ikinci grubun 94.5 ve üçüncü grubun ise 104.31 gün olarak bulunmuştur (Tablo 3.8). Gruplar arasında istatistiksel anlamda fark bulunamamıştır.

Doğum-Gebe Kalma Aralığı (Gün)	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)	Grup III (n=15)
	98.64	94.5	104.31

Tablo 3.8. Doğum-gebe kalma aralıkları

Çalışmada 3 tohumlama sonrası gebe kalmayan inekler repeat breeder inek olarak değerlendirilmiştir. Çalışmadaki repeat breeder oranları birinci grupta %6.6, ikinci grupta %6.6 ve üçüncü grupta ise %13.3 olarak belirlenmiştir (Tablo 3.9).

	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)	Grup III (n=15)
Repeat breeder inek oranı (%)	6.6	6.6	13.3

Tablo 3.9. Çalışmadaki repeat breeder inek oranları

Çalışmada, ikinci PG enjeksiyonunu takiben ilk östrusunu gösteren ancak vaginal akıntısı temiz olmamasından dolayı tohumlanmayan hayvanlar değerlendirilmiştir. Buna göre ilk östrusunda tohumlanmayan inek oranları birinci grupta %40, ikinci grupta %20 ve üçüncü grupta %40'tır ve gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. (Tablo 3.10).

	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)	Grup III (n=15)
İlk östrusunda tohumlanmayan inek oranı (%)	40 (6)	20 (3)	40 (6)

Tablo 3.10. İlk östrusunda tohumlanmayan inek oranları

Elde edilen tüm değişkenler önemlilik testlerine geçilmeden önce normallik yönünden parametrik test varsayımlarından Shapiro Wilk ile, varyansların homojenliği yönünden ise Levene testi ile incelendi. İkinci PG enjeksiyonundan sonra östrus görülme süreleri, gebelik başına düşen tohumlama sayıları, doğum-gebe kalma aralığı bakımından gruplar arası farklılığın istatistiksel açıdan kontrolü tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile yapıldı. Tohumlama sayılarına göre gebelik oranları, toplam gebelik oranları, repeat breeder inek

oranları, ilk östrusunda tohumlanmayan inek oranları parametrelerinin istatistiksel açıdan kontrolü ise ki-kare analizi ile yapıldı. Tüm istatistiksel analizler minimum %5 hata payı ile incelendi. SPSS 14.01 paket programından yararlanıldı.

Yapılan çalışmaya göre gruplar arasında farklılıklar tespit edilmiştir ancak istatistiksel anlamla fark bulunamamıştır.

4.TARTIŞMA

Klinik endometritis gebelik başına düşen tohumlama sayısının artmasına, doğum gebe kalma aralığının uzamasına ve tedavi giderlerinin artmasına sebep olarak sütçü işletmelerde önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu nedenle klinik endometritis tedavisinde doğru zamanda en az tedavi gideri ile en yüksek tedavi başarısını elde edilmesi gerekmektedir (Kaya 2008).

İdeal bir tedavi yöntemi, enfeksiyona neden olan mevcut patojenleri elimine etmeli ve mümkün olan en kısa zamanda et ve sütten kalıntı bırakmadan arınmalıdır. Başarılı bir tedaviden söz edebilmek için; uterustaki sıvıların boşalması, kullanılan terapotik ajanların mevcut kontaminantlara karşı etkin olması, ideal konsantrasyonda ve uygulama sıklığında kullanılması ve endometriyal dokuya tümüyle nüfuz etmesi gerekmektedir (Azawi 2008).

Uterusu, patojenlerden arındırmak için antibiyotik tedavisi başarılı bir seçenektir (Lewis 1997). Ayrıca östrus uyarımı, uterus kontraksiyonları ve mevcut içeriğin boşalması için sıklıkla kullanılan bir yoldur (Roberts 1986). Uterusta bulunan içeriğin boşalması, kullanılan antibiyotiğin etkinliğini artırır (Gilbert ve Schwark 1992). Bu amaçla ekzojen $PGF_{2\alpha}$ uygulanarak uterusun involusyon oranı artırılmakta, bakteriyel kontaminasyon ortadan kaldırılmakta ve izleyen periyotta konsepsiyon oranı artırılmaktadır. $PGF_{2\alpha}$ postpartum süreçte fonksiyonel bir korpus luteum olup olmadığına bakılmaksızın tek veya çift doz uygulanabilmektedir (Hendricks ve ark 2006). $PGF_{2\alpha}$ uygulamasına ilave olarak parenteral (seftiofur) veya intrauterin (oksitetrasiklin) uygulanan antibiyotikler de klinik endometritis tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Galvao 2011). İntrauterin uygulamalardan sonra antibiyotiklerin emilimleri arasında taşıt maddeye bağlı olarak farklılıklar bulunmaktadır. Bu yüzden genital kanalda daha yüksek oranda antibiyotik konsantrasyonu intrauterin uygulamadan ziyade parenteral uygulama ile elde edilmektedir (Azawi 2008).

Postpartum klinik endometritisi bulunan ineklerde tedavi amacıyla intrauterin olarak kullanılabilecek birçok antibiyotik bulunmaktadır. Prokain penisilin G, oksitetrasiklin, seftiofur hidroklorid ve ampisilin bunlara örnek olarak verilebilir. Fakat bu antibiyotiklerin reprodüktif performansı geliştirme üzerine etkileri tedavi uygulanmayan ineklere göre bir farklılık göstermemektedir. Prokain penisilin G erken postpartum dönemde uterusta sıklıkla bulunan bakterilerin salgıladığı penisilinaza karşı oldukça duyarlıdır ve intrauterin olarak uygulandığında minimum inhibitör konsantrasyonu ve dokuya dağılımı hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Oksitetrasiklin ise uzun yıllardır klinik endometritislerin tedavisinde sıklıkla

kullanılmaktadır. Fakat intrauterin kullanıldığında emilimi zayıftır. Ayrıca et ve sütte kalıntı oluşturması nedeniyle kullanımı tartışmalıdır. Aynı zamanda endometriyumda irrtitasyona ve koagulasyon nekrozuna sebep olmaktadır. Bu yüzden uterusta etkinliği zayıftır ve endometriyumun defans mekanizmasını hasara uğratarak iyileşmeyi geciktirebilmektedir. Seftiofur ise geniş spektrumlu üçüncü nesil sefalosporindir ve klinik endometritisleri tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır (Lefebvre ve Stock 2012).

