

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK PATOLOJİSİ
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

SUBKLİNİK ENDOMETRİTİSLİ İNEKLERDE
SİTOPATOLOJİK İNCELEMELER

YAĞIZ BUĞRA HAN ALTIN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şule Yurdağül ÖZSOY

AYDIN-2023

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Patolojisi Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Yağız Buğra Han ALTIN tarafından hazırlanan “Subklinik Endometritisli İneklerde Sitopatolojik İncelemeler” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 01/11/2023

Üye (T.D.) : Prof. Dr. Şule Yurdagül ÖZSOY Aydın Adnan
Menderes Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Hamdi AVCI Aydın Adnan
Menderes Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Tuncer KUTLU Hatay Mustafa Kemal
Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez çalışması esnasında, her türlü yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Şule Yurdagül ÖZSOY'a ve Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden; Prof. Dr. Nihat TOPLU, Prof. Dr. Recai TUNCA, Prof. Dr. Hamdi AVCI, Dr. Öğr. Üyesi Erkmn Tuğrul EPİKMEN, Araştırma Görevlisi Dr. Emrah İPEK'e çok teşekkür ederim. Ayrıca her aşamada bana yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Nur AKKOÇ'a ve babam Veteriner Hekim Muhammet ALTIN'a teşekkürü borç bilirim. Tez çalışmam süresince örnek almamı mümkün kılan ve tüm aşamalarda her türlü bilgiyi sağlayan ve sorularımı cevaplayan, küçük veya büyük yardımını esirgemeyen herkese teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	i
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
RESİMLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Uterus Anatomisi ve Histolojisi	3
2.1.1. Hücresel Morfoloji ve Seksüel Siklus Dönemine Göre Meydana Gelen Değişiklikler ...	4
2.2. Endometritisler	5
2.2.1. Klinik Endometritis	5
2.2.2. Puerperal Metritis	5
2.2.3. Subklinik Endometritis	5
2.2.3.1. Subklinik endometritisin etiyolojisi ve epidemiyolojisi	6
2.2.3.1.1. Dış faktörler	7
2.2.3.1.1.1. Buzağılama sezonu	7
2.2.3.1.1.2. Beslenme	7
2.2.3.1.2. İçsel faktörler	8
2.2.3.1.2.1. Yaş faktörü	8
2.2.3.1.2.2. İnek paritesi	9

2.2.3.1.2.3. Güç doğumlar.....	9
2.2.3.1.2.4. Retensiyo sekundinarum.....	10
2.2.3.1.2.5. Metritis.....	11
2.2.3.1.2.6. Hipokalsemi	12
2.2.3.1.2.7. Mastitis.....	13
2.2.3.1.2.8. Negatif enerji dengesi (NEB).....	13
2.2.3.1.2.9. Seksüel siklus	15
2.2.3.2. Subklinik endometritisin etiopatogenezisi.....	16
2.2.3.3. Subklinik endometritiste makroskopi ve mikroskopi.....	18
2.2.3.4. Subklinik endometritiste tanı yöntemleri.....	19
2.2.3.5. Repeat breeder ineklerde subklinik endometritis	24
2.2.3.6. Subklinik endometritisin reproduktif ve metabolik fonksiyona etkisi	26
2.2.3.7. Sağaltım	27
2.2.3.7.1. Parenteral antibiyotik uygulaması	27
2.2.3.7.2. Hormon kullanımı	28
2.2.3.7.2.1. Prostaglandin F2 alfa	28
2.2.3.7.3. Diğer seçenekler	28
2.2.3.7.4. İntrauterin tedavi	29
2.2.3.7.4.1. İntrauterin antibiyotik kullanımı	29
2.2.3.7.4.2. İntrauterin dezenfektan-antiseptik kullanımı	29
2.2.3.7.5. Alternatif tedavi yöntemleri.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Gereç	32
3.2. Yöntem	32
4. BULGULAR.....	35
4.1. Anamnez Bilgileri.....	35

4.1.1. Antibiyotik kullanımı	36
4.1.2. Diğer enfeksiyonlar	37
4.1.3. Metabolik hastalıklar	39
4.1.4. Foliküler kist	40
4.1.5. Pnömovajina	40
4.1.6. Doğum esnasında damarların rupturu	41
4.1.7. Güç doğum.....	42
4.1.8. Prolapsus vajina ve prolapsus uteri	43
4.1.9. Puerperal metritis	44
4.1.10. Retensiyo sekundinarum.....	44
4.1.11. Abortus	46
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR	55
EKLER	71
Ek 1 (ADÜ-HADYEK).....	71
BİLİMSEL ETİK BEYANI	72
ÖZ GEÇMİŞ.....	73

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BHB	: β -hidroksibütirik
EV-CB	: Ex vivo cytobrush
FTIR	: Fourier Transform İnfrared
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılayan hormon
LH	: Lüteinize edici hormon
LVL	: Düşük hacimli lavaj
NEB	: Negatif enerji dengesi
NEFA	: Esterlenmemiş yağ asidi
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
O₃	: Ozon
PGE₂	: Prostoglandin E ₂
PGF₂α	: Prostoglandin F ₂ alfa
PMN	: Polimorfnükleer
PMN-EP	: Epitel hücre ilişkili polimorfnükleer
PMN-SC	: Stratum kompaktum ilişkili polimorfnükleer
PP	: Postpartum
RBS	: Repeat Breeder sendromu
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SCM	: Subklinik mastitis
SE	: Subklinik endometritis
TAG	: Triaçil gliserol
TLR₄	: Toll benzeri reseptör 4

VKS : Vücut kondisyon skoru

RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1.** Örnek alımında kullanılan intrauterin katater, 46 cm paslanmaz çelik inekohumlama tabancası, rimel tip endoservikal smear fırçası ve 100 ml aseptik steril numune kabı 32
- Resim 2.** Üç kez suni tohumlama uygulanmış ve gebe kalmamış montofon ırkı inekte östrus fazındaki çara akıntısı 36
- Resim 3.** Postpartum 4 günlük süre boyunca sefalosporin grubu antibiyotik kullanılmış inekten alınan cytobrush örneğinde nötrofil lökosit, May-Grünwald Giemsa x10µm 37
- Resim 4.** Akut mastitis teşhisi konulan inekten alınan cytobrush örneği, nötrofil lökosit, May-Grünwald Giemsa x10µm 38
- Resim 5.** COMBUR testi pozitif subklinik ketozis teşhisi konulmuş inekten alınan cytobrush örneğinde nötrofil lökosit varlığı (%9 PMN), May-Grünwald Giemsa x10µm 39
- Resim 6.** Pnömovajina mevcut inek, bulanık sarımsı çara akıntısı, cytobrush örneğinde ok ile gösterilmiş nötrofil lökosit, May-Grünwald Giemsa x10µm 41
- Resim 7.** İkiz doğuma bağlı güç doğum şekillenmiş inekten alınan cytobrush örneği, epitel hücreleri arasında nötrofil lökosit varlığı, May-Grünwald Giemsa x10µm 42
- Resim 8.** Prepartum dönemde spontane prolapsus vajina şekillenen, postpartum dönemde 4 kez suni tohumlama uygulanmış ve gebe kalmamış montofon ırkı inek 43
- Resim 9.** Postpartum dönemde prolapsus uteri tedavisi yapılmış, 3 kez suni tohumlama uygulaması yapılmış ve gebe kalmamış inekten alınan cytobrush örneğinde nötrofil lökosit, May-Grünwald Giemsa x10µm 44
- Resim 10.** 6 kez suni tohumlama uygulanmış gebe kalmamış simental ırkı inek, nötrofil lökosit, May-Grünwald Giemsa x10µm 45
- Resim 11.** Retensiyo sekundinarum şekillenmiş inekten alınan cytobrush örneği, epitel hücreleri arasında nötrofil lökosit, May-Grünwald Giemsa x10µm 45

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Örnek alınan hayvanlarda antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan hayvan sayısı....	46
Tablo 2. Örnek alınan hayvanlarda prepartum ve postpartum dönemde görülen diğer patolojik olgular.	47

ÖZET

SUBKLİNİK ENDOMETRİTİSLİ İNEKLERDE SİTOPATOLOJİK İNCELEMELER

Altın Y.B.H. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Patolojisi Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2023.

Amaç: Bu çalışmada, Muğla'nın Dalaman ilçesindeki ineklerde subklinik endometritis varlığının %PMN cinsinden teşhis edilmesi, infertiliteyle olan ilişkilerinin saptanması, verilen anamnez bilgileri ve diğer klinik bulgular ile arasındaki ilişkinin yorumlanması ve sitopatolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada materyal olarak; rimel tip gamma steril smear fırçası (boncuklu) ve rimel tip endoservikal smear fırçası, intrauterin katater, 46 cm paslanmaz çelik inek tohumlama tabancası, %9'luk alkol çözeltisi, 100 ml aseptik steril numune kabı kullanıldı ve inceleme yapmak amacıyla örnekler hazırlandı.

Bulgular: Yapılan incelemeler sonucunda örnek alınan 53 inekten 28 tanesinde yangısal reaksiyonların varlığı tespit edildi. Bu ineklerde ortak bulgulardan biri seksüel siklustaki düzensizliklerdi. Bazı ineklerde östrus fazında uterus ve vagina kökenli akıntılar gözlemlendi ve bu akıntıların genellikle berrak; bazılarında ise bulanık sarımsı renkte olduğu kaydedildi. Ultrasonografik muayenede 11 inekte intrauterin içerik varlığı tespit edildi. Mikroskopik muayenede ise; en çok gözlemlenen PMN hücre, nötrofil lökosit olarak kaydedildi.

Sonuç: İneklerde prepartum ve postpartum dönemde metabolik hastalıklar, diğer sistemik enfeksiyonlar, güç doğum, puerperal metritis, retensiyon sekundinarum gibi çeşitli faktörler ile subklinik endometritis oluşumu arasında bir ilişki olduğu sonucuna ulaşıldı. Ancak foliküler kist ve doğumdaki damar ruptürünün postpartum endometritis oluşumuna zemin hazırlayan faktörler olup olmadığı konusunda yorum yapılamadı. Subklinik endometritisin prevalansının olumsuz bakım-besleme koşullarına ve mevsime bağlı olarak da arttığı bulgusunun yanında antibiyotik kullanımının endometritis riskini azalttığı ve bir sonraki servis periyodunda ineklerin gebe kalma oranlarını artırdığı sonucuna da ulaşıldı.

Anahtar kelimeler: İnek, Postpartum, Repeat Breeder, Sitoloji, Subklinik Endometritis.

ABSTRACT

CYTOPATOLOGICAL EXAMINATIONS OF SUBCLINICAL ENDOMETRITIS IN COWS

Altın Y.B.H. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute, Veterinary Pathology Program, Masters Degree Thesis, Aydın, 2023.

Objective: This study was aimed to diagnose the presence of subclinical endometritis in cows in Dalaman district of Muğla in terms of %PMN, to determine its relationship with infertility, to interpret the relationship between the anamnesis information and other clinical findings, and to examine it cytopathologically.

Materials and Methods: Materials in this study; mascara type gamma sterile smear brush (with beads) and mascara type endocervical smear brush, intrauterine catheter, 46 cm stainless steel cow insemination gun, 96% alcohol solution, 100 ml aseptic sterile sample container were used and samples were prepared for examination.

Results: As a result of the examinations, inflammatory reactions were detected in 28 of the 53 cows sampled. One of the common findings in these cows was irregularities in the sexual cycle. Discharges originating from the uterus and vagina were observed in some cows during the estrus phase, and these discharges were generally clear. It was noted that in some cases it was a cloudy yellowish color. Presence of intrauterine content was detected in 11 cows during ultrasonographic examination. In microscopic examination the most observed PMN cell was recorded as neutrophil leukocyte.

Conclusion: It was concluded that there is a relationship between metabolic diseases, other systemic infections, body condition score, dystocia, puerperal metritis, pneumovagina, retained placenta, uterine prolapse, vaginal prolapse and abortion formation and subclinical endometritis formation in cows during the prepartum and postpartum periods. This aside, no comments could be made regarding whether there are factors predisposing to the formation of postpartum endometritis, such as follicular cyst and vascular rupture during birth. In addition to the finding that the prevalence of subclinical endometritis increases depending on unfavorable care-nutrition conditions and season, it was concluded that antibiotic use based

on the nature of birth reduces the risk of endometritis and increases the pregnancy rates of cows in the subsequent breeding period.

Keywords: Cow, Postpartum, Repeat Breeder, Cytology, Subclinical Endometritis.

1. GİRİŞ

Doğum veya abortusun şekillenmesinden sonra, uterusun belli bir süre içerisinde anatomik, fizyolojik ve histolojik olarak eski halini kazanmasına involüsyon, involüsyonun şekillenmesi için gerekli olan zaman dilimine ise postpartum dönem (pp) veya puerperium denir. İneklerde pp dönem süresince uterusun involü olmasına, miyometriyum kasılması ve yavru zarlarının atılması, endometriyumun rejenerasyonu, ovaryumda siklik faaliyetlerin tekrar başlaması ve uterus lümenindeki bakterilerin eliminasyonu süreçleri gerçekleşir (Polat ve Cannazik, 2015).

Süt sığırlarının fertilizasyon performansını belirleyen en önemli faktörlerden birisi, doğum sonrası uterusun yangılanmasıdır. Metritis ve endometritis, doğum sonrası ovaryum ve uterus fonksiyonlarının yeniden aktivasyon kazanmasında gereken sürenin uzamasına, buna bağlı olarak laktasyon ve gebelik dönemi arasındaki sürenin de uzamasına sebep olmakta, dolayısıyla ekonomik bazı olumsuzluklar meydana getirmektedir. Etkilenmiş olan hayvanlar, uterus hastalıklarına işaret eden belirtiler gösterdiği zaman kolaylıkla tespit edilebilmekte ve tedavi sürecine geçilerek laktasyon dönemi-gebe kalma dönemi arasındaki sürenin uzamasının önüne geçilebilmektedir (Arias ve diğerleri, 2018). Bazı durumlarda hastalık sistemik bir enfeksiyon haline gelebilir ve daha fazla klinik araştırma ile birlikte muayene gerektirebilmektedir. Bu durumda mevcut anamnez bilgileri ve hastalığın ne zaman şekillendiği önem kazanmaktadır. Doğumdan sonra 45-55 gün içerisinde şekillenmiş sistemik bir enfeksiyon durumu mevcutsa metritis veya endometritis her zaman olası tanı içerisinde bulunmalıdır. Subklinik endometritis (SE) ise varolan başka bir hastalığın veya metabolik bir olumsuzluğun sonucu olarak meydana gelebilmektedir. Klinik olarak tespit etmek mümkün olmadığı için daha çok repeat breeder sendromu benzeri belirtiler gösterir. İneklerin sağlık durumundan, östrus sikluslarına ve bu siklusta gelen akıntının içeriğine kadar her şey klinik olarak normal gözükür; fakat defalarca yapılan suni tohumlama veya boğa aşımına rağmen gebe kalma oranları oldukça düşüktür (Bedewy ve Rahawy, 2019).

Bu çalışmada, Muğla'nın Dalaman ilçesinde en az 2 kez tohumlanmış ve gebe kalmamış, bunun sonucunda bir sonraki gebelik döneminin geciktiği ve laktasyon döneminin uzadığı 18 holstein ırkı, 15 simental ırkı, 8 montofon ırkı, 4 montbeliard ırkı, 2 jersey ırkı, 1 braford ırkı, 1 charolais ırkı ve 4 holstein-montofon melezi toplam 53 inekte subklinik

endometritisin varlığının, hayvanların cinsinden bağımsız olarak sitopatolojik olarak incelenmesi ve tanı koyulması, alınan anamnez bilgileri ile subklinik endometritis arasındaki ilişkinin yorumlanması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus Anatomisi ve Histolojisi

Uterus, Muller kanallarından köken alan ve reproduktif fonksiyonların yerine getirilmesinde görev alan kaslı, boşluklu bir organdır. Embriyonun şekillenmesi, beslenmesi ve tutunmasında, fetüsün gelişip olgunlaşmasında optimal ortamı hazırlar. Hem doğum esnasında hem de doğum sonrası plasentanın dışarı atılmasında prostaglandinlerin yaptığı etki ile kontraksiyonlar meydana getirerek bu işlemlerin şekillenmesini kolaylaştırır. Uterusta üretilen prostaglandinler (Prostaglandin F₂ alfa-PGF₂α) korpus luteumun lizisinde görev alır. Öte yandan uterus kapasitasyonu şekillendirmiş spermilerin döllenme gerçekleşmeden önce yumurta kanalına doğru taşınmasına yardımcı olur (Li ve diğerleri, 2020).

Serviks, korpus ve iki kornudan oluşan uterus kornularının her birinin kranialinde ovaryumlar, kaudalde de vajina eşlik eder. Korpus uterilerin dış bükey yüzleri dorsale, anterior ve mediale dönük biçimde kendi üzerine kıvrılmış şekildedir. Endometriyumun bazı bölgelerinde değişen sayılarda karunkula denilen çizgisel yapılar bulunur (Biase ve diğerleri, 2019).

Histolojik olarak uterus dıştan içe doğru perimetriyum, miyometriyum, endometriyum katmanlarından oluşur. Perimetriyumun seroza tabakası, uterusun en dışında bulunan katmandır ve peritonun uzantısı şeklinde organı vücuda bağlayıcı görevi görür. Miyometriyum interna, dairesel ve kalın bir tabakadır. Eksternal, longitudinal ve nispeten daha ince bir tabaka olmak üzere, vasküler kas fibrillerinden oluşan tabakalardan meydana gelir. Endometriyum epiteli plasental bağlar kurup embriyo/yavrunun gelişmesi ve korunması için plasentanın maternal bölümünü oluşturur. Östrus döngüsünün her aşamasında ve hamilelikte hormonal pik seviyelerine göre bu epitelde yapısal bazı değişiklikler görülür. Lümen epiteli bazı bölümlerde kolumnar ve kübik şekilde ve silyumlara sahiptir. Lümen epitelinin altında, uterus bezlerini içeren bağ dokusunun oluşturduğu stroma bulunur. Stroma gevşek yapıdaki fibroblastlardan oluşan stratum kompaktum ile kan damarları ve immun sistem hücrelerini içinde bulunduran stratum spongyosum tabakalarından meydana gelir. Uterus bezleri ve tubulleri karunkulalar hariç tüm endometriyuma dağılmış histotrofik sekresyon görevi yapan yapılardır (Aplin, 2018).

Endometriyum histolojik olarak östrusun her aşamasında yapısal farklılıklar gösterir. Bu farklılıkların şekillenmesi kandaki östrojen ve progesteron hormonunun miktarına bağlıdır. Östrojen foliküler aşamada mukoza proliferasyonunu ve reseptörlerin progesteron sentezini tetikler; bu şekilde östrojenler uterusu progesteronun hâkim olduğu luteal aşamaya hazırlar. Bu döngüsel uterus değişiklikleri, embriyo implantasyonu ve başarılı bir gebelik için uygun bir ortam yaratır (Espejel ve Medrano, 2017).

2.1.1. Hücresel Morfoloji ve Seksüel Siklus Dönemine Göre Meydana Gelen Değişiklikler

Vajinal epitelyum hücrelerinin morfolojilerinin incelenmesi hem hayvanın seksüel siklusun hangi döneminde olduğuna dair hem de herhangi bir histolojik boyuttaki değişimin varlığının tespit edilmesinde önemli ipuçları verir. Vajina ve uterus sitolojisi aynı zamanda hormonal durumu tespit etmek, hayvanın üreme aşamalarını karakterize etmek için de kullanılan bir yöntemdir. Seksüel sıklusta meydana gelen hormonal dalgalanmalar vajina ve uterus hücrelerinde bazı morfolojik değişiklikler meydana getirir. Vajinal epitelyum hücreleri, yüzeysel ve doku hücrelerinden oluşan kornifikasyon meydana getirebilen üç tip hücreden oluşur. Bunlar parabasal, intermediate ve süperfisiyal hücrelerdir. Intermediate ve parabasal hücreler metöstrus, diöstrus ve proöstrus fazında yoğunluktadır. Luteal fazda (progesteron hormonunun etkisi ile) ise parabasal hücreler mevcutken, östrus fazına girildiğinde (östrojen hormonunun etkisi ile) epitelyum hücreleri süperfisiyal hücrelere dönüşür ve kornifikasyon varlığı hayvanın östrusun pik fazında olduğunu gösterir (Amrullah ve diğerleri, 2017).

Parabasal hücreler yuvarlak şekle sahip, çekirdeği sitoplazmasından daha büyük hücrelerdir. Intermediate hücreler çeşitli şekillere sahiptir ve parabasal hücreye oranla 2-3 kat daha büyüktür. Süperfisiyal hücreler ise büyük, poligonol ve düz bir şekle sahiptir ve piknotik çekirdekleri her zaman bulunmayabilir (Siregar ve diğerleri, 2016).

2.2. Endometritisler

2.2.1. Klinik Endometritis

Klinik endometritis postpartum 21 gün veya daha sonrasında ortaya çıkan, endometriyumun bakteriyel kontaminasyonu sonucu purulent karakterde uterus akıntısının gelmesi ve çeşitli yangısal reaksiyonların oluşması olarak tanımlanabilir. Bu hastalık %15 ile %20 arasında değişen laktasyon insidansına sahiptir. Endometritis şekillendiren ineklerde tedavi prosedürünün uygulanması ve klinik belirtilerin ortadan kaldırılmasına rağmen endometritis geliştirmeyen ineklere göre bir sonraki gebeliğin gecikmesi gibi durumlar ortaya çıkabilir. Klinik endometritisin ineklerin reproduktif sistemi ve fertilizasyon başarısı üzerinde olumsuz etkileri vardır ve ekonomik boyutta oldukça önemli bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Piersanti ve diğerleri, 2019).

2.2.2. Puerperal Metritis

Postpartum dönemde pis kokulu kırmızı-kahverengi renkte vajinal akıntı, septisemi ve toksemi bulguları, genel sağlık durumunun bozulması ile seyreden ateşli, akut seyirli bir hastalıktır (Ordell ve diğerleri, 2016).

2.2.3. Subklinik Endometritis

Hayvanlarda herhangi bir klinik belirti göstermeksizin, vajinada herhangi bir purulent akıntının olmadığı, genellikle sitoloji gibi yöntemlerle belirlenen uterus endometriyumunun yangısına subklinik endometritis denir. SE, ineklerde yetersiz üreme performansının bir nedeni olarak değerlendirilmektedir. Doğum sonrası uterusun involüsyonu esnasında ve sonrasında devam eden endometriyum yangısı süt ineklerinde uzamış buzağılama-gebe kalma aralıkları ve düşük doğurganlık oranı ile ilişkilendirilmiştir (Polat ve Cannazik, 2015).

2.2.3.1. Subklinik endometritisin etiyolojisi ve epidemiyolojisi

Subklinik endometritis multifaktöriyel bir hastalık olduğu için etiyolojiyi tek bir sebebe bağlamak ve klinik endometritisin etiyolojisinden tamamen ayrı değerlendirmek doğru değildir. İçsel ve dışsal şekillenen risk faktörlerinin yanında, SE'in gelişmesinde rol oynayan netliği tam olarak belirlenmemiş ve üzerinde çalışmaların yürütüldüğü başka sebepler de mevcuttur. Ayrıca içsel ve dışsal faktörlerin her birisi birbirinden bağımsız değil aksine oldukça sıkı bir ilişki içerisindedir. Bu faktörler çiftlik yönetiminin yapılıp yürütüldüğü, ineklerin bakılıp beslendiği çiftlikler, ahırlar, meralar, ülkeler ve bunların epidemiyolojik özellikleriyle alakalı dış kaynaklı veya direkt ineklerin kendileriyle alakalı iç kaynaklıdır (Cheong ve diğerleri, 2011).

Günümüzde inek sürülerinin karakteristik özellikleri, cinsleri, yaşları gibi kriterler endometritisin prevalansını direkt veya indirekt olarak etkilemektedir. Çiftliklerdeki ve besicilikle uğraşan kişilerin uyguladığı bakım ve besleme şartları da klinik ve SE'in oluşumunda risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (Adnane ve diğerleri, 2017).

