

The Effect of Intrauterine Thyme Essential Oil and Dimethyl Sulfoxide Infusion on Clinical Recovery and Serum Haptoglobin, Tumor Necrosis Factor and Nitric Oxide Levels in Cows with Clinical Endometritis

Semra KAYA¹, Cihan KAÇAR¹, Oğuz MERHAN², Murat Can DEMİR^{1*}, Umut Çağın ARI³,
Abuzer Kafar ZONTURLU⁴

¹Kafkas University, Veterinary Faculty, Obstetrics and Gynecology Department, 36100, Kars, Turkey

²Kafkas University, Veterinary Faculty, Department of Biochemistry, 36100, Kars, Turkey

³Kafkas University, Veterinary Faculty, Department of Reproduction and Artificial Insemination, 36100, Kars, Turkey

⁴Harran University, Veterinary Faculty, Obstetrics and Gynecology Department, 63200, Şanlıurfa, Turkey

ABSTRACT

This study, it was aimed to determine the effect of the intrauterine infusion of thyme essential oil and dimethyl sulphoxide (DMSO) on serum haptoglobin (Hp), tumor necrosis factor (TNF) and nitric oxide (NO) levels and on healing in cows with clinical endometritis. In the study, 90 cows with clinical endometritis were randomly assigned to three groups. Cows in the first group (GI, n=30) were treated with an intrauterine infusion of the 120 mL mixture prepared from 20 mL thyme essential oil, 12 mL of DMSO and 88 mL of distilled water. In the second group of cows (GII; n = 30), 20 mL of thyme essential oil was added into 100 mL of distilled water and given intrauterine. The cows in the last group (GIII; n=30) were given intrauterine after mixing 12 mL of DMSO with 108 mL of distilled water. Rectal, ultrasonographic and vaginoscopic examination were performed 14 days after the treatment. Blood was collected from all animals immediately before and 14 days after treatment. Hp, TNF and NO levels in blood serums were determined by the ELISA commercial kits method. Hp, TNF and NO levels decreased significantly after treatment in all groups. The clinical recovery rate was found to be at the highest GI (93.3%). It was determined as 73.3% in GII and 56.6% in GIII. As a result, it was determined that DMSO administration intrauterine together with thyme essential oil treatment contributed positively to the clinical improvement of endometritis.

Keywords: DMSO, Endometritis, Hp, Thyme essential oil, TNF

Klinik Endometritisli İneklerde İntrauterin Kekik Esansiyel Yağı ile Birlikte Dimetil Sülfoksit Uygulamasının Klinik İyileşme Üzerine ve Serum Haptoglobin, Tümör Nekrozis Faktör ve Nitrik Oksit Düzeylerine Etkisi

ÖZ

Bu çalışmada, intrauterin kekik yağı ile dimetil sülfoksit (DMSO) uygulamasının endometritisin klinik iyileşmesi, serum haptoglobin (Hp), tümör nekrozis faktör (TNF) ve nitrik oksit (NO) düzeylerine etkisini belirlemek amaçlandı. Çalışmada klinik endometritisli 90 inek rastgele 3 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki ineklere (GI; n=30) kekik esansiyel yağı (20 mL), 12 mL DMSO ve 88 mL distile su karıştırıldı ve karışım (120 mL) intrauterin olarak verildi. İkinci gruptaki ineklere (GII; n=30) 20 mL kekik esansiyel yağı 100 mL distile su içerisine eklendi ve intrauterin olarak verildi. Son gruptaki ineklere ise (GIII; n=30) 12 mL DMSO, 108 mL distile su ile karıştırıldıktan sonra intrauterin olarak verildi. Tedaviden 14 gün sonra rektal, ultrasonografik ve vaginoskobik muayene yapıldı. Tüm hayvanlardan tedaviden hemen önce ve tedaviden 14 gün sonra kan alındı. Kan serumlarında Hp, TNF ve NO düzeyleri ELISA ticari kitleri ile belirlendi. Tüm gruplarda Hp, TNF ve NO düzeylerinin tedavi öncesine göre önemli oranda düştüğü saptandı. Klinik iyileşme oranı en yüksek GI'de (%93,3) tespit edildi. GII'de %73,3, GIII'te ise %56,6 olarak belirlendi. Sonuç olarak, intrauterin kekik esansiyel yağ tedavisi ile DMSO verilmesinin endometritisin klinik iyileşmesi üzerine pozitif yönde katkı sağladığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: DMSO, Endometritis, Hp, Kekik esansiyel yağı, TNF