Kaufmann ve ark (2010) klinik endometritisli ineklerde yaptıkları çalışmada, birinci gruba 3 gün boyunca kas içi olarak seftiofur ve ikinci gruba ise 14 gün arayla kloprostenol uygulamışlardır. Uygulama sonrası ilk tohumlamada gebelik oranı sefalasporin grubunda %20.9, kloprostenol grubunda %32.1 iken doğum-gebe kalma aralığı sırasıyla 101 gün ve 94 gün olarak tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada ise sırasıyla ilk tohumlamada gebelik oranı ve doğum-gebe kalma aralığı Grup 2 için; %50, 94,5 gün ve grup 3 için; %26.66, 104 gün olarak tespit edilmiştir. Gebelik başına düşen tohumlama sayıları ise Kaufmann ve ark yaptığı çalışmada sefalosporin grubu için 4.4 iken kloprostenol grubu için 3.9'dur. Yaptığımız çalışmada ise bu değerler Grup 2 için; 1.75 ve grup 3 için; 1.92'dir. İlk tohumlamada gebelik oranı ve gebelik başına düşen tohumla sayılarının oransal anlamda yapılan iki çalışmada oluşturduğu farklılıkların, mevcut yapılan tez çalışmasındaki ikinci grupta bulunan hayvanlara 1 mg/kg dozunda im. kullanılan sefalosporinin yanısıra 11 gün ara ile uygulanan $PGF_{2\alpha}$ ve 0. gün intrauterin kullanılan lugol solüsyonundan ileri gelebileceği düşünülmüştür. Her iki çalışmada da gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamaktadır. Yapılan çalışmada da elde edilen bulgular benzerlik göstermektedir. Bu yüzden sistemik olarak uygulanan antibiyotik tedavisi ve prostaglandin uygulamasının klinik endometritisli ineklerde tedavi etme amaçlı kullanılabileceği düşünülmektedir.

Galvao ve ark (2009) postpartum 44. günde klinik endometritis tespit edilen ineklere intrauterin olarak uygulanan seftiofur hidrokloridin uterus sağlığı ve fertilite üzerine etkisini araştırmışlardır. İntrauterin olarak uygulanan seftiofur sonrası klinik endometritis vakalarının %32.3'ünün subklinik endometritise dönüştüğü ve bu oranın kontrol grubunda ise %40.5 olduğu tespit edilmiştir. Tohumlama sonrası gebe kalma oranları ise seftiofur grubunda %34.7 ve kontrol grubunda ise %38.6 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak seftiofur ve kontrol grubunda gebelik oranları benzerlik göstermektedir. İntrauterin seftiofur uygulamasının uterus enfeksiyonunun prevalansını azalttığı vurgulanmaktadır.

LeBlanc ve ark (2002) yaptığı çalışmada postpartum 20-33. günlerde klinik endometritisi bulunan ineklerde; intrauterin sefapirin ve prostaglandin uygulamasının gebe kalma oranı üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Tedaviden sonra 14 gün içerisinde klinik belirtilerin ortadan kalma oranı %77 olarak belirlenmiş ve tedavinin bu oranı etkilemediği bildirilmiştir. Ayrıca postpartum 4 hafta geçmeden yapılan tedavi girişimlerinin faydalı olmadığı vurgulanmıştır. Postpartum 27-33 gün aralığında klinik endometritisi bulunan ineklerde sefapirin uygulamasının, tedavi uygulanmayanlara göre gebe kalma aralığını kısalttığı bildirilmiştir. Prostaglandin grubunda ise kontrol grubuna göre gebelik oranlarında bir farklılık belirlenememiştir. Aynı zamanda prostaglandin ve sefapirin uygulanan gruplar arasında da gebe kalma oranları arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamaktadır. Yapılan tez çalışmanın sonuçlarına bakıldığında gruplar arasında gebe kalma oranları arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamaktadır. Fakat çalışma daha fazla hayvan materyali üzerinde gerçekleştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Mejia ve Lacau-Mengido (2005) endometritis tedavisinde prostaglandin uygulamasının reprodüktif performans üzerine etkisini araştırmışlardır. Tedavi ve kontrol grubunda sırasıyla ilk östrus görülme süresi 57 ve 56 gün, ilk tohumlama süresi 92.6 ve 72.0 gün, boş geçen gün süresi 121.9 ve 100.2, gebelik başına düşen tohumlama sayısı 1.98 ve 2.03 ve ilk tohumlama gebe kalma oranları ise %49.2 ve 48.0 olarak belirlenmiştir. Tedavi ve kontrol gruplarının arasında kayda değer farklılıklar tespit edilememiştir. Bu sonuçlara göre tiaprost kullanımının reprodüktif paremetreleri iyileştirme amacıyla kullanımının etkisiz olduğu görülmüştür. Yapılan tez çalışmasında ise $PGF_{2\alpha}$ analoğu ile yapılan tedavi sonrası (3.grup) ilk östrus görülme süresi ortalama 55.6 gün, ilk tohumlamada gebelik oranı %26.66, doğum-gebe kalma aralığı 104.31 gün ve gebelik başına düşen tohumlama sayısı 1.92 olarak bulunmuştur. Elde edilen bulgular ile Mejia ve Lacau-Mengido'nun 2005 yılında yaptığı çalışma sonuçları benzerlik göstermektedir. Sonuç olarak endometritis tedavisinde kullanılan prostaglandin uygulamasının reprodüktif performansa etkileri iyi değerlendirilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

