



Effect of Postpartum Routine Intrauterine Treatment on Fertility in Dairy Cows

Egemen ERÇETİN^{1*} Yunus ÇETİN²

¹ Veterinary Surgeon, Kırklareli, Turkey

² Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary, Department of Obstetrics and Gynecology, Burdur, Turkey

Received: 22.04.2019

Accepted: 19.02.2020

ABSTRACT

In this study, it was aimed to determine effect of postpartum routine intrauterine dimethyl sulfoxide (DMSO), DMSO + oxytetracycline and intramuscular PGF₂α administration on fertility in cows. For this purpose, 150 cows were randomly divided into 3 groups for this study. Vaginal discharge and uterine size were scored with varying degrees from 1 to 3. DMSO group (n = 47) first in the postpartum interval of 25 to 35 days, secondly in the postpartum interval of 40 to 55 days, were twice administered 120 ml from 25% DMSO as intrauterine. In addition, PGF₂α was administered at a luteolytic dose. For the DO group (n=46), first in the postpartum interval of 25 to 35 days in postpartum, secondly in the postpartum interval of 40 to 55 days, were twice 25% DMSO and 4 g oxytetracycline, all diluted with serum physiologic were administered 120 ml as intrauterine. Furthermore, PGF₂α was also given at the luteolytic dose. To the prostaglandin group (n=42) PGF₂α was given twice intramuscular luteolytic dose, firstly in 25-35 days and secondly in postpartum 40-55 days. Number of artificial insemination for one pregnancy, in cows with a vaginal discharge score of 1, was accepted significantly lower than a vaginal discharge score of 2-3 (p<0.05). In antibiotic group, pregnancy rates did not differ according to PGF₂α and DMSO usage. In early postpartum period, the use of intrauterine antibiotics was concluded that the effect on fertility parameters was not different from PGF₂α and DMSO. It was concluded that intrauterine routine use of DMSO improves fertility proportionally but more cows should be studied.

Keywords: Dimethyl Sulfoxide, Fertility, Cow, Intrauterine, Routine

öz

Sütçü İneklerde Postpartum Rutin İntrauterin Tedavilerin Fertiliteye Etkisi

Bu çalışmada, ineklerde postpartum rutin intrauterin Dimetil Sülfür Oksid (DMSO), DMSO + oksitetrasiklin ve intramuskular PGF₂α uygulamalarının fertiliteye etkisini belirlemek amaçlandı. Bu amaçla 150 baş inek rastgele 3 gruba ayrıldı. Vajinal akıntıları ve uterus boyutları 1'den 3'e değişen ölçüde skorlandı. DMSO grubuna (n=47) postpartum 25-35 gün aralığında ilki, postpartum 40-55 gün aralığında ikincisi olmak üzere iki defa serum fizyolojikle seyreltilen %25'lik DMSO 120 ml intrauterin olarak verildi. Ayrıca PGF₂α luteolitik dozda uygulandı. DO grubuna (n=46), postpartum 25-35 gün aralığında ilki, postpartum 40-55 gün aralığında ikincisi olmak üzere iki defa serum fizyolojik ile seyreltilen %25'lik DMSO ve 4 gr oksitetrasiklin 120 ml intrauterin olarak verildi, PGF₂α luteolitik dozda uygulandı. PG grubuna (n=42) 25-35 gün aralığında ilki, postpartum 40-55 gün aralığında ikincisi olmak üzere iki defa kas içi PGF₂α luteolitik dozda uygulandı. Vajinal akıntı skoru 1 olan ineklerde gebelik başı tohumlama sayısı akıntı skoru 2-3 olanlara göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.05). Antibiyotik kullanılan grupta gebelik oranları PGF₂α ve DMSO kullanımına göre farklılık göstermedi. Erken postpartum dönemde intrauterin antibiyotik kullanımının fertilité parametrelerine etkisinin PGF₂α ve DMSO'dan farklı olmadığı sonucuna varıldı. DMSO'nun intrauterin rutin kullanımının oransal olarak fertilitéyi iyileştirdiği ancak daha fazla sayıda inekte çalışılması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Dimetil sulfo oksid, Fertilité, İnek, İntrauterin, Rutin

GİRİŞ

İneklerde doğum sonrası üreme performansı birçok farklı sebepten etkilenmektedir. İneğin laktasyon sayısı, postpartum dönemde vücut kondüsyon skoru (VKS) kaybı, doğum mevsimi, ketozis, hipokalsemi, uterus enfeksiyonları gibi nedenler üreme performansını

etkilemektedir (Armengol ve Fraile 2015). Postpartum dönemde sıklıkla karşılaşılan uterus enfeksiyonları, konsepsiyon oranını azaltmakta, doğum-ilk tohumlama aralığını uzatmaktadır. İneklerde sıklıkla karşılaşılan uterus enfeksiyonları, akut puerperal metritis, klinik endometritis ve subklinik endometritis şeklinde üç başlık olarak incelenmektedir. Akut puerperal metritis,

*Corresponding author: egemenercetin@hotmail.com

*This research article was summarized from the first author's master thesis.



postpartum 21 gün içerisinde, anormal büyümüş uterus, kırmızı-kahve renkte uterus akıntısı, 39.5 °C ateş, sistemik enfeksiyon belirtileri, süt veriminde düşüş, durgunluk ve toksemi bulgularının seyrettiği uterus enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Postpartum 21. günden sonra vaginada purulent bir akıntının görüldüğü, sistemik bulguların eşlik etmediği uterus enfeksiyonlarına klinik endometritis denilmektedir. Klinik endometritiste servikal çap 7.5 cm ve üzeri olarak tespit edilmektedir. Süt ineklerinde klinik endometritis prevalansı 15-60. günler arasında %23.6 ile %42.6 arasında değişmektedir (Okawa ve ark. 2017). Postpartum dönemde klinik belirti göstermeyen ineklerde subklinik endometritisler görülebilmektedir. Klinik olarak endometritis görülmeyen ancak fertilitate problemi olan ineklerden, sitobrush yöntemi ile uterus örneği alınıp polimorfonükleer (PMN) hücre sayısı araştırması yapılmış, düşük gebelik ile yüksek PMN arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Bu durumda subklinik endometritis tanısının uygun olacağı Kasimanickam ve ark. (2004) tarafından belirtilmiştir.