Klinik bir belirti olmaksızın endometriyumun yangılanması olarak tanımlanan SE başlı başına bir hastalık olmaktan ziyade başka hastalıkların veya olumsuzlukların bir sonucu olarak meydana gelmektedir. Yüksek verimli süt ineklerinde fertilizasyon başarısında düşüşün veya infertilitenin yaygın nedenleri arasında yer alır. Siklik aktivitenin yeniden başlamasını geciktirir, luteal fazı uzatır ve gebelik başarısını oldukça düşürür. Hayvanların %40'ına kadarında buzağılamadan sonra ilk iki hafta bir tür metritis şekillendiği, bu hayvanların %10-15'inde enfeksiyonun en az üç hafta daha devam ettiği ve kronik uterin hastalıkların endometritise neden olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır. Ayrıca, ineklerin %30-35'inde doğum sonrası 4 ile 9 hafta arasında SE varlığı genel kabul görmüştür (Salasel ve diğerleri, 2010).

Risk faktörleri dışsal ve içsel olarak kategorize edilmiştir. Dış faktörler aynı sürüdeki hayvanlar tarafından paylaşılan tüm koşulları ve çevresel özellikleri ilgilendirirken, iç faktörler her bir ineğin bireysel değişken özelliklerini içerir (Adnane ve diğerleri, 2017).

2.2.3.1.1. Dış faktörler

2.2.3.1.1.1. Buzağılama sezonu

Postpartum uterus enfeksiyonları üzerine birçok çalışma mevcuttur ve bu çalışmalarda postpartum ilk 30 gün boyunca klinik ve subklinik uterus enfeksiyonları ile buzağılama sezonu arasında önemli bir korelasyon bulunmuştur. Retrospektif çalışmalarda klinik endometritis ve SE arasında ayırım yapmak mümkün olmasa da, araştırmacılar Kasım ve Nisan ayları arasında meydana gelen buzağılamanın doğumdan sonraki ilk ayda uterusun klinik enfeksiyon insidansını dramatik bir şekilde arttırdığını bildirmişlerdir (Adnane ve diğerleri, 2017). Bunun yanında sıcak yaz aylarında doğuran hayvanların genellikle soğuk kış ve sonbahar aylarında doğuranlara göre daha düşük vücut kondisyon skoruna (VKS) sahip oldukları bilinmektedir. Vücut kondisyon skorunun düşük olması doğum sonrası postpartum dönemde ineklerin enerji metabolizmalarında bozuklukların oluşmasını da beraberinde getirir. İneğin negatif enerji dengesine girmesi SE prevalansını dolaylı yünden artırır (Senosy ve Osawa, 2013).

2.2.3.1.1.2. Beslenme

Rasyonda bulunan proteinlerin miktarı ve kalitesi bağışıklık sisteminin etkinliğinde anahtar rol oynar. Hücresel bağışıklık aynı zamanda besin rasyonlarındaki protein miktarıyla da ilişkilidir. Protein eksikliği hücresel fagositozu önemli ölçüde azaltır. Dikkate değer bir diğer husus, aşırı protein alımının kan serumunda amonyak miktarını yükseltmesi, lenfosit üretimini azaltması, klinik ve SE gelişimini desteklemesidir. Kuru dönemde kandaki enerji parametreleri ile postpartum dönemdeki %PMN (polimorf nükleer) değeri arasında bir korelasyon olduğu kanısına ulaşılmıştır. Kuru dönemde kandaki glikoz seviyesindeki yeterlilik düzeyi ineklerin negatif enerji dengesine girmemesi ve doğum sonrası uterus hastalıklarının önlenmesi noktasında büyük rol oynamaktadır. Bu dönemde hayvanların yeterli beslenmesi ve laktasyon döneminde oluşabilecek enerji açıklarının önüne geçilmesi SE riskini azaltmada ve servis periyodunda ineklerin tekrar gebe kalmasını mümkün kılmada oldukça önemlidir (Taniguchi ve diğerleri, 2021).

Antikor sentezinde rolü olan B vitamini ile hücre zarlarının bütünlüğünü sağlayan ve onları serbest radikallerden koruyan C vitamini dahil olmak üzere birçok vitamin bağışıklık sisteminin işleyişinde rol oynar. Antioksidan eksikliği nükleer faktör kappa B (NF-κB) yolağının aktivasyonu ve tümör nekrozis faktör (TNF) üretimi yoluyla uzun süreli ve şiddetli yangı oluşumuna neden olur. Bu durum aynı zamanda insülin direncini etkiler ve enerji eksikliğini tetikler. A vitamini erken doğum sonrasındaki evrede epitel doku gelişimi ve hücre farklılaşması için önemlidir. A vitamini ayrıca epitel hücre farklılaşmasını desteklemek ve bağışıklık tepkisinin lokalizasyonunu ve stimülasyonunu iyileştirmek dahil olmak üzere erken yangısal fazı güçlendirecek aktiviteyi artıran etkiye sahiptir ki bu da uterus enfeksiyonu esnasında immun yanıtın lokalizasyonunu ve uyarılmasını geliştirir (Wound Source Academy, 2021).

Uterus savunma mekanizmalarında çeşitli mineraller görev almaktadır. Kalsiyum, tamamlayıcı-aktivatör görevi görür. Kalsiyum eksikliği uterusun involüsyonunu ve uterus enfeksiyonlarının iyileşmesini geciktirir. Aşırı fosfor alımından kaynaklı kalsiyum eksikliği, görülebilir. Magnezyum opsonizasyon mekanizmalarında yer alır. Selenyum nötrofil fonksiyonunda rol oynar ve eksikliği ineğin üreme performansını bozar ve endometritis riskini artırır (Beagley ve diğerleri, 2010). Bakır, çinko ve demir lizozom üretimine müdahale eder. Bunların eksikliği, fagositozu önemli ölçüde azaltır ve bakterilerin üremesini ve klinik/subklinik endometritis gelişimini destekler (Adnane ve diğerleri, 2017).

2.2.3.1.2. İçsel faktörler

2.2.3.1.2.1. Yaş faktörü

Yaşlı ineklerin uterus elastikiyeti azalmıştır ve uterusun büyümesi genç ineklere göre daha yavaştır. Bu da muhtemelen yaşlı ineklerin inatçı uterus enfeksiyonu ve endometritise karşı savunmasızlığını artırmaktadır. Yine de bu etkiyi dengelemek, yaşlı ineklerde uterus enfeksiyonuna karşı bir miktar immunolojik direnç potansiyeli ile daha fazla uterus bakteriyel kontaminasyon epizodunun olacağı da bir gerçektir. Bakteriyel kontaminasyon vakalarında, yaşlı inekler bakterileri uterustan verimli ve hızlı bir şekilde ortadan kaldıracakları, daha genç inekler sınırlı bir ön maruziyete sahip olabilir. Bu da bağışıklık yanıtını geciktirerek

daha şiddetli ve uzun süreli klinik ve subklinik endometrisitis ile sonuçlanır (Burke ve diğerleri, 2010).

2.2.3.1.2.2. İnek paritesi

Endometritis varlığı ile parite arasındaki ilişki konusunda çelişkili görüşler vardır. Bazı araştırmacılar, düveler ve beşten fazla doğum yapan inekler dışında, klinik endometritis ve parite arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. İlkel inekler sıklıkla distosi, endometriyal lezyonlar ve klinik endometritise maruz kaldıklarından, böyle bir ilişki şaşırtıcı bulunmamıştır. Persiste uterus enfeksiyonları ve klinik-subklinik endometritis ilk kez doğum yapacak olan düvelerde uterus involüsyonunun daha hızlı olması nedeniyle, ineklere oranla daha az sıklıkta olduğu bazı araştırmacılar tarafından fark edilmiştir (Andela ve diğerleri, 2019; Elsayed ve diğerleri, 2020).

2.2.3.1.2.3. Güç doğumlar

İneklerde zor doğum beraberinde bazı komplikasyonları da meydana getirir. Güç doğumlar ve bu esnada uzman veteriner hekim müdahaleleri, yavru zarlarının atılmasında ve uterus involüsyonunun gecikmesinde dolayısıyla endometritis riskinin artmasında önemli bir faktör haline gelebilir. Anormal ve güç doğum, endometrium lumeninde ve epitelinde travmaya sebep olabilir. Buzağılamaya yapılacak müdahaleler veteriner hekimin doğum esnasında kullanacağı yardımcı ekipmanlar da dikkat edilmezse uterusu travmaya ve bakteri kontaminasyonuna neden olabilir, böylece klinik ve SE'in şekillenmesine sebep olabilir. Doğuma müdahale etmek, klinik ve subklinik endometritis insidansını önemli ölçüde arttırır (Sheldon, 2004). Buzağının cinsiyeti de endometritis riskinde kriter olarak kabul edilmiştir. Erkek buzağılar, genel olarak dişilere oranla daha büyük olduğu için doğum esnasında oluşturacakları travmanın neticeleri de daha derin olabilir. Erkek buzağının doğması, hem buzağının büyüklüğünden, hem de doğuma yardımcı olacak alet ve ekipman ihtiyacının artmasından dolayı, klinik ve subklinik endometritis insidansını da arttıracığı söylenmektedir (Zaborski ve diğerleri, 2009).

2.2.3.1.2.4. Retensiyo sekundinarum

Plasentanın doğumdan sonra atılmaması süt ineklerinde SE riskini arttıran en önemli faktörlerden birisi olarak kabul edilir. Doğum sonrası atılmayan plasenta, uterus içerisinde çürümeye başlayarak bakteriyel üreme hızının artması için gerekli koşulların sağlanmasına zemin hazırlar. Uterus içi nekroze olmuş ve atılmamış parçalar, uterus involüsyonunun ve endometriyum onarımının yapılamamasına veya gecikmesine sebebiyet verir. Ayrıca atılmamış dokular serviksin de doğum sonrası açık kalmasına sebep olarak dış kaynaklı bakteriyel kontaminasyonun şekillenmesinde rol oynar (Perlman ve Carusi, 2019) Endometritisten etkilenen inekler, bakteriyel fagositozu şekillendirmek için görev alan lökositlerin uterus içine alınmasını önemli derecede azaltan bakteriyel lipopolisakkaritler (LPS) ve immunsupresif ürünleri bünyesinde bulundurur. Yavru zarlarının atılmaması ve SE arasında her zaman pozitif korelasyon bulunur. Bu patolojik olayın nötrofil fonksiyon bozukluğundan kaynaklanabileceği de düşünülmektedir (Martinez ve diğerleri, 2012).

Gebelik süreleri, doğumun erken başlatılması, ikizlik, ölü doğum-abortuslar, bazı vitamin ve mineral eksiklikleri, uterus tembelliği fetal membranların tutulmasında önemli rol oynayan faktörlerdir. Bu durum da dolaylı yönden SE prevalansını artırır. Gebelik süresinin 280 günü geçtiği ve ilk kez doğum yapacak düvelerde, normal gebelik süresi içerisinde doğum yapmış ineklere oranla, klinik ve subklinik endometritis riskinin daha fazla olduğu söylenmektedir. Birden fazla doğum yapmış ve gebelik süresinin normal olduğu inekler, gebelik süreleri uzayan ineklere oranla yavru zarlarını daha kolay atarlar. Bu durum ineklerin, en önemli endometritis risk faktörlerinden biri olan retensiyo sekundinarum olayından muaf olmalarını sağlar (Esposito ve diğerleri, 2014; Perlman ve Carusi, 2019)

Gebelik süresinin kısa olması ve erken doğumlar da yavru zarlarının atılmamasında önemli bir kriter olarak kabul edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, kısa gebelik süresine sahip ineklerin normal gebelik süresine sahip ineklere oranla daha fazla retensiyo sekundinarum durumuyla karşılaştığı bildirilmiştir (Beagley ve diğerleri, 2010).

Doğumun indüklenmesi, metritis, metabolik bozukluklar, plasentanın atılmaması ve ölü doğum risklerini arttıran dolayısıyla endometritisin şekillenmesine sebep olabilecek bir durumdur (Perlman ve Carusi, 2019). Deksamethazon kullanılarak doğumun başlatılması, vücuttaki kemotaktik ve fagositoz aktivasyonunu olumsuz etkiler. Bu durum plasentanın uterus duvarında kotiledonlardan ayrılması olayını azaltır veya yavaşlatır ve böylece

plasentanın atılamaması ve endometritisin şekillenmesinde rol oynar (Murray ve diğerleri, 1984).

İkiz doğumlar, endometritis ve SE için potansiyel risk faktörü sayılabilecek diğer uterus hastalıklarının oluşma riskini arttıracakı düşünöldüğü için dolaylı olarak bu grubun içinde yer almıştır. Tek doğumlarda plasentanın atılamama oranı ikiz doğumlara oranla çok düşüktür. Başka bir çalışmaya göre ikiz doğumlarda tek doğumlara oranla altı kat daha fazla endometritis şekillenme riski ve üç kat daha fazla yavru zarlarının atılamaması olayıyla karşılaşıldığı bildirilmiştir. İkiz doğum plaseenta atımını zorlaştırdığı, bu yüzden bakteriyel kontaminasyon ve endometritis riskini arttırdığı için doğrudan değil de dolaylı olarak klinik ve subklinik endometritis şekillenmesinde bir payının olduğu bildirilmiştir (Pinedo ve diğerleri, 2020).

Ölü doğumlarda, gebelik esnasında mevcut bir klinik enfeksiyonun varlığı, bağışıklık sisteminin düşmesi, yavru ölü olduğu durumlarda çoğu zaman doğumun da zor olması, erken şekillenen abort tablosunda yavru zarlarının kokuşmuş veya tam olarak gelişmemiş olması plasentanın tutunmasında ve dolaylı olarak metritis, endometritis ve SE tablosunun şekillenmesinde rol oynamaktadır (Tayebwa ve diğerleri, 2015).

2.2.3.1.2.5. Metritis

Yakın bir tarihe kadar metritis ve endometritis kavramları iki ayrı hastalık olarak değil tek bir hastalık olarak değerlendirilmekteydi. Fakat zamanla bu iki tanım birbirinden ayrılmıştır. Doğumdan sonra hemen hemen bütün ineklerin metritis geçirdiği kabul görmüştür. Fakat zamanla yangının gidişatına göre hastalık da nitelendirilmiştir. Postpartum dönemde bazı inekler birkaç gün içerisinde herhangi bir klinik bulgu göstermezken, bazı ineklerde hastalığın sistemik hale gelmesi ve klinik bulguların ortaya çıkmasıyla puerperal metritis tablosu oluştuğu bilinmektedir. Postpartum üçüncü haftadan sonra devam eden enfeksiyon ve anormal durumlar ise hastalığın bulguları ve gidişatına göre klinik veya subklinik endometritis olarak nitelendirilmiştir (Adnane ve diğerleri, 2017).

Doğumdan sonra metritis gelişen ineklerde, sonraki süreçte klinik veya subklinik endometritis tablosunun birlikte devam etmesi, iki hastalık arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve metritisin klinik ve subklinik endometritis için bir risk faktörü olduğu, yapılan çalışmalarda doğrulanmıştır. Doğum esnasında veya doğumdan sonra metritis şekillenmesine

sebepler olacak unsurlar, dolaylı yönden endometritis şekillenmesinde de rol oynamaktadır (Cheong ve diğerleri, 2011). Güç doğumlar, ilk doğum, retensiyon sekondinarum, ikizlik, kış aylarında doğum yapma, buzağının erkek olması, doğum esnasında uterusu irritasyon oluşturma metritisin şekillenmesinde rol oynayan sebeplerdir (Hosseini-Zadeh ve Ardalani, 2011).

2.2.3.1.2.6. Hipokalsemi

Buzağılama esnasında yeterli kalsiyum mobilizasyonunun sağlanamaması ve doğum sonrası laktasyon döneminin başlaması ile vücutta kalsiyum ihtiyacında oluşan açıklık, hipokalsemi ile sonuçlanır ve günümüzde oldukça yaygındır (Umana Sedo ve diğerleri, 2018). Kalsiyumun uterusun involusyonu esnasındaki rolü büyük olduğu için eksikliğinde uterusun eski halini almasında gecikmeler, fetal membranların atılamaması gibi sonuçlar da beraberinde gelebilmektedir (Heppelmann ve diğerleri, 2015).

Hipokalsemi gibi metabolik bir bozukluk veya eksikliğin meydana geldiği durumlarda, endometritis insidansının da arttığı bilinmektedir. Bazı araştırmacılar vücuttaki kalsiyum eksikliğinin uterus kontraksiyonlarını azalttığına, bu sebeple distosi ve gebelik-doğum sürelerinin uzadığına sebep olduğunu söylemişlerdir. Bunun yanında hipokalsemi rumen motilitesinde azalmaya, yem alımında ve yemden yararlanmada düşüşe de sebep olur. Sonrasında vücutta meydana gelen enerji açığı, ketozis ve abomasum deplasmanının şekillenme riskini artırır (Shin ve diğerleri, 2015). Doğruluğu tam olarak kanıtlanmamış olsa da abomasum deplasmanı ile klinik ve subklinik endometritisin şekillenmesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu bazı çalışmalarda fark edilmiştir. Bazı araştırmacılar üç metabolik bozukluğu (hipokalsemi, ketozis ve abomasum deplasmanı) tek bir değişken olarak kabul ettiği için direkt olarak abomasum deplasmanı ile klinik ve subklinik endometritis arasında korelasyon yorumlaması yapmanın güç olduğunu söylemektedirler. Fakat metabolik bozukluklar beraberinde vitamin, mineral ve enerji açığı oluşturacağı için, doğum esnası ve doğum sonrası sürece büyük etkilerinin olduğu bir gerçektir (<https://dairy-cattle.extension.org>, 2021).

2.2.3.1.2.7. Mastitis

Laktasyon dönemi her zaman hayvan sağlığı açısından bakteriyel kontaminasyonun arttığı bir dönem olarak kabul edilmiştir. Laktasyonun birdenbire başlaması, rasyondaki ve vücuttaki vitamin-mineral ve enerji depolarının kullanılması, organizmanın immun sisteminde görev alan iz elementlerin bir kısmının süt üretiminde kullanılması demektir. Sağım zamanında gerekli hijyen koşullarına uyulmaması da beraberinde hastalık tablosunun oluşumuna sebebiyet verir. Uterustan izole edilen bakteriler (*E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma bovis* vb.), genellikle spesifik olmayan ve uterusu kontamine etmiş çevresel kaynaklı bakterilerdir. Bu bakteriler vücudun farklı bölgelerinde farklı patolojik lezyonlar şekillendirdiği gibi, klinik mastitis şekillenmesinde de rol alan bakterilerdir. Bu sebeple mastitis ve klinik-subklinik endometritis arasında dolaylı yönden de olsa pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Süt humması ve subklinik mastitis, postpartum 30-60 gün arasında SE prevalansını doğrudan ve önemli ölçüde etkileyebilir. Klinik ve subklinik endometritis için mastitis olasılık oranı 1 den büyük olsa bile bazen istatistiksel veriler iki hastalık arasında bir ilişki olduğuna dair doğru veriler sunmayabilir (Bacha ve Regassa, 2010; Potter ve diğerleri, 2010).

2.2.3.1.2.8. Negatif enerji dengesi (NEB)

Negatif enerji dengesi (NEB), genellikle şiddetli ve uzun süren uterus yangısı ve uterusun geç involusyonu ile ilişkilidir. Bu durum fagositlerin, fagositoz ve bakterisit özelliklerinin azalması sonucunu ortaya çıkarır. NEB klinik ve subklinik endometritis oluşma riskini arttıran birçok metabolik bozukluğun, özellikle ketozisin oluşumunu 6,1-9,5 kat arttıran patolojik bir durumdur. Özellikle subklinik ketozis, klinik ketozis ve abomasum deplasmanı gibi birçok metabolik bozukluk ve metritis, mastitis gibi bulaşıcı problemlerin oluşumu için köprü görevindedir (Wathes ve diğerleri, 2009; LeBlanc ve diğerleri, 2011; Andela ve diğerleri, 2019).

Laktasyonun başlangıcında süt inekleri laktoz üretmek için önemli miktarda glikoza ihtiyaç duyar ve bu gereksinimler doğum sonrası üçüncü haftadan sonra maksimum düzeye ulaşır. Bu periyotta süt ineklerinin gerekli besini tüketme isteği ve açığa çıkacak enerjiyi dönüştürebilme kapasitesi yetersizdir. Enerji eksikliği bağışıklık fonksiyonlarını azaltan ve

endometritis riskini arttırabilen lipid mobilizasyonu ve toksik konsantrasyonlara ulaşabilen keton cisimciklerinin birikimi ile sonuçlanır (Shin ve diğeri, 2015). Yüksek plazma-keton cisimciği konsantrasyonunun fagositoz ve nötrofillerin kemotaksisi dahil olmak üzere, non spesifik bağışıklık sisteminin etkinliğini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Ketozis de dahil olmak üzere metabolik hastalıklar klinik ve subklinik endometritis prevalansını önemli derecede etkiler (Rutherford ve diğeri, 2016).

Lipid mobilizasyonu vakaların %80'inde endometritis potansiyelini arttıran ve TLR4'e (Toll benzeri reseptör 4) bağlanıp TNF yoluyla kademeli bir yangısal yanıtı başlatarak güçlü bir yangısal reaksiyona doğrudan katkıda bulunan, esterlenmemiş yağ asidi (NEFA) birikimini indükler. Postpartum dönemde kandaki yüksek konsantrasyonda NEFA bulunması subklinik ve klinik endometritis riskini arttırır. Dolaşımdaki plazma NEFA miktarının yüksek olması hepatik steatozu (yağlı karaciğer) indükler. Bu durum özellikle fagositoz kapasitesi olmak üzere polimorf nükleer hücre fonksiyonunu bozar. Yemden yararlanma kapasitesinin azalması sonucu şekillenen negatif enerji dengesi ve lipid mobilizasyonu buzağılamadan 2 hafta öncesinden buzağılamadan sonraki 3. haftaya kadar bağışıklık fonksiyonunun giderek zayıflamasına aktif olarak katkıda bulunur (Alharthi ve diğeri, 2018).

Yüksek verimli süt inekleri (Holstein Friesian) negatif enerji dengesinin olumsuz etkilerine daha çok maruz kalır ve daha yüksek endometritis geliştirme olasılığına sahiptir. Doğum sonrası dönem, düşük gıda alım kapasitesi, NEB ve lipid mobilizasyonu ile karakterize olduğundan metabolik bozuklukların ve yağlı karaciğer sendromunun şekillenmesi yaygındır ve her ikisi de bağışıklık sisteminin etkinliğini azaltır. Ayrıca dişi üreme sisteminin anatomik, histolojik ve sitolojik modifikasyonu, bakteriyel kontaminasyon riski yüksek inekleri, bağışıklık sisteminin yetersiz kapasitede çalıştığı durumlarda uzayan endometritis vakalarının tedavisi sürecinde sonuç alınması konusunda zorlar (Andela ve diğeri, 2019).

Endometritis riski yüksek olan ve her doğumdan sonra klinik endometritis tablosunu meydana getiren ineklerin postpartum dönemi sıkıntısız atlatan ineklere göre çoğu zaman süt verimi daha yüksek hayvanlardan olduğu belirtilmiştir. Subklinik form için ilk kez doğum yapacak hayvanlarda daha önceden doğum yapmış hayvanlara göre laktasyonun başlaması ve yüksek süt verimi endometritis riskini arttıracığı bildirilmiştir (Senosy ve diğeri, 2012).