Hendrick ve ark (2006) yaptığı diğer bir çalışmada ise, erken postpartum dönemde tekrarlayan prostaglandin uygulamalarının ilk tohumlama gebe kalma oranları üzerine etkisi araştırılmıştır. Bunun için postpartum 7, 14, 22 ve 35. günlerde ineklere prostaglandin uygulaması yapılmış ve kontrol grubuna ise herhangi bir uygulama yapılmamıştır. İlk tohumlamada gebe kalma oranı tedavi grubunda %23.3 ve kontrol grubunda ise %22.6 olarak belirlenmiştir. Bu oranlar multipar ineklerde %25.4 ve primipar ineklerde ise %17.9 olarak

bulunmuştur. Yapılan tez çalışmasında ise, 11 gün ara ile çift doz $PGF_{2\alpha}$ uygulanan üçüncü grupta ilk tohumlamada gebelik oranı %26.6 dolayında olmuştur. Bu şekli ile Hendrick ve ark. yaptığı araştırma ile mevcut tez çalışmasının sonuçları benzerlik göstermektedir. Hendrick ve ark. yaptığı çalışmada sürü yönetimini üstlenen kişiler tarafından gönüllü bekleme süresi 100 gün olarak belirlenmiştir ve hayvanların ilk tohumlamaları ortalama postpartum 130.-134. günlere denkgelmektedir. Bu süre zarfı içerisinde $PGF_{2\alpha}$'nın terapötik etkisinin devamlılığı konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır ve bu zaman periyodunda, kontrol ve tedavi edilen gruptaki ineklerde klinik endometritis vakalarının spontan olarak çözülmüş olabileceği ve ilk tohumlama sırasında gruplar arasında herhangi bir fark bulunmadığı düşünülmüştür. Sonuç olarak tekrarlayan dozlarda prostaglandin uygulamasının ilk tohumlama gebe kalma oranına etkisinin olmadığı kanısına varılmıştır.

5.SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak antibiyotik, antiseptik ve hormon kombinasyonlarının klinik endometritisli ineklerde kullanılmasının, reprodüktif parametrelerin düzelmesinde gruplar arasında istatiksel olarak önemli farklılıklar tespit edilememiştir ancak yapılan çalışmanın sonucunda bu uygulamaların etkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmanın daha fazla hayvanda tekrarlanarak yapılması sonucunda daha gerçekci sonuçların çıkabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

Akira S, Uematsu S, Takeuchi O, 2006. Pathogen recognition and innate immunity. Cell, 124, 783-801.

Ali A, Abdel-Razek AK, Abdel-Ghaffar S, Glatzel PS, 2003. Ovarian follicular dynamic in buffalo cows (Babulus Bubalis). Reprod Dom Anim, 38, 214-218.

Azawi IO, 2008. Postpartum uterine infection in cattle. Anim. Rep. Sci. 105, 187-208.

Barlund CS, Carruthers TD, Waldner CL, Palmer CW, 2008. A comparison of diagnostic techniques for pospartum endometritis in dairy cattle. Theriogenology, 69, 714-723.

Baron S, 2004. Medical Microbiology. Texas Univ, Medical Branch, Galveston, 312-344.

Battaglia DF, Krasa HB, Padmanabhan V, Viguie C, Karsch FJ, 2000. Endocrine alteration that underlie endotoxin-induced disruption of the follicular phase in ewes. Biol Reprod, 62, 45-53.

Bekana M, Jonsson P, Kindahl H, 1997. Bacterial isolates associated with retained fetal membranes and subsequent ovarian activity in cattle. Vet Rec, 140, 232-234.

Bollwein H, 2017. Impact of metabolism and production diseases on reproductive function in dairy cows. Çiftlik Hayvanlarında Fertilite ve Meme Sağlığı. 12-15, 27-30 Nisan 2017, Girne-KKTC.

Bondurant RH, 1999. Inflammation in the bovine reproductive tract. J Dairy Sci, 82, 101-110.

Bonnett B.N., Etherington W.G., Martin S.W., Johnson, W.H., 1990. The effect of prostaglandin administration to Holstein–Friesian cows at day 26 postpartum on clinical findings, and histological and bacteriological results of endometrial biopsies at day 40. Theriogenology 33, 877–890.

Bonnett BN, Martin SW, Gannon VP, Miller RB, Etherington WG, 1991. Endometrial biopsy in Holstein Friesian dairy cows, III: bacteriological analysis and correlations with histological findings. Can J Vet Res, 55, 168-173.

Bonnett BN, Martin SW, Meek AH, 1993. Associations of clinical findings, bacteriological and histological results of endometrial biopsy with reproductive performance of postpartum dairy cows. Prev Vet Med, 15, 205-220.

Borsberry S, Dobson H, 1989.Peripartutent diseases and their effect on reproductive performance in five dairy herds. Vet Rec, 124, 217-219.

Bretzlaff K, 1987. Rationale for treatment of endometritis in dairy cows. Vet Cli North Am Food Anim Prac, 3 593-598

Bruun J, Ersbull AR, Alban L, 2002. Risk factors for metritis in Danish dairy cows. Prev Vet Med, 54, 179–190.

Burton JL, Madsen SA, Chang LC, Weber PS, Buckham KR, Van Dorp R, Hickey MC ,Earley B, 2005. Gene expression signatures in neutrophils exposed to glucocorticoids: A new paradigm to help explain "neutrophil dysfunction" in parturient dairy cows. Vet. Immunol. Immunopathol , 105, 197–219.

Butler WR, 2000. Nutritional intereactions with reproductive performance in dairy cattle. Anim Reprod Sci, 60 61, 449-457.

Butler WR, Beam SW, 1997. Energy balance and ovarian follicle development prior to the first ovulation postpartum in dairy cows receiving ehree levels of dietary fat. Biol Reprod. 56, 133-142.