Endometritis nedeniyle oluşan ekonomik kayıpların en aza indirilmesi için en kısa sürede tedaviye başlanması gerekmektedir. Endometritis tedavisinde amaç yangısal değişikliklerin sonlandırılarak fertilitenin devamının sağlanmasıdır (Aslan ve ark. 1995; Sheldon ve ark. 2006; Azawi 2008). Tedavide antibiyotik, hormon, fitoteropetik ajan, antiseptik solüsyonu gibi maddeler intrauterin, parenteral ya da kombine olarak kullanılabilir. Etkili bir endometritis tedavisi uterustaki inflamasyonu durdurmalı ve uterusun patojen bakteri yükünü immun sistemin baş edebileceği seviyelere düşürmelidir. Bunları yaparken uterusun savunma sistemini bozmamalı ve endometriyumda kalıcı hasarlar bırakmamalıdır (LeBlanc ve ark. 2002). Endometritis tedavisi parenteral tedavi, intrauterin tedavi veya her iki tedavinin beraber uygulanması gibi seçenekleri içermektedir. Parenteral endometritis tedavisi genellikle puerperal metritis olgularında tercih edilmektedir. Sıklıkla antimikrobiyal ajan ve hormonlar kullanılmaktadır. Klinik endometritislerde ise çeşitli antibiyotik ve antiseptik ajanlar intrauterin yolla yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat bunların çoğu intrauterin uygulama lisansına sahip değildir (Pascotini ve ark. 2016). Intrauterin yolla en çok tetrasiklinler kullanılmasına karşın etkinlikleri tartışmalıdır (Armengol ve Fraile 2015). Intrauterin antibiyotik seçimi yaparken, antibiyotiğin endometriyuma irritan etkisi, anaerobik ortamdaki etkinliği, uterusun derin dokularına yayılabilme kapasitesi ve sütte kalıntı durumu dikkate alınmalıdır (Noakes ve ark. 2001). Özellikle dirençli uterus enfeksiyonlarında, etken maddelerin uterusun derin katmanlarına ulaşabilmesi için taşıt madde olarak Dimetil Sulfo Oksid (DMSO) kullanımının yararlı olabileceği bildirilmektedir (Küplülü ve ark. 2011). Dimetil Sulfo Oksid ilk olarak 1866 yılında Rus bilim insanı Alexander Zaytsev tarafından sentezlenen bir organosülfür bileşimidir. Bu renksiz sıvı polar ve polar olmayan bileşikler çözen, suyun yanında birçok farklı organik çözücü ile karışabilen polar aprotik çözücüdür (Wexler 2005). Birçok farklı tıbbi kullanım alanı bulunan DMSO'nun farmakolojik etkileri zar penetrasyonu, antienflamatuvar özelliği, sinir blokajı etkisi ile lokal analjezik etkisi, bazı bakteri türlerinde bakteriyostatik etkisi, diürezis etkisi olduğu, eş zamanlı uygulanan bir ilacın aktivitesini arttırabileceği, kollajen için çözücü olduğu, immunitate ve vazodilatasyonda nonspesifik olarak artışa etkisi de dahil olmak üzere geniş bir primer farmakoloji alanı bulunduğu belirtilmiştir. Dimetil Sulfo Oksid, canlıların vücut zarlarını tahrip etmeden bir zarı

kolayca geçebilmektedir. Bu geçiş esnasında bir dizi başka bileşiklerinde geçişine izin vermektedir. Dokuları iskemi etkisine neden olabilecek durumlardan koruyabileceği belirtilen DMSO'nun, vazodilatasyonu ve trombosit agregasyonunu da inhibe ettiği belirtilmektedir. Kan dolaşımı kanallarını açık tutarak hücreler arası doku ödemi azalttığı bildirilmiştir (Ley ve ark. 1989). Doku yaralanması, dokularda iltihap ve eksüdasyon, hipoksik hasarlar, bağ doku nekrozuna neden olan bağ doku proliferasyonu, dolayısıyla belirli bir dereceye kadar skarlaşma meydana getiren vasküler yanıtla sonuçlanmaktadır (Ley ve ark. 1989).

Sürü fertilitatesinin optimum şartlarda devamı için postpartum 3. haftadan sonra devam eden endometritis olgularının tedavi edilmesi gerekmektedir. Anormal vaginal akıntı bulunmayan ineklerde de uterus enfeksiyonu bulunabilmektedir (Sheldon ve ark. 2006). Özellikle vaginitis ve metritis olgularının klinik muayene yöntemleri ile tam olarak ayrımının yapılamaması, subklinik endometritis teşhisi için sahada sitolojik yöntemlerin uygulama zorluğundan dolayı endometritis teşhisi kolaylaşmadan doğum sonrası bütün ineklerin tedaviye alınmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla çalışmada postpartum 25-35 ve 40-55. günlerde, endometritis olup olmamasına bakılmaksızın yapılan rutin intrauterin tedavilerin gelecek fertilitate üzerine etkileri araştırıldı.