Vücut kondisyon skoru yüksek veya düşük olan inekler, hamileliğin uzaması, güç doğum, fetal membranların atılamaması, inatçı uterus enfeksiyonları ve beraberinde

endometritisin doğurduğu sonuçlardan her zaman muzdarip olmaktadır. Klinik endometritis veya subklinik endometritis bulguları gösteren ineklerin hem doğum sürecinde hem de doğumdan sonra normal ineklere göre vücut kondisyon skoru olarak daha zayıf oldukları bildirilmektedir. Ayrıca, buzağılamadan önceki 30 gün ile buzağılamadan sonraki 30 gün arasında 1 ila 1.5 puan vücut kondisyon skoru kaybı, genellikle yüksek bir klinik endometritis prevalansı ile ilişkilendirilmiştir. Bu etki, lipid mobilizasyonunun yanı sıra yağlı karaciğer ile ilişkilendirilmiş olabilir. Bu gözlemler, SE için de doğrulanmış ve postpartum 30 günde düşük VKS'ye (≤ 2.5) sahip ineklerin, daha yüksek SE prevalanslarına sahip olduğu bulunmuştur. NEB doğumdan sonra kaçınılmaz olduğundan, vücut kondisyon skorunun azalmasını önlemek için birçok çiftçi rasyonlardaki asidoz riskini artıran kesif yem miktarını artırır. Rumen pH'nın düşmesi, patojenik bakterilerin üremesini ve LPS gibi bakteriyel endotoksinlerin üretimini kolaylaştırır ki bu durum bağışıklık sisteminin gıda alımının azalmasından dolayı olumsuz etkilenmesiyle aynı zamanda meydana gelir (Kadivar ve diğerleri, 2014).

2.2.3.1.2.9. Seksüel siklus

Klinik ve subklinik endometritis, laktasyon döneminde ovaryumların aktivitesinin yeniden başlamasını geciktirmede ortak etkiye sahiplerdir. Endometritis tablosunun şekillendiği durumlarda uterus involusyonu geciktiği için vücudun seksüel siklus aktivitesinin yeniden başlaması da olumsuz yönde etkilenir. Bunun yanında seksüel siklusun geç başlaması da endometritise olan yatkınlığı arttıran bir faktördür. Siklusu normal zamanda başlayan ineklerin ovaryum aktiviteleri geciken ineklere oranla doğumdan sonraki 30 gün içinde endometritise yakalanma oranları daha düşüktür. *Escherichia coli* gibi gram-negatif bakterilerin neden olduğu endometritis durumunda, LPS endotoksini, folikül uyarıcı hormonun (FSH) salgılanmasını etkilemeden gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) ve luteinize edici hormonun (LH) salgılanmasını inhibe eder. Ayrıca hipofiz bezinin GnRH' ye olan duyarlılığını da baskılar. Sonuç olarak foliküler dalgalanmalar meydana gelir ancak baskın folikülden ovulasyon şekillenmez veya yumurtlama meydana geldiğinde ortaya çıkan korpus luteum, uterustan PGF2 α 'nın yetersiz sentezi nedeniyle faaliyetlerine devam eder. İkinci durumda progesteronun sürekli salgılanması, fagositik hücrelerin kemotaksisini geciktirir ve daha sonra bağışıklık sisteminin etkinliği azalır (Sheldon ve diğerleri, 2009).

Siklik aktivitesinde herhangi bir sorun olmayan ineklerin siklik aktivite göstermeyen ineklere kıyasla metritis geliştirme ihtimalinin %30 daha az olduğu sonucuna yapılan çalışmalarda ulaşılmıştır. Seksüel siklusun yeniden başlamasının gecikmesi, bağışıklık fonksiyonu ve östrojen tarafından indüklenen fagositoz hücrelerinin uterusu alınması ve buradaki fonksiyonlarını yerine getirmelerini de geciktirecek ve uterus enfeksiyonlarında kendiliğinden iyileşme sekteye uğrayacaktır. Ayrıca düzenli ovaryum aktivitelerinin varlığı, vücutta yeterli miktarda östrojenin varlığı için de gereklidir. Östrojen varlığı aynı zamanda uterusu ve servikte fiziksel bir bariyer görevi gören servikal mukusun salgılanmasında da önemli miktarda rol oynayacaktır (Adnane ve diğerleri, 2017).

2.2.3.2. Subklinik endometritisin etiyopatogenezisi

Subklinik endometritis, endometriyal sitolojide artmış polimorfnükleer hücre yüzdesinin, azalmış üreme performansı ile ilişkili olmasına neden olan, hiçbir klinik belirti göstermeyen inekleri ifade eder. Bu hastalığın kökeninde, postpartum yangısal yanıtın değişmesi yatmaktadır (Fagundes ve diğerleri, 2019).

Uterus patojenleri doğrudan endometriyal hasara neden olabilirken, aynı zamanda toksinler üreterek üremeyi olumsuz etkileyebilir. Bakteriyel endotoksinlerin üreme üzerinde birden fazla olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir:

- Estradiol ve progesteron sentezine etki edebilirler.
- Foliküler büyümeyi ve korpus luteumun fiziksel gelişimini etkileyebilirler.
- LH üretimini olumsuz yönde etkileyerek ovulasyonun şekillenmesini sekteye uğratabilirler.
- PGF2 α sekresyonunu arttırarak korpus luteumun etkinlik süresini arttırabilirler.
- Embriyonik ölümlerin şekillenmesinde rol oynarlar.
- Gebelik süresinde toksemi bulguları ve kandaki östrojen-progesteron dengesini değiştirerek abortus şekillendirebilirler.

Metritis ve klinik endometritis tablolarının görüldüğü ineklerin uterusundan *E. coli*, *Trueperella pyogenes*, *Prevotella spp.* yaygın olarak izole edilmektedir. SE'li ineklerden elde edilen uterus izolasyonları ise sağlıklı hayvanlardan elde edilen izolasyonlardan pek bir

farkının olmadığı birçok çalışmada belirtilmiştir. SE bu bakterilerle kontaminasyondan ziyade kontaminasyonun uterusu bırakmış olduğu hasarların inflamatuvar bir yanıtı olarak nitelendirilmektedir (Sheldon ve diğerleri, 2008; Wagener ve diğerleri, 2017).

Çeşitli çalışmalarda SE'li ineklerin sağlıklı ineklerle kıyaslandığında serum konsantrasyonlarında mRNA ekspresyonlarının ve proinflamatuvar mediyatörlerin yoğunluğunun arttığı gözlemlenmiştir. Bakteriyel kontaminasyon ortadan kalktıktan sonra yangısal yanıtın devam etmesi, eikosanoidlerin (prostoglandinler, tromboksanlar, vb.) üretiminin artışına, anti inflamatuvar maddelerin üretiminin devam etmesine, dokularda homeostaz restorasyonunun gecikmesine bağlıdır (Raliou ve diğerleri, 2019). Ayrıca postpartum dönemde proinflamatuvar/antiinflamatuvar sitokin üretiminin düzensiz olarak devam etmesinin daha sonraki süreçte SE tablosunun oluşmasında önemli bir rolünün olduğu belirtilmektedir. Düşük konsantrasyondaki proinflamatuvar/antiinflamatuvar sitokin oranı inflamasyonun aktivasyonunu ve fagositik hücrelerin fonksiyonlarını sekteye uğratabilir. Bu durum da klinik ve subklinik endometritis şekillenmesinde rol oynar (Brodzki ve diğerleri, 2015; Bhadaniya ve diğerleri, 2019).

Rasyondaki yağ seviyesi ve yağ asitlerinin türü, hücrel bağışıklık fonksiyonlarını etkileyebilir (Alarcon ve diğerleri, 2018). Kuru dönem-laktasyon dönemini içeren periyotta özellikle linoleik asit bakımından zengin diyetlerle beslenen ineklerde, postpartum dönemde proinflamatuvar yanıtın indüklendiği durumlarla karşılaşmıştır (Gnott ve diğerleri, 2020). Pek çok çalışmada hayvanlarda adipoz doku ve serum-esterleşmemiş yağ asidi miktarının fazla olması, metritis ve mastitis gibi doğum sonrası proinflamatuvar bir yanıt sonucu şekillenen hastalıkların oluşumunda artış meydana getirdiği sonucuna ulaşılmıştır (LeBlanc, 2014).

Oksidatif stres postpartum dönemde yangısal yanıtın şekillenmesinde rol oynayabilir. Postpartum dönemde oksijen metabolizmasındaki artış reaktif oksijen türlerinin (ROT) (peroksit radikalleri, süperoksit radikali, hidroksil radikali, alfa-oksijen) üretimini artırır. Sığır endotel hücrelerinde yapılan çalışmalar, oksidatif stresin bu endotel hücrelerinde proinflamatuvar fenotipini arttıran lipid hiroperoksit oluşumunu arttırdığını kanıtlamıştır (Lecchi ve diğerleri, 2016; Magata ve diğerleri, 2017).

Yangısal yanıtın neden olduğundan ziyade, endometriyumda mevcut yangısal reaksiyonların varlığı üreme üzerinde büyük rol oynamaktadır. Suni tohumlamanın veya doğal aşımın yapıldığı ineklerde SE'in varlığının fertilizasyonun şekillenmesi, embriyonun tutunabilmesi ve varlığını devam ettirebilmesi üzerindeki rolü oldukça yüksektir. Bunun yanı

sıra SE'in luteal fonksiyonu ve gebeliği tehlikeye atabilecek olan prostoglandin E2 (PGE2) ve PGF2 α ile ilişkisinin olduğu düşünülmektedir. Öte yandan bazı sitokinlerin ovaryum fonksiyonlarının fizyolojik regülasyonunda önemli rol oynadıkları bildirilmiştir. Sitokinler foliküler büyümenin, ovulasyonun, luteal oluşumun ve gerilemesinin düzenlenmesinde rol oynar. Subklinik endometritiste salgılanan yangısal mediyatörler, bu düzenleyici işlevi bozabilir (Arias ve diğerleri, 2018).

2.2.3.3. Subklinik endometritiste makroskopi ve mikroskopi

Subklinik endometritisli inekler herhangi bir klinik veya muayene esnasında makroskobik bulgu göstermeyebilir. Bu yüzden hastalığın teşhis edilmesi için endometriyal sitoloji, biyopsi veya endometriyal yangının varlığını kanıtlayabilecek başka bir tanı yönteminin yapılması gerekmektedir. Makroskobik bulgularda SE'in dışında diğer hastalık bulgularının (ketozis, hipokalsemi, genital sistem hastalıkları, mastitis vb.) varlığı söz konusu olabilir (Wagener ve diğerleri, 2017).

Ultrasonografik muayene SE bulgularının teşhisinde kullanılan bir yöntemdir. Kalınlaşmış uterus duvarının varlığı, uterus lumeninde sıvı bulunması endometriyal yangı olduğunun bir göstergesi olabilir. Ultrason probunun kornu üzerindeki varlığından uterus duvarı kolaylıkla etkilenebileceği için kalınlaşma hakkında sitolojik ve biyopsi materyallerinin incelemesiyle birlikte bu yorumu yapmak daha doğrudur. Doğum sonrası 20. ve 47. günler arasında yapılan ultrasonografik muayenede uterus lumeninde sıvı varlığının saptanması patolojik bir olayın devam ettiğinin göstergesi olarak kabul edilir. Bu muayenelerde "temiz" olarak nitelendirilen ve herhangi bulguya rastlanılmayan ineklere oranla bu ineklerin tekrardan döl tutma-gebe kalma oranları oldukça düşüktür (Kasimanickam ve diğerleri, 2004). Fakat bu bulgular, seksüel siklusun östrus döneminde ve erken postpartum dönemde yapılan muayenelerdede görülebileceği için bize hastalığın varlığı hakkında net bir bilgi vermez. Bu yüzden ultrasonografik muayene ve bulgularının, sitolojik-histopatolojik muayene bulgularına göre duyarlılık oranı daha düşüktür. Doppler ultrasonografi yöntemiyle yapılan muayenelerde, uterus endometrium katmanının yaklaşık 2 kat daha kalın bir görüntü sergilediği belirtilmiştir. Servikal muayenede ise >5 cm kriterinden faydalanılmıştır (Arias ve diğerleri, 2018).

Endometritisin mevcut olduğu hayvanlarda, yangısal olaylarla alakalı olarak uterus arterlerinde kan akışının önemli miktarda arttığı bildirilmiştir. Bunun yanında vasküler sistemde meydana gelen değişikliklerin sağlıklı inekler ile SE'li inekler arasında bariz bir farklılık oluşturduğu konusu hala araştırılmaktadır (Kübar ve Jalakas, 2002).

Eđer postpartum dönemde uterusda yangı oluşumunu gösteren klinik bulgular yok ancak buna karşılık uterus sitolojisinde PMN yüzdesi buzağılamadan sonraki 21–33. günlerde > %18 ve 34–47. günlerde > %10 ise böyle bir olgu SE olarak tanımlanabilir. Mikroskopide bakteriyel (*Staphylococcus spp*, *E. coli*, *Enterococcus spp.*, *C. Pyogenes*) kolonizasyonlar tespit edilebilir. Endometriyuma nötrofil lökositlerin aşırı derecedeki bir infiltrasyonu söz konusudur. Subklinik endometritiste mikroskobik bulgular genel olarak şu başlıklar altında incelenir:

- 1-Yüzey epitelyum hücrelerinin bazal vakuolizasyonu
- 2-Yüzey epitelyum hücrelerinin nekroz ve deskuamasyonu
- 3-Yüzey epitelyum hücrelerinin altında ve bez çevresinde lenfosit, plazmosit infiltrasyonu
- 4-Hemorajik odaklar
- 5-Damarlarda hiperemi
- 6-Stromal ödem
- 7-Glandular sekresyonda artış
- 8-Bez epitelyum hücrelerinin supranükleer vaskualizasyonu
- 9-Pseudodesidual reaksiyon
- 10-Periglandular fibrozis
- 11-Glandular hiperplazi
- 12-Damar duvarında hiyalini değişiklikler (Ohtani ve Okuda, 1995).

2.2.3.4. Subklinik endometritiste tanı yöntemleri

Endometriyal sitoloji SE tanısı için en çok kullanılan ve en güvenilir yöntemdir. Bu yöntem için örnekler iki teknikle toplanır. Bunlar cytobrush tekniği ve uterus lavajıdır. Bu

tekniklerin amacı uterus epitel hücrelerinde meydana gelen değişikliklerin incelemesi ve mevcut PMN hücre sayısının ve yoğunluğunun saptanması işlemine dayanır (Madoz ve diğerleri, 2014).

Cytobrush tekniği intrauterin katater ucuna sitolojik fırçanın takılarak başka daha kalın bir kataterle fırçanın uterusu giriş esnasında korunması ve serviksten geçildiği zaman fırçanın serbestleştirilerek örneğin alınmasıyla gerçekleştirilir. Uterus içerisine girildiği zaman katater içinde bulunan fırça itirilerek dışarı çıkarılır ve nazikçe örnek alınmak istenilen yerden fırça yardımıyla yapılacak işlem tamamlanır. Fırça ile alınmış olan örnek dışarıya çıkarıldıktan sonra mikroskopik bir lam üzerine sürülür, kurutulur ve boyama işlemine tabii tutulur. Örnek alınacak yerin tespiti için cytobrush tekniğinden önce ultrason muayenesinden yararlanılabilir. Yapılan araştırmalarda sol kornudan alınan sitoloji örneklerinin sağ kornudan alınanlara göre tüm uterusu daha homojen temsil edebildiği sonucuna ulaşılmıştır (Pothmann ve diğerleri, 2019).

Uterus lavaj tekniği ise steril salin solüsyonunun bir katater yardımıyla uterus içine verilmesi, rektal muayene ile uterusu masaj uygulanarak sıvının homojen dağılımının sağlanması ve yine aynı katater yardımıyla sıvının geriye aspire edilerek bir miktarının sitolojik inceleme için ayrılması işlemini kapsar. Alınan sıvı santrijüf işlemine sokularak çökelti oluşturması sağlanır (Dini ve diğerleri, 2015; Van Schyndel ve diğerleri, 2018). Daha sonra oluşan tortu lam üzerine sürülür, gerekli boyama işlemleri (Diff-quick) yapılarak mikroskop altında incelenir (Pascottini ve diğerleri, 2016).

Yapılan çalışmalarda iki işlemin de birbirine göre avantaj ve dezavantajlarının olduğu belirtilmiştir (Kasimanickam ve diğerleri, 2004). Cytobrush tekniği uterus lavajına göre daha az zaman alması, uterus boyutuna göre daha bağımsız olması ve endometriyal irritasyon oluşturmaması açısından daha avantajlıdır. Bunun yanı sıra cytobrush tekniği uygulanırken, fırçanın iplikleri sert olduğu için serviksten geçerken travmatik bir hasar oluşturmamak için dikkatli olmak gerekir. Aynı zamanda endometriyal epitelden sürüntü alınırken de hücrenin şekilsel bütünlüğünü koruması için nazik davranılmalıdır. Cytobrush tekniğinin uterus lavajına göre bir diğer dezavantajı daha kısıtlı alanlardan alınabilir olmasıdır. Uterus lavajında ise cytobrush tekniğinin tersine uterusun hemen hemen tüm bölgesinden daha homojen örnekler ve daha sabit sonuçlar elde edilebilir (Cocchia ve diğerleri, 2012).

Son zamanlarda inseminasyon kataterine sarılmış bir kağıt bant kullanılarak örnek alma tekniğinin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Bu yöntemin eritrosit kontaminasyonunu

minimumuna indirilmesi, cytobrush tekniğine göre daha az hücre hasar oluşturması ve örneklerin suni tohumlama esnasında toplanabilme kolaylığı sağlaması gibi avantajlarının mevcut olduğu söylenmektedir (Pascottini, 2016).

Doğum sırasında ve sonrasında uterusun kontaminasyonu gayet normaldir. Uterus kontaminasyonu periferal kandan uterus lümenine nötrofil göçü ve bu nötrofillerin kontamine edici bakterileri fagositoz yoluyla yok etmesiyle sonuçlanır. Bakteriyel üreme yoğunluğu postpartum 15. güne kadar artma, 21. günden itibaren de vücudun savunma mekanizmasının devreye girmesiyle birlikte azalma eğilimi gösterir. PMN hücre sayısı ise bu kontaminasyona paralel olarak postpartum 9. güne kadar azalma, ardından 15-21. günlere doğru artma eğilimindedir. PMN hücre sayısı her örneklemede bakteriyel sayım sonuçları ile paraleldir (Dzhurova ve Gülübinov, 1981).

Postpartum 21-30. günlerde alınan örneklerdeki PMN oranının %15-18, daha sonraki dönemlerde alınan örneklerin ise %4-10 oranında PMN hücre eşiği genel kabul gören sonuçlardır. Doğumdan sonraki ilk ay normal ineklerin ve SE tablosu görülen ineklerin birbirine yakın sayıda PMN hücre içermesi (ortalama %15) normal olarak kabul edildiği için kesin tanıyı koymak için daha sonraki süreçlerde yapılacak PMN hücre sayımları daha gerçek sonuçlar vermektedir (Kasimanickam ve diğerleri, 2004; Kusaka ve diğerleri, 2020).

Östrus siklusunun PMN hücre sayısı üzerinde dolayısıyla SE diagnozu üzerinde bir etkisinin olduğu öne sürülmüştür. Östrus siklusunun foliküler fazında PMN hücre infiltrasyon hızında ve sayısında bir artış vardır. Bazı çalışmalar cytobrush tekniği ile alınan örneklerdeki %PMN sayısının östrus siklusundan etkilenmediği sonucunu vermiştir. Bunun yanında diagnozda biyopsi tekniğinden yararlanıldığında östrusun foliküler fazında daha fazla yangı yoğunluğu tespit edilmiştir. Bu durum sitoloji tekniği ile yüzeysel örnek alınabilirken, biyopsi tekniği ile daha derin katmanlardaki yangı hücrelerinin de belirlenmesinden kaynaklanmaktadır (Madoz ve diğerleri, 2013).

Endometriyal yangıyı tespit etmede kullanılan bir diğer yol idrarda lökosit varlığının ve yoğunluğunun belirleyen test striplerinin kullanılmasıdır. Endometritis teşhisi uterin lavaj sıvıları kullanılarak veya 30 saniye boyunca steril salin solüsyonu ile immerse edilmiş bir endometriyal cytobrush ve ardından stripin 30 saniye boyunca solüsyona daldırılması ile yapılabilir. Sitoloji ile değişken bir korelasyon gösteren kalitatif kolorimetrik bir testtir. Fakat bu test SE'in teşhisinde özel olarak yararlanılmadığı için nadir olarak uygulanmaktadır (Cheong ve diğerleri, 2012; Siqueira ve diğerleri, 2020).

Uterus biyopsisi insanlarda endometriyumun değerlendirilmesinde kullanılan altın standartlardan bir tanesidir (Strowitzki ve diğerleri, 2006). Evcil hayvanlarda uterus biyopsisi, özellikle kısıraklarda 1960'lardan beri kısırlılığın tespit edilmesinde kullanılmaktadır (Brandt ve Manning, 1969). Ayrıca ineklerde uterus biyopsisi sadece veteriner hekimler tarafından nadiren ve yalnızca araştırma amacıyla yapılır. Bunun sebebi uterus biyopsisinin endometritisi tetiklemesi ve işlem sırasında dokuya verilebilecek travmatik bir hasarın uzun süreçte reproduktif sisteme olumsuz etki etmesidir (Arias ve diğerleri, 2018).

Uterus biyopsisi yapılarak SE teşhisi ve hastalık değerlendirmesi günümüzde nadiren yapılmaktadır. Biyopsi ve sitoloji tekniği ve verdikleri sonuçlar arasında benzerlik oldukça azdır. Biyopsi uterusun her katmanındaki yangı durumu hakkında daha dengeli bir bilgi verirken, sitoloji sadece endometriyal yangı hakkında bilgi verir. Biyopsi de sitolojiye benzer şekilde uterustaki yangı hücrelerinin ve değişikliklerin varlığının bir sonraki üreme dönemindeki performansa nasıl etki gösterdiğinin belirlenmesi ve yorumlanması için yapılır (Wagener ve diğerleri, 2017).

Doğum sonrası süt ineklerinde bildirilen SE prevalansı %7-53 arasında değişmektedir. Aralığın bu kadar geniş olması tanının konulduğu doğum sonrası dönem, eşik olarak belirlenen %PMN hücre sayısı ve teşhiste hangi yöntemden yararlanıldığı konusundaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (Plöntzke ve diğerleri, 2010; Wagener ve diğerleri, 2017)

Repeat Breeder Sendromu ile SE arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Repeat breeder ineklerde SE prevalansının %50'ye yakın olduğu söylenmektedir. Bazı araştırmacılara göre ise bu iki hastalık tablosu arasında bir etkileşim olmadığı ve prevalansın %15 civarında olduğu belirtilmektedir (Arias ve diğerleri, 2018).

Reproduktif sistemde histopatoloji çalışmaları uterustan örnek parçalar alınarak yapılmaktadır. Her parçadan *ex vivo* cytobrush (EV-CB) fırça örneği ve doku örnekleri histopatoloji çalışmaları için ayrılır. Histopatoloji preparatlarında endometriyumun epitel hücreleri ile doğrudan ilişki içinde olan PMN hücreleri (PMN-EP) ve daha derinde bulunan stratum kompaktum tabakasındaki PMN hücre sayılarının (PMN-SC) belirlenmesi için sayım işlemi yapılır. Sayım işlemi yapıldıktan sonra iki sonuç toplanır ve PMN total olarak değerlendirilir. Pearson korelasyonu ve Cohen'in kappa katsayısı her iki örnekleme yöntemi arasındaki korelasyonu ve anlaşmayı (sitoloji ile EV-CB ve PMN-total) değerlendirmek için kullanılmıştır (Pascottini ve diğerleri, 2016; Helfrich ve diğerleri, 2020).