Cerri RL, Santos JEP, Juchem SO, Galvao KN, Chebel RC, 2004. Timed artifical insemination with estradiol cypionate or insemination at estrus in high-producing dairy cows. J. Dairy Sci, 8, 3704-3715.

Chapwanya A, 2008. Uterine disease in dairy cows: Classification, diagnosis and key role for veterinarians. Ir Vet J, 61, 183-185.

Chenault JR, McAllister JF, Chester T, Dame KJ, Kausche FM, Robb EJ, 2004. Effiency of ceftiofur hydrochloride administered parenterally for the treatment of acute postpartum metritis in dairy cows. J Am Vet Med Assoc, 224, 1634-1639.

Constantin T, Birtoıu IA, 2016. Prelliminary study on ozone therapy in postpartum endometritis of dairy cows. Agriculture and Agricultural Science Procedia 10, 384-389.

Correa MT, Erb H, and Scarlett J, 1993. Path analysis for seven postpartum disorders of Holstein cows. J Dairy Sci, 76, 1305– 1312.

Crowe MA, 2008. Resumption of ovarian cyclicity in postpartum beef and dairy cows. Reprod Domest Anim 43, 20-28.

De Vries A,2006.Economic volue of pregnancy in dairy cattle. J Dairy Sci. 89, 3876-3885.

Denis-Robichaud j, Debuc J, 2015. Randomized clinical trial of intrauteirne cephapirin infusion in dairy cows for the treatment of purulent vaginal discharge and cytological endometritis. J Dairy Sci, 98, 6856-6864.

Dhaliwal GS, Murray RD, Woldehiwet Z, 2001. Some aspects of immunology of the bovine uterus related to treatments for endometritis. Anim Reprod Sci, 67, 135-137.

Dobson H, Smith RF, Royal MD, Knight CH, Sheldon IM, 2007. The high-producing dairy cow and its reproductive performance. Journal of Reproductive of Domestic Animals, 42, 17-23.

Dohmen MJV, Lohuis JACM, Huszenicza G, Nagy P, Gacs M, 1995. The relationship between bacteriological and clinical findings in cows with subacute/choronic endometritis. Theriogenology, 43, 1379-1388.

Dohmen MJW, Joop K., Sturk A, Bols PEJ, Lohuis JACM, 2000. Relationship between intrauterine bacterial contamination, endotoxin levels and the development of endometritis in postpartum cows with distocia or retained placenta. Theriogenology 54, 1019–1032.

Donofrio G, Heralth S, Sartori C, Cavirani S, Flammini C, Sheldon IM, 2007. Bovine herpesvirus 4 is tropic for bovine endometrial cells and modulates endocrine function. Repr, 134, 183-197.

Drillich M, Beetz O, Pfutzer A, Sabin HJ, Sabin M, Kutzer P, Natterman H, Hewieser W, 2001. Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows. J Dairy Sci, 84, 2010-2017.

Drillich M, Raab D, Wittke M, Heuwieser W, 2005. Treatment of chronic endometritis in dairy cows with an intrauterine application of enzymes a field trail. Theriogenology, 63, 1811-1823.

Debuc J, Duffield TF, Leslie KE, Walton JS, LeBlanc SJ, 2010a. Risk factors for postpartum uterine diseases in dairy cows. J Dairy Sci, 93, 5764–5771.

Debuc J, Duffield TF, Leslie KE, Walton JS, LeBlanc SJ, 2010b. Definition and diagnosis of postpartum endometritis in dairy cows. J Dairy Sci, 93, 5225-5233.

Elliot L, McMahon KJ, Gier HT, Marion GB, 1968. Uterus of the cow after parturition: bacterial content. Am. J. Vet. Res. 29, 77-81.

Eslami M, Bolourchi M, Seifi HA, Asadi F, Akbari R, 2015. Treatment of clinical endometritis in dairy cows by previously used controlled internal drug release devices. Theriogenology, 84, 437-445.

Esslemont RJ, Peeler EJ, 1993. The scope for raisinig margins in dairy herds by improving fertility and health BR Vet J, 149, 537-547.

Fourichon C, Seegers H, Malher X, 2000. Effect of disease on reproduction in the dairy cow: a meta-analysis. Theriogenology, 20, 103-110.

Földi J, Kulcsar M, Pesci A, Hyghe B, Lohuis JA, JACM, Cox P, Huszenicza GY, 2006. Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. Anim Reprod. Sci, 96, 265-281.

Fricke PM, 2002. Scanning the future ultrasonography as reproductive menagement tool for dairy cows. J Dairy Sci, 1918-1926.

Galvao KN, Greco LF, Vilela JM, SaFilho MF, Santos JEP, 2009. Effect of intrauterine infusion of ceftiofur on uterine health and fertility in dairy cows. J. Dairy Sci, 92, 1532–1542.

Galvao KN, Flamino MJ, Brittin SB, 2010. Association between uterine disease and indicators of neutrophil and systemic energy status in lactating Holstein cow. J Dairy Sci, 93, 2926-2937.

Gier HT, Morion GB, 1968. Uterus of the cow after parturition involutional changes. Am J Vet Res, 29, 83-96.

Gilbert RO, Santos NR, Galvao KN, Brittin SB, Roman HB, 2007. The relationship between postpartum uterine bacterial infection anda subclinical endometritis. J Dairy Sci, 90, 469.

Gilbert RO, Schwark WS, 1992. Pharmacological considerations in the menegament of peripartum conditions in the cow. Vet Clin North Am Food Anim Pract,8, 29-56.

Gilbert RO, Shin ST, Guard CL, Erb HN, Frajblat M, 2005. Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. Theriogenology, 64, 1879-1888.

Goff JP, Horst RL, 1997. Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. J Dairy Sci, 80, 1260-1268.