MATERYAL ve METOT

Çalışmada toplam iki farklı işletmede bulunan 150 baş Holstein ırkı hayvan kullanıldı. Çalışma için Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Etik Kurulu tarafından 271 numaralı etik kurul raporu onayı alınmıştır. Hayvanlar doğumdan sonra çiftlik şartlarında, işletmenin rutin düzenine uygun olarak hazırlanan karma rasyon ile beslendi. Add libidum olarak ve sürekli ulaşabilecekleri yerlerde yeterli miktarda su bulunduruldu. İneklerde muayene ve tedavi sonrasında yapılan suni tohumlama uygulamaları, tecrübeli bir teknisyen ya da veteriner hekim tarafından gerçekleştirildi. Araştırmada kullanılan ineklerin güç doğum durumları, yavru zarlarının atılma zamanı, metabolik, enfeksiyöz hastalık durumları kayıt altına alındı. Hayvanlara postpartum 25-35 günler arasında rektal muayene uygulanarak uterusun involüsyon durumu, akıntı varsa skorlaması yapıldı. Buna göre uterus invole olmuş ve pelvik çatı içinde ise (1. derece), uterus normalden büyük ve pelvik çatıdan biraz sarkmış ise (2. derece), uterus belirgin şekilde büyük ve karın boşluğuna doğru sarkık ise (3. derece) şeklinde puanlandı.

Vaginal akıntı puanlaması; akıntı yok veya saydam müköz ise (1. derece), yer yer purulent partiküller içeren müköz akıntıysa (2. derece), çok miktarda purulent akıntıysa (3. derece) şeklinde yapıldı. Bu muayeneler gerçekleşirken 5'lik sisteme göre vücut kondisyon skorları da kaydedildi. Postpartum 40-55 günlerde rektal muayene ve akıntı skorlaması aynı skala kullanılarak tekrarlandı. Genel durumu bozuk, klinik ve metabolik olarak sorunlu, şiddetli tırnak hastalığı olan, ketozis tedavisi gören, abomasum deplasmanı geçiren, ovaryum kisti bulunan ve çalışma sırasında mastitis tedavisi gören inekler araştırmadan çıkartıldı. İnekler uterustan gelen içeriğe ve involüsyon durumlarına bakılmaksızın, rastgele olarak her gruptaki hayvan sayısı eşit olacak şekilde 3 farklı gruba ayrıldı. Bu gruplar DMSO, DO ve PG olarak isimlendirildi.

Grup DMSO: Bu gruptaki ineklere ilk uygulama postpartum 25-35 gün aralığında, ikinci uygulama postpartum 40-55 gün aralığında olacak şekilde iki defa serum fizyolojikle

seyreltilen %25'lik DMSO (Dimethyl Sulfoxide Extra Pure Emlura; Merck Millipore Co., Germany)'dan 120 ml intrauterin olarak verildi. Ayrıca intrauterin tedavi günlerinde kas içi olarak PGF2 α (Gestavet Prost; Laboraorios Hipra Girona, Spain) luteolitik dozda uygulandı.

Grup DO: Bu gruptaki ineklere ilk uygulama postpartum 25-35 gün aralığında, ikinci uygulama postpartum 40-55 gün aralığında olacak şekilde iki defa serum fizyolojik ile seyreltilen %25'lik DMSO ve 4 gr oksitetrasiklin (Primavilin LA; Vilsan, Ankara, Türkiye) 120 ml intrauterin olarak verildi. Ayrıca intrauterin tedavi günlerinde kas içi olarak PGF2 α luteolitik dozda uygulandı.

Grup PG: Bu gruptaki ineklere ilk uygulama postpartum 25-35 gün aralığında, ikinci uygulama postpartum 40-55 gün aralığında olmak üzere iki defa kas içi PGF2 α luteolitik dozda uygulandı.

Tüm gruplarda postpartum 70 gününü dolduran inekler 10 gün doğal kızgınlık için izlendi. Uygulama sonrası postpartum 70. günden sonra tüm gruplarda 10 gün boyunca doğal kızgınlık takipleri yapıldı. Kızgınlık takipleri sabah ve akşam saatlerinde klinik gözlem ayrıca pedometre kayıtlarının izlenmesi yolu ile takip edildi. Doğal kızgınlık göstermeyen inekler ovsync yöntemi ile tekrar senkronize edilerek tohumlandı. Tohumlanan ineklerde 30 gün sonra transrektal USG yöntemi ile gebelik teşhisleri yapıldı. USG kontrolünde gebelik negatif sonuç veren inekler işletmenin rutin reproduksiyon yönetimine göre takip edildi. Uygulama gruplarında bulunan ineklerde yeniden klinik endometritis teşhisi yapıldığında ise 50 cc (Primavilin LA; Vilsan, Ankara, Türkiye) intrauterin oksitetrasiklin tedavisi uygulandı ve kayıt altına alındı.

Postpartum yaklaşık 240 günü dolduran ineklerde grup başına gebelik oranı, açık gün ortalama sayısı, gebelik başına tohum sayısı, ilk tohumlama gebelik oranı gibi fertilitate parametreleri incelendi. Çalışma boyunca toplamda 15 adet hayvan genel durum bozukluğu, klinik metabolik hastalık, şiddetli tırnak enfeksiyonu, mastitis vb.

nedenlerden dolayı ikinci muayene-tedavi uygulamaları yapılmadan çalışmadan çıkarıldı.

Gebelik başına tohumlama sayısı = Tohumlanan hayvan sayısı / Gebe kalan hayvan sayısı,

Gebelik oranı = (Gruptaki gebe hayvan sayısı/ Gruptaki tüm hayvanların sayısı) X 100 şeklinde hesaplanmıştır.