Epitel katman ile birlikte stratum kompaktum tabakasından da örnek alınması ve daha geniş katmandan PMN hücre sayısının incelenmesi gibi avantajları düşünüldüğünde histopatoloji sitolojiye oranla SE prevalansı ve teşhisi için daha duyarlı bir method olarak kabul edilmiştir. SE'yi teşhis etmede sitolojinin histopatolojiye göre düşük veya orta duyarlılığı olmasına rağmen özgülüğü %100'dür. Bu da sitoloji yöntemi kullanılarak SE' den muzdarip olduğu belirtilen tüm ineklerin histopatolojik inceleme yapmak için onaylandığını gösterir. PMN hücrelerinin endometriyum boyunca eşit olmayan bir dağılımı vardır. Stratum kompaktumun daha derin kısımlarında endometriyumun süperfisiyal katmanlarına kıyasla daha fazla PMN hücresi bulunur (Pascottini ve diğerleri, 2016).

Sitoloji yöntemi temelde daha basit ve daha az maliyetli olduğu için uygulamada daha çok tercih edilen bir yöntemdir. Endometriyal sitolojide PMN hücrelerinin oranını ölçmek SE teşhisinin ayırt edici özelliğidir ve bu nedenle sıklıkla "sitolojik endometritis" olarak da anılır. Ancak tartışma hangi sitolojik tekniğin en güvenilir olduğu [cytobrush (CB) veya düşük hacimli lavaj (LVL)] üzerindedir. Her iki teknik için de avantajlar ve dezavantajlar açıklanmıştır. CB ile örnekleme daha kolaydır. Bütünlüğü daha az bozulmuş hücrelere sahip tek bir yerden alınmış örnekler verir ve LVL'ye kıyasla daha hızlı sonuçlar sağlar. Bununla birlikte CB endometriyumun yalnızca çok küçük bir bölümünü değerlendirirken, LVL'nin tüm uterusun daha temsili bir örneğini sağladığı ve daha büyük bir endometriyal yüzeyden PMN hücrelerini toplamak için daha yüksek bir şans verdiği kabul edilir (Kasimanickam ve diğerleri, 2004).

Hiçbir diagnostik test %100 doğru kabul edilemese de histopatoloji endometriyal değişiklikleri teşhis etmek için altın standart olarak kabul edilir. Çünkü endometriyumun epitelindeki ve stratum kompaktumdaki hem akut hem de kronik değişiklikleri doğrudan görselleştirmeye izin verir. Ne yazık ki ineklerde histopatoloji için biyopsi örnekleme teknik olarak karmaşıktır ve sonraki döllenme için zararlı olabilir. Biyopsi örnekleme işlemi ineğin doğurganlığını olumsuz etkileyebileceğinden örneklenen hayvanların üreme performansını objektif olarak yorumlamak ve hangi değişikliklerin doğurganlığı kritik engelleyici olarak değerlendirileceği gerektiğini belirlemek zordur. Şu anda sığır uterusunun histopatolojik incelemesinin sonuçları ile örneklenen hayvanın üreme kapasitesi arasında önemli bir ilişki olduğunu gösteren makaleler bulunmamaktadır. Sonuç olarak endometriyal sitolojinin diğer nedenlerin yanı sıra uzun süre yavrulayan ineklerde bile ineklerin üreme kapasitesi üzerinde daha fazla tahmin yürütebilmesi bu yöntemi son 10 yılda daha yaygın hale getirmiştir. (Pascottini ve diğerleri, 2016).

2.2.3.5. Repeat breeder ineklerde subklinik endometritis

Repeat Breeder Sendromu (RBS) üç ve daha fazla sayıda tohumlanan fakat gebe kalmayan inekler için tanımlanmış bir sorundur. Repeat breeder inekler fertil bir erkekle defalarca çiftleştirilmesine rağmen yine de gebe kalmazlar. Bu hayvanlar klinik açıdan sağlıklı ineklerden farksızdır ve östrus siklusları 18-24 gün arasında normal bulgularla seyrederek fakat gebe kalmaları için üçten fazla tohumlama yapmak gerekmektedir ve buna rağmen hayvanlar gebe kalmayabilir (Salasel ve diğerleri, 2010). Bu sendromun erken embriyonik ölümlerden meydana geldiği düşünülmektedir. Embriyonik ölümlerin çoğu gebeliğin başlarında meydana gelir ve fark edilemez. Bu teori repeat breeder ineklerde erken embriyonik ölümlerin oranının önemli düzeyde olduğunu bildiren Ayalon, Maurer ve Echterkamp tarafından desteklenmektedir (Ayalon, 1978; Maurer ve Echterkamp, 1985). Repeat breeder sendromu laktasyon-gebelik dönemi arasındaki sürenin uzaması, fazla sayıda tohumlama işlemlerinin yapılması, inek başına bir yılda alınan buzağı sayısının azalması ve dolayısıyla çiftlikler ve üreticiler açısından önemli ekonomik kayıpların oluşmasına sebep olur. Maurer ve Echterkamp aynı zamanda RBS'nin düvelerde birden fazla doğum yapmış ineklere oranla daha yüksek prevalansa sahip olduğunu bildirmişlerdir. (Maurer ve Echterkamp, 1985).

RBS'nin şekillenmesinde yanlış zamanda yapılan suni tohumlama ve aşım işlemlerinin de rolü vardır. İneklerde doğum sonrası 60 günlük laktasyon periyodu boyunca uterusun involüsyonunun şekillenmesi ve reproduktif sistemin bir sonraki gebeliğe kendini hazırlaması için süre tanımak gerekmektedir. Bu süre içerisinde östrus belirtisi gösteren ineklerin erken tohumlanması veya boğa ile çiftleştirilmesi gebe kalma oranlarını düşürür. Bir diğer sebep de bursa ve ovidukta şekillenen ve palpe etmesi oldukça zor olan, klinik olarak herhangi bir bulgu göstermeyen patolojik değişikliklerin ve uterusu subklinik olarak seyreden hastalıkların varlığıdır (Zobel ve diğerleri, 2011).

RBS mevcut olan hayvanlarda tohumlanmamış veya çiftleştirilmemiş normal ineklere oranla daha uzun luteal faz fonksiyonu mevcuttur. Bu hayvanlarda yüksek ihtimalle fertilizasyon şekillenebilir fakat bazı sebeplerden dolayı (yetersiz luteal fonksiyon, yetersiz embriyo işaretleri, enfeksiyöz hastalıklar ve patolojik değişiklikler, luteolizisin indüklenmesi vb.) gebelik sürdürülemez. RBS'nin belirlenmesinde tohumlama ve erken gebelik döneminde vücut sıcaklığındaki değişimlerin ölçülmesi ve kaydedilmesinin büyük önemi vardır. Üçten

fazla tohumlanmış ve gebe kalmamış ineklerin tekrar servis periyoduna sokulmadan önce veteriner hekim tarafından muayene edilmeleri gerekmektedir (Ergün ve diğerleri, 2009).

RBS mevcut ineklerde SE ve diğer uterus enfeksiyonların prevalansını tespit etmek amacıyla yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Birkaç çalışma postpartum dönemin sonunda SE prevalansının %14 ile %52 arasında değiştiğini bildirmesine rağmen daha sonra laktasyonda veya RBS'de mevcut olan SE hakkında çok az bilgi vardır. Salasel ve diğerleri (2010) RBS'de %53 oranında SE'nin mevcut olduğunu bildirmiştir. SE'nin tanımı endometriyal smeardaki PMN yüzdesine dayanmaktadır. Makrofajlar gibi ek bağışıklık hücrelerinin analiz edilmesinin endometriyumdaki yangısal reaksiyonlar hakkında daha fazla bilgi sağlayacağı göz ardı edilemez. Uterus sitolojisi gelecekteki çalışmalarda RBS'lerde endometriyumun bağışıklık durumunu ve yangısal cevabını aydınlatmak için de kullanılabilir. SE'li veya infertil ineklerle birlikte ineklerin endometriyumundan elde edilen örneklerin moleküler biyolojik analizleri yangısal faktörlerin, örneğin sitokinlerin, interlökinlerin ve TNF α 'nın mRNA ekspresyonunun arttığını ve immunomodülasyonda yer alan genlerin ekspresyon modellerinde değişiklikler olduğunu göstermiştir (Janowski ve diğerleri, 2013; Raliou ve diğerleri, 2019).

Uterus patojenlerinin RBS'deki potansiyel rolünü deşifre etmek için endometriyumdan izole edilen bakteriler Fourier Transform İnfrared (FTIR) spektroskopisi ile incelenmiştir. Spektroskopi mikrobiyal hücreleri farklı taksonomik seviyelerde ayırt edebilen yüksek çözünürlüklü bir titreşim spektroskopi tekniğidir. Klinik endometritisli ineklerde *Trueperella pyogenes* üreme performansının bozulmasıyla ilişkili en önemli patojenlerden biri olarak kabul edilir. *T. pyogenes* SE'li ineklerden de izole edilmiş bir bakteridir. PMN sayısındaki artış genellikle bu bakterilerle ilişkilidir (Jaureguiberry ve diğerleri, 2016).

Uterus hastalıklarının yanı sıra ovaryum hormon profilindeki değişiklikler, östrus süresinde farklılıklar meydana gelmesine, LH pikinin ve ovulasyondan sonra plazma progesteron oranındaki artışın gecikmesine sebebiyet verir. Bunun yanı sıra plazma progesteron ve östradiol konsantrasyonları RBS'li ineklerde %95 oranında normallik göstermiş olsa bile, bu ineklerin ovulasyon göstermeleri zamanla spekülatif kalır. Embriyonun implantasyonu esnasında östrojen konsantrasyonları, LH pulsatilitesi, ovulasyon zamanı ve hormon profillerindeki artış da göz ardı edilmemelidir (Pothmann ve diğerleri, 2015).

2.2.3.6. Subklinik endometritisin reproduktif ve metabolik fonksiyona etkisi

Postpartum dönem ineğin bir sonraki doğurganlık performansı üzerindeki etkisi nedeniyle üremede son derece önemli kabul edilir. Doğum sırasında veya sonraki günlerde uterus kontaminasyonu normal kabul edilir ve postpartum ilk iki haftada uterus lumeninde hayvanların % 80-100'ünde bakteri bulunur. Klinik hastalığın gelişimi, konakçı bağışıklığı ile bakteri patojenitesi arasındaki dengeye bağlıdır. Sığır uterusunun birincil savunma mekanizması, kontamine edici organizmaların nötrofiller tarafından fagositozudur. Uterus lumeninde nötrofillerin varlığı, aktif bir yangısal sürecin mükemmel bir göstergesidir. Bu, özellikle üreme yolunun fiziksel muayenesinde yangısal belirtisi olmayan SE için önemlidir (Wagener ve diğerleri, 2017).

Doğumdan sonraki ilk 4-6 haftalık süreçte süt verimindeki hızlı artış vücudun ihtiyacı olan ve alınması gereken besinsel enerji miktarının üzerine çıkar ve yüksek verimli süt inekleri NEB'e girer. NEB, periparturient ineklerde serum trigliserid (TAG-triaçilgliserol) ve β -hidroksibütirik asit (BHB) konsantrasyonları ile pozitif olarak; serum glikoz ve kolesterol konsantrasyonları ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir. Karaciğer TAG'sinin yükselmesi ovulasyona kadar olan sürenin uzamasına sebep olur ve doğurganlığın azalması ile sonuçlanır. Erken laktasyonda progesteron konsantrasyonlarının östrus davranışının ve ilk ovulasyona kadar geçen günlerin hepsinin NEB derecesinden etkilendiği bilinmektedir (Galvao ve diğerleri, 2010; LeBlanc, 2010).

Üreme sorunları ve SE prevalansındaki artış hayvanların metabolik durumundaki dengesizliklerle ilişkilendirilebilir. Hayvanlarda SE varlığı postpartum dönemde bazı metabolik sıkıntıları da beraberinde getireceği veya hastalık bu metabolik bozukluklardan köken alacağı için üreme performansı üzerine de olumsuz etkiler oluşturacaktır (Esposito ve diğerleri, 2014). SE'nin etkisini izole etmek amacıyla üreme üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmede Cox modeline birkaç metabolik değişken dahil edilmiştir. Metabolik parametreleri analiz etme ihtiyacı birkaç çiftliğin metabolik hastalıkların ortaya çıktığına dair iyi kayıtlara sahip olmamasından ya da subklinik ketozis gibi her zaman teşhis edilemeyen hastalıkların ortaya çıkmasından doğmuştur. TAG, albümin, VKS ve süt üretimi üreme üzerinde önemli etkilere sahiptir. TAG'ın doğumdan gebe kalmaya kadar geçen süreyi olumsuz etkilediği ve VKS'nin buzağılamadan ilk tohumlamaya kadar olan aralığı olumsuz etkilediği yapılan çalışmalar sonucunda ortaya konulmuştur. TAG, vücut yağ

mobilizasyonundan sonra karaciğerde birikir ve NEB tablosunda ipucu veren bulgular olarak kabul edilir. Karaciğerde TAG depolanması (yağlı karaciğer sendromu) buzağılama ve buzağılama sonrası ilk ovulasyon arasında geçen sürenin uzamasına ve düşük fertiliteye sebep olur (Barrio ve diğerleri, 2015).

2.2.3.7. Sağaltım

Enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar tarafından salgılanan toksinler hipotalamustan GnRH, hipofizden LH salınımını baskılar. Hayvan refahını bozan bu enfeksiyonlar fertilitede azalmaya ve süt veriminde azalmaya yol açmakla birlikte doğum-ilk tohumlama aralığında ve doğum-yeniden gebe kalma arasındaki sürenin uzamasına neden olarak önemli ekonomik kayıplar şekillendirir. Bu nedenle gerekli tedavi prosedürleri kısa zamanda uygulanmaya başlanmalıdır. Öncelikle hazırlayıcı etkenler ortadan kaldırılmalı, sonrasında ise postpartum uterus hastalıklarının tedavisinde antibiyotikler, hormonlar ve bunların kombinasyonu, intrauterin antibiyotik-antiseptik tedavisi ve diğer alternatif tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. Bu tedavi ajanları patojenlerin uterustan elimine edilmesinde, uterusun savunma sisteminin uyarılmasında ve yangısal faktörlerin fertilizasyon üzerine olan negatif etkilerini yok etmekte etkilidir (Kaya ve diğerleri, 2015).

2.2.3.7.1. Parenteral antibiyotik uygulaması

Parenteral antibiyotik kullanılmasının amacı yangısal yanıtı sürekli uyararak bakteriyel bir enfeksiyon varlığını ortadan kaldırmak, reproduktif sistemi bir sonraki gebelikten önce normal sağlığına kavuşturmadır. Antibiyotik kullanılmadan önce uterusun irritasyonu yapılmalı ve uterus içeriği boşaltılmalıdır. Bu işlem uterustaki içeriğin antibiyotiği inaktive etme veya subterapotik bir konsantrasyona seyreltmesinin önüne geçmek için yapılmaktadır. Antibiyotiğin parenteral kullanılmasıyla mevcut süper enfeksiyon tablosunun da önüne geçilmiş olunur. Parenteral yol intrauterin yola kıyasla uterusu tahriş etmez ve uterusun ve uterus içeriğinin olumsuz etkilerinden antibiyotiği koruma açısından daha avantajlıdır (LeBlanc ve Causey, 2009).

Antibiyotik seçiminde önemli kriterler:

- Antibiyotik, uterus patojenlerine karşı etkili olmalı ve uterus akvitesini olumsuz yönde etkilememelidir.

- Antibiyotik enfeksiyonun olduğu bölgede yeterli konsantrasyona ulaşmalıdır.

- Kullanılacak antibiyotik uterusun savunma sistemini baskılamamalı veya bu etki düşük düzeyde olmalı ve endometriyumda irritasyona neden olmamalıdır (Gürler ve Acar, 2016).

Uterus enfeksiyonlarının parenteral tedavisinde sefalosporin grubu antibiyotikler, ampicilin, prokain, penisilin, oksitetrasiklin grubu antibiyotikler kullanılmaktadır (Kaya ve diğerleri, 2015).

2.2.3.7.2. Hormon kullanımı

2.2.3.7.2.1. Prostaglandin F2 alfa

Subklinik endometritisin tedavisinde prostaglandin F2 alfa sıklıkla kullanılmaktadır. PGF2 alfanın kullanım amacı östrus siklusunu indüklemek, uterus involüsyonunu hızlandırmak, bakteriyel kontaminasyonu ve mevcut içeriği miyometriyal kontraksiyonları artırarak uterustan uzaklaştırmaktır (Gürler ve Acar, 2016). Laktasyon periyodunda diöstrus dönemindeki ineklerde PGF2 alfa kullanımının ineklerin östrus dönemine girmesinde, progesteronun immunsupresif etkisinin ortadan kaldırılarak bağışıklık sisteminin aktivasyon kazanmasını sağlamada ve dolayısıyla uterus bağışıklığını da arttırmada olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir (Lima ve diğerleri, 2013).

PGF2 alfa etkisinin aktif bir korpus luteum varlığıyla ilişkili olmadığı ve ekzojen PGF2 alfa enjeksiyonlarının fonksiyonel korpus luteum yokluğunda bile uterus enfeksiyonu oluşan ineklerin tedavisinde kullanılabileceği bildirilmektedir (Kaya ve diğerleri, 2015).

2.2.3.7.3. Diğer seçenekler

Uterus enfeksiyonlarının oluşmasında etkili olan en önemli faktörlerin başında gelen retensiyon sekondaryum oluşma oranını azaltmak amacıyla organizmanın kendini stimüle

etmesinde ve iyileşme sürecinin başlamasında etkili olan homeopatik ilaçlardan *Tarantula cubensis* ekstraktının kullanılmasıyla uterus involüsyonu hızlandırılarak uterus enfeksiyon oranı azaltılabilmektedir. Uterus enfeksiyonlarına hazırlayıcı etkenlerden biri olan retensiyon sekondaryumunun tedavisi için bitkisel özütlerden hazırlanmış karışımlar kullanılmaktadır (Kaya ve diğerleri, 2015).

2.2.3.7.4. İntrauterin tedavi

Bu tedavi yöntemi daha çok kronik ve subklinik endometritisin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tedavide amaç endometriyumdaki hastalığa istenilen etki sağlanırken diğer dokulara ilacın daha az oranda penetre olmasını sağlamaktır (LeBlanc, 2008).

2.2.3.7.4.1. İntrauterin antibiyotik kullanımı

Uterus hastalıklarının yeniden gebe kalma üzerindeki olumsuz etkilerini ortadan kaldırmanın bir yöntemi de intrauterin antibiyotik kullanılmasıdır. Antibiyotiklerin intrauterin infüzyonu SE'li, ölü doğum gerçekleştirmiş, laktasyonun 13. gününden itibaren vajinal akıntı görülmüş ve retensiyon sekondaryum tablosu şekillendirmiş ineklerin üreme performansını iyileştirmektedir (Galvao ve diğerleri, 2009).

İntrauterin tedavilerde antibiyotik olarak klortetrasiklin ve seftiofur hidroklorid başta olmak üzere gentamisin, ampisilin, spektinomisin, sülfonamid ve sefapirin kullanılmaktadır. İntrauterin gentamisin sülfat kullanımının uterus kontraksiyonlarını inhibe etme olasılığı bulunmaktadır (Kaya ve diğerleri, 2015).

2.2.3.7.4.2. İntrauterin dezenfektan-antiseptik kullanımı

Son yıllarda hayvan sağlığında perasetik asit kullanılmaktadır. Bakterisid, virusid ve fungusid etkisinin yanı sıra fagositozu indüklediği bildirilen perasetik asidin uterus lümeninde anaerob bakterilere karşı son derece etkili olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda intrauterin perasetik asit uygulanmış ineklerin lugol solüsyonu ve PGF2 alfa uygulanmış

ineklere göre gebe kalma oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Perasetik asidin doğumdan hemen sonra uygulanabilmesi ve fagositoz aktivitesini stimüle etmesi, rezidüe oluşturmaması ve antibiyotiklerle karşılaştırıldığında sağaltım fiyatının daha düşük olması gibi avantajları bulunmaktadır (Busch ve diğerleri, 1984).

İntrauterin kullanılan bir diğer antiseptik solüsyon Lotagendir (36 oranında yoğunlaştırılmış metakrezolsülfonik asit ve formaldehit). Lotagen bakterisid, fungusid ve trichomonasid etkiye sahiptir. En önemli özelliği, sağlıklı dokuya zarar vermeden patolojik değişikliğe uğramış dokuyu koagüle etmesidir (Kaya ve diğerleri, 2015).

Postpartum dönemde intrauterin yolla ozon (O₃) kullanılması endometriyal hastalıkların önlenmesinde etkili olmuştur. Ozon oksidatif etkiye sahip bir dezenfektandır. Endometritiste O₃ tedavisinin hem hormonal tedavilerden hem de intrauterin antibiyotik tedavilerinden daha başarılı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, tedavi süresince ve tedaviyi takiben et ve süt veriminde azalma görülmemesi bir avantaj olarak kabul edilir (Escandon ve diğerleri, 2020).

Endometritis tedavisinde intrauterin olarak kullanılan bir diğer antiseptik madde povidon iyottur. Povidon iyot içeren köpüğün intrauterin kullanımının endometritis tedavisinde başarılı olduğu saptanmıştır. Çalışmalarda yoğun uterus enfeksiyonuna sahip ineklere intrauterin lugol solüsyonu (%1) uygulanmasının uterus involüsyonunu hızlandırdığı ve doğum-gebe kalma aralığını azalttığı saptanmıştır (Kaya ve diğerleri, 2015).

2.2.3.7.5. Alternatif tedavi yöntemleri

İntrauterin tuzlu su uygulamasının endometritis açısından faydalı olmasına rağmen doğum ve yeniden gebe kalma periyodu arasındaki süreyi uzattığı bildirilmiştir. Parafin likidin de uterusda fagositik hücre göçünü uyardığı ve uterusun savunmasında etkili olabileceği belirtilmiştir (Zabuli ve diğerleri, 2010). Şifalı bitkilerden (Pelargonium sidoides vb.) oluşan karışımın intrauterin uygulanması endometritis, metritis ve repeat breederin engellenmesinde etkili olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır (Khillare ve diğerleri, 2010).

E. coli'ye karşı, intravajinal bakteriyofaj kullanılarak postpartum dönem enfeksiyonlarının önüne geçilmeye çalışılmıştır. Bakteriyofajların *E. coli* üzerindeki litik aktivitesi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bakteriyofajlar aynı zamanda metritis ve endometritis için terapötik ajanlar olarak kabul edilmektedir. *In vitro* kullanımında yararlı

etkiler tespit edilmesine rağmen, *in vivo* yapılan çalışmalarda enfeksiyonların tedavisinde etkili bir yöntem olmadığı kanısına varılmıştır. Bunun yanı sıra endometritis tedavisinde fitoterapötiklerden de yararlanılmaktadır. Hipertonik solüsyonların uterus tonusunu arttırarak içeriğin boşaltılmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Uterus tonositesinin artmasının uterus involüsyonunun artmasına ve bakteriyel yükün azaltılmasına katkı sağlayacağı bildirilmektedir. Klinik ve subklinik endometritisin tedavisinde intrauterin yolla Oyster glikojen ve Lökotrien B4 gibi immunmodülatörler de kullanılmaktadır (Bicalho ve diğerleri, 2010).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışma kapsamında cytobrush fırçası olarak rimel tip gamma steril smear fırçası (boncuklu) ve rimel tip endoservikal smear fırçası, intrauterin katater, 46 cm paslanmaz çelik inek tohumlama tabancası, %96'lık alkol çözeltisi, 100 ml aseptik steril numune kabı yardımıyla örnekler alındı ve preparatlar hazırlandı.



Resim 1. Örnek alımında kullanılan intrauterin katater, 46 cm paslanmaz çelik inek tohumlama tabancası, rimel tip endoservikal smear fırçası ve 100 ml aseptik steril numune kabı.