Grohn YT, Erb HN, McCullogh CE, Saloniemi HS, 1990. Epidemiology of reproductive disorders in dairy cattle :associations among host characteristics, disease and production. Prev Vet Med, 8, 25-39.

Grummer RR, Mashek DG, Hayirli A, 2004. Dry matter intake and energy balance in the transition period. Vet Clin North Am Food Anim Pract, 20, 447-470.

Gümen A, 2015. Erken Laktasyon Döneminin Yönetimi ve Sağlığı, In: Sığırlarda Sürü Sağlığı ve Yönetimi ve Yönetimi, Batmaz H, Türkmen II, Gümen A, Aydın L, Orman A, Çeçen G, Keskin A, Gençoğlu H, Mecitoğlu Z, 1.Baskı, Bursa, Alfa Aktüel Yayınları Alfa Akademi, 193-333.

Gürbulak K, Bademkıran S, 2002. Puerperal dönem sorunları. In: hayvanlarında doğum ve jinekoloji ,Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A, 1.Baskı, Malatya, Medipress yayıncılık, 345-371.

Hajurk J, Nangy J, Popelka P, Rozemska H, Sokol J, Cabadaj R, Hura V, 2003. Tetracycline concentration in blood and milk of cows following intrauterine treatment of acute or sub acute/choronic endometritis Bull Vet Pulawy, 47, 435-447.

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 Immunopathol, 113, 21–29.

Hendricks KEM, Bartolome JA, Melendez P, Risco C, Archbald LF, 2006. Effect of repeated administration of PGF2a in the early post partum period on the prevalence of clinical endometritis and probability of pregnancy at first insemination in lactating dairy cows. Theriogenology, 65, 1454-1464.

Herath S, Lilly ST, Fischer DP, Williams EJ, Dobson H, Bryant CE, Sheldon IM, 2009. Bacterial lipopolysaccharide induces an endocrine switch from prostaglandin $F_{2\alpha}$ to prostaglandin E_2 in bovive endometrium. Endocrinology, 150, 1912-1920.

Hussain AM, 1989. Bovine uterine defense mechanisms: a review. J. Vet. Med. B, 36, 641–651.

Hussain AM, Daniel RCW, O'Boyle D, 1990. Postpartum uterine flora following normal and abnormal puerperium in cows. Theriogenology, 34, 237-245.

Huszenicza GY, Fodor M, Gacs, M, Kulcsar M, Dohmen MJV, Vamos M, Porkolab L, Kegl T, Bartyik J, Lohuis JACM, Janosi SZ, SzitaG, 1999. Uterine bacteriology, resumption of cyclic ovarian activity and fertility in postpartum cows kept in large-scale dairy herds. Reprod Domes. Anim, 34, 237–245.

Huzzey JM, Veira DM, Weary DM, von Keyserlingk MAG, 2007. Prepartum behavior and dry matter intake identify dairy cows at risk for metritis. J Dairy Sci, 90, 3220-3233.

Ingvartsen KL, 2006. Feeding and management releted diseases in the transition cow. Physiological adaptations around calving and starategies to reduce feeding-related diseases. Anim Feed Sci and Technology 126, 175-213.

Janeway JRCA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ, 2001. Infectious agents and how they cause disease. In: Immunology: the immune system in health and disease. New York: Garland Publishing, 382-388.

Janowski S, Zdunczyk S, Mwaanya ES, 2001. Combined GnRH and PGF2α appilication in cows with endometritis puerperal is treated with antibioyics. Repd Dom Anim, 36, 24-246.

Kalkan C, Horoz H, 2007. Pubertas ve seksüel sikluslar. In: Evcil hayvanlarda Doğum ve İnfertilite, Alaçam E, 6.baskı, Ankara, Medisan yayınevi, 23-40.

Karstrup CC, Pedersen HG, Jensen TK, Agerholm JS, 2017. Bacterial invasion of the uterus oviducts in bovine pyometra. Theriogenology, 93, 93-98.

Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, Gartley CJ, Leslie KE, Walton JS, Johnson WH, 2004. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. Theriogenology, 62, 9-23.

Kaufmann TB, Westermann S, Drillich M, Plöntzke J, Heuwieser W, 2010. Systemic antibiotic treatment of clinical endometritis in dairy cows with ceftiofur or two doses of cloprostenol in a 14-d interval. Anim Rep Sci, 121, 55-62.

Kaya D, 2008. İneklerde kronik endometritis olgularında Lotagen®, Eucacomp® ve PGF2α uygulamalarının fertilite parametreleri üzerindeki etkilerinin araştırılması. Doktora tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Kelton DF, Lissemore KD, Martin RE, 1998. Recommendations for recording and calculating the incidence of selected clinical diseases of dairy cattle. J Dairy Sci, 81, 2502-2509.

Kennedy PC, Miller RB, 1993. The female genital system. In: Pathology of domestic animals, Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N, 4.baskı, San Diego, Academic Press, 378-387.

Kim IH, Kang HC, 2003. Risk factors for postpartum endometritis and the effect of endometritis on reproductive performance in dairy cows in Korea. J Reprod Dev, 49, 485–491.

Klucinski B, Targowski SP, Winnicka A, Miernisk-Degorska E, 1990. Immunological induction of endometritis model investigations in cow. Zentralbl Veterinarmed, 37, 148-153.

Kossaibati MA, Esslemont RJ, 1997. The cost of production diseases in dairy herds in England. The Veterinary Journal 154, 41-51.

Kubar H, Jalakas S, 2002. Pathological changes in the reproductive organs of cows and heifers cullud because of infertility. J Vet Med, 49, 356-372.

LeBlanc S, 2010. Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. J. Reprod. Dev 56, 29–35.

LeBlanc S, Lissemore JKD, Kelton DF, Duffield TF, Leslie KE, 2006. Major advances in disease prevention in dairy cattle. J. Dairy Sci, 89, 1267–1279.