To cite this article: Kaya S. Kaçar C. Merhan O. Demir M.C. Ari U.Ç. Zonturlu A.K. The Effect of Intrauterine Thyme Essential Oil and Dimethyl Sulfoxide Infusion on Clinical Recovery and Serum Haptoglobin, Tumor Necrosis Factor and Nitric Oxide Levels in Cows with Clinical Endometritis. Kocatepe Vet J. (2021):14(1):45-50

Submission: 21.07.2020 Accepted: 15.12.2020 Published Online: 09.02.2021

ORCID ID: SK: 0000-0002-7520-6631, CK: 0000-0002-2642-697X, OM: 0000-0002-3399-0667, MCD: 0000-0002-3803-069X, UÇA: 0000-0002-7089-6522, AKZ: 0000-0002-9537-5117

*Corresponding author e-mail: murat.can.demir@hotmail.com

GİRİŞ

Endometritis, üreme performansını düşürmesi nedeniyle ciddi ekonomik kayıp oluşturmaktadır (Tsousis ve ark. 2010, Dubuc ve ark. 2011, Kaçar ve Kaya 2014). Bu nedenle en uygun tedavi yönteminin uygulanması büyük bir öneme sahiptir. Endometritis tedavisinde intrauterin antibiyotik kullanımı oldukça yaygındır. Fakat antibiyotikleri inaktif eden birçok mikroorganizma bulunmaktadır. Ayrıca antibiyotikler kalıntı problemi oluşturabilmektedir. Bu nedenle son yıllarda alternatif tedavi yöntemlerine yönelim artmıştır (Oral ve ark. 2014). Bu yöntemlerden biri de kekik esansiyel yağının kullanımınıdır. Kekik temel olarak timol ve carvacrol gibi esansiyel yağları içermektedir. Bu içerikler antioksidan etki oluşturmaktadırlar (Yanishlieva ve ark. 2006). Bunların dışında α -Terpinyl acetate, p-Cymene, Linalool, γ -Terpinene, β -Caryophyllene, α -Terpineol ve Geraniol içermektedir. Kekik yağının antibakteriyel ve antifungal özelliklere sahiptir (Çetin ve ark. 2011, Oral ve ark. 2014) ve pek çok mikroorganizmaya (Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pyogenes, Proteus ve Bacillus suşları v.b.) karşı etkili olduğu bildirilmektedir (Çetin ve ark. 2011). Daha önce yapılmış olan çalışmalarda intrauterin kekik yağı uygulamasının endometritis tedavisinde oldukça başarılı olduğu ortaya konulmuştur (Oral ve ark. 2014).

Dimetil sülfoksit; Pseudomonas, Klebsiella ve Escherichia coli gibi mikroorganizmalar tarafından üretilen biyofilm tabakasının ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır. Ayrıca bazı ilaçların etki gücünü artırma gibi etkilerinin olduğu bilinmektedir (Murat ve ark. 2005). DMSO gibi kimyasal ajanlar endometriyuma verildiğinde uterustaki yangısal cevabı uyarmaktadır. Böylece dolaylı olarak uterus kontraksiyonlarını artırarak uterusun temizlenmesine katkı sağladığı düşünülmektedir (Liu 2011).

Haptogloblin; pozitif akut faz proteindir ve metritis teşhisinde düzeyi ölçülmektedir (Hirvonen ve ark. 1999, Kaya ve ark. 2016). Serum Hp düzeyindeki artış metritisle ilgili klinik belirtiler başlamadan önce hastalık teşhisinin konulmasına olanak sağlamaktadır (Chan ve ark. 2004, Huzzey ve ark. 2009). Tümör Nekrozis Faktör; akut ve kronik yangısal reaksiyonlarda anahtar rol oynar. Hem kendi salınımını hem de sitokin ve kemokinlerin üretimini uyarır (Chan ve ark. 2004). Uterus enfeksiyonlarında düzeyinin oldukça yükseldiği bildirilmektedir (Kim ve ark. 2005, Fischer ve ark. 2010). Postpartum süreçte uterusun hızlı bir şekilde involü olmasına için uterus içeriğinin hızla boşaltılması gerekmektedir. Nitrik oksit, direkt olarak uterusun düz kaslarına etki eder ve kasların gevşemesine neden olur (Li ve ark. 2010, Xue ve ark. 2015). Endometritiste immün sistem aktive olur (Yaralioglu-Gurgoze ve ark. 2005), primer savunma sistemi tarafından aşırı miktarda NO salınır

(Gilbert 2012, Pande ve ark. 2013) ve serum NO düzeyi yükselir (Xue ve ark. 2015). Endometritis varlığının araştırılması açısından çoğunlukla bu üç parametre kullanılmaktadır (Chan ve ark. 2004, Biswal ve ark. 2014, Xue ve ark. 2015).