3.2. Yöntem

Muğla'nın Dalaman ilçesi ve köylerinden seçilen, 18 aylık ve 19 yaş arasında değişen, en az iki kez doğal aşım veya suni tohumlama yöntemine tabi tutulmuş fakat gebe kalmamış, uterus kökenli herhangi makroskopik bir bulguya rastlanmamış 18 tane holstein ırkı, 15 tane simental ırkı, 8 tane montofon ırkı, 4 tane montbeliard ırkı, 2 tane jersey ırkı, 1 tane braford ırkı, 1 tane charolais ırkı ve 4 tane holstein-montofon melezi olmak üzere toplam 53 farklı inekten alınan örneklerle yapılmış bir çalışmadır. Benzer bakım ve besleme şartlarına sahip farklı bölgelerden seçilen farklı ırk ineklerden örnekler, seksüel siklusun östrus ve diöstrus döneminde alındı. 53 hayvandan 28 tanesi cytobrush tekniği ile örnek alımından sonra klinik

veya subklinik endometritis tanısı göz önünde bulundurularak sağaltım uygulanmış ve tekrarlanan suni tohumlama uygulamalarıyla gebe kalmaları sağlanmıştır. Hayvanların bir kısmında prepartum dönemde, doğum esnasında ve postpartum dönemde herhangi bir olguyla karşılaşmadığı gibi, bir kısmında fizyolojik ve patolojik sorunlarla karşılaşıldı ve tedavileri yapıldıktan en az 1 östrus siklusu sonrasında örnekler alındı.

Farklı aile tipi çiftliklerden toplamda 85 tane ineği içeren bir grup oluşturuldu ve en az iki östrus siklusu boyunca takip edildi. Ortalama 40 günlük süre içerisinde örnek alınması kararlaştırılan ineklerde rektal muayene ile uterus, ovaryum ve östrus siklusunda klinik olgu saptananlar, laktasyon dönemindeki 60 günlük süreçten önce suni tohumlama protokolüne tabi tutulanlar, mevcut perakut, akut septisemik enfeksiyonu bulunanlar, smear örneği alma esnasında servikal bariyeri geçilemeyenler ve kötü bakım ve besleme koşullarına sahip çiftliklerdeki inekler bu grubun dışında tutuldu ve örneklendirilebilen inek sayısı 53'e indirildi. Ovaryum, uterus veya östrus siklusu boyunca klinik bulgusu olan ineklerden tedavisi yapılan ve sonrasında en az 3 aylık süreçte herhangi bir bulgu olmamasına rağmen minimum 2 kez suni tohumlama ve doğal aşım tekniğiyle hala gebe kalamamış olan inekler tekrar gruba dahil edilerek örnekler alındı.

Smear örnekleri, cytobrush fırçası (rimel tip endoservikal smear fırçası ve R tip gamma steril smear fırçası), intrauterin katater ve pistola yardımıyla alınmıştır. Pistanın ucuna sabitlenen smear fırçası, örnek alınırken canlı dokuya zarar vermemesi için kataterin içine yerleştirildi. Rektal muayene ile serviks tespit edildikten sonra katater, serviks geçilerek uterusu ulaştırıldı. Katater uterus lumenine ulaştıktan sonra pistola itirilerek katater içinde kalan smear fırçası uterus içinde serbest hale getirildi ve fırça uterus içeriği ve endometriyumun farklı yerlerine hafifçe sürülerek örnekler toplandı. Fırça tekrar intrauterin katater içine çekilmek suretiyle katater uterus lümeninden geri alındı. Cytobrush fırçasında bulunan örnekler smear hazırlamak suretiyle lama sürüldü. Bu yöntemle elde edilen sitolojik preparatlar kurutulduktan sonra %96'lık etil alkol ile 10 dakika tespit edilmiştir. Sitopatolojik inceleme için tespit edilen örnekler May-Grünwald Giemsa yöntemi ile boyandı. Tespit edilen dokular üzerine öncelikle May-Grünwald solüsyonu damlatıldı, 1-3 dakika beklendikten sonra solüsyonun fazlası süzülerek %50 sulandırılmış Giemsa solüsyonu damlatılıp 15-20 dakika beklendikten sonra akarsuda boyanın fazlası giderilene kadar yıkandı ve kurutuldu. Boyamayı takiben preparatlar ışık mikroskobunda (Olympus BX51) incelendi. Ayrıca mikroskobik dijital fotoğraflar çekilerek bilgisayar ortamına aktarıldı. İnceleme yapılırken Martin Sheldon ve diğerlerinin (2005), ineklerde postpartum uterus hastalıkları çalışmasında kullandıkları

sayısal veriler baz alınarak, alınan örneklerdeki %PMN yoğunluğu hesaplandı ve bu kritere göre subklinik endometritis teşhisi konuldu.

4. BULGULAR

4.1. Anamnez Bilgileri

Toplamda 53 inekten oluşan bu gruptan alınan örneklerin incelenmesi sonucu 28 tanesinde yangısal bulgulara ve PMN hücrelerin varlığına rastlandı. Saha koşullarında yapılan klinik muayene sonrası olası tanı üzerinden hareket edilerek örnek grubuna dahil edilen bu ineklerin 2 tanesinde PMN hücre yoğunluğu > %18 olduğu için klinik endometritis tanısı konuldu ve bu gruptan ayrıldı.

Çalışmaya başlanırken örnek alınan 53 inekten oluşan grupta ortak olarak gözlemlenen ilk bulgu düzensiz östrus siklusuna (20 ± 5 gün) sahip olmalarıydı. Hayvan sahibi ve bakıcılarıyla yapılan görüşmelerde örnek için seçilen bu ineklerin büyük çoğunluğunda östrus belirtisi göstermediğine dair anamnez bilgi de alınmıştır. Uzayan östrus dönemine bağlı olarak suni tohumlamayı takiben ovulasyonun geç şekillenmesi veya normal süreden daha kısa zamanda siklusun tamamlanması bu gruptaki ineklerin gebe kalmasını engelleyen en yaygın problemdi. İnekler, farklı çiftliklerden seçilmiş farklı yaş ve ırk özelliklerine sahip olmasının yanında özellikle olumsuz bakım koşullarına (kötü hijyen koşulları, refah seviyesinin düşük olması, hayvan başına düşen birim alan sayısının yetersizliği, genellikle kapalı-serbest dolaşımli veya kapalı-sabit duraklı bakım ve besleme koşulları, hazır besicilik sonucu hayvanlarda vitamin-mineral yetersizliği) sahip hayvanlar olmaları bu problemle karşılaşma sıklığını arttıran asıl sebep olarak görüldü.

53 inekten sadece 14 tanesi dışarıdan müdahale edilmeden doğum yapmış, 39 tanesi veteriner hekim, hayvan sahipleri ve bakıcıların müdahalesi ile doğum yapmış hayvanlar olup büyük çoğunluğunda doğum sonrası antibiyotik kullanılmamış olan hayvanlardır. 12 inekte postpartum 1 aylık süreçte uterus kökenli akıntılarının geldiği kaydedilmiştir.



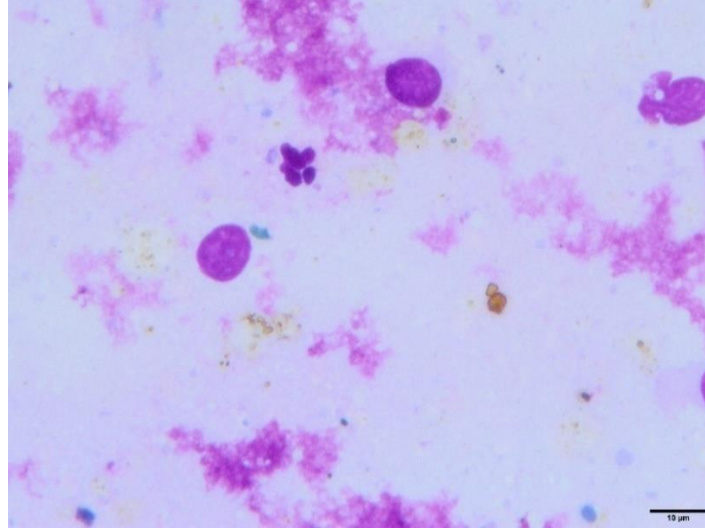
Resim 2. Üç kez suni tohumlama uygulanmış ve gebe kalmamış montofon ırkı inekte östrus fazındaki çara akıntısı.

Risk grubu içine dahil edilen ineklerden yaklaşık 2 yıllık süreçte yılın farklı zamanlarında örnekler toplandı. Yangısal bulguların tespit edildiği ineklerin 19 tanesinden cytobrush örnekleri nisan ve eylül ayları arasında alınırken, geri kalan 9 tanesi mart ve ekim ayları arasında alındı. Örnek alınan tüm inekler baz alındığında nisan-eylül ayları arasında örnek alınan ineklere, yılın diğer zamanında örnek alınan ineklere oranla daha fazla subklinik endometritis tanısı konuldu. Bu örneklerin 8 tanesi ortalama sıcaklığın 35-40 derece arasında olduğu temmuz ve ağustos aylarında alındı.

4.1.1. Antibiyotik kullanımı

Postpartum 3 günlük dönemde, doğumun niteliğine bağlı olarak (distosi, ikiz gebelik, ölü doğum) örnek grubunda bulunan 21 inekte β -laktam grubu antibiyotik (penisilin veya sefalosporin grubu) kullanıldı. Gözetim altına alınan bu inekler 2 aylık laktasyon dönemi boyunca takip edildi ve hayvan sahipleri tarafından herhangi bir olumsuzlukla

karşılaşmadığı bildirildi. Bir sonraki servis periyodunda en az iki suni tohumlama protokolü uygulanmış olan bu ineklerin gebe kalmadıkları bilgisi de hayvan sahipleri tarafından bildirilmiştir. Bu ineklerin 3 tanesi holstein ırkı, 2 tanesi montofon ırkı, 2 tanesi simental ırkı olmak üzere toplam 7 tanesinde, alınan örneklerde PMN hücre varlığı tespit edildi. Geri kalan 14 inekten 12 tanesinin sefalosporin grubu antibiyotik uygulaması tekrar edilmiş ve PGF2 α uygulaması takibinde yapılan suni tohumlama uygulamaları sonucu gebe kaldıkları bildirilmiştir. İntrauterin antibiyotik sağaltımı uygulanmış olan inekler bu gruba dahil edilmedi. Bunun yanında yaklaşık 1 yıllık süre boyunca örnek alınan ve antibiyotik kullanılmamış olan toplam 32 inekten, postpartum dönemde 21 tanesinde PMN hücrelerin varlığı tespit edildi. Yapılan incelemelerde ortalama %PMN yoğunluğunun %18'in altında olduğu hesaplandı ve yangısal belirtilerin varlığına dair tanı konuldu.

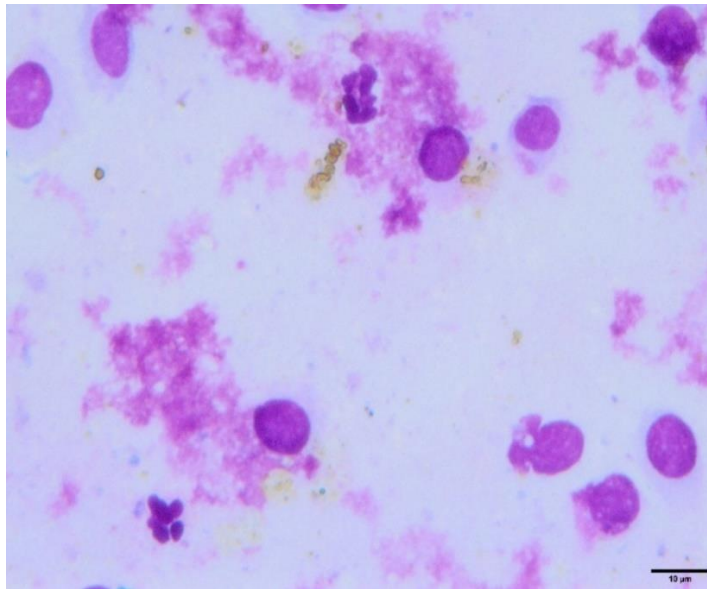


Resim 3. Postpartum 4 günlük süre boyunca sefalosporin grubu antibiyotik kullanılmış inekten alınan cytobrush örneğinde nötrofil lökosit, May-Grünwald Giemsa x10 μ m.

4.1.2. Diğer enfeksiyonlar

Laktasyon döneminde kontrol grubunda bulunan ineklerden 3 tanesinde şiddetli akut mastitis, 1 tanesinde subklinik mastitis ve 2 tanesinde kronik pnömoni olmak üzere toplam 6 tanesinde farklı sistemik enfeksiyonların tanısı konuldu. Farklı işletmelerde bulunan bu ineklerde ortak bulgular, vücut sıcaklığının (>38.5°C) yüksek olması buna bağlı olarak iştahta azalma ve VKS'nin 3'ten küçük olması olarak kaydedildi. Endometritis dışında başka

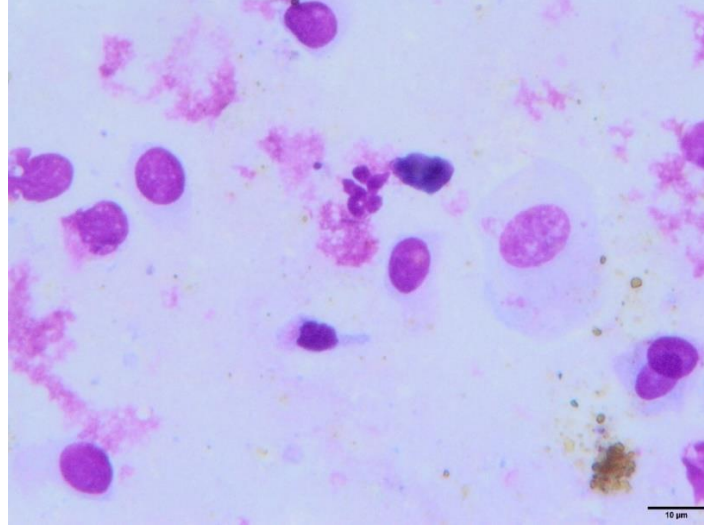
sistemik enfeksiyon teşhisi konulan bu ineklere, gerekli tedavi protokolü uygulandıktan sonra, servis periyodunda yapılan suni tohumlama ve doğal aşım işlemleri sonrası gebe kalmadıkları bildirilmiştir. Kronik pnömoni teşhisi konulan inekte, yapılan klinik muayenede anormal respirasyon bulguları dışında başka bir bulguyla karşılaşılmadı. Akut mastitis teşhisi koyulan ineklerin hepsinde, hastalığın seyri sırasında septisemi varlığı söz konusuydu. Tedavi sonrası örnek alınan bu ineklerden 3 tanesinde postpartum endometritis varlığı tespit edildi. Akut mastitis teşhisi konulup tedavisi yapılmış ineklerden bir tanesinden alınan örnekte, PMN hücre yoğunluğu %20'den büyük olduğu için klinik endometritis tanısı konuldu ve bu grubun dışında tutuldu. Dört kez suni tohumlama uygulaması yapılmış olup gebe kalmamış ve laktasyon döneminin 7 aya kadar uzadığı 9 yaşlı simental ırkı ineğe yapılan Kaliforniya Mastitis testi pozitif olduğu için subklinik mastitis (SCM) teşhisi konuldu. Bunun yanında yapılan ultrasonografik muayenede uterus duvarında kalınlaşma ve seksüel siklusa düzensizlik bilgileri kayıt altına alındı. Kronik pnömoni bulunan ve 4 kez suni tohumlama uygulaması yapılmış 4 yaşlı holstein ırkı inekte, östrus döneminde hayvanın genel olarak kuyruğunu yukarı pozisyonda tuttuğu bilgisi hayvan sahipleri tarafından bildirilmiştir. Yapılan ultrasonografik muayenede ve çaranın makroskobik muayenesinde enfeksiyon belirtisinin olmadığı fakat intaruterin içeriğin östrus fazında fazla miktarda salgılandığı kaydedildi.



Resim 4. Akut mastitis teşhisi konulan inekten alınan cytobrush örneği, nötrofil lökosit, May-Grünwald Giemsa x10µm.

4.1.3. Metabolik hastalıklar

Postpartum 2 aylık süreçte 3 klinik ketozis, 2 subklinik ketozis, 2 asidozis olgusu ve 1 düşük vücut kondisyon skoruna sahip toplam 8 inek gerekli tedaviler yapıldıktan sonra, takip eden süreçte en az 3 kez tekrarlanan suni tohumlama uygulamaları sonucu gebe kalmamış ve örnek grubuna dahil edilmiştir. Tüm metabolik hastalıkların postpartum bir aylık süre içerisinde gerçekleştiği ve ineklerin hepsinin 8 yaşından büyük olduğu bilgisi kayıt altına alınmıştır. İneklerde genel olarak prepartum ve postpartum dönemde rasyon yetersizliğine ve vitamin-mineral eksikliğine bağlı negatif enerji dengesi söz konusudur. Ketozis tanısı konulmuş ineklerin hepsi iştahsız; asidozis tanısı konulmuş ineklerin ise konsantre yeme ilgisiz oldukları hayvan sahipleri tarafından bildirilmiştir. Düşük vücut kondisyon skoruna sahip olan ineklerde ise hayvan sahiplerine antiparaziter tedavi, vitamin-mineral desteği ve rasyon düzenlemesi önerildi. Alınan örnekler sonucunda COMBUR testi ile subklinik ketozis tanısı konulan ve düşük vücut kondisyon skoruna sahip olan 2 inekte uterusu yangısal bulguların varlığı tespit edildi.



Resim 5. COMBUR testi pozitif subklinik ketozis teşhisi konulmuş inekten alınan cytobrush örneğinde nötrofil lökosit varlığı (%9 PMN), May-Grünwald Giemsa x10µm.

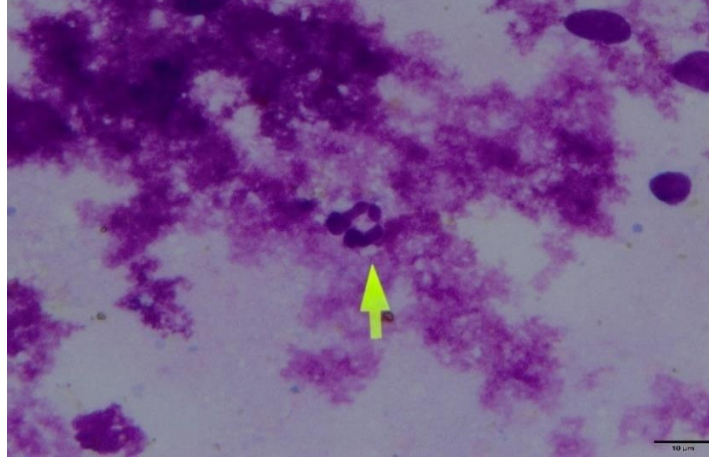
4.1.4. Foliküler kist

Postpartum dönemde, seksüel siklusta düzensizliklerin şekillendiği ve siklusun normalden daha kısa sürdüğü (ortalama 14 gün) hayvan sahipleri tarafından bildirilmiş olan 4 farklı inekte yapılan rektal muayene sonrası foliküler kist tanısı konuldu. İneklerde görülen ortak bulgulardan bir diğeri ise rektal muayene esnasında bulanık-sarımsı çara akıntısıydı. Östrus boyunca birer gün arayla iki kez suni tohumlama uygulaması yapılan ineklerden üç tanesinde son tohumlamadan bir gün sonra çara akıntısının devam ettiği de hayvan sahipleri tarafından bildirilmiştir. Yapılan foliküler kist tedavisi sonrası tekrar eden suni tohumlama uygulamalarına rağmen gebe kalmayan bu ineklerin rektal ve ultrasonografik muayene ile ovaryum ve uterus anatomisi üzerinde patolojik bir olgunun olup olmadığına dair yeniden muayene yapıldı ve uterus içeriğinde anormal sıvı birikiminin olduğu saptandı. Foliküler kist teşhisi konulan ve tedavileri yapılan bu 4 inekten smear örnekleri alındı ve bir tanesinde PMN hücrelerin endometriyuma infiltrasyonunun şekillendiği gözlemlendi.

4.1.5. Pnömovajina

Pnömovajina, saha koşullarında çok sık rastlanmayan fakat reproduktif performansı olumsuz etkileyen, vajinaya bir miktar hava dolması ile karakterize bir olgudur (Goncagul ve diğeri, 2012). Bunun yanında pnömovajina suni tohumlama işlemini de zorlaştırmaktadır. Yapmış olduğumuz çalışmada pnömovajina mevcut 5 farklı inek, genel durumlarında ve vücut kondisyonlarında herhangi bir sorun olmamasına rağmen uzun süredir gebe kalmamaktadır. Sekiz kez tohumlanmış ve 1 kez doğal aşım işlemi yapılmış olmasına rağmen gebe kalmamış, farklı veteriner hekimlerin de uygulamasıyla birlikte toplam 9 suni tohumlama işlemiyle en uzun tohumlanma sayısına ait Holstein ırkı inek de bu grupta bulunmaktadır. Hayvanın östrus siklusu normal süre içerisinde (Ortalama 20 gün) gerçekleşmektedir. Ovaryum ve uterus anatomisi ve fizyolojisinde herhangi patolojik bir durumla karşılaşmamıştır. Dördüncü tohumlamadan sonra olası tanı olarak klinik ve subklinik endometritisin varlığı göz önünde bulundurularak parenteral ve intrauterin antibiyotik tedavisi yapılmış olmasına rağmen laktasyon dönemi yaklaşık bir yıldır devam etmektedir. Bu inekle birlikte, diğeri beş farklı pnömovajina olgusu bulunan inekten alınan örneklerden üç tanesinde, endometriyumda PMN hücre infiltrasyonunun mevcut olduğu rapor edildi. PMN hücre yoğunluğu her üç inekte de %16'lık orandan azdır fakat klinik muayenede

vajinal akıntının köpüklü ve bir tanesinde ürovajina varlığına bağlı olarak hafif bulanık-sarımsı renkte olduğu kaydedilmiştir.



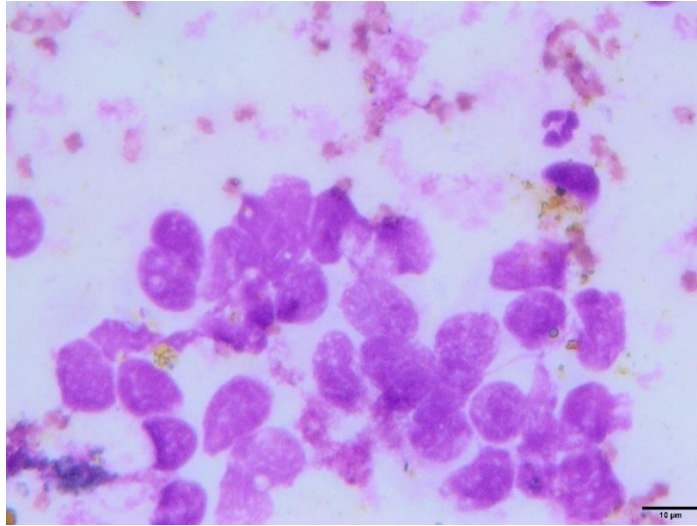
Resim 6. Pnömovajina mevcut inek, bulanık sarımsı çara akıntısı, cytobrush örneğinde ok ile gösterilmiş nötrofil lökosit, May-Grünwald Giemsa x10µm.

4.1.6. Doğum esnasında damarların rupturu

Doğum esnasında uterus damarlarının rupturu nadiren karşılaşılan olaylardan birisidir. Bu durum postpartum dönemde başka problemleri de beraberinde getirebilmektedir. Örnek grubuna dahil ettiğimiz ineklerde, rupturun şekillenmesinden sonra hemorajiye bağlı dolaşım şoku dışında bir bulguya rastlanılmadı. Üç ineğin de tedavisi yapılmış olup, sepsis oluşumunun önüne geçme amacıyla tedaviye marbofloksasin grubu antibiyotik de eklendi ve sonraki günlerde penisilin-amoksisilin grubu antibiyotik kombinasyonu ile tedaviye devam edildi. Doğum esnasında ruptur şekillenmiş bu 3 inekten postpartum 4-5 aylık süre içinde alınan cytobrush örnekleri incelendi ve bir tanesinde PMN hücrelerinin endometriyuma infiltrasyonunun şekillendiği kaydedildi. Bu örnekte yangının şiddeti oldukça düşüktür ve PMN hücre yoğunluğu %5'tir. Postpartum 125. günde olan bu inekte VKS 4 ün üzerindedir, erkek buzağı doğumu yapmıştır ve bunun dışında klinik herhangi bir semptom bulunmamaktadır. Yapılan ultrasonografik muayenede, uterus ve ovaryumlarda patolojik bir durumla karşılaşılmasıdır. Yapılan incelemede SE teşhisi konulmuş bu inekte örnek alınımından sonraki ilk östrus döneminde ise paranteral sefalosporin grubu (seftiofur) antibiyotik kullanıldı. Antibiyotik kullanımından sonra takip eden östrus döneminde, doğal aşım yöntemiyle ineğin gebe kaldığı bildirilmiştir.