Gruplarda açık gün ortalaması hesaplamasında ise hayvanların doğumundan gebe kaldığı aralığa kadar olan süre alınmıştır. Çalışma bittiği gün gebe kalmayan hayvanlar, sağılan gün sayısı alınarak ortalama dâhil edilmiştir.

İstatistiksel analiz

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Sağlığı Ekonomisi ve İşletmeciliği Anabilim Dalı'nda SPSS programı kullanıldı, sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SD) şeklinde verildi. P<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi. Tüm gruplara ait deneklerin uterus skorları ve akıntı skorları için tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Akıntı skorlaması ve gebelik başına tohumlama sayıları, hayvanların gruplara göre gebelik oranları, ilk tohumlama sağmal gün ortalaması, ilk tohumlama gebelik oranı, açık gün sayısı, ortalama sağmal gün sayısı ve 3 tohumlama sonrasında gebelik bulguları gibi fertilitate parametrelerini değerlendirmek için Pearson ki-kare testi uygulandı. Ayrıca, uterus boyutlarına göre açık gün ortalamalarında farklılıklar tek yönlü varyans analizi ve Tukey testi uygulanarak değerlendirildi.

BULGULAR

Tüm gruplar için 1. ve 2. muayene bulgularına göre ortalama uterus skorları, ortalama akıntı ve VKS skorları Tablo 1'de gösterilmiştir. Sadece DMSO grubunda dört inekte birer defa daha intrauterin oksitetrasiklin uygulamasıyla endometritis tedavisi yapılmıştır.

Gruplar arasında 1. ve 2. muayenede uterus skorları ve akıntı skorları arasında istatistik olarak önemli bir fark görülmedi (P > 0.05).

Tablo 1. Muayenelerde belirlenen ortalama uterus skorları, ortalama akıntı ve VKS skorları (P>0.05)

Table 1. Average uterine, vaginal discharge and body condition scores determined in examinations (P>0.05)

Gruplar	DMSO (n=47)	DO (n=46)	PG (=42)
1. Muayene Uterus Skorları	1.5 \pm 0.6	1.2 \pm 0.6	1.5 \pm 0.5
2. Muayene Uterus Skorları	1.2 \pm 0.5	1.1 \pm 0.5	1.3 \pm 0.4
1. Muayene Akıntı Skorları	1.1 \pm 0.6	1.1 \pm 0.6	1.7 \pm 0.5
2. Muayene Akıntı Skorları	1 \pm 0.4	1.1 \pm 0.4	1 \pm 0.1
1. Muayene VKS skorları	2.9 \pm 0.3	2.7 \pm 0.2	2.9 \pm 0.3
2. Muayene VKS skorları	3 \pm 0.3	2.9 \pm 0.2	2.9 \pm 0.2
Uygulama Sonrası Endometritis	4	-	-

Tablo 2. Grup ayrımı yapılmadan vaginal akıntı skorlaması ve fertilitate parametreleri

Table 2. Vaginal discharge scoring and fertility parameters without group discrimination

	Akıntı Skor 1 (n=113)	Akıntı Skor 2 ve 3 (n=22)	P Değeri
Gebelik Oranı	82.30% ^a	63% ^b	P<0.05
Gebelik Başına Tohum Sayısı	3.6 \pm 2.1 ^a	6 \pm 2 ^b	P<0.05
Açık Gün Ortalaması	152 \pm 75.8	175 \pm 81.9	P>0.05

Tablo 3. Grup ayrımı yapılmadan uterus skorlaması ve fertilitte parametreleri**Table 3.** Uterine scores and fertility parameters without group discrimination

Gruplar	Uterus Skor 1 (n=72)	Uterus Skor 2 (n=53)	Uterus Skor 3 (n=10)	P Değeri
Gebelik Oranı	72% ^{ab}	86% ^a	%50 ^b	P<0.05
Gebelik Başına Tohum Sayısı	3.6±2.1 ^a	3.8±2.1 ^b	7.2±2.5 ^{ab}	P<0.05
Açık Gün Ortalaması	151.8±76.1	156±77.2	186.7±83.5	P>0.05

Tablo 4. Gruplarda bazı fertilitte parametreleri (p>0.05)**Table 4.** Some fertility parameters in groups (p>0.05)

Gruplar	DMSO (n=47)	DO (n=46)	PG (n=42)
Grup gebelik oranı	%87(41/47)	%71.73(33/46)	%78(33/42)
Doğum-ilk tohumlama aralığı	78.1±27.6	90.1±29.9	81±27.8
İlk tohumlama gebelik oranı	%31.91 (15/47)	%34.78 (16/46)	%33 (14/42)
Gebelik Başına Tohum Sayısı	2.43	2.66	2.33
Açık Gün Ortalaması	149±75.9	171±74.6	147±80.1
Sağılan gün sayısı *	241.2	240.1	243.3
3 tohumlama sonrası gebelik oranı	%74 (35/47)	%65 (30/46)	%62 (26/42)

* Fertilitte değerlendirmelerinin günü baz alınmıştır.