Sürü fertilitésinin istenilen düzeyde olması için postpartum 3. haftadan sonra devam eden endometritis olgularının tedavi edilmesi gerektiği bilinmektedir (Erçetin ve Çetin 2020). Sunulan çalışmada intrauterin kekik esansiyel yağı ile birlikte DMSO uygulamasının endometritis tedavisindeki etkinliğinin belirlenmesi ve serum Hp, TNF ve NO düzeyi üzerine olan etkileri araştırmak amaçlandı.

MATERYAL ve METOT

Hayvan Materyali

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'ndan (KAU-HADYEK/2015-114) alınan izin sonrasında gerçekleştirilmiştir. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Çiftliği'nde bulunan en az bir defa doğum yapmış 90 klinik endometritisli inekte yapıldı. Hayvanlar çiftlik şartlarında rutin olarak hazırlanan karma rasyon verilerek beslendi. Suyun ad libitum olarak alınması sağlandı.

Çalışma Yöntemi

Postpartum muayeneler doğumu takip eden 30-35. günler arasında yapıldı. Vulva ve perineal bölgede bulaşmış akıntı varlığı kontrol edildi. Vaginoskobik muayene ile vagina duvarında veya serviks uteriden gelen akıntının varlığı Williams ve ark. (2005) tarafından bildirilen akıntı skoruna göre değerlendirilerek endometritisler derecelendirildi. Klinik endometritisli olduğu belirlenen inekler rastgele 3 gruba ayrıldı. Tüm ineklerden (vena cocygea) tedaviden hemen önce ve tedaviden 14 gün sonra jelli vakumlu serum tüplerine (8,5 mL) kan alındı.

Grupların Belirlenmesi

Grup I (GI):

Birinci gruba alınan ineklere (GI; n=30) kekik esansiyel yağı içeren hazır müstahzar (20 mL, Mindivan, Türkiye) ve 12 mL DMSO (Emplura®, Merck, USA) enjektöre çekildikten sonra toplam doz 120 mL'ye tamamlanacak şekilde distile su (88 mL) ile karıştırıldı. Hazırlanan karışım intrauterin olarak verildi.

Grup II (GII):

İkinci gruptaki ineklere (GII; n=30) ise ilk gruptan farklı olarak DMSO verilmedi. Kekik esansiyel yağı içeren hazır müstahzardan 20 mL alındı ve üzerine 100 mL distile su eklendi. Hazırlanan 120 mL'lik karışım intrauterin olarak verildi.

Grup III (GIII):

Son gruptaki ineklere ise (Grup III; n=30) 12 mL DMSO, 108 mL distile su ile karıştırıldıktan sonra intrauterin olarak verildi.

Tedavisi yapılan inekler 14 gün sonra tekrar vaginoskobik, rektal, ultrasonografik muayeneler uygulandı ve iyileşme olup olmadığı belirlenerek sonuçlar kaydedildi.

Kan Serumlarının Eldesi

Tüm hayvanlardan intrauterin tedaviden hemen önce ve tedaviyi takip eden 14. günde kan alındı. Alınan kanlar 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı ve ölçümler yapıncaya kadar -20°C 'de depolandı. Alınan serumlarda TNF, Hp ve NO düzeyleri ELISA ticari kitleri kullanılarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