4.1.7. Güç doğum

Güç doğum, postpartum dönemde birçok komplikasyonun oluşumuna zemin hazırlayan bir olaydır. Farklı köylerde ve farklı bakım ve besleme koşullarına sahip ineklerden 4 tanesinde erkek buzağıya bağlı güç doğum, 3 tanesinde buzağının doğum pozisyonuna bağlı olarak uzun süren anormal doğum ve 1 tanesinde ikizliğe bağlı güç doğum yapan ve doğuma veteriner hekim veya inek sahipleri tarafından müdahale edilen, toplam 8 inekten oluşan bir grup oluşturuldu ve bir sonraki gebelik dönemine hazırlanan bu inekler takip edildi. Postpartum 1 haftalık süreçte uterus içeriğinin uzaklaştırılması için her hayvana PGF2 α uygulaması yapıldı ve ortalama 1 aylık süre boyunca uterus kökenli akıntının devam ettiği bildirildi. Suni tohumlama esnasında yapılan klinik muayenede hayvanların vajinal akıntısının normal ve östrus sikluslarının düzenli olduğu kayıt altına alındı. En az üçer kez tohumlanmış ve gebe kalmamış olan bu ineklerden cytobrush örnekleri hazırlandı ve mikroskop altında incelendi. Yapılan incelemede erkek buzağı doğumu yapan 4 inekten 2 tanesinde, 3 tane anormal doğum pozisyonuna bağlı doğum süresi uzayan inekten 2 tanesinde ve ikizliğe bağlı güç doğum yapan inekte PMN hücrelerinin endometriuma infiltrasyonunun şekillendiği ve hepsinde, PMN yoğunluğunun ortalama %10 dan düşük olduğu bilgisi kayıt altına alındı.



Resim 7. İkiz doğuma bağlı güç doğum şekillenmiş inekten alınan cytobrush örneği, epitel hücreleri arasında nötrofil lökosit varlığı, May-Grünwald Giemsa x10 μ m

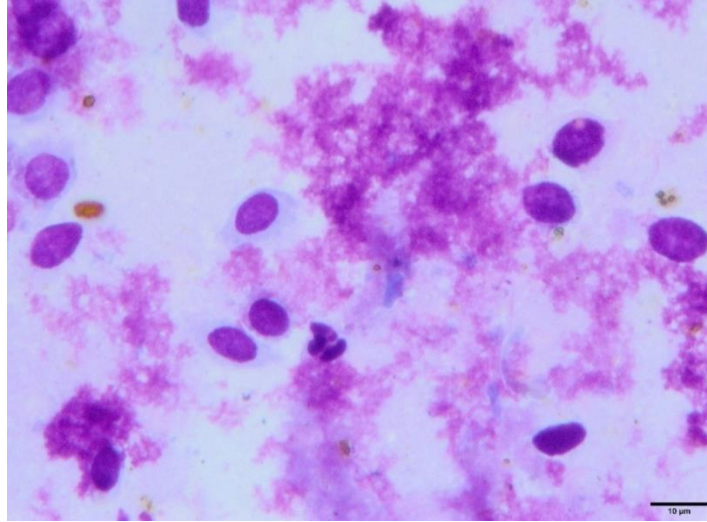
4.1.8. Prolapsus vajina ve prolapsus uteri

Prepartum dönemde prolapsus vajina şekillenen bir ineğe, doğum sonrası toplamda dört kez suni tohumlama protokolü uygulandı ve gebe kalmadı. Bu inekten alınan cytobrush örneğinin incelenmesi sonucu PMN hücrelerin varlığı tespit edildi.

Postpartum dönemde prolapsus uteri şekillenmiş ve tedavileri yapılmış olan iki inekte anöstrus fazının sürdüğü ve ineklerin östrus fazına girmediği bildirilmiştir. Yapılan senkronizasyon işlemleri sonrası üçer kez tohumlanan ve gebe kalmayan bu inekler de örnek grubuna dahil edildi ve bir tanesinden alınan örnekte nötrofil lökositlerin varlığı tespit edildi ve PMN yoğunluğu %7 olarak hesaplandı.



Resim 8. Prepartum dönemde spontane prolapsus vajina şekillenen, postpartum dönemde 4 kez suni tohumlama uygulanmış ve gebe kalmamış montofon ırkı inek



Resim 9. Postpartum dönemde prolapsus uteri tedavisi yapılmış, 3 kez suni tohumlama uygulaması yapılmış ve gebe kalmamış inekten alınan cytobrush örneğinde nötrofil lökosit, May-Grünwald Giemsa x10µm.

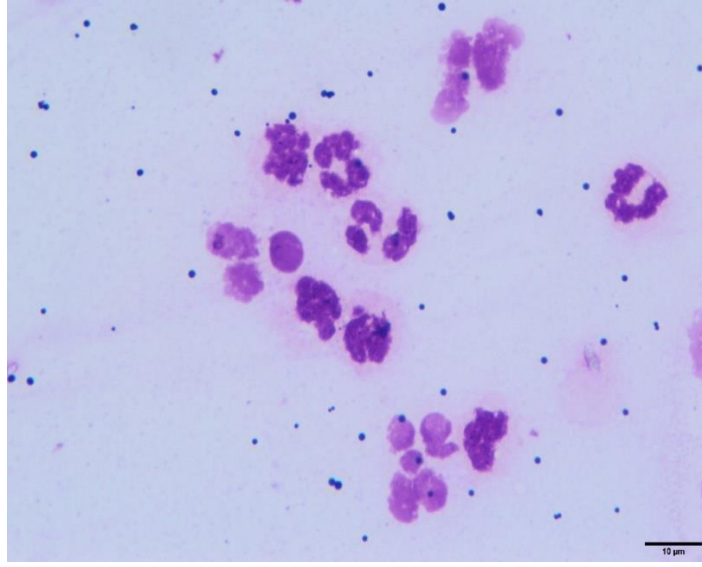
4.1.9. Puerperal metritis

Postpartum bir haftalık dönem içerisinde puerperal metritis teşhisi konulan ineklerde gerekli tedavi protokolünün uygulanmasından (penisilin-amoksisilin-morbofloksasin kombinasyonu, PGF2 α , intavenöz sıvı sağaltımı) sonraki bir aylık süre içinde uterus kökenli akıntılarının devam ettiği, hayvanların genel durumunun bu süre içerisinde stabil olduğu ve bunun yanında ineklerin anöstrus fazının devam ettiği, hayvan sahipleri tarafından anamnez bilgisi olarak bildirilmiştir. Ortalama 4 aylık laktasyon dönemi sonrası gebelik dönemine hazırlanan bu ineklerde parenteral sefalosporin grubu antibiyotik ile uterus kontraksiyonlarını arttırmak ve uterus içeriğini boşaltmak amacıyla PGF2 α uygulaması tekrarlandı. En az iki kez (2, 5 ve 7 kez tohumlanmış) suni tohumlama uygulaması yapılmış ve gebe kalmamış olan bu inekler de örnek grubuna dahil edildi ve alınan cytobrush örneklerinin mikroskop altında incelenmesi sonucu bir tanesinde yangısal sürecin devam ettiği ve PMN hücre yoğunluğunun %8 olduğu tespit edildi.

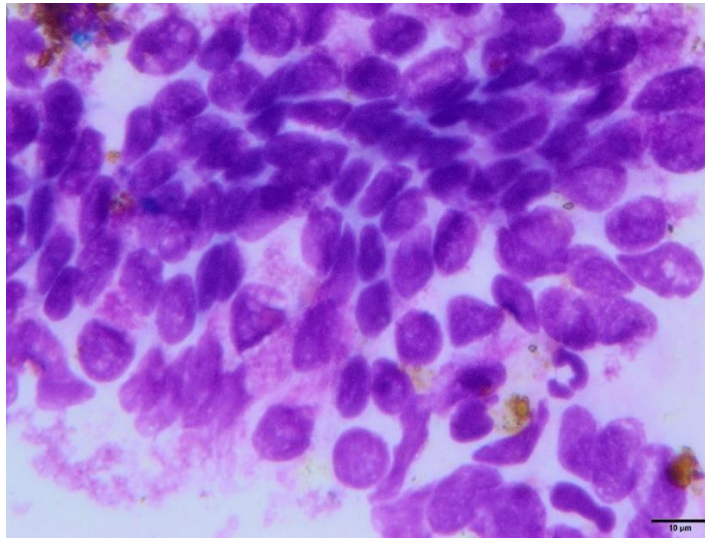
4.1.10. Retensiyon sekondinarum

Postpartum dönemde retensiyon sekondinarum şekillenmiş üç ineğe, tedavileri yapıldıktan sonra sefalosporin+gentamisin antibiyotik kombinasyonu uygulandı ve takibe alındı. Fetal membranlar veteriner hekim tarafından uterustan uzaklaştırılmış ve uterus içi 500

mg klortetrasiklin hidroklorür antibiyotik uygulanmıştır. Laktasyon döneminde ilk östrus siklusunda ineklerin rektal ve klinik muayeneleri yapıldı, ultrasonografik muayene yardımıyla uterus içi sıvı varlığını ve anormal çarâ akıntısının olup olmadığı kontrol edildi. İneklerden iki tanesinde çarânın makroskopik muayenesinde sarımsı-bulanık renk tespit edildi. Bu ineklerin sonraki süreçte en az dört kez tohumlandığı ve gebe kalmadığı bildirildi. Retensiyo sekundinarum şekillenmiş olan bu üç inekten alınan örneklerin üçünde de PMN hücrelerinin varlığı tespit edildi. İki örnekte PMN hücre yoğunluğu ortalama %10'du. Diğerinde PMN hücre yoğunluğu (~%3) oldukça azdı.



Resim 10. 6 kez suni tohumlama uygulanmış gebe kalmamış simental ırkı inek, nötrofil lökosit, May-Grünwald Giemsa x10µm.



Resim 11. Retensiyo sekundinarum şekillenmiş inekten alınan cytobrush örneği, epitel hücreleri arasında nötrofil lökosit, May-Grünwald Giemsa x10µm.

4.1.11. Abortus

Gebeliğin 68. gününde, 5 aylık dönemde ve 6 aylık dönemde abortus şekillendirmiş farklı çiftliklerde bulunan üç inekten alınan anemnez bilgilerinde ve yapılan muayenelerde farklı bir klinik bulguya rastlanılmadı (Vücut sıcaklıkları ortalama 37,5-38.5°C). Altı aylık gebelik döneminde abortus şekillenen inekte, abortustan 3 hafta önce çiçek aşısı uygulamasının yapıldığı bilgisi verilmiştir. Bu üç inek, tedbir amaçlı tedavi protokolü (laktasyon döneminde oldukları için sefalosporin grubu AB) uygulandıktan iki ay sonra, en az 3 kez suni tohumlama uygulamaları yapılmış (1 tanesine senkronizasyon + suni tohumlama) ve inekler tekrardan gebe kalmamıştır. Çalışma grubuna dahil edilen bu üç inekten alınan smear örneklerinin incelenmesi sonucu iki tanesinde (68. Gün ve 5 ay) PMN hücrelerinin varlığı belirtilirken diğer inekte yangısal bulgulara rastlanılmadı.

Aşağıdaki tablolarda olası tanıda subklinik endometritisle ilişkisi olduğu düşünülen başka hastalıklara ait bulguları olan ve prepartum veya postpartum dönemde tedavisi yapılmış, tedavi süresince antibiyotik kullanılmış ve kullanılmamış olan hayvanların sayısı özet olarak belirtilmiştir.

Tablo 1. Örnek alınan hayvanlarda antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan hayvan sayısı.

Gruplar	Sayı
Postpartum dönemde örnek alınmadan önce antibiyotik kullanılan inek sayısı:	21
Postpartum dönemde örnek almadan önce antibiyotik kullanılmayan inek sayısı:	32

Tablo 2. Örnek alınan hayvanlarda prepartum ve postpartum dönemde görülen diğer patolojik olgular.

Prepartum ve postpartum dönemde görülen diğer patolojik olgular	Sayı
Herhangi klinik bulgu veya sistemik enfeksiyonu bulunmayan hayvan sayısı:	18
Diğer enfeksiyonlar (Klinik ve subklinik mastitis, pnömoni):	6
Metabolik hastalıklar (klinik ve subklinik ketozis ve asidozis) ve düşük vücut kondisyon skoru:	8
Foliküler kist mevcut olan hayvan sayısı:	4
Pnömovajina:	5
Doğum sırasında damar rupturu:	3
Prolapsus vajina-uteri şekillenen hayvan sayısı:	3
Puerperal metritis tedavisi yapılan hayvan sayısı:	3
Güç doğum:	8
Retensiyo sekundinarum şekillenen hayvan sayısı:	3
Abortus şekillenen hayvan sayısı:	3

5. TARTIŞMA

Yapılan çalışmada postpartum dönemde başka sistemik bulguların varlığını göz ardı ederek antibiyotik kullanılan 21 inekten 7 tanesinde yangısal bulgulara rastlanıldı; antibiyotik kullanılmamış olan 32 inekten ise 21 tanesinde yangısal bulgulara rastlanıldı. Böylece postpartum beta laktam grubu antibiyotik kullanılan ineklerde, bir sonraki servis periyodunda gebe kalma oranının daha yüksek olduğu ve antibiyotik kullanımının endometritis riskini azalttığını hesapladık. Kasimanickam ve diğerleri (2005), mevcut çalışmalarında kloprestonol grubu antibiyotikle birlikte sefapirin grubu antibiyotik kullanmış ve bu ineklerin kontrol grubuna oranla bağıl gebelik oranının arttığı gözlemlemiştir. Ayrıca Steffan ve diğerleri (1984), normal olarak değerlendirilen ve tedavi edilmeyen endometritisli ineklerin gebe kalmaları için daha uzun süreye ihtiyaç duydukları sonucuna varmıştır. Bunun yanında Lefebvre ve diğerleri (2012), doğum sonrası süt ineklerinde klinik endometritisin tedavisi ve önlenmesi için seftiofur molekülünün kullanılmasının herhangi bir avantajının olmadığını rapor etmiştir. 125 mg seftiofur hidroklorürün (10 ml süspansiyon, Spectramast LC; Pfizer Animal Health) intrauterin infüzyonuyla yapılan tedavisinde, klinik endometritis tanısı koyulan ineklerin üreme performansını iyileştirmediğini bildirmişlerdir (Lefebvre ve diğerleri, 2012).

Mevcut çalışmada Dalaman ilçesinde, sıcaklık artışına bağlı olarak subklinik endometritis riskinin de arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Bunun yanı sıra çalışmamıza ek olarak klinik endometritise de sıcaklığın ve buna bağlı stresin daha yüksek olduğu yaz aylarında daha fazla rastlandığı söylenebilmekle birlikte. Brunn ve diğerleri (2002), ineklerin kış aylarında soğuğa bağlı olarak hastalıklara karşı daha savunmasız hale geldiğini ve endometritis de dahil olmak üzere enfeksiyon riskinin arttığını rapor etmişlerdir. Ayrıca Kim ve diğerleri (2003) ile Bartlett ve diğerleri (1986), buzağılama sezonunun endometritis riskini arttıran bir parametre olmadığını savunmaktadırlar.

Genel olarak endometritis esnasında kandaki lökosit miktarındaki artışın, endometritise bağlı bir değişiklik olup olmadığı hem inekler hem de atlar için tartışmalı bir durumdur (Düvel ve diğerleri, 2014; Abdelnaby ve diğerleri, 2020; Mateus ve diğerleri, 2002). Bağışıklık hücreleri, endometriyumun savunmasına müdahale ederek proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler salgılar ve bu hücreler inflamatuvar sürecin bir parçası haline gelebilir

ve kendi kendini ağırlaştırarak koşullar yaratabilir (Katila ve Ferreira-Dias, 2022). Düvel ve diğerleri (2014), subklinik endometritisli ineklerde kandaki mononükleer hücrelerin ve PMN hücrelerinin önemli derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. İbrahim ve diğerleri (2023), mastitisin fertilité üzerinde olumsuz etkileri olduğunu doğrulamışlardır. Yaptıkları çalışmaya göre SCM negatif ineklerle karşılaştırıldığında, SCM pozitif ineklerde doğumdan sonraki tekrar gebe kalmaya kadar geçen sürenin önemli ölçüde uzadığını bildirmişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada da SCM pozitif olan inekten alınan örneklerin incelenmesi sonucu SE varlığının gözlemlenmesi bu sonucu destekler niteliktedir. Bunun yanında akut mastitisi bulunan bir inek ve kronik pnömonisi bulunan bir inekte, uterusun alınan cytobrush örneklerinin incelendiği ve yangısal belirtilerin var olduğu kaydedilmiştir. Sonuç olarak ineklerde mevcut sistemik başka bir enfeksiyon varlığı ile endometritis arasında bir ilişki olabileceği ihtimali düşünülmüştür.

Negatif enerji dengesi gibi metabolik dengesizlikler, subklinik endometritis prevalansını arttıran sebepler arasındadır (Shin ve diğerleri, 2015). Örnek grubunda subklinik ketozis tanısı konulan inekte negatif enerji dengesi söz konusudur ve alınan cytobrush örneğinde PMN yoğunluğunun %7 olduğu ve VKS'nin 3 puan olduğu kaydedilmiştir. Sharma ve diğerleri (2019), doğum sırasında hayvanların vücut kondisyon skorlarını kaydetmiş ve subklinik endometritis negatif ineklerde, subklinik endometritis pozitif ineklere oranla vücut kondisyon skorunun daha yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Yapmış olduğumuz çalışmada subklinik endometritis tanısı konulan ineklerde VKS, 2 ile 3 puan arasındadır. Ayrıca Robert Zobel (2013), yapmış olduğu çalışmada VKS 3 ile 4 arasında olan ineklerde klinik ve subklinik endometritisin en az oranda olduğunu rapor etmiştir.

Endometritisin sadece reproduktif performans üzerine doğrudan etkisi yoktur. Çoğu zaman yumurtalıklardaki fonksiyon bozuklukları ile de ilişki içerisindedir ve bu durum fertilité üzerinde baskılayıcı etki yaratmaktadır (Tsousis ve diğerleri, 2009). Seksüel siklusa meydana gelen düzensizlikler, östrus fazının normalden daha uzun sürmesi veya daha kısa süre içerisinde meydana gelmesi, hayvanlarda bazı reproduktif problemlerin şekillenmesinde de rol oynamaktadır. Yapmış olduğumuz çalışmada toplam 4 tane foliküler kist teşhisi konulmuş ineklerin sadece 1 tanesinde endometritisin varlığından bahsedebiliriz. Örnek sayısının yeterli olmaması, infertilitenin asıl sebebinin foliküler kistle ilgili olması ve endometritis bulunan inekte hafif yangısal reaksiyonların izlenmesine bağlı olarak, foliküler kist ile postpartum klinik veya subklinik endometritis varlığı arasında bir ilişkinin olup olmadığına dair yorum yapılamadı.

Vajinadaki hava, ineklerde vajinal tahrişe neden olur. Bu durum vajinal mukozanın kurummasına neden olarak vajinitis ve endometritise karşı inekleri duyarlı hale getirebilmektedir (Ömer Demet, 2010). Pnömovajina, ürovajina ve travmatik rektovulvar yaralanmalar sonucu reproduktif sistemin bakteriyel kontaminasyonu, vajinitis ve servisitise yol açmakta ve daha sonra bu kontaminasyon, erken embriyonik ölümler, plasentitis, abortus ve prematüre doğum gibi uterusu patolojik olaylara sebep olmaktadır (Salcı ve diğerleri, 2021). Bu gibi olguların tedavisi zamanında yapılmazsa vulvadan vajinaya hava transferi; dolayısıyla mikrobiyal kontaminasyon kaçınılmazdır. Çoğu zaman kontaminasyonun, ureter, idrar kesesi, vajina ve uterusu kadar yayıldığı görülür. Böylece, pnömovajina ile birlikte sistitis ve endometritis olgusu da gelişmektedir. Pnömovajina, ürovajina ile birlikte seyredebilir. İneklerde pnömovajina eskiye oranla daha yüksek prevalansa sahiptir ve uterus enfeksiyonlarına, endometritise ve dışkı kontaminasyonuna bağlı olarak infertiliteye neden olabilmektedir (Goncagül ve diğerleri, 2012). Bunun yanında *E. coli*, subklinik endometritisli ineklerden en çok izole edilen bakterilerden birisidir (Goncagül ve diğerleri, 2012). Pnömovajinalı ineklerde de özellikle *E. coli* nin en sık karşılaşılan etkenlerden birisi olduğu rapor edilmiştir. Bu hayvanlarda bakterilerin uterusu izolasyonu ve bulanık vajinal akıntı, pnömovajina ve ürovajina nedeniyle infertilite sorunlarına neden olan enfeksiyonların varlığına dair kanıt sağlar (Goncagül ve diğerleri, 2012). Pnömovajina tanısı konulmuş 5 inekten 3 tanesinde, uterusu alınan cytobrush örneklerinin incelenmesi sonucu PMN hücrelerin varlığına rastlandı ve üç inekte de yoğunluk %13'ten azdı. Yaptığımız çalışmada pnömovajina varlığının hem suni tohumlama işlemini geciktirdiğini hem de ineklerin döl tutma kapasitelerinin azalttığını ve vajinadaki havanın endometritise neden olduğu sonucuna ulaşıldı.

Yapmış olduğumuz araştırmalar sonucunda uterusu doğum esnasında damarların rupturu ile endometritis arasında bir ilişkinin olup olmadığını açıklayan bir çalışma bulunmamaktadır. Doğumdan hemen sonra rupturun yüksek VKS, doğuma yapılan yanlış müdahale ve erkek buzağı doğumuna bağlı olarak şekillendiği düşünülmektedir. Bunun yanında ruptur şekillenen hayvanlarda, östrus döneminde lokal veya sistemik enfeksiyon varlığı söz konusu değildir ve üç inekten bir tanesinde subklinik endometritisin ve hafif seyirli bir yangının varlığından bahsedilmiştir. Çalışmamızda doğum esnasında ruptur şekillenmesi ile postpartum dönemde endometritis oluşumu arasında bir ilişki olup olmadığına dair yorum yapılamadı. Dolaşım şokuna bağlı oluşabilecek komplikasyonlardan ötürü ineklerde rupturun, endometritis oluşumunda predispoze faktör olabileceği düşünülmektedir. Örnek alımından

sonraki sefalosporin grubu antibiyotik tedavisi sonrasında subklinik endometritis teşhisi konulan ineğin, doğal aşım tabii tutulmasıyla gebe kaldığı da bildirilmiştir. Ayrıca doğum esnasında ruptur şekillenen üç inekte de infertilitenin asıl sebebinin, subklinik endometritis varlığından ziyade kötü bakım ve besleme koşullarıyla ilgili olduğu sonucuna ulaşıldı.