Grup ayrımı yapılmaksızın oluşturulan akıntı skorlaması ve fertilitte parametreleri Tablo 2'de belirtilmiştir. Akıntı skorlaması ve gebelik başına tohumlama sayıları arasında ise istatistiki olarak önemli bir fark bulunmuştur (P<0.05). Gebelik oranı, akıntı skoru 1 olan hayvanlarda 2-3 olanlara göre daha yüksek bulundu (P <0.05). Akıntı skorlamaları ile açık gün sayısı arasında istatistiki olarak fark bulunmamıştır. Açık gün sayısı ile akıntı skoru arasında fark bulunmasa da skor 2-3 olan hayvanlarda ortalama açık gün sayısı daha yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca gruplar arasında akıntı ve uterus muayene skorlamaları arasında istatistiki açıdan bir fark bulunmasa da 2. muayenelerde oransal olarak bir iyileşme olduğu saptanmıştır. Grup ayrımı yapılmaksızın oluşturulan uterus skorlaması ve fertilitte parametreleri tabloda belirtilmiştir (Tablo 3). Uterus skoru 2 ve 3 olanlarda gruplar arasında gebelik oranlarında istatistiki bir fark bulunmuş (p<0.05), uterus skoru 1 ve 2 olan gruplar arasında ise istatistiki bir fark bulunmamıştır. Gebelik başına tohumlama sayısında da, uterus skoru 1 ve 2 olanlarda istatistiki fark bulunmuştur. Skor 1 ve 2 olanlarda oransal olarak skor 3 olanlara göre fark olmasına rağmen, istatistiki fark bulunmamıştır. Uterus boyutlarına göre değerlendirildiğinde ise, açık gün ortalamasında istatistiki fark bulunmamıştır. Tablo 4'de gruplara göre gebelik oranları, ilk tohumlama sağmal gün ortalaması, ilk tohumlama gebelik oranı, gebelik başına tohumlama sayısı, açık gün sayısı, ortalama sağmal gün sayısı ve 3 tohumlama sonrasında gebelik bulguları gibi fertilitte parametreleri gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiki fark bulunmamıştır (P>0.05).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Doğum sonrası bakteriyel kontaminasyon oluşan hayvanlarda postpartum ilk 3 haftalık süre içerisinde bakterilerin birçoğu elimine edilmektedir. Bu dönemde endometriyumun involüsyon süreci normal şekilde devam ediyorsa ilk 3 haftalık periyotta intrauterin tedavi

girişimleri gereksiz bulunmaktadır (LeBlanc ve ark. 2011). Ancak daha sonra ki günlerde devam eden enfeksiyonlarda ise enfeksiyon kaynağının hayvanın immun sistemi tarafından elimine edilebilme oranı %33 civarındadır (Sheldon ve ark. 2009). Postpartum vaginal akıntı skorlamasının bir sonra ki fertilitte ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Guliiodori ve ark. (2017) postpartum 28. günden sonra yapılan vaginal akıntı skorlaması ve gebelik oranlarının birbiriyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Postpartum ilk 100 günde vaginal akıntı skoru 0 olanlarda gebelik oranının %51.1 (n=1615), vaginal akıntı skoru 1 olanlarda %40.7 (n=194), vaginal akıntı skoru 2 olanlarda %24.2 (n=136) şeklinde azaldığını bildirilmiştir (Guliiodori ve ark. 2017). Araştırmacılar vaginal akıntı skorunun artmasının ilk tohumlama gebelik oranlarını azalttığını ve gebe kalma için gereken süreyi uzattığını belirtmektedirler. Bu çalışmada da vaginal akıntı skorlarıyla fertilitte parametrelerinin ilişkili olduğu görülmektedir. Akıntı skoru 1 olarak tespit edilen hayvanların gebelik başına tohumlama sayıları daha düşük olarak belirlenirken, akıntı skoru 2-3 olan hayvanlara göre ise aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.05). Vaginal akıntıda purulent partiküllerin görülmesinin seksüel siklusun başlamasını geciktirdiği (Mateus ve ark. 2002), progesteron üretimini azalttığı (Williams ve ark. 2007), uterus ortamını bozduğu (BonDurant 1999) ve embriyonik gelişimi olumsuz etkilediği ve fertilitteyi düşürdüğü (Knutti ve ark. 2000) belirtilmektedir. Baez ve ark. (2015) uterus boyutlarıyla gebelik başına tohumlama sayısının ilişkili olduğunu, uterus hacmi büyük olan ineklerin tohumlama / gebelik oranının yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada uterus skorlaması 1 ve 2 olan hayvanlarda gebelik başına tohumlama oranları arasında istatistiki olarak fark bulunmuştur (p<0.05). Uterus skoru 3 olan grupta, uterus skoru 1-2 olan gruba göre sayısal olarak gebelik başına tohumlama oranı yüksektir. Ancak istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durumun örneklem sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Araştırmacılar doğum öncesi vücut kondisyon skorunun postpartum endometritislerin kendiliğinden iyileşme oranını etkilediğini belirtmektedirler (Giuliodori ve ark. 2017). Doğum öncesi VKS 2.75- 3.25 arasında olan ineklerde kendiliğinden iyileşme oranı VKS 2.75' ten küçük veya 3.5 ten büyük olan ineklerdeki oranlardan daha yüksek bulunmuştur. Bu araştırmada doğum öncesi VKS bilinmediğinden böyle bir etkiyi gözlemlemek mümkün olmamıştır. Ancak postpartum VKS'nin 2.5 altına düşmemesi ve 2. muayene zamanında VKS artışının görülmesi şiddetli bir negatif enerji dengesi yaşanmadığını göstermektedir. Postpartum aşırı VKS kaybeden ineklerde metabolik profil ve immün baskılanmaya bağlı olarak endometritis olasılığının arttığı ve bununla düşük fertiliteye neden olduğu bildirilmektedir. Negatif enerji dengesinin sadece endometritis insidensini arttırmadığı aynı zamanda endometritisin iyileşme oranı üzerine de etkili olduğu bildirilmektedir (Giuliodori ve ark. 2017).