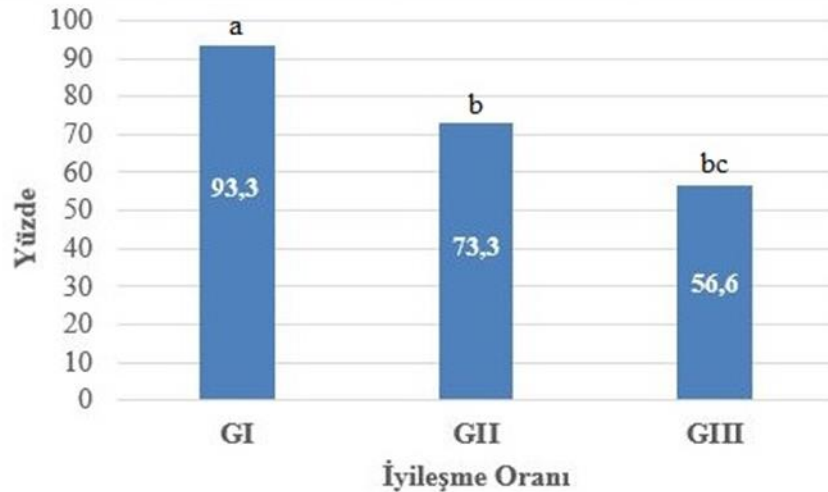
İstatistiksel analizler SPSS® (SPSS 18, IL, USA) programında yapıldı. Gruplar arasında iyileşme oranları ki-kare yöntemiyle karşılaştırıldı. Her bir grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası normallik sınamaları Shapiro-Wilk test ile belirlendi. Grup içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası TNF, Hp ve NO düzeylerinin karşılaştırılması normal dağılım gösterenlerde Paired T testi ile yapılırken, normal dağılım göstermeyen değerlerde ise Wilcoxin testi uygulandı. Gruplar arasındaki TNF, Hp ve NO düzeyindeki farklılıklar ANOVA-Tukey HSD testi ile karşılaştırıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart hata ($X\pm SE$) olarak verildi. Elde edilen sonuçlarda $P<0,05$ ifadesi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Vajinal akıntı skoruna göre hayvanlar hafif (E1), orta (E2), şiddetli (E3) endometritisi olarak sınıflandırıldığında, Grup I' de 14 hayvanda E1, 11

hayvanda E2 ve 5 hayvanda E3 belirlenirken, Grup II'de 10 inekte E1, 16 inekte E2 ve 4 inekte E3 olduğu belirlendi. Son grupta ise 15 inekte E1, 11 inekte E2 ve 4 inekte E3 olduğu saptandı. Tedavileri takip eden 14. günde Grup I'de klinik iyileşme oranı %93,3 olarak tespit edilirken, Grup II'de bu oran %73,3 olarak tespit edildi. Grup III'te ise klinik iyileşme oranı %56,6 olarak belirlendi. Grup I ile Grup II'de iyileşme oranları bakımından fark istatistiksel olarak önemli ($P=0,038$) bulundu. Grup I ile Grup III arasındaki fark benzer şekilde istatistiksel olarak önemli ($P=0,001$) belirlenirken, Grup II ile Grup III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız ($P=0,176$) bulundu (Şekil 1).

Gruplardaki serum TNF, Hp ve NO düzeyleri Tablo 1'de sunulmuştur. Serum TNF düzeyinin tedavi öncesi GI ve GII grubunda benzer olduğu belirlendi ($P>0,05$). TNF düzeyinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası en düşük GIII'te olduğu belirlendi ($P=0,001$). Tedaviyi takiben yapılan ölçümlerde TNF düzeyinin GI ve GII'de benzer olduğu saptandı ($P>0,05$). GI ve GII'de tedavi öncesi ve tedavi sonrası Hp ve NO düzeyleri bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenmedi. Fakat GI ve GII'de Hp düzeyinin hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası GIII'ten önemli oranda yüksek olduğu belirlendi ($P=0,001$). Tedavi öncesi NO düzeyinin GIII'te diğer gruplardan istatistiksel olarak önemli oranda düşük olduğu tespit edilirken ($P=0,001$), tedavi sonrası serum NO düzeylerinin tüm gruplarda benzer olduğu saptandı. Tüm gruplarda tedavi sonrası serum TNF, Hp ve NO düzeyinin, tedavi öncesi değerlere göre önemli oranda azaldığı saptandı (Tablo 2). Bu değerlerdeki azalmaların istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi.



Şekil 1: Gruplarda iyileşme oranları

Figure 1: Recovery rates in groups

^{a,b}: Farklı harfler gruplar arası ki-kare testine göre istatistiksel farklılıkları göstermektedir. GI ile GII ($P=0,038$) ve GI ile GIII ($P=0,001$) arasında istatistiksel farkın anlamlı olduğu belirlendi. GII ile GIII arasında iyileşme oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0,05$). GI: Kekik esansiyel yağı+dimetil sülfoksit+distile su, GII: Kekik esansiyel yağı+distile su, GIII: Dimetil sülfoksit+distile su.