LeBlanc SJ, 2005.Overall reproductive performance of canadian dairy cows: challenges we are facing. Advances in Dairy Technology 17, 137-157.

Leblanc SJ, 2008. Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: a review. The Veterinary Journal, 176(1), 102-114.

Leblanc SJ, Deffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS, Johnson WH, 2002. The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. Journal of dairy science, 85(9), 2237-2249.

LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS, Johnsom WH, 2002a. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. J. Dairy Sci, 85, 2223-2236.

LeFebvre RC, Stock AE, 2012. Therapeutic Efficiency of Antibiotics and Prostaglandin F2 in Postpartum Dairy Cows with Clinical Endometritis: An Evidence-Based Evaluation. Vet Clin Food Anim, 28, 79-96.

Leroy JLMR, Opsomer G, Van soom A, Goovaert IGF, Bols PEJ, 2008. Reduced fertility in high yielding dairy cows: are the oocyte and embryo in danger? Part I: the importance of negative ebergy balance and altered corpus luteum function to the reduction of oocyte and embryo quality in high yielding dairy cows. Reprod Dom Anim, 43, 612-613.

Leslie KE, 1983. The events of normal and abnrmal postpartum reproductive endocrinology and uterine invlution in dairy cows. A review. Can Vet J, 24, 67-71.

Lewis GS, 1997. Uterine health and disorders. J Dairy Sci, 80, 984-994.

Lewis GS, 2003. Steroidal regulation of uterine resistance to bacteria infection in livestock. Reprod Biol Endocrinol, 1, 117-125.

Lewis GS, 2004. Steroidal regulation of uterine immune defenses. Anim Repr Sci, 281-294.

Lindell JO, Kindahl H, Jansson L, Edqvist LE, 1982. Postpartum release of prostaglandin (F2alpha) and uterine involution in the cow. Theriogrnology, 17, 237-245.

Liu WJ, Hansen PJ, 1993. Effect of the progesterone induced serpin like proteins of the sheep endometrium on natural killer in sheep and mice. Biol Reprod, 49, 1008-1014.

Lopez-Gatius F, 2003. Is fertility declining in dairy cattle? A retrospective study in Northeastern Spain. Theriogenology, 60, 89–99.

Madej A, Kindahl H, Woyno W, Edqvist LE, Stupnicki R, 1984. Blood levels of 15-keto-13, 14-dihydro-prostaglandin $F_{2\alpha}$ during the postpartum period in primiparous cows. Theriogenology 21, 279-287.

Maley SW, Buxton D, Macaldowie CN, Anderson IE, Wright SE, Bartley PM, Esteban-Redondo I, Hamilton CM, Storset AK, Innes EA, 2006. Characterization of the immune response in the plecenta of cattle experimentally infected with Neospora caninum in early gestagation. J Comp Pathol, 135, 130-141.

Mansour UM, Wahba TM, Hegazy MA, Essamy SA, 2003. Biophysical changes in cervical mucus of buffaloes in response to PGF2α treatment. Assiut Vet Med J, 49, 232-248.

Markusfeld O, 1987. Periparturient traits in seven high dairy herds. Incidence rates, association with parity, and interrelationships among traits. J Dairy Sci, 70, 158–166.

Marshall JS, Jawdat DM, 2004. Mast cells in innate immunity. J Allergy ClinImmunol, 114, 21-27.

Masera J, Gustafsson BK, Afiefy MM, Stowe CM, Bergt GP, 1980. Disposition of oxytetracycline in the bovine genital tract: systemic vs intauterine administration.J Am Vet Med Assoc, 176, 1099-1102.

Mateus L, Lope de Costa L, Diniz P, Ziecik A.J, 2003. Relationship between endotoxin and prostaglandin (PGE2 and PGFM) concentrations and ovarian function in dairy cows with puerperal endometritis. Anim Reprod Sci, 76, 143–154.

Mateus L, Lopes da Costa L, Bernardo F, Silva JR, 2002. Influence of puerperal uterine infection on uterine involution and postpartum ovarian activity in dairy cows. Reprod Dom Anim, 37, 31-35.

Mejia ME, Lacau-Mengido IM, 2005. Endometritis treatment with a PGF2a analog does not improve reproductive performance in a large dairy herd in Argentina. Theriogenology, 63, 1266–1276.

Miller HV, Kimsey PB, Kendrick JW, Darien B, Doering L, Franti C, Horton J, 1980. Endometritis of dairy cattle: diagnosis, treatment and fertility. Bovine Practitioner, 15, 13-23.

Morrow DA, Roberts SJ, McEntee K, Gray HG, 1966. Postpartum ovarian activity ant uterine involution in dairy cattle. J Am Vet Med Assoc 149, 1596-1609.

Mortimer RG, Farin PW, Stevens RD, 1997. Reproductive examination of the non-pregnant cow. In:Youngquist RS, Current therapy in large animal Theriogenology, WB Saunders Co, Philadelphia, PA, 268-275.

Moss N, Lean LJ, Reid SWJ, Hodgson DR, 2002. Risk factors for repeat breeder syndrome in New South Wales dairy cattle. Prev Vet Med, 54, 91–103.

Murray JD, Allison JD, Gerd RP, 1990. Bovine endometritis: Comparative efficiency of alfaprostenol and intra uterine therapies and other factors influencing clinical success. Vet Rec, 127, 86-90.

Nak Y, 2000. Postpartum anöstrusta teşhis ve tadavi yöntemleri.YY Sağ Bil Derg, 6,13-20.

Noakes DE, Parkinson TJ, England GCW, Arthur GH, 2002. Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics sekizinci baskı. Elsevier Sci Ltd, 399-408.

Noakes DE, Till D, Smith GR, 1989. Bovine uterine flora postpartum: A comparasion of swabbind and biopsy. Vet Rec, 124, 563-564.

Noakes DE, Wallace LM, Smith GR, 1990. Pyometra in a Friesian heifer:bacteriological and endometrial changes. Vet Rec, 126, 509.