Okawa ve ark. (2017) postpartum uygulanan PGF2α tedavisinin korpus luteum varlığına bakılmaksızın %83.9 klinik iyileşme gösterdiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar PGF2α uygulamasından sonra vaginal akıntı durumuna bakarak yaptıkları endometritis teşhisinde insidensin önemli derecede azaldığını bildirmektedirler (LeBlanc ve ark. 2002). Bununla birlikte 35 ve 49. günlerdeki çift doz PGF2α tedavisinin sitolojik olarak teşhis edilen endometritislerde fertilitayı iyileştirmediği bildirilmektedir (Dubuc ve ark. 2011). Giuliodori ve ark. (2017) da purulent vaginal akıntı görülen ineklerde PGF2α uygulamasının fertiliteye olumlu bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Postpartum PGF2α uygulaması ile ilgili araştırmalarda çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir. Bazı vakalarda PGF2α tedavisinin etkisiz kalmasının nedeninin endometritisin şiddeti ile ilgili olabileceği belirtilmektedir. Sunulan araştırmada ilk doz PGF2α sonrasında vaginal akıntıda purulent partiküllerin azaldığı gözlenmiş fakat fark istatistiki olarak anlamsız bulunmuştur. Araştırmamızda tek başına PGF2α uygulaması yapılan gruplar, fertilité açısından intrauterin tedavi yapılan DMSO ve DO gruplarına benzer sonuçlar vermiştir. İntrauterin antibiyotik uygulamalarında kullanılan antibiyotik türüne göre sütte antibiyotik kalıntısı oluşmaktadır (Gorden ve ark. 2016). Antibiyotiklerin bu risklerinden dolayı PGF2α ile endometritis tedavisi önemli bir avantaj sağlamaktadır. İntrauterin uygulamaların iş gücü gerektirmesi ve inek açısından daha fazla stres oluşturması PGF2α uygulamasının bir diğer önemli avantajlarından birisidir. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia pneumonia* gibi Gr (-) bakteriler kısıraklarda kronik endometritisin ana nedenleri arasında gösterilmektedir (Kristen ve ark. 2017). Kronik endometritise neden olan bu Gr (-) bakteriler biyofilm oluşturmak suretiyle uterusun savunma mekanizmalarından ve antibiyotiklerin etkisinden kaçabilmektedir. Özellikle mastitis, metritis, endometritis, pnemoni ve yara enfeksiyonlarında biyofilm oluşturan bakteriler saptanmıştır. Kısıraklarda DMSO, mukus, eksudat ve biyofilm gibi bariyerleri elemine etmesi özelliğinden dolayı klinik olgularda kullanılmaktadır. Kısırak endometriyumunda ülserasyona ve inflamatuvar hücre oluşumuna yol açmamasından dolayı %30'luk DMSO solüsyonu endometritis tedavisinde kullanılmaktadır. Kronik endometritis tedavisinde DMSO'nun etkilerinin kısmen kan dolaşımının artmasına neden olması, kısmen de dokularda anti-iskemik ve hipoksik koruyucu mekanizmalarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Ley ve ark. 1989). Kristen ve ark. (2017) %30 luk DMSO'nun *E. coli* ve *C. pneumonia* tarafından

oluşturulan biyofilmleri parçaladığını ve canlı bakteri sayısını azalttığını göstermiştir. Ayrıca kısıraklarda DMSO kullanımının anti-inflamatuvar etkisinden dolayı endometrijal histolojik yapıyı iyileştirdiği, intrauterin tedavide yardımcı tedavi olarak kullanılabilceği, endometritis tedavisinde kullanımının gebelik oranlarını iyileştirebileceği belirtilmektedir (Ley ve ark. 1989).

İneklerde endometritis tedavisi amacıyla DMSO'nun kullanımıyla ilgili az sayıda araştırmaya rastlanmıştır. Bu nedenle DMSO'nun inek endometriyumundaki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Ancak benzer bir etki mekanizmasıyla inek endometritislerinde de tedaviye katkı sağlama potansiyeli bulunmaktadır. Ahmedi ve ark. (2017) klinik endometritis belirtisi göstermeyen repeat breeder ineklerde endometriyumda biyofilm üreten bakteriler bulunduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar %10'luk DMSO solüsyonuyla uterus lavajı yapmanın biyofilm üreten bakteri sayısını yarı yarıya azalttığını göstermişlerdir. Bu azalışın nedeninin DMSO'nun mukolitik özelliği ve bakteriyel biyofilm oluşumunu engellemesi olduğu düşünülmektedir. Uterus içi antibiyotik uygulamasından önce DMSO ile uterus lavajı yapmanın antibiyotik etkinliğini arttırdığı bildirilmektedirler (Ley ve ark. 1989). Bu çalışmada antibiyotiklerle beraber DMSO'nun kullanımı diğer gruplara göre istatistiki açıdan önemli bir fark oluşturmadı. Uterus içi antibiyotik uygulamasını DMSO ile beraber yapmak yerine, antibiyotik uygulaması öncesinde DMSO ile uterus lavajı yapmanın endometritis tedavisinde daha iyi sonuçlar vermesi beklenebilir. Bu çalışmada DMSO'nun tek başına kullanıldığı grup gebelik açısından oransal olarak daha yüksek bulunmuştur. Antibiyotiklerin etkisini arttırmak amacıyla DMSO ve oksitetrasiklinin beraber kullanılması fertilité parametreleri açısından bir fark oluşturmadı. Bu durumun oksitetrasiklinin endometrijal iritasyona neden olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. İneklerde endometritis tanısı koyulmadan doğrudan postpartum tedaviye alınmaları endometritis bulunmayan ineklerin de intrauterin tedavi görmesine neden olmaktadır. Bu yüzden sağlıklı bir endometriyuma sahip olan ineklerde oksitetrasiklin tedavisi sonrasında kimyasal bir endometritis oluşması muhtemeldir. Bu kimyasal endometritis riski DO grubundaki düşük gebelik oranlarının nedenini açıklayabilir.