Tablo 1. Gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama serum TNF, Hp ve NO düzeyleri
Table 1. Average serum TNF, Hp and NO levels in groups before and after treatment

Gruplar	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası		
	TNF (pg/mL)	Hp (g/L)	NO (µmol/L)	TNF (pg/mL)	Hp (g/L)	NO (µmol/L)
GI	394,8±14,9 ^a	0,14±0,01 ^x	9,1±0,5 ^e	290,3±6,0 ^c	0,06±0,01 ^q	4,01±0,2 ^f
GII	394,4±14,8 ^a	0,16±0,01 ^x	8,9±0,4 ^e	296,9±6,7 ^c	0,06±0,01 ^q	4,3±0,2 ^f
GIII	299,3±12,2 ^b	0,10±0,01 ^y	5,4±0,4 ^g	234,2±10,3 ^d	0,04±0,01 ^z	3,9±0,2 ^f
P değeri	a:b: P=0,001	x:y: P=0,001	e:g: P=0,001	c:d: P=0,001	q:z: P=0,001	P>0,05

Değerler ortalama±standart hata (X±SE) olarak verilmiştir. Aynı sütunda farklı harflere sahip değerler arasındaki fark önemlidir (P<0,05). Hp: Haptoglobin, NO: Nitrik Oksit, TNF: Tümör nekrozis faktör. GI: Kekik esansiyel yağı+dimetil sülfoksit+distile su, GII: Kekik esansiyel yağı+distile su, GIII: Dimetil sülfoksit+distile su.

Tablo 2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum TNF, Hp ve NO düzeylerinin karşılaştırılması
Table 2. Comparison of serum TNF, Hp and NO levels before and after treatment

Gruplar	Tedavi Öncesi-Sonrası Karşılaştırma	Önem
GI	TÖ-TNF/TS-TNF	0,001
	TÖ-Hp/TS-Hp	0,001
	TÖ-NO/TS-NO	0,001
GII	TÖ-TNF/TS-TNF	0,001
	TÖ-Hp/TS-Hp	0,001
	TÖ-NO/TS-NO	0,001
GIII	TÖ-TNF/TSTNF	0,001
	TÖ-Hp/TS-Hp	0,001
	TÖ-NO/TS-NO	0,002

P<0,05 önemlidir. TÖ-TNF: Tedavi öncesi tümör nekrozis faktör; TÖ-Hp: Tedavi öncesi haptoglobin; TÖ-NO: Tedavi öncesi nitrik oksit, TS-TNF: Tedavi sonrası tümör nekrozis faktör; TS-Hp: Tedavi sonrası haptoglobin, TS-NO: Tedavi sonrası nitrik oksit

TARTIŞMA

Organik üretim yapan süt işletmelerinde özellikle antimikrobiyal ilaçların kullanılması istenilmediği için alternatif tedavi yöntemlerine yönelim artmıştır (Pinedo ve ark. 2015). Bu yüzden ilgili işletmelerde ucuz ve kalıntı problemi oluşturmayan yöntemler tercih edilmektedir (Oral ve ark. 2014). Uterus enfeksiyonlarının tedavisinde intrauterin kekik uygulaması ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (Pinedo ve ark. 2015, Lehimcioğlu ve ark. 2019). Kekik yağı içerisinde temel olarak bulunan carvacrol'ü içeren ticari preparat olan UterFlush®'in toksik puerperal metritisli ineklerde iyileşme oranını diğer alternatif tedavi yöntemlerine göre daha fazla artırdığı ve bu hayvanlarda üreme performanslarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Pinedo ve ark. 2015). Repeat Breeder'lı ineklerde tohumlama sonrası intrauterin carvacrol infüzyonunun gebelik oranlarını