Güç doğum sonucu endometriyuma yönelik travma riskinin artabileceği ve endometritis riskinin yükselebileceği varsayılmalıdır (Dohmen ve diğerleri, 2000). Yaptığımız çalışmada, güç doğum yapmış ve doğuma müdahale edilmiş olan ineklerde, normal doğum yapan ineklere oranla endometritis riskinin daha fazla olduğu ve güç doğumun dolaylı yoldan endometritis oluşumuna zemin hazırladığı sonucuna ulaşıldı. Örneğin; güç doğuma bağlı olarak prolapsus uteri, retensiyon sekundinarum ve uterus involüsyonunun gecikmesi, şüphesiz endometritis gelişimine katkıda bulunur. Potter ve diğerleri (2010), 293 süt ineği üzerinde yaptığı çalışmada erkek buzağı doğumunun klinik endometritis için risk faktörü olduğunu rapor etmiştir. Giuliadori ve diğerleri (2013), güç doğum ve klinik endometritis arasındaki korelasyonu, 2.2'lik olasılık oranı ile göstermiş; ayrıca güç doğumun, 4.3'lük oran ile metritis ve endometritis riskini arttırdığını rapor etmiştir. Anormal doğum pozisyonuna bağlı olarak doğum süresi uzayan ineklerin, normal doğum yapan ineklere göre endometritise yakalanma oranlarının daha yüksek olduğunu belirtmiştir [olasılık oranı (AOR) = 2.214, % 95 CI = 1.069 ila 4.586] (Guildori ve diğerleri, 2013).

Uterus enfeksiyonlarının yüksek insidansa sahip olmasının nedenleri arasında, enfekte boğanın doğal aşım, postpartum prolapsus, retensiyon sekundinarum, güç doğum, abortus, doğumun çok uzun sürede şekillenmesi, uygunsuz ve steril olmayan tohumlama ekipmanlarının kullanılması sayılabilir. Araştırmacılar yaptıkları çalışmada yüksek insidansa sahip prolapsus uteri ve prolapsus vajinayı, tüm obstetrik sorunların %31,3'ünden sorumlu tutmuştur (Kakar ve diğerleri, 1997). Mevcut çalışmada, prepartum 2 aylık dönemde spontane prolapsus vajina şekillenen ve postpartum 2 günlük süre içinde prolapsus uteri şekillenen ineklerin tedavileri yapıldıktan sonra servis periyodunda tekrarlanan suni tohumlama uygulamaları sonucu gebe kalmadıkları belirlendi. Bu üç inekten alınan örneklerin iki tanesinde postpartum 5 aylık süreçte yangısal reaksiyonların devam ettiği gözlemlendi. Buna göre %66,6'lık oranla prolapsus uteri ve prolapsus vajinanın, postpartum endometritis insidansını arttıran bir problem olduğu sonucuna ulaşıldı.

Puerperal metritis, reproduktif performans üzerinde olumsuz etkiye sahiptir. Postpartum puerperal metritis şekillenen ineklerde doğumdan bir sonraki gebe kalmaya kadar geçen sürenin normal ineklere kıyasla daha uzun olduğu bildirilmiştir. Metritisin varlığı fertilitiyi

birçok yönden etkileyebilmektedir: Birincisi; doğumdan sonraki ilk östrus siklusunun şekillenmesini geciktirebilmektedir (Mateus ve diğerleri, 2002). İkinci olarak uterusun bakteriyel yükünün bozulmasına sebep olabilir (Sheldon ve Dobson, 2004). Üçüncü olarak embriyonik gelişmeye olumsuz etki edebilmektedir (Soto ve diğerleri, 2003). Yaptığımız çalışmada, postpartum bir haftalık dönemde puerperal metritis şekillenen ve tedavisi yapılmış olan inekler, servis periyodunda infertilitenin devam etmesine bağlı olarak kontrol grubuna dahil edildi. Üç inekten alınan örneklerin bir tanesinde yangısal reaksiyonların devam ettiği bilgisi rapor edildi. Bu çalışmada puerperal metritisin, tedavi sonrası kronik seyirli endometritise dönebileceğini ve servis periyodunda ineklerde infertiliteye neden olabileceği ihtimalini düşündürdü. Hayvanlarda ortak bulgulardan birisi olan doğumdan sonra anöstrus fazının devam ediyor olması da metritis ve endometritise bağlı siklik aktivitenin geciktiğini doğrular niteliktedir.

Doğumdan hemen sonra retensiyon sekondinarum görülen ineklerde *E. coli*, *Clostridium spp* ve diğer anaerob bakterilerle enfekte olma riski (prevalans oranları %97'ye kadar) normal doğum yapan ve retensiyon sekondinarum görülmeyen ineklere göre daha yüksektir (Dohmen ve diğerleri, 2000). Brunn ve diğerleri (2002), güç doğum ve retensiyon sekondinarumun, postpartum metritis ihtimalini önemli derecede arttırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca yaptıkları çalışmada endometritis şekillenmiş ineklerin büyük çoğunluğu daha öncesinde retensiyon sekondinarum olgusuyla karşılaşmış inekler olduklarını rapor etmişlerdir. Sandals ve diğerleri (1979), retensiyon sekondinarum şekillenen ineklerde metritis kompleks (metritis, endometritis ve pyometra) enfeksiyonlarının şekillenme olasılığının 25 kat arttığını bildirmiştir. Salasel ve diğerleri (2010), yaptıkları çalışmada retensiyon sekondinarum bulunan ineklerde nötrofil sayısının daha fazla olduğunu fakat nötrofil sayısının fazlalığının retensiyon ile doğrudan ilişki içerisinde olmadığını bildirmişlerdir. Aynı zamanda retensiyon sekondinarum olan ineklerde, normal ineklere oranla postpartum uterus enfeksiyonlarının önemli oranda daha yüksek olduğunu da rapor etmişlerdir. Bunun yanında Dohoo ve diğerleri (1984), doğumdan 22 gün sonra teşhis edilen retensiyon sekondinaruma bağlı reproduktif sistem enfeksiyonlarının, üreme performansı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bulmuşlardır. Yapmış olduğumuz çalışmada örnek sayısı az olmasına rağmen, retensiyon sekondinarum şekillenen ineklerin üçünde de yangısal reaksiyonların varlığına dair bulgular incelendi. Bu ineklerde PMN hücre yoğunluğu %11'den azdı ve yapılan incelemeler sonucu subklinik endometritis tanısı konuldu. Böylece postpartum retensiyon sekondinarum

görülen ineklerde endometritisin gelişme olasılığının oldukça yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı.

Yapılan çalışmada, örnek grubundaki ineklerde abortusun neden olduğu etkenler bilinmemektedir. Abortus şekillenen 3 inekten alınan örneklerden 2 tanesinde yangısal reaksiyonların varlığı gözlemlendi. Buna bağlı olarak endometritisin, abortusun bir komplikasyonu olarak şekillendiği ihtimali düşünüldü. Ghanem ve diğerleri (2002), yaptıkları çalışmada endometritise sebep olan predispoze faktörler arasında retensiyo sekundinarumu %20.6, ölü doğumu %19.4 ve doğuma müdahale eden dış faktörlerin etkisini %12.4 olarak gösterirken düşük risk faktörleri arasında abortusu %1.8 ve hipokalsemiyi %1.2 olarak göstermiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan çalışmada, ineklerde subklinik endometritis varlığının %PMN cinsinden teşhis edilmesi, infertiliteyle olan ilişkilerinin saptanması ve sitopatolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Subklinik seyreden bir enfeksiyon olduğu için, saha koşullarında bakıcılar tarafından fark edilememekte veya veteriner hekim tarafından teşhisi ilk seferde konulamamakta ve her zaman olası tanı üzerinden hareket edilmektedir. İneklerde, prepartum ve postpartum dönemde birbiriyle ilişki içerisinde olan metabolik hastalıklar, diğer sistemik enfeksiyonlar, vücut kondisyon skoru, güç doğum, puerperal metritis, pnömovajina, retensiyon sekondinarum, prolapsus uteri, prolapsus vajina ve abortus şekillenmesine bağlı olarak subklinik endometritis oluşumu hakkında yorum yapılmıştır. Bu olgulara bağlı olarak, postpartum dönemde subklinik endometritisin şekillenebilmektedir. Bunun sonucunda hayvanlarda genel durum bozukluğu, seksüel siklusa düzensizlikler, infertilite ve tedavinin uzun sürmesine bağlı olarak diğer reproduktif problemlerin de ortaya çıkmasına neden olduğu yorumu yapılabilmektedir. Bunun yanında foliküler kist ve doğum esnasında ruptur şekillenmesinin, postpartum endometritis oluşumuna zemin hazırlayan faktörler olup olmadığı konusunda yorum yapılamamıştır. Bu durum uzun vadede ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu olgular dışında subklinik endometritisin olumsuz bakım ve besleme koşullarına ve mevsime bağlı olarak da prevalansının arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Bunun yanında, doğumun niteliğine bağlı olarak antibiyotik kullanımının endometritis riskini azalttığı ve bir sonraki servis periyodunda ineklerin gebe kalma oranlarını arttırdığı sonucuna da ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

- Abdelnaby, E. A., Emam, I. A., Salem, N. Y., Ramadan, E. S., Khattab, M. S., Farghali, H. A., Abd El Kader, N. A. (2020). Uterine hemodynamic patterns, oxidative stress, and chromoendoscopy in mares with endometritis. *Theriogenology*, 158, 112–120. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.09.012>
- Adnane, M., Kaidi R., Hanzen, C., England, G.C.W. (2017). Risk factors of clinical and subclinical endometritis in cattle: A review. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 41(1), 1-11. doi: 10.3906/vet-1603-63
- Afshar, A., Stuart, P., & Huck, R. A. (1966). Granular vulvovaginitis (nodular venereal disease) of cattle associated with *Mycoplasma bovis*. *The Veterinary Record*, 78(15), 512–518. <https://doi.org/10.1136/vr.78.15.512>.
- Alarcon, P., Manosalva, C., Carretta, M.D., Hidalgo, A.I., Figueroa, C.D., Taubert, A., Hermosilla, C., Hidalgo, M.A., Burgos, R.A. (2018). Fatty and hydroxycarboxylic acid receptors: The missing link of immune response and metabolism in cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 201, 77-87. doi: 10.1016/j.vetimm.2018.05.009
- Alford, J. A., Gunter, J. J., & Edwards, C. D. (1955). Reproductive tract infection in a dairy herd caused by group A streptococci. *The Cornell Veterinarian*, 45(3), 357–360.
- Alharthi, A., Zhou, Z., Lopreiato, V., Trevisi, E., Looor, J.J. (2018). Body condition score prior to parturition is associated with plasma and adipose tissue biomarkers of lipid metabolism and inflammation in Holstein cows. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 15(9), 12. doi: 10.1186/s40104-017-0221-1
- Amrullah, A.H.K., Widayati, D.T., Maharani, D. (2017). *Study on Vaginal Epithelial Cells in Ongole Grade Cattle Suspected Reach Puberty*. The 7th International Seminar on Tropical Animal Production Contribution of Livestock Production on Food Sovereignty in Tropical Countries, Yogyakarta, Indonesia.
- Andela, B.G., Van Eerdenburg, F.J.C.M., Choukeir, A., Bujak, D., Szelenyi, Z., Boldizsar, S., Kezer, F.L., Molnár, L., Kovacs, L., Szenci, O. (2019). Relationships among some serum enzymes, negative energy balance parameters, parity and postparturient clinical

(endo)metritis in Holstein Friesian cows-Short communication. *Acta Veterinaria Hungarica*, 67(2), 241-245. doi: 10.1556/004.2019.025

Aplin, J. (2018). Uterus-Endometrium. Michael K. Skinner (Ed), *Encyclopedia of Reproduction (Second Edition)* içinde (ss.326-332). University of Manchester, Manchester, United Kingdom. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.64654-8

Arias, L.A.Q., Fernández, M.V., González, J.J.B., López, M.B., Herradón, P.J.G., Martínez, A.I.P. (2018). Subclinical Endometritis in Dairy Cattle. Rita Payan-Carreira (Ed), *New Insights into Theriogenology* içinde (ss.80-88). IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.80229

Ayalon, N. (1978). A review of embryonic mortality in cattle. *Journal Of Reproduction And Fertility*, 54, 483–493.

Bacha, B. ve Regassa, F.G. (2010). Subclinical endometritis in Zebu x Friesian crossbred dairy cows: its risk factors, association with subclinical mastitis and effect on reproductive performance. *Tropical Animal Health and Production*, 42, 397–403. doi: 10.1007/s11250-009-9433-5

Barrio, M., Vigo, M., Quintela, L.A., Becerra, J.J., García-Herradón, P.J., Martínez-Bello, D., Fernandez-Sanchez, F.I., Prieto, A., Cainzos, J., Pena, A.I. (2015). Short communication: Influence of subclinical endometritis on the reproductive performance of dairy cows. *Spanish Journal of Agricultural Research*, 13(4).

Bartlett, P. C., Kirk, J. H., & Mather, E. C. (1986). Repeated insemination in Michigan Holstein-Friesian cattle: Incidence, descriptive epidemiology and estimated economic impact. *Theriogenology*, 26(3), 309–322. [https://doi.org/10.1016/0093-691x\(86\)90150-0](https://doi.org/10.1016/0093-691x(86)90150-0)

Beagley, J.C., Whitman, K.J., Baptiste, K.E., Scherzer, J. (2010). Physiology and treatment of retained fetal membranes in cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(2), 261-8. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0473.x

Bedewy, R.B. ve Rahawy, M. (2019). Comparative study for detection of subclinical endometritis in local cows. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 7(4). doi: 10.17582/journal.aavs/2019/7.4.289.294

- Bendixen, P. H., Vilson, B., Ekesbo, I., Åstrand, D. B. (1986). Disease frequencies in Swedish dairy cows. I. Dystocia, *Preventive Veterinary Medicine*, 4(4), 307-316. [https://doi.org/10.1016/0167-5877\(86\)90012-7](https://doi.org/10.1016/0167-5877(86)90012-7).
- Bhadaniya, A.R., Prasad, M.C., Savsani, H.H., Kalaria, V.A., Fefar, D.T., Mathpati, B.S., Javia, B.B. (2019). Pro-inflammatory cytokine expression studies of subclinical and clinical endometritis in endometrial tissues of buffaloes. *Tropical Animal Health and Production*, 51(5), 1161-1166. doi: 10.1007/s11250-019-01802-8
- Biase, F.H., Hue, I., Dickinson, S.E., Jaffrezic, F., Laloe, D., Lewin, H.A., Sandra, O. (2019). Fine-tuned adaptation of embryo-endometrium pairs at implantation revealed by transcriptome analyses in *Bos taurus*. *PLoS Biology*, 17(4), e3000046. doi: 10.1371/journal.pbio.3000046
- Brandt, G.W. ve Manning, J.P. (1969). Improved uterine biopsy technics for diagnosing infertility in the mare. *Veterinary Medicine, Small Animal Clinician*, 64(11):977-83.
- Brodzki, P., Kostro, K., Brodzki, A., Wawron, W., Marczuk, J., Kurek, Ł. (2015). Inflammatory cytokines and acute-phase proteins concentrations in the peripheral blood and uterus of cows that developed endometritis during early postpartum. *Theriogenology*, 84(1), 11-8. doi: 10.1016/j.theriogenology.2015.02.006
- Bruun, J., Ersbøll, A. K., & Alban, L. (2002). Risk factors for metritis in Danish dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine*, 54(2), 179–190. [https://doi.org/10.1016/s0167-5877\(02\)00026-0](https://doi.org/10.1016/s0167-5877(02)00026-0)
- Burke, C.R., Meier, S., McDougall, S., Compton, C., Mitchell, M., Roche, J.R. (2010). Relationships between endometritis and metabolic state during the transition period in pasture-grazed dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 93(11), 5363-73. doi: 10.3168/jds.2010-3356
- Busch, W., Kuhnke, J., Neums, D., Lusky K. (1984). Treatment of pyometra in cows. *Monatshefte für Veterinarmedizin*, 38(9), 331-335.
- Cheong, S.H., Nydam, D.V., Galvão, K.N., Crosier, B.M., Gilbert, R.O. (2011). Cow-level and herd-level risk factors for subclinical endometritis in lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 94(2), 762-70. doi: 10.3168/jds.2010-3439
- Cheong, S.H., Nydam, D.V., Galvão, K.N., Crosier, B.M., Ricci, A., Caixeta, L.S., Sper, R.B., Fraga, M., Gilbert, R.O. (2012). Use of reagent test strips for diagnosis of

endometritis in dairy cows. *Theriogenology*, 77(5):858-64. doi: 10.1016/j.theriogenology.2011.09.009

Cocchia, N., Paciello, O., Auletta, L., Uccello, V., Silvestro, L., Mallardo, K., Paraggio, G., Pasolini, M.P. (2012). Comparison of the cytobrush, cottonswab, and low-volume uterine flush techniques to evaluate endometrial cytology for diagnosing endometritis in chronically infertile mares. *Theriogenology*, 77(1), 89-98. doi: 10.1016/j.theriogenology.2011.07.020

Correa, M. T., Erb, H., & Scarlett, J. (1993). Path analysis for seven postpartum disorders of Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 76(5), 1305–1312. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(93\)77461-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(93)77461-5)

Cuneo, S. P., Card, C. S., Bicknell, E. J. (1993). Injuries and diseases of beef cattle associated with calving, *Animal Care and Health Maintenance*.

Demet, Ö. (2010). İneklerde Pnömovagina Olgusu; Önemli Bir Döl Tutumama Sorunu, *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(1): 26-28, 1307-9972. <https://www.dicle.edu.tr/fakulte/veteriner/dergi.htm>

Dini, P., Farhoodi, M., Hostens, M., Van Eetvelde, M., Pascottini, O.B., Fazeli, M.H., Opsomer, G. (2015). Effect of uterine lavage on neutrophil counts in postpartum dairy cows. *Animal Reproduction Science*, 158, 25-30. doi: 10.1016/j.anireprosci.2015.04.005

Dohmen, M. J., Joop, K., Sturk, A., Bols, P. E., & Lohuis, J. A. (2000). Relationship between intra-uterine bacterial contamination, endotoxin levels and the development of endometritis in postpartum cows with dystocia or retained placenta. *Theriogenology*, 54(7), 1019–1032. [https://doi.org/10.1016/s0093-691x\(00\)00410-6](https://doi.org/10.1016/s0093-691x(00)00410-6)

Dohoo, I. R., Martin S.W., McMillan I., Kennedy, B. W. (1984). Disease, production and culling in Holstein-Friesian cows II. age, season and sire effects, *Preventive Veterinary Medicine*, 2(5), 655-670, [https://doi.org/10.1016/0167-5877\(84\)90012-6](https://doi.org/10.1016/0167-5877(84)90012-6).

Düvel, A., Maaß, J., Heppelmann, M., Hussen, J., Koy, M., Piechotta, M., Sandra, O., Smith, D. G., Sheldon, I. M., Dieuzy-Labaye, I., Zieger, P., & Schuberth, H. J. (2014). Peripheral blood leukocytes of cows with subclinical endometritis show an altered cellular composition and gene expression. *Theriogenology*, 81(7), 906–917. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.01.007>

- Dzhurova, I. ve Gülübinov, G. (1981). Histological endometrial changes in cows with latent endometritis. *Veterinarno-Medicinski Nauki*, 18(10):98-103.
- Elsayed, D.H., El-Azzazi, F.E., Mahmoud, Y.K., Dessouki, S.M., Ahmed, E.A. (2020). Subclinical endometritis and postpartum ovarian resumption in respect to TNF- α , IL-8 and CRP in Egyptian buffaloes. *Animal Reproduction*, 27;17(1):e20190027. doi: 10.21451/1984-3143-AR2019-0027
- Enjalbert, F., Nicot, M. C., Bayourthe, C., & Moncoulon, R. (2001). Ketone bodies in milk and blood of dairy cows: relationship between concentrations and utilization for detection of subclinical ketosis. *Journal of Dairy Science*, 84(3), 583–589. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(01\)74511-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(01)74511-0)
- Ergün, Y., Alaçam, E., Aydın, Y., Seyrek, A. (2009). Repeat breeder ineklerde subklinik endometritis rastlantılarının belirlenmesi ve intrauterin sağaltım girişimi. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 49(2), 77-89.
- Escandón, B.M., Espinoza, J.S., Perea, F.P., Quito, F., Ochoa, R, López, G.E., Galarza, D.A., Garzón, J.P. (2020). Intrauterine therapy with ozone reduces subclinical endometritis and improves reproductive performance in postpartum dairy cows managed in pasture-based systems. *Tropical Animal Health and Production*, 52(5), 2523-2528. doi: 10.1007/s11250-020-02298-3
- Esposito, G., Irons P.C., Webb, E.C., Chapwanya, A. (2014). Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. *Animal Reproduction Science*, 30, 144(3-4):60-71. doi: 10.1016/j.anireprosci.2013.11.007
- Fagundes, N.S., Rezende, A.L., Alvarenga, P.B., Magalhães, L.Q., Santos, R.M., Headley, S.A., Silva, M.J.B, Beletti, M.E., Saut, J.P.E. (2019). Short communication: Proinflammatory gene expression relative to the collection technique of endometrial samples from cows with and without subclinical endometritis. *Journal of Dairy Science*, 102(6), 5511-5517. doi: 10.3168/jds.2018-15212
- Galvão, K. N. (2012). Postpartum uterine disease in cows. *Brazilian Collage of Animal Reproduction*, 9(3), 290-296.
- Galvão, K.N., Flaminio, M.J.B.F., Brittin, S.B., Sper, R., Fraga, M., Caixeta, L., Ricci, A., Guard, C.L., Butler, W.R., Gilbert, R.O. (2010). Association between uterine disease

and indicators of neutrophil and systemic energy status in lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 93(7), 2926-37. doi: 10.3168/jds.2009-2551

- Galvao, K.N., Greco, L.F., Vilela, J.M., Sa Filho, M.F., Santos, J.E.P. (2009). Effect of intrauterine infusion of ceftiofur on uterine health and fertility in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 92(4), 1532-42. doi: 10.3168/jds.2008-1615
- Ghanem, M., Shalaby, A. H., Sharawy, S., Saleh, N. (2002). Factors Leading to Endometritis in Dairy Cows in Egypt with Special Reference to Reproductive Performance, *Journal of Reproduction and Development*, 48(4), 371-375. <https://doi.org/10.1262/jrd.48.371>.
- Giuliodori, M. J., Magnasco, R. P., Becu-Villalobos, D., Lacau-Mengido, I. M., Risco, C. A., & de la Sota, R. L. (2013). Clinical endometritis in an Argentinean herd of dairy cows: risk factors and reproductive efficiency. *Journal of Dairy Science*, 96(1), 210–218. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5682>
- Gnott, M., Vogel, L., Kröger-Koch, C., Dannenberger, D., Tuchscherer, A., Tröscher, A., Trevisi, E., Stefaniak, T., Bajzert, J., Starke, A., Mielenz, M., Bachmann, L., Hammon, H.M. (2020). Changes in fatty acids in plasma and association with the inflammatory response in dairy cows abomasally infused with essential fatty acids and conjugated linoleic acid during late and early lactation. *Journal of Dairy Science*, 103(12), 11889-11910. doi: 10.3168/jds.2020-18735
- Goff, J.P. (2021). <https://dairy-cattle.extension.org/impact-of-milk-fever-and-hypocalcemia-on-reproductive-performance-of-the-dairy-cow/> adresinden erişildi.
- Goncagul, G., Seyrek, I. K., Kumru, I. H., Ozakın, C., Ozdemir, S. E. S., Weiss, R., Prenger-Berninghoff, E. (2012). Bacterial infertility and ascending uterine infections with respect to pneumovagina and urovagina in cows. *Research Opinions in Animal and Veterinary Sciences*, 2(12), 583-586, ref.14.
- Goncagul, G., Seyrek, I. K., Kumru, I. H., & Seyrek, I. D. (2012). Prevalence and accompanying signs of pneumovagina and urovagina in dairy cows in the Southern Marmara region. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere*, 40(6), 359–366.
- Gürler, H., Baki Acar, D. (2016). Sütçü ineklerde postpartum uterus enfeksiyonları. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 9(4), 348-352 doi: 10.5578/kvj.27888