İneklerde endometritis tedavisinde intrauterin oksitetrasiklin uygulaması yaygın olarak kullanılmaktadır. Uterus içi antibiyotik uygulamalarında amaç bakterilerin tamamını elimine etmek değil, bakteri sayısını uterus savunma mekanizmasının baş edebileceği miktara düşürmektir. İntrauterin oksitetrasiklin uygulaması, endometriyum üzerinde doğrudan irrite edici etkiye neden olabilmekte, inflamatuvar yanıtı uyarmakta, uterus savunma reaksiyonları ve uterus lumeninde polimorfonükleer (PMN) lökosit infiltrasyonunu teşvik edebilmektedir. Ayrıca uterus dokularının rejenerasyonunu da sağlayabilmektedir (Cohen ve ark. 1995; Noakes ve ark. 2001). İntrauterin antibiyotik uygulamasında elde edilen tedavi etkisinin endometriyumdaki iritasyondan mı yoksa antibakteriyel etkiye bağlı olarak mı şekillendiği net olarak açıklık kazanmamıştır (Kaya 2008). İntrauterin oksitetrasiklin, paranteral PGF2α ve östradiolün endometritis tedavisinde kullanıldığı bir çalışmada, tedavi edilen tüm hayvanlarda genel başarı oranı %68 olarak bulunmuş, oksitetrasiklin kullanılanlarda %72, PGF2α kullanılanlarda %67, östrodiol kullanılanlarda ise %62 olarak bulunduğu belirtilmiştir. Oksitetrasiklinin östradiolden daha etkili sonuç verdiği

hafif endometritisli inekler hariç, tedavilerin başarı oranları arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (Sheldon ve Noakes 1988). Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda intrauterin oksitetrasiklin kullanımının fertilité açısından daha başarılı olduğu bildirilmektedir (Sheldon ve Noakes 1988; LeBlanc ve ark. 2002). Ancak inek endometritislerinden yaygın olarak izole edilen *Truperalla pyogenes* gibi bakterilerin son yıllarda oksitetrasikline karşı giderek direnç kazandığı görülmektedir (Malinowski ve ark 2011; Zhang ve ark 2017). Bu çalışmada da intrauterin antibiyotik uygulaması, kontrol grubuna göre fertilité açısından önemli bir fark oluşturmamıştır. Benzer şekilde Cetin ve ark. (2018) oksitetrasiklin içeren rutin intrauterin antibiyotik uygulamasının gebelik oranı üzerine etkisinin, hiçbir uygulamanın yapılmadığı kontrol grubundan farklı olmadığını bildirmiştir. Diğer taraftan oksitetrasiklin, intrauterin olarak uygulansa bile yüksek miktarlarda süte geçebildiği ve bunun metritisin derecesiyle de ilişkili olduğu bildirilmektedir (Gorden ve ark. 2016). Oksitetrasiklinin intrauterin uygulanmasından sonra 1-8 gün arasında süte kalıntıya neden olabileceği belirtilmektedir (Makki ve ark. 2016). Bu nedenle intrauterin oksitetrasiklin uygulanan inekler ayrı bir şekilde sağılacağı için çiftliklerde yönetsel sorunlar meydana gelmektedir. Antibiyotiklerin, süte kalıntı sorunu oluşturmaları da göz önüne alındığında (Gorden ve ark. 2016) intrauterin kullanımları bile giderek daha çok sorgulanmaktadır.

Çalışmada postpartum 15 gün arayla yapılan çift doz PGF2α tedavisinin fertilité açısından intrauterin tedaviler kadar olumlu sonuç verdiği belirlenmiştir. Postpartum birinci ve ikinci muayenede belirlenen vaginal akıntı ve uterus skorlarının da uygulanan tedavilere bakılmaksızın gelecek fertilité açısından önemli bilgiler sağladığı görülmüştür. İntrauterin DMSO uygulaması sonrası gebelik oranlarının diğer gruplardan daha yüksek olduğu gözlenmiş, fakat bu fark istatistiki açıdan önemli bulunmamıştır (P>0.05). İntrauterin antibiyotik uygulamasının yapıldığı grup ise fertilité parametreleri açısından oransal olarak daha düşük bulunmuştur.

1- Araştırmada DMSO'nun gebelik oranları üzerine etkisi istatistiki olarak ortaya koyulamadı. Ancak sayısal olarak olumlu bir fark mevcuttur. Sayıca arttırılmış bir popülasyonda DMSO uygulamasının fertilitéye olan etkisini daha net ortaya koyabileceği,

2- Postpartum vaginal akıntı skorlamasının gelecek fertilité açısından çok önemli bir parametre olabileceği,

3- Erken postpartum dönemde, rutin olarak intrauterin oksitetrasiklin uygulamasının fertilité parametrelerini olumlu etkilemediği,

4- İntrauterin oksitetrasiklin uygulamasının erken postpartum dönemde (25-35 gün), PGF2α ya da DMSO ya göre fertilité parametrelerinde fark sağlamaması, antibiyotik kalıntı problemi ve uygulama zorluğu düşünüldüğünde kullanımının tekrardan gözden geçirilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

Ahmadi MR, Derakhshandeh A, Shirian S, Daneshbod Y, Ansari- Lari M, Nazifi S (2017). Detection of bacterial biofilm in uterine of repeat breeder dairy cows. *Asian Pac J Reprod*, 6 (3), 136-139.