bir miktar artırdığı tespit edilmiştir (Lehimcioğlu ve ark. 2019). Oral ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada endometritisli ineklere kekik esansiyel yağı intrauterin verilmiş ve tedavi sonrası ilk östrüste tohumlanmışlardır. Gebelik oranının oldukça yüksek olduğu (%94,4) belirlenmiştir. Sunulan çalışmada bu çalışmayla uyumlu şekilde hayvanlarda iyileşme oranının (%73,3) yüksek olduğu belirlenmiştir. Carvacrol'ün özellikle antibiyotiğe dirençli bakterileri inhibe etmesi ve uterus üzerine yan etkisinin olmaması gibi yararlı etkileri ve fertilitiyi artırması gibi pek çok avantaja sahip olduğu bilgilerini doğrulamaktadır (Lehimcioğlu ve ark. 2019). Dirençli uterus enfeksiyonlarında antibiyotiklerin uterusun derin katmanlarına ulaşabilmesi amacıyla taşıyıcı madde olarak DMSO kullanımının yararlı olabileceği bildirilmektedir (Küplülü ve ark. 2011). Kısırlıklarda DMSO'nun %10-30 oranında intrauterin uygulamasının endometriyumunun histolojik yapısı

üzerine zararlı etkisinin olmadığı açıklanmıştır (Ley ve ark. 1989). Kısıraklarda DMSO (%30) kullanımının E. coli, K. pneumoniae ve P. aeruginosa'nın neden olduğu endometritislerin tedavisinde (biyofilm oluşumunu ve biyofilm içindeki bakterilerin canlılığını azaltması ile) umut vaat ettiği bildirilmektedir (Loncar ve ark. 2017). Ayrıca intrauterin DMSO uygulamasının bakteriyel infiltrasyonu azaltmasının yanı sıra periglândüler fibrozisi de azalttığı saptanmıştır (Ley ve ark. 1989). Kısıraklarda endometritisin tedavisinde DMSO'nun kullanımıyla ilgili pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen ineklerde bu amaçla DMSO kullanımı hakkında az sayıda araştırmaya rastlanmaktadır (Frazer ve ark. 1987, Ley ve ark. 1989, Loncar ve ark. 2017). Repeat breeder ineklerde yapılan bir çalışmada DMSO'nun biyofilm tabakasını %60'dan %35'e düşürdüğü tespit edilmiştir. DMSO'nun hem biyofilm tabakasını azalttığı hem de bakteriyel lipopolisakkaritlerin temizlenmesini sağladığı ortaya konulmuştur. Bu azalmanın DMSO'nun mukolitik özelliğinden kaynaklandığı açıklanmıştır (Ahmadi ve ark. 2017). Ayrıca kronik endometritislerde DMSO kullanımının kan dolaşımını artırarak ve dokulardaki anti-iskemik ve hipoksik koruyucu mekanizmalara etki ederek katkı sunduğu düşünülmektedir (Ley ve ark. 1989). Özellikle intrauterin antibiyotik uygulamalarından önce DMSO lavajının antibiyotik etkinliğini artırdığı bildirilmektedir (Ahmadi ve ark. 2017). Erçetin ve Çetin (2020) tarafından yapılan çalışmada postpartum dönemde DMSO'nun uterus içine uygulanmasının sayısal olarak gebelik oranlarını artırdığı belirlenmiştir. Fakat aynı çalışmada DMSO ile birlikte antibiyotiğin (oksitetrasiklin) intrauterin kullanımının fertilitate parametrelerini artırmadığı ve gebelik oranında azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Gebelik oranındaki azalmanın endometritis tanısı konulmadan doğrudan postpartum dönemde kullanılan antibiyotiğin uterusu iritasyona neden olarak kimyasal endometritis oluşturmasından kaynaklandığı bildirilmektedir. Sunulan çalışmada ise iyileşme oranının en fazla GP'de olduğu belirlendi. Böylece DMSO'nun kekik yağının etkinliğini artırdığı görüldü.