- Helfrich, A.L., Reichenbach, H.D., Meyerholz, M.M., Schoon, H.A., Arnold, G.J., Fröhlich, T., Weber, F., Zerbe, H. (2020). Novel sampling procedure to characterize bovine subclinical endometritis by uterine secretions and tissue. *Theriogenology*, 141, 186-196. doi: 10.1016/j.theriogenology.2019.09.016
- Heppelmann, M., Krach, K., Krueger, L., Benz, P., Herzog, K., Piechotta, M., Hoedemaker, M., Bollwein, H. (2015). The effect of metritis and subclinical hypocalcemia on uterine involution in dairy cows evaluated by sonomicrometry. *Journal of Reproduction and Development*, 61(6), 565-9. doi: 10.1262/jrd.2015-015
- Hossein-Zadeh, N.G. ve Ardalan, M. (2011). Cow-specific risk factors for retained placenta, metritis and clinical mastitis in Holstein cows. *Veterinary Research Communications*, 35, 345–354. doi: 10.1007/s11259-011-9479-5
- Ibrahim, N., Regassa, F., Yilma, T., & Tolosa, T. (2023). Impact of subclinical mastitis on uterine health, reproductive performances and hormonal profile of Zebu × Friesian crossbred dairy cows in and around Jimma town dairy farms, Ethiopia. *Heliyon*, 9(6), e16793. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16793>
- Janowski, T., Barański, W., Lukasik, K., Skarzyński, D., Rudowska, M., Zduńczyk, S. (2013). Prevalence of subclinical endometritis in repeat breeding cows and mRNA expression of tumor necrosis factor alpha and inducible nitric oxide synthase in the endometrium of repeat breeding cows with and without subclinical endometritis. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 16(4), 693-9. doi: 10.2478/pjvs-2013-0098
- Jaureguiberry, M., Madoz, L.V., Giuliadori, M.J., Wagener, K., Prunner, I., Grunert, T., Ehling-Schulz, M., Drillich, M., de la Sota, R.L. (2016). Identification of *Escherichia coli* and *Trueperella pyogenes* isolated from the uterus of dairy cows using routine bacteriological testing and Fourier transform infrared spectroscopy. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 58(1), 81. doi: 10.1186/s13028-016-0262-z
- Kaya, S., Kurua, M., Kaçar, C. (2015). İneklerde uterus enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 6(1), 30-8 doi: 10.5336/vetsci.2014-43198
- Kadivar, A., Ahmadi, M.R., Vatankhah, M. (2014). Associations of prepartum body condition score with occurrence of clinical endometritis and resumption of postpartum ovarian activity in dairy cattle. *Tropical Animal Health and Production*, 46(1), 121-6. doi: 10.1007/s11250-013-0461-9

- Kakar, M. A., Rasool, G., Ahmad, F. (1997). Clinical incidence of reproductive disorders in crossbred cows in the province of Balochistan. *Pakistan Veterinary Journal*, 17(1): 1997
- Kasimanickam, R., Duffield, T.F., Foster, R.A., Gartley, C.J., Leslie, K.E., Walton, J.S., Johnson, W.H. (2004). Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 62(1-2), 9-23. doi: 10.1016/j.theriogenology.2003.03.001
- Kasimanickam, R., Duffield, T. F., Foster, R. A., Gartley, C. J., Leslie, K. E., Walton, J. S., & Johnson, W. H. (2005). The effect of a single administration of cephalixin or cloprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis. *Theriogenology*, 63(3), 818–830. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2004.05.002>
- Katila, T., & Ferreira-Dias, G. (2022). Evolution of the Concepts of Endometrosis, Post Breeding Endometritis, and Susceptibility of Mares. *Animals: an open access journal from MDPI*, 12(6), 779. <https://doi.org/10.3390/ani12060779>
- Kim, I. H., & Kang, H. G. (2003). Risk factors for postpartum endometritis and the effect of endometritis on reproductive performance in dairy cows in Korea. *The Journal of Reproduction and Development*, 49(6), 485–491. <https://doi.org/10.1262/jrd.49.485>
- Khillare, K., Birade, H.S., Maini, S., Ravikanth, K. (2010). Role of polyherbal intrauterine infusion in treatment of various reproductive disorders in cattle. *Veterinary World*, 3(8): 373-374. doi: 10.5455/vetworld.2010.373-374
- Kusaka, H., Hasegawa, R., Nishimoto, N., Kawahata, M., Bandai, K., Miura, H., Kikuchi, M., Sakaguchi, M. (2020). Cytobrush cytology patterns of early postpartum dairy cows. *The Veterinary Journal*, 262, 105516. doi: 10.1016/j.tvjl.2020.105516
- Kübar, H. ve Jalakas, M. (2002). Pathological changes in the reproductive organs of cows and heifers culled because of infertility. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine*, 49(7), 365-72. doi: 10.1046/j.1439-0442.2002.00459.x
- LeBlanc, M.M. ve Causey, R.C. (2009). Clinical and subclinical endometritis in the mare: both threats to fertility. *Reproduction in Domestic Animals*, 44(3), 10-22. doi: 10.1111/j.1439-0531.2009.01485.x

- LeBlanc, S.J. (2008). Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: a review. *The Veterinary Journal*, 176(1), 102-14. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.12.019
- LeBlanc, S. (2010). Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *Journal of Reproduction and Development*, 56, 29-35. doi: 10.1262/jrd.1056s29
- LeBlanc, S.J. (2014). Reproductive tract inflammatory disease in postpartum dairy cows. *Animal*, 8(1), 54-63. doi: 10.1017/S1751731114000524
- Lecchi, C, Rota, N., Vitali, A., Ceciliani, F., Lacetera, N. (2016). In vitro assessment of the effects of temperature on phagocytosis, reactive oxygen species production and apoptosis in bovine polymorphonuclear cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 182, 89-94. doi: 10.1016/j.vetimm.2016.10.007
- LeBlanc, S.J., Osawa, T., Dubuc, J. (2011). Reproductive tract defense and disease in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 76(9), 1610-8. doi: 10.1016/j.theriogenology.2011.07.017
- Lefebvre, R. C., & Stock, A. E. (2012). Therapeutic efficiency of antibiotics and prostaglandin F₂ α in postpartum dairy cows with clinical endometritis: an evidence-based evaluation. *The Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 28(1), 79–ix. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2012.01.002>
- Li, Q., Zhang, S., Mao, W., Fu, C., Shen, Y., Wang, Y., Liu, B., Cao, J. (2020). 17 β -estradiol regulates prostaglandin E₂ and F₂ α synthesis and function in endometrial explants of cattle. *Animal Reproduction Science*, 216, 106466. doi: 10.1016/j.anireprosci.2020.106466
- Lima, F.S., Bisinotto, R.S., Ribeiro, E.S., Greco, L.F., Ayres, H., Favoreto, M.G., Carvalho, M.R., Galvao, K.N., Santos, J.E.P. (2013). Effects of 1 or 2 treatments with ProstaglandinF₂ α on subclinical endometritis and fertility in lactating dairy cows inseminated by timed artificial insemination. *Journal of Dairy Science*, ;96(10),6480-8. doi: 10.3168/jds.2013-6850
- Lu, W., Zabuli, J., Kuroiwa, T., Tanaka, T., Kamomae, H. (2010). Effect of intrauterine infusion with liquid paraffin on phagocytes migrating to mucus of external os of the cervix in cows. *Reproduction in Domestic Animals*, 46(4), 602-7. doi: 10.1111/j.1439-0531.2010.01709.x

- Madoz, L.V., Giuliadori, M.J., Migliorisi, A.L., Jaureguiberry, M., de la Sota, R.L. (2014). Endometrial cytology, biopsy, and bacteriology for the diagnosis of subclinical endometritis in grazing dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 97(1), 195-201. doi: 10.3168/jds.2013-6836
- Madoz, L.V., Giuliadori, M.J., Jaureguiberry, M., Plöntzke, J., Drillich, M., de la Sota R.L. (2013). The relationship between endometrial cytology during estrous cycle and cutoff points for the diagnosis of subclinical endometritis in grazing dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 96(7), 4333-9. doi: 10.3168/jds.2012-6269
- Magata, F., Morino, I., Teramura, M., Tsunoda, E., Kawashima, C., Haneda, S., Miyamoto, A., Kida, K., Shimizu, T. (2017). Impact of metritis on the generation of reactive oxygen species by circulating phagocytes and plasma lipopolysaccharide concentration in peripartum dairy cows. *Animal Science Journal*, 88(2), 248-253. doi: 10.1111/asj.12642
- Markusfeld O. (1984). Factors responsible for post parturient metritis in dairy cattle. *The Veterinary Record*, 114(22), 539–542. <https://doi.org/10.1136/vr.114.22.539>
- Martinez, N., Risco, C.A., Lima, F.S., Bisinotto, R.S., Greco, L.F., Ribeiro, E.S., Maunsell, F., Galvao, K., Santos, J.E.P. (2012). Evaluation of periparturient calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. *Journal of Dairy Science*, 95(12), 7158-72. doi: 10.3168/jds.2012-5812
- Maurer, R.R., Echtenkamp, S.E. (1985). Repeat breeder females in beef cattle: influences and causes. *Journal of Animal Science*, 61, 624-636.
- Mateus, L., da Costa, L. L., Bernardo, F., & Silva, J. R. (2002). Influence of puerperal uterine infection on uterine involution and postpartum ovarian activity in dairy cows. *Reproduction in Domestic Animals = Zuchthygiene*, 37(1), 31–35. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0531.2002.00317.x>
- Mateus, L., da Costa, L. L., Carvalho, H., Serra, P., & Robalo Silva, J. (2002). Blood and intrauterine leukocyte profile and function in dairy cows that spontaneously recovered from postpartum endometritis. *Reproduction in Domestic Animals = Zuchthygiene*, 37(3), 176–180. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0531.2002.00351.x>

- Matt D. Miesner, David E. Anderson, (2008). Management of Uterine and Vaginal Prolapse in the Bovine, *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 24(2), 409-419, 0749-0720. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2008.02.008>.
- Munoz, N. (2021). Nutritional Support <https://www.woundsource.com/patientcondition/nutritional-support> adresinden erişildi.
- Murray, R.D., Nutter, W.T., Wilman, S., Harker, D.B. (1984). Induction of parturition in cattle using dexamethasone and cloprostenol: economic performance and disease incidence after treatment. *Veterinary Record*, 115(12), 296-300. doi: 10.1136/vr.115.12.296
- Ohtani, S., Okuda, K. (1995) Histological observation of the endometrium in repeat breeder cows. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 57 (2): 283- 286.
- Ordell, A., Unnerstad, H.E., Nyman, A., Gustafsson, H., Bage, R. (2016). A longitudinal cohort study of acute puerperal metritis cases in Swedish dairy cows. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 58(1),79. doi: 10.1186/s13028-016-0257-9
- Pascottini, O.B. (2016). Subclinical endometritis in dairy cattle: A practical approach. Thesis. doi: 10.13140/RG.2.2.13577.85604
- Pascottini, O.B., Hostens, M., Dini, P., Vandepitte, J., Ducatelle, R., Opsomer, G. (2016). Comparison between cytology and histopathology to evaluate subclinical endometritis in dairy cows. *Theriogenology*, 86(6), 1550-1556. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.05.014
- Pascottini, O.B., Hostens, M., Dini, P., Van Eetvelde, M., Vercauteren, P., Opsomer, G. (2016). Prevalence of cytological endometritis and effect on pregnancy outcomes at the time of insemination in nulliparous dairy heifers. *Journal of Dairy Science*, 99(11), 9051-9056. doi: 10.3168/jds.2016-11348
- Perlman, N.C. ve Carusi, D.A. (2019). Retained placenta after vaginal delivery: risk factors and management. *International Journal of Women's Health*, 7, 11:527-534. doi: 10.2147/IJWH.S218933
- Piersanti, R.L., Zimpel, R., Molinari, P.C.C., Dickson, M.J., Ma, Z., Jeong, K.C., Santos, J.E.P., Sheldon, I.M., Bromfield, J.J. (2019). A model of clinical endometritis in Holstein heifers using pathogenic *Escherichia coli* and *Trueperella pyogenes*. *Journal of Dairy Science*, 102(3), 2686-2697. doi: 10.3168/jds.2018-15595

- Pinedo, P., Santos, J.E.P., Chebel, R.C., Galvao, K.N., Schuenemann, G.M., Bicalho, R.C., Gilbert, R.O., Rodriguez Zas, S., Seabury, C.M., Rosa, G., Thatcher, W.W. (2020). Early-lactation diseases and fertility in 2 seasons of calving across US dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 103(11), 10560-10576. doi: 10.3168/jds.2019-17951
- Plöntzke, J., Madoz, L.V., de la Sota, R.L., Drillich, M., Heuwieser, W. (2010). Subclinical endometritis and its impact on reproductive performance in grazing dairy cattle in Argentina. *Animal Reproduction Science*, 122(1-2), 52-7. doi: 10.1016/j.anireprosci.2010.07.006
- Polat, B. ve Cannazik, O. (2015). İneklerde postpartum dönemde endometritisin sınıflandırılması ve tanımlanmasında kullanılan muayene yöntemleri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 10(3), 198-204. doi:10.17094/avbd.57110
- Pothmann, H., Müller, J., Pothmann, I, Tichy, A., Drillich, M. (2019). Reproducibility of endometrial cytology using cytobrush technique and agreement for the diagnosis of subclinical endometritis between five predefined endometrial sites. *Reproduction in Domestic Animals*, 54(2), 350-357. doi: 10.1111/rda.13367
- Pothmann, H., Prunner, I., Wagener, K., Jaureguiberry, M., de la Sota, R.L., Erber R., Aurich, C., Ehling-Schulz, M., Drillich, M. (2015). The prevalence of subclinical endometritis and intrauterine infections in repeat breeder cows. *Theriogenology* 83(8), 1249-1253. doi: 10.1016/j.theriogenology.2015.01.013
- Potter, T.J., Guitian, J, Fishwick, J., Gordon, P.J., Sheldon, I.M. (2010). Risk factors for clinical endometritis in postpartum dairy cattle. *Theriogenology*, 74(1), 127-134. doi: 10.1016/j.theriogenology.2010.01.023
- Raliou, M., Dembélé, D., Düvel, A., Bolifraud, P., Aubert, J., Mary-Huard, T., Rocha, D., Piumi, F., Mockly, S., Heppelmann, M., Dieuzy-Labaye, I., Zieger, P., Smith, D.G.E., Schuberth, H.J., Sheldon, I.M., Sandra, O. (2019). Subclinical endometritis in dairy cattle is associated with distinct mRNA expression patterns in blood and endometrium. *PLoS One*, 14(8), e0220244. doi: 10.1371/journal.pone.0220244
- Rutherford, A.J., Oikonomou, G., Smith, R.F. (2016). The effect of subclinical ketosis on activity at estrus and reproductive performance in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 99(6), 4808-4815. doi: 10.3168/jds.2015-10154

- Salasel, B., Mokhtari, A., Taktaz, T. (2010). Prevalence, risk factors for and impact of subclinical endometritis in repeat breeder dairy cows. *Theriogenology*, 74(7), 1271-8. doi: 10.1016/j.theriogenology.2010.05.033
- Salcı, E. S. Ö., Yavaş, Ö., Ardıçlı, Ö. Y., Sönmez, G., Demirbilek, S. K., Ardıçlı, S., İntaş, K. S. (2021). Comparison of cytological, microbiological and histopathological findings of genital tracts in cows with different degree perineal conformation disorder, *Large Animal Review*; 27: 23-29
- Sandals, W.C., Curtis, R. A., Cote, J.F., Martin, S. W. (1979). The effect of retained placenta and metritis complex on reproductive performance in dairy cattle-a case control study. *Canadian Veterinary Journal*, 20(5):131-5. PMID: 487359; PMCID: PMC1789539.
- Sedó, S.U., Rosa, D., Mattioli, G., de la Sota, R.L., Giuliadori, M.J. (2018). Associations of subclinical hypocalcemia with fertility in a herd of grazing dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 101(11), 10469-10477. doi: 10.3168/jds.2017-14242
- Senosy, W.S., Izaïke, Y., Osawa, T. (2012). Influences of metabolic traits on subclinical endometritis at different intervals postpartum in high milking cows. *Reproduction in Domestic Animals*, 47(4), 666-74. doi: 10.1111/j.1439-0531.2011.01941.x
- Senosy, W. ve Osawa, T. (2013). Association among calving season and measures of energy status, resumption of ovulation and subclinical endometritis in early lactating dairy cows. *Animal Reproduction*, 10(1): 24-31.
- Sharma, M., Singh, M., Kumar, P., Dogra, P. K. (2019). Relationship between body condition score, sub-clinical endometritis and milk yield of dairy cows after parturition, *Indian Journal of Animal Sciences*, 89(10): 1091–1093. DOI:10.56093/ijans.v89i10.95004
- Sheldon, I.M. (2004). The postpartum uterus. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 20, 569–591. doi: 10.1016/j.cvfa.2004.06.008
- Sheldon, I.M., Cronin, J., Goetze, L., Donofrio, G., Schuberth, H.J. (2009). Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biology of Reproduction*, 8, 1025-1032.
- Sheldon, I. M., & Dobson, H. (2004). Postpartum uterine health in cattle. *Animal Reproduction Science*, 82-83, 295–306. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2004.04.006>

- Sheldon, I.M., Williams, E.J., Miller, A.N., Nash, D.M., Herath, S. (2008). Uterine diseases in cattle after parturition. *The Veterinary Journal*, 176(1), 115-21. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.12.031
- Shin, E.K., Jeong, J.K., Choi, I.S., Kang, H.G., Hur, T.Y., Jung, Y.H., Kim, I.H. (2015). Relationships among ketosis, serum metabolites, body condition, and reproductive outcomes in dairy cows. *Theriogenology*, 84(2), 252-60. doi: 10.1016/j.theriogenology.2015.03.014
- Siqueira, L.C., Favaretto, B., Moraes, B.T., de Freitas, V.O., Bicalho, R.C., Horn, R.C., Bassuino, D.M., Wolkmer, P. (2020). Bovine endometritis and the inflammatory peripheral cholinergic system. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 190(4), 1242-1256. doi: 10.1007/s12010-019-03157-0
- Siregar, T.N., Melia, J., Rohaya, Thasmi, C.T., Masyitha, D., Wahyuni, S., Rosa, J., Nurhafni, Panjaitan, B., Herrialfian. (2016). Determining proportion of exfoliative vaginal cell during various stages of estrus cycle using vaginal cytology techniques in Aceh cattle. *Veterinary Medicine International*. doi: 10.1155/2016/3976125
- Soto, P., Natzke, R. P., & Hansen, P. J. (2003). Identification of possible mediators of embryonic mortality caused by mastitis: actions of lipopolysaccharide, prostaglandin F2alpha, and the nitric oxide generator, sodium nitroprusside dihydrate, on oocyte maturation and embryonic development in cattle. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y.: 1989)*, 50(3), 263–272. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2003.00085.x>
- Steffan, J., Agric, M., Adriamanga, S., & Thibier, M. (1984). Treatment of metritis with antibiotics or prostaglandin F2 alpha and influence of ovarian cyclicity in dairy cows. *American Journal of Veterinary Research*, 45(6), 1090–1094.
- Strowitzki, T., Germeyer, A., Popovici, R., von Wolff, M. (2006). The human endometrium as a fertility-determining factor. *Human Reproduction Update*, 12(5):617-30. doi: 10.1093/humupd/dml033
- Taniguchi, A., Nishikawa, T., Morita, Y. (2021). Nutritional condition in the dry period is related to the incidence of postpartum subclinical endometritis in dairy cattle. *Animal Bioscience*, 34(4), 539-545. doi: 10.5713/ajas.20.0198

- Tayebwa, D.S., Bigirwa, G., Byaruhanga, J., Kasozi, K.I. (2015). Prevalence of endometritis and its associated risk factors in dairy cattle of Central Uganda. *American Journal of Experimental Agriculture*, 7(3), 155-162. doi : 10.9734/AJEA/2015/15816
- Tsousis, G., Sharifi, R., & Hoedemaker, M. (2009). Associations between the clinical signs of chronic endometritis with ovarian cysts and body condition loss in German Holstein Friesian cows. *Journal of Veterinary Science*, 10(4), 337–341. <https://doi.org/10.4142/jvs.2009.10.4.337>
- Van Schyndel, S.J., Bogado Pascottini, O., LeBlanc, S.J. (2018). Comparison of cow-side diagnostic techniques for subclinical endometritis in dairy cows. *Theriogenology*, 120, 117-122. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.08.001
- Wagener, K., Gabler, C., Drillich, M. (2017). A review of the ongoing discussion about definition, diagnosis and pathomechanism of subclinical endometritis in dairy cows. *Theriogenology*, 94, 21-30. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.02.005
- Wathes, D.C., Cheng, Z., Chowdhury, W., Fenwick, M.A., Fitzpatrick, R., Morris, D.G., Patton, J., Murphy, J.J. (2009). Negative energy balance alters global gene expression and immune responses in the uterus of postpartum dairy cows. *Physiological Genomics*, 39(1), 1-13. doi: 10.1152/physiolgenomics.00064.2009
- Wolfe, D. F. (2009). Medical and surgical management of vaginal prolapse in cattle. 81st Western Veterinary Conference, 3505. Auburn University
- Zaborski, D., Grzesiak, W., Szatkowska, I., Dybus, A., Muszynska, M., Jedrzejczak, M. (2009). Factors affecting dystocia in cattle. *Reproduction in Domestic Animals*, 44(3), 540-51. doi: 10.1111/j.1439-0531.2008.01123.x
- Zobel, R. (2013). Endometritis in Simmental cows: incidence, causes, and therapy options. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, vol. 37: No. 2, Article 2. <https://doi.org/10.3906/vet-1105-2>
- Zobel, R., Tkalcic, S., Buic, V., Pipal, I., Geres, D., Samardzija, M. (2011). Repeat breeder syndrome in dairy cows: influence of breed and age on its prevalence and the success of a hormone therapy. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 35(6), 405-411. doi:10.3906/vet-1001-236
- Zolghadri, J., Momtahan, M., Aminian, K., Ghaffarpasand, F., & Tavana, Z. (2011). The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained

recurrent spontaneous abortion. *European Journal Of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 155(2), 217–220. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.12.010>

Zonturlu, A. K., Üren, N., Özyurtlu, N., Bozkurt, G., Alparsan, M. B. (2008). Retensiyon sekondinarumlu ineklerde yaş, süt verimi, vücut kondisyon skoru ve kan serumu selenyum düzeylerinin karşılaştırılması, *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 22 (3): 127-130. <http://www.fusabil.org>.

EKLER

Ek 1 (ADÜ-HADYEK)

 **T.C.**
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK) 

Aydın, 29/07/2021

Sayı: 64583101/2021/111
Konu: Başvuru Hakkında Bilgilendirme

Sayın, Öğr. Üyesi Prof. Dr. Şule Yurdağül ÖZSOY
ADÜ Veteriner Fak. Patoloji Anabilim Dalı

Kurulumuza 02.07.2021 tarihinde başvurduğumuz "Subklinik Endometritisli İneklerde Sitopatolojik İncelemeler" adlı çalışmanız Kurulumuzca gündeme alınmış ve değerlendirilmiştir.

Yapılan değerlendirme sonucunda, çalışmanızda deney hayvanı kullanılmayacağı anlaşılmış olup, Hayvan Deneyleri Etik Kurallarının Çalışma Usul ve Esaslarına dair Yönetmeliğin madde 8k/5 bendi uyarınca, deney hayvanı kullanımı olmayan çalışmalar için HADYEK onayı gerekmemektedir.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.


Prof. Dr. Murat SARIERLER
ADÜ-HADYEK Başkanı

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Subklinik Endometritisli İneklerde Sitopatolojik İncelemeler” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

.....
Yağız Buğra Han ALTIN
... / ... /

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : ALTIN Yağız Buğra Han
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Muğla / 15.07.1995
Telefon : 0 507 194 4450
E-posta : 1920700102@stu.adu.edu.tr
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Y. Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	
Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi	11.06.2018

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2021	Altın Veteriner Kliniği	Veteriner Hekim