- Armengol R, Fraile L (2015). Comparison of two treatment strategies for cows with metritis in high-risk lactating dairy cows. *Theriogenology*, 83 (8), 1344-51.
- Aslan S, Arbaiter K, Dickie MB (1995). İneklerde puerperal dönemde düzenli kontrollerin fertilité üzerinde ki etkileri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 42, 307-315.
- Azawi OI (2008). Postpartum uterine infection in cattle. *An Reprod Sci*, 105, 187-208.
- Baez GM, Barletta RV, Guenther JN, Gaska JM, Wiltbank MC (2015). Effect of uterine size on fertility of lactating dairy cows. *Theriogenology*, 85 (8), 1357-66.
- BonDurant RH (1999). Inflammation in the bovine female reproductive tract. *J Anim Sci*, 77,101-110.
- Cohen RO, Bernstein M, Ziv G (1995). Isolation and antimicrobial susceptibility of *Actinomyces pyogenes* recovered from the uterus of dairy cows with retained fetal membranes and post parturient endometritis. *Theriogenology*, 43, 1389-1397.
- Cetin Y, Ö Güngör, İ Taşal, C Sipahi, S Sendag, A Wehrend (2018). Effects of postpartum intrauterine treatments on reproductive performance of dairy cows. *Reprod Domest Anim*, 53 (S1), 6.
- Dubuc J, Duffield TF, Leslie KE, Walton JS, Leblanc SJ (2011). Randomized clinical trial of antibiotic and prostaglandin treatments for uterine health and reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci*, 94 (3), 1325-38.
- Giuliodori MJ, Magnasco M, Magnasco RP, Lacau-Mengido IM, Sota RL (2017). Purulent vaginal discharge in grazing dairy cows: Risk factors, reproductive performance, and prostaglandin F2α treatment. *J Dairy Sci*, 100 (5), 3805-3815.
- Gorden PJ, Ydstie JA, Kleinhenz MD, et al. (2016). A study to examine the relationship between metritis severity and depletion of oxytetracycline in plasma and milk after intrauterine infusion. *J Dairy Sci*, 99 (10), 8314-8322.
- Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, et al. (2004). Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 62, 9-23.
- Kaya D (2008). İneklerde kronik endometritis olgularında lotogen®, eucacomp® ve PGF2α uygulamalarının fertilité parametreleri üzerindeki etkilerinin araştırılması. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Knutti B, Busato A, Kuöpfer U (2000). Reproductive efficiency of cows with endometritis after treatment with intrauterine infusions or prostaglandin injections or no treatment. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 47 (10), 609-15.
- Kristen DL, Ryan AF, Patrick MM, Grace IB, Margo LH, Bradley RB (2017). In vitro biofilm disruption and bacterial killing using non-antibiotic compounds against gram-negative equine uterine pathogens. *J Equine Vet Sci*, 53, 94-99.
- Küplülü Ş, Vural R, Polat MI (2011). İneklerde uterus enfeksiyonlarının etiyopatogenezi, klinik semptomları ve sağaltım girişimleri. *Türkiye Klinikleri*, 2(1), 58-65.
- LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, et al. (2002). The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci*, 85 (9), 2237-49.
- LeBlanc SJ, Osawa T, Dubuc J (2011). Reproductive tract defense and disease in postpartum dairy cow. *Theriogenology*, 76 (9), 1610-8.
- Ley WB, Bowen JM, Sponenberg DP, Lessard PN (1989). Dimethyl sulfoxide intrauterine therapy in the mare: effects upon endometrial histological features and biopsy classification. *Theriogenology*, 32 (2), 263-76.
- Makki M, Gheisari HR, Ahmadi MR (2016). Effect of different intrauterine oxytetracycline Treatment on reproductive performance of dairy cows with clinical endometritis and determination of oxytetracycline residues in milk. *Istanbul Üniv Vet Fak Derg*, 42 (1), 80-88.
- Malinowski E, Lessa H, Markiewicz H, Kaptur M, Nadolny M, Niewiacki W (2011). Sensitivity to antibiotics of *Arcanobacterium pyogenes* and *Escherichia coli* from the uteri of cows with metritis/endometritis. *Vet J*, 187, 234-38.
- Mateus L, da Costa, F, Bernardo F, Silva JR (2002). Influence of puerperal uterine infection on uterine involution and postpartum ovarian activity in dairy cows. *Reprod Domest Anim*, 37, 31-35.
- Noakes DE, Parkinson TJ, England GCV (2001). *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics*. 8th Edition, WB Saunders London.
- Okawa H, Fujikura A, Wijayagunawardane MMP, Taniguchi M, Takagi M (2017). Effect of diagnosis and treatment of clinical endometritis based on vaginal discharge score grading system in postpartum Holstein cows. *J Vet Med Sci*, 79 (9), 1545-1551.
- Pascotini OB, 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, 1550-1556.

- Sheldon IM, Brice SB, Cronin J, Gilbert RO, Gadsby JE (2009).** Mechanisms of infertility associated with clinical and subclinical endometritis in high producing dairy cattle. *Reprod Dom Anim*, 44 (Suppl. 3), 1-9.
- Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO (2006).** Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, 65 (8), 1516-30.
- Sheldon IM, Noakes DE (1988).** Comparison of three treatments for bovine endometritis. *Vet Rec*, 142 (21), 575-9.
- Wexler P (2005).** Dimethyl Sulfoxide (DMSO) In: *Encyclopedia of Toxicology* 2nd Edition, Gad SE, Sullivan DW Ed(s), 166-168, Elsevier, USA.
- Williams EJ, Fischer DP, Noakes DE, et al. (2007).** The Relationship between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow. *Theriogenology*, 68, 549-559.
- Zhang D, Zhao J, Wang Q, et al. (2017).** *Trueperella pyogenes* isolated from dairy cows with endometritis in Inner Mongolia, China: Tetracycline susceptibility and tetracycline-resistance gene distribution. *Microb Pathog*, 105, 51-56.