Uterus enfeksiyonlarında serum Hp düzeyinin sağlıklı hayvanlardan daha yüksek olduğu (Chan ve ark. 2004) ve endometritis tedavisinin etkinliğinin takibinde kullanılan akut faz proteini olduğu bilinmektedir (Biswal ve ark. 2014). Benzer şekilde endometritisli hayvanlarda serum TNF (Kim ve ark. 2005, Fischer ve ark. 2010) ve NO düzeyinin sağlıklı olanlardan daha yüksek olduğu bilinmektedir (Kaya ve ark. 2017). Sunulan çalışmada bu çalışmalarla benzer şekilde tedavi öncesi serum Hp, TNF ve NO düzeylerinin tedaviyi takiben önemli oranda düştüğü saptandı. Bu düşüşün iyileşmelere bağlı olarak şekillendiği söylenebilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, intrauterin kekik esansiyel yağı ve DMSO infüzyonlarının endometritisin klinik iyileşmesi üzerine pozitif yönde katkı sağladığı belirlenmiştir. DMSO'nun serum Hp, TNF ve NO düzeyi üzerine yalnızca kekik kullanılan gruba göre önemli bir değişikliğe neden olmadığı belirlenmiştir. Kekik esansiyel yağı ile birlikte DMSO'nun intrauterin uygulaması sonrası klinik iyileşme oranının daha yüksek olduğu saptandı. Özellikle organik yetiştiricilik yapılan işletmelerde antibiyotiklerin kalıntı problemlerinden kurtulmak adına endometritis tedavisinde kekik esansiyel yağı ile DMSO kombinasyonu kullanılabilir.

Proje Destek Bilgileri: Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Bilimsel Araştırmaları Projeleri Koordinatörlüğü tarafından **2016-TS-47** kodu desteklenmiştir.

Sunum Bilgileri: Bu çalışma Proceedings of the 22nd Annual Conference of the European Society for Domestic Animal Reproduction (ESDAR) (27-29 September 2018) ve I. Uluslararası Sürü Sağlığı ve Yönetimi Kongresi'nde Özet bildiri olarak sunulmuştur.

Etik Kurul Bilgileri: Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (**KAU-HADYEK/2015-114**) izin alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Ahmadi MR, Derakhshandeh A, Shirian S, Daneshbod Y, Ansari-Lari M, Nazifi S. Detection of bacterial biofilm in uterine of repeat breeder dairy cows. Asian Pac. J. Reprod. 2017; 6(3): 136-139.
- Biswal SS, Das S, Balasubramanian S, Mohanty DN, Sethy K, Dasgupta M. Serum amyloid A and haptoglobin levels in crossbred cows with endometritis following different therapy. Vet. World. 2014; 7(12): 1066-1070.
- Çetin B, Çakmakçı S, Çakmakçı R. The investigation of antimicrobial activity of thyme and oregano essential oils. Turkish J. Agric. For. 2011; 35(2): 145-154.
- Chan JPW, Chu CC, Fung HP, Chuang S Te, Lin YC, Chu RM, Lee SL. Serum haptoglobin concentration in cattle. J. Vet. Med. Sci. 2004; 66(1): 43-46.
- Dubuc J, Duffield TF, Leslie KE, Walton JS, LeBlanc SJ. Randomized clinical trial of antibiotic and prostaglandin treatments for uterine health and reproductive performance in dairy cows. J. Dairy Sci. 2011; 94(3): 1325-1338.
- Erçetin E, Çetin Y. Effect of postpartum routine intrauterine treatment on fertility in dairy cows. Van Vet. J. 2020; (2): 60-66.