Olson JD, Ball L, Mortimer RG, Farin PW, Adney WS, Huffman EM, 1984. Aspects of bacteriology and endocrinology of cows with pyometra and retained foetal membranes. Am J Vet Res, 45, 2251-5.

Olson JD, Bretzlaff KN, Mortimer G, Ball L, 1986. The metritis-pyometra complex in current therapy in therinology 2:diagnosis, treatment and prevention of reproductive diseases in small and large animals. Saunders Co WB, Philedelphia, PA.

Oltencau PA, Frick A, Lindhle B, 1990. Epidemiological study of several clinical diseases, reproductive performance and culling in primiparous Swedish cattle. Prev Vet Med, 9, 59-74.

Opsomer G, Grohn YT, Hertl J, Coryn M, Deluyker H, de Kruif A, 2000. Risk factors for post partum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: a fields study. Theriogenology, 53, 841-857.

Öcal H, 1997.Puerperal dönem ve sorunları. In:Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite. Alaçam E, 1997, Ankara Medisan, 213-237.

Öcal H, Kalkan C, 2002. Puerperal dönem fizyolojisi. In:Çiftlik hayvanlarında doğum ve jinekoloji, Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A, 1.baskı, Malatya, Medipress yayıncılık, 313-343.

Ömür AD, 2014. Dişi üreme sistemi hastalıkları. In: Sığır hastalıkları, Scott PR, Penny CD, Macrae AI, 1.baskı Malatya, Medipress matbaacılık, 17-27.

Paisley LG, Mickelsen WD, Anderson PB, 1986. Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections of cows: a review. Theriogenology, 25, 353–381.

Palmer C, 2007. Puerperal Metritis In Dairy Cows. Taurus, 231-236.

Parkinson T, 2001. Infertility in the cow. In: Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics. 8th. Ed.: DE Noakes, TJ Parkinson and GCW England, Saunders Company: Philadelphia p, 383-471.

Peter AT, Bosu WTK, 1987. Effect of intrauterine infection on the formation of the corpora lutea formed after first postpartum ovulations in dairy cows. Theriogenology, 27, 593-609.

Peter AT, Bosu WTK, Luker CV, 1987. Plasma endotoxin and concentrations of stable metabolites of prostacyclin, thromboxane A2 and prostaglandin E2 in postpartum dairy cows. Prostaglandins 34, 15 28.

Potter TJ, Guitian J, Fishwick J, Gordon PJ, Sheldon IM, 2010. Risk factors for clinical endometritis in postpartum dairy cattle. Theriogenology, 74, 127-134.

Roberts SJ, 1986. Veterinary Obstetrics and Genital Diseases. Roberts-Woodstock SJ, 3.baskı,NY, 381-359

Roche JF, 2006. The effect of nutritional management of the dairy cow on reproductive efficiency. Anim Reprod Sci, 96, 282-296.

Rogrigez-Martinez H, Mckernna D, Weston PG, Whitmore HL, Gustafsson BK, 1987. Uterine mortality in the cow during the estrus cycle. I Spontaneous avtivity. Theriogenology, 27, 337-348.

Rostami B, Niasari-Naslaji A, Vojgani M, Nikjou D, Amanlou H, Gerami A, 2011. Effect of eCG on early resuption of ovarian activity in postpartum dairy cows. Anim. Repr. Sci, 128, 100-106

Ryan KE, Casey SM, Canty MJ, Crowe MA, Martin F, Evans AC. Akt and Erk, 2007. Signal transduction pathways are early markers of differention in dominant and subordinate ovarian follicles in cattle. Reproduction, 133, 617-626.

Sakaguchi M, 2011. Pratical aspects of the fertility of dairy cattle. J Reprod Dev, 57, 17-33.

Santos JEP, Rutigliano HM, Safilho MF, 2009. Risk factors for resumption of postpartum estrous cycles and embriyonic survival in lactating dairy cow. Anim. Reprod. Sci, 110, 207-221.

Schmitt EJ, Boucher JF, Van den Eede CA, Chenault JR, Van Oye SN, Maes VJ, 2001. Comparison of clinical efficacy of ceftiofur and oxytetracylcine for treatment of acute puerpereal metritis in dairy cows. Proceeding of the American Association of Bovine Practitioners, 34, 199.

Seals RC, Matamoros I, Lewis GS, 2002. Relationship between postpartum changes in 13, 14-dihydro-15-keto PGF2α concentrations in Holstein cows and their susceptibility to endometritis. J Anim Sci, 80, 1068-1073.

Semambo DK, Ayliffe TR, Boyd JS, Taylor DJ, 1991. Early abortion in cattle induced by experimental intrauterine infection with pure cultures of Actinomyces pyogenes. Veterinary Record 142, 575-579.

Senger PL, 2003. The puerperium and lactation. In: Pathways to Pregnancy and Parturition. 2nd ed., Ed.: P.L. Senger, Current Conceptions: Pullman, p., 326-345.

Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft A, Dobson H, 2002a. Effect of postpartum manual examination of the vagina on uterine bacterial contamination in cows.Veterinary Record 151,531-534.

Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft A, Pfeiffer, DU, Dobson H, 2002b. Influence of uterine bacterial contamination after parturation on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle.Reproduction 123, 837-845.

Sheldon IM, 2004. The postpartum uterus. Vet Clin Anim 20, 569-591.

Sheldon IM, Dobson H, 2004. Postpartum uterine healt in cattle. Anim Reprod Sci, 82-83, 295-306.

Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft AN, Dobson H, 2004a. Effect of intrauterine administration of estradiol on postpartum uterine bacterial infection in cattle. Anim Reprod Sci, 8, 13-23.

Sheldon IM, Rycroft AN, Zhou C, 2004b. Association between postpartum pyrexia and uterine bacterial infection in dairy cattle. Vet Rec, 154, 289–293.

Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO, 2006. Defining postpartum uterine disease in cattle. Theriogenology, 65, 1516-1530.

Sheldon IM, Williams EJ, Miller AN, Nash DM, Herath S, 2008. Uterine diseases in cattle after parturition. The Veterinary Journal, 176, 115-121.

Sheldon IM, Cronin J, Goetze L, Donofrio G, Schuberth HJ, 2009. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. Biology of reproduction, 81, 1025-1032.

Singh AK, Nigam JM, Sharma DN, 1983. Histological observation on endometrial gland of cows and buffaloes in relation to fertility. Trop Vet Anim Sci Res, 1, 37-41.

Stevenson JS, Pursley JR, Garverick HA, Fricke PM, Kesler DJ, Ottobre JS, Wiltbank MC, 2006. Treatment of cycling and noncycling lactating dairy cows with progesterone during ovsynch. J. Dairy Sci, 89, 2567 2578

Studer E, Morrow DA, 1978. Postpartum evaluation of bovine reproductive potential:comparison of findings from genital tract examination per rectum, uterine culture and endometrial biopsy. J Am Vet Med Assoc, 172, 489-494.

Thompson FN, Page RD, Cook CB, Caudle AB, 1987. Prostaglandin F2α metabolite levels in normal and uterine-infected postpartum cows. Veterinary research communications, 11, 503-507.

Usmani RH, Ahmad N, Shafiq P, Mirza MA, 2001. Effect of subclinical uterine infections on cervical and uterin involution, estrus activity and fertility in postpartum buffaloes. Theriogenology 55, 563-571.

Van Werhen T, Schukken YH, Lloyd J, 1992. The effects of duration of retained plecenta on reproduction, milk production postpartum disease and culling rate. Theriogenology, 37, 1191-1203.

Vergara CF, Döpfer D, Cook NB, Nordlund KV, McArt JAA, Nydam DV, Oetzel GR, 2014. Risk factors for postpartum problems in dairy cows:Explanatory and predictive modeling. J Dairy Sci, 97, 1-14.

Whiteford LC, and Sheldon IM, 2005. Association between clinical hypocalcaemia and postpartum endometritis. Vet Rec, 157, 202–203.

Williams EJ, Fischer DP, England GCW, Dobson H, Pfeiffer DU, Sheldon IM, 2005. Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus uterine bacterial infections and the inflammory response to endometiritis in cattle. Theriogenology, 63, 102-117.

Williams EJ, Fischer DP, Noakes DE, England GC, Rycroft A, Dobson H, Sheldon IM, 2007. The relationship between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow. Theriogenology, 68, 549-559.

Wira CR, Fahey JV, 2004. The innate immune system: gatekeeper to the female reproductive tract. Immunology, 111, 13-15.

Wira CR, Grant-Tschudy KS, Crone-Godrean MA, 2005. Epithelial cells in the female reproductive tract. A cental role as sentinels of immune protection. Am J Reprod Immunol, 53, 65-81.

Youngquist RS, Shore MD, 1997. Postpartum uterine infections. In: Current Therapy in Large Animal Theriogenology, Ed: R.S. Youngquist WB, Saunders Company: Philadelphia, p, 335-340.

Zargham-Khan M, Muhammad G, Vmar A, Ali-Khan S, 1998. A preliminary comparison of plasma fibrinogen concentration leukocyte numbers and erythrocyte sedimentation rate and nonspesific indicators of inflammatory conditions in buffalo(Bubalus bubalis). Vet Res Commun, 21, 265-271.

7. EKLER

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Mustafa

Soyadı KARA

Adres Yakuppaşa Mah. Prof Hazım Atıf Cad. No: 20/2 Kuyucak/AYDIN

Cep Telefonu 0 (544) 499 49 09

E-mail mkara.vet@gmail.com

KİŞİSEL BİLGİLER

Uyruğu T.C.

Doğum Tarihi 03.09.1992

Doğum Yeri Nazilli

Medeni Durumu Bekar

Askerlik Durumu Tecilli

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi/ANKARA 2010-2015

Nazilli Anadolu Lisesi/AYDIN 2006-2010

ATATÜRK Ortaokulu/AYDIN 2003-2006

ATATÜRK İlköğretim Okulu/AYDIN 1998-2003

İŞ DENEYİMLERİ

Topbaş Hayvancılık İşletmesi-Sorumlu Vet.Hek ve İşletme Müdürü-AYDIN 10.2015-Halen

Ayfarm Hayvancılık İşletmesi-Sorumlu Vet.Hek. ve İşletme Müdürü-ANKARA 07.2015-10.2015

SERTİFİKA BİLGİLERİ

ISO 22000:2005 GIDA GÜVENLİĞİ YÖNETİM SİSTEMİ ARTIBEL - 03.2014

GMP (İYİ ÜRETİM UYGULAMARI EĞİTİMİ) ARTIBEL - 03.2014

HELAL GIDA EĞİTİMİ ARTIBEL - 03.2014

KATILDIĞI BİLİMSEL TOPLANTI, SEMİNERLER VE KURSLAR

Çitlik Hayvanlarında Fertilite ve Meme Sağlığı-KKTC-27.04.2017-30.04.2017

V. Bayer Sürü Sağlığı Sempozyumu-KKTC-30.03.2016-04.04.2016

Veteriner Kariyer Günleri ve Sektörle Buluşma (VetAnka)Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi-Ankara - 25.03.2015-28.03.2015(72 Saat)

Obezite ve Obezite Durumlarında Klinik BeslemeMopsan/Hill's - 01.11.2014-01.11.2014(3 Saat)

Veteriner Hekimliğe Sektörel Bakış (VESBA) Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi-BURSA - 13.03.2014-16.03.2014(72 Saat)

Veteriner Hekimlikte Karar Vermek, Fark Yaratmak ve Değer Katmak için Üçüncü Göz:İstatistikUludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi-BURSA - 13.03.2014-16.03.2014(3 Saat)