- Fischer C, Drillich M, Oda S, Heuwieser W, Einspanier R, Gabler C.** Selected pro-inflammatory factor transcripts in bovine endometrial epithelial cells are regulated during the oestrous cycle and elevated in case of subclinical or clinical endometritis. *Reprod. Fertil. Dev.* 2010; 22(5): 818–829.
- Frazer GS, Rosol TJ, Threlfall WR.** Effect of serial intrauterine dimethyl sulfoxide infusions on the incidence of periglandular fibrosis in category II horse endometria. *Theriogenology.* 1988; 29(5): 1091-1098.
- Gilbert RO.** The effects of endometritis on the establishment of pregnancy in cattle. *Reprod. Fertil. Dev.* 2012; 24(1): 252–257.
- Hirvonen J, Huszenicza G, Kulcsár M, Pyörälä S.** Acute-phase response in dairy cows with acute postpartum metritis. *Theriogenology.* 1999; 51(6): 1071–1083.
- Huzzey JM, Duffield TF, LeBlanc SJ, Veira DM, Weary DM, Von Keyserlingk MAG.** Short communication: Haptoglobin as an early indicator of metritis. *J. Dairy Sci.* 2009; 92(2): 621–625.
- Kaçar C, Kaya S.** İneklerde uterus enfeksiyonları ve üreme performansı üzerine etkisi. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* 2014; 20(6): 975–982.
- Kaya S, Merhan O, Kacar C, Colak A, Bozukluhan K.** Determination of ceruloplasmin, some other acute phase proteins, and biochemical parameters in cows with endometritis. *Vet. World.* 2016; 9(10): 1056–1062.
- Kaya S, Ögün M, Özen H, Kuru M, Sahin L, Kükürt A, Kaçar C.** The impact of endometritis on specific oxidative stress parameters in cows. *J. Hell. Vet. Med. Soc.* 2017; 68(2): 231–236.
- Kim IH, Na KJ, Yang MP.** Immune responses during the peripartum period in dairy cows with postpartum endometritis. *J. Reprod. Dev.* 2005; 51(6): 757–764.
- Küplülü Ş, Vural R, Polat İM.** İneklerde uterus enfeksiyonlarının etiopatogenezi, klinik semptomları ve sağaltım girişimleri. *Türkiye Klinikleri J. Vet. Sci.* 2011; 2(1): 58–65.
- Lehimcioğlu NC, Öztürkler Y, Yıldız S, Arı UÇ.** The Effect of intrauterine infusion of carvacrol after insemination on conception rate in repeat breeder cows subjected to progesteron based estrus synchronization protocol. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* 2019; 25(5): 633-638.
- Ley WB, Bowen JM, Sponenberg DP, Lessard PN.** Dimethyl sulfoxide intrauterine therapy in the mare: Effects upon endometrial histological features and biopsy classification. *Theriogenology.* 1989; 32(2): 263–276.
- Li DJ, Liu YF, Li YF, Lv Y, Pei XY, Guo DZ.** Significance of nitric oxide concentration in plasma and uterine secretions with puerperal endometritis in dairy cows. *Vet. Res. Commun.* 2010; 34(4): 315–321.
- Liu IKM.** The diagnosis, causes and treatment of persistent endometritis in the mare. *Rev. Bras. Reprod. Anim.* 2011; 35(2): 256-261.
- Loncar KD, Ferris RA, McCue PM, Borlee GI, Hennet ML, Borlee BR.** In vitro biofilm disruption and bacterial killing using nonantibiotic compounds against gram-negative Equine uterine pathogens. *J. Equine Vet. Sci.* 2017; 53: 94-99.
- Murat N, Demir Ö, Can E, Gidener S, Esen A.** Optimum concentration of DMSO in human corpus cavernosum studies. *Turk Urol. Derg.* 2005; 31(1): 17-20.
- Oral H, Kuru M, Kulaksız R, Kaya S.** Kronik endometritisli ineklerde intrauterin uygulanan kekik yağının gebe kalma oranı üzerine etkisi. *Lalahan Hayv. Araş. Enst. Derg.* 2014; 54(2): 57–61.
- Pande M, Das GK, Khan FA, Sarkar M, Pathak MC, Prasad JK, Kumar H.** Endometritis impairs luteal development, function, and nitric oxide and ascorbic acid concentrations in buffalo (*Bubalus bubalis*). *Trop. Anim. Health Prod.* 2013; 45(3): 805–810.
- Pinedo PJ, Velez JS, Bothe H, Merchan D, Piñeiro JM, Risco CA.** Effect of intrauterine infusion of an organic-certified product on uterine health, survival, and fertility of dairy cows with toxic puerperal metritis. *J. Dairy Sci.* 2015; 98(5): 3120–3132.
- Tsousis G, Sharifi AR, Hoedemaker M.** Increased risk of conception failure in German holstein friesian cows with chronic endometritis. *Reprod. Domest. Anim.* 2010; 45(6): 1114–1117.
- Xue S, De-jun L, Guo-feng F, Bei L, Yun-feng L.** Dynamic analysis of nitric oxide and total oxidant capacity in cow uterine secretion with subclinical endometritis. *J. Northeast Agric. Univ.* 2015; 22(1): 35–39.
- Williams EJ, Fischer DP, England GCW, Dobson H, Pfeiffer DU, Sheldon IM.** Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the inflammatory response to endometritis in cattle. *Theriogenology.* 2005; 63:102–117
- Yanishlieva N V., Marinova E, Pokorný J.** Natural antioxidants from herbs and spices. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2006; 108: 776–793.
- Yaralioglu-Gurgoze S, Cetin H, Cen O, Yilmaz S, Atli MO.** Changes in malondialdehyde concentrations and glutathione peroxidase activity in purebred Arabian mares with endometritis. *Vet. J.* 2005; 170(1): 135–137.