

# İneklerde Uterus Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri

## Uterus Infections Treatment Alternatives in Cows: Review

Semra KAYA,<sup>a</sup>  
Mushap KURU,<sup>a</sup>  
Cihan KAÇAR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Doğum ve Jinekoloji AD,  
Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi,  
Kars

Geliş Tarihi/Received: 31.12.2014  
Kabul Tarihi/Accepted: 23.02.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Semra KAYA  
Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi,  
Doğum ve Jinekoloji AD, Kars,  
TÜRKİYE/TURKEY  
semra-kafkas@hotmail.com

**ÖZET** Uterus enfeksiyonları, doğum sırasında oluşan negatif basınç etkisiyle, doğuma yardım girişimleri sonucu veya doğumu takiben oluşan retentio secundinarum, prolapsus uteri ve metabolik hastalıklara bağlı olarak şekillenmektedir. Bunlara ek olarak, genital organların muayenesi sırasında veya hatalı intrauterin tedavi-suni tohumlama uygulamalarına bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Uterus enfeksiyonları; hipotalamus-hipofiz aksında ve ovaryumda bozukluklara neden olur. Ayrıca, direkt olarak uterus üzerine etkileri de söz konusudur. Böylece enfeksiyonlar; dominant follikül gelişimini baskılar, lutenizasyon hormon salınımını ve ovülasyonu engeller, korpus luteumun daha küçük ve progesteron üretimini daha az olmasına neden olur. Fertilitenin düşmesine veya infertiliteye ve süt veriminde azalmaya yol açması gibi ciddi ekonomik kayıpları oluşturmaktadır. Bu nedenle teşhis ve tedavi büyük bir öneme sahiptir. Uterus enfeksiyonlarının formlarına göre değişik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Tedavide amaç, uterusun kasılmalarını artırarak temizlenmesini ve savunma mekanizmasını uyarak enfeksiyon etkenlerinin kalıcı hâle geçmesini engellemektir. Metrit tedavisinde parenteral antibiyotik tedavisi daha çok tercih edilmesine rağmen endometrit tedavisi çok tartışmalıdır. Antibakteriyel direnç oluşması, antibakteriyel ajanlar üzerine uterus çevresinin etkileri veya uterusun savunma sistemi üzerine tedavi ajanlarının etkilerine bağlı olarak yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. Bu nedenle özellikle endometritli ineklerde tek bir tedavi yöntemini uygulamak çok zordur. Bu derlemede, ineklerde uterus enfeksiyonlarında kullanılan çeşitli tedavi yöntemleri ve bu yöntemlerin etkililiği, avantaj ve dezavantajları hakkında literatür bilgileri verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İnek; tedavi seçenekleri; uterus enfeksiyonları

**ABSTRACT** Uterine infections are formed according to prolapsus uteri, retentio secundinarum and metabolic diseases occurred following delivery or at the result of attempts to aid in dystocia cases and with affect of negative pressure occurred during delivery. As well as it is occurred during examination of the genital organs or depending on applications incorrect artificial insemination-intrauterine treatment. Uterine infections affect the hypothalamus, hypophysis, ovaries and uterus. These infections inhibit the development of dominant follicles, prevent both the release of the luteal hormone and ovulation, reduce the size of the corpus luteum, and decrease progesterone production. Uterine infections in cows cause to major economic losses such as decline of fertility or infertility formation and reduction in milk yield. Therefore, diagnosis and treatment have an important role in uterine infections. Various treatment methods are used according to the form of uterine infections. The aim of treatment is to prevent become permanent of infectious agents stimulating the defence mechanism and provide cleaning of uterus increasing uterine contractions. Although it is agreed that the most effective treatment for metritis is achieved by applied parenteral antibiotic, endometritis treatment is highly controversial. Therefore, application of a single treatment method is very difficult due to conflicting results were obtained in the researches. In the present review is given literature information about various treatment protocols used in uterine infections and efficacy of these methods, advantages and disadvantages.

**Key Words:** Cow; treatment alternatives; uterus infections

doi: 10.5336/vetsci.2014-43198

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Vet Sci 2015;6(1):30-8

**D**oğum periyodu inekler için en riskli dönemlerden biridir. Bu dönemde mekanik koruyucuların ortadan kalkması, retentio secundinarum oluşması, doğum stresi, negatif enerji dengesi ve hızlı kilo kaybına bağlı olarak savunma sisteminin azalması sonucu uterus enfeksiyonu oranı artmaktadır.<sup>1-3</sup> Enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar tarafından salınan toksinler; hipotalamo-hipofizyal aks üzerine etki ederek, hipotalamustan GnRH, hipofizden lutenizian hormon salınımını baskılar ve hipofizin GnRH'ya duyarlılığını azaltırlar.<sup>1,2,4,5</sup> Hayvan refahını bozan bu enfeksiyonların; fertilité düşüklüğüne ve süt veriminde azalmaya yol açması, sürüden çıkarılma oranını artırması, doğum-ilk tohumlama aralığı ve doğum-yeniden gebe kalma arasındaki sürenin uzamasına neden olması gibi önemli ekonomik kayıplara neden olduğu bilinmektedir.<sup>6-8</sup> Bu nedenle en uygun zamanda en uygun tedavi protokollerinin uygulanması gerekmektedir. Postpartum uterus enfeksiyonlarının tedavisi; antibiyotikler, hormonlar veya bunların kombinasyonları, intrauterin antibiyotik-antiseptik uygulamaları ve çeşitli alternatif tedavi yöntemleri kullanılarak yapılmaktadır.<sup>1,9-11</sup> Bu tedavi ajanları; patojenlerin uterustan elimine edilmesi, uterusun savunma sisteminin uyarılması ve yangısal faktörlerin fertilité üzerine olan negatif etkilerini yok etmektedir.<sup>12,13</sup> Bu derlemede, uterus enfeksiyonlarında kullanılan geleneksel ve güncel tedavi yöntemleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

## PARENTERAL TEDAVİ

Akut puerperal metrit ve klinik metrit olgularında en fazla tercih edilen tedavi yöntemlerinden biri parenteral antibiyotik tedavisidir. İntrauterin yapılan tedavilere göre; uterusun tüm katmanlarına ve ovaryumlara ilaç dağılımı daha yüksek, intrauterin uygulamalar sırasında endometriuma zarar verme olasılığı ve uterus kontaminasyonu daha azdır.<sup>14,15</sup>

## ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Uterus enfeksiyonlarının parenteral tedavisinde 3. kuşak geniş spektrumlu sefalosporin ailesine dâhil olan seftiofur hidroklorid başta olmak üzere ampi-

silin, prokain penisilin, oksitetrasiklin içeren çeşitli antibiyotikler kullanılmaktadır.<sup>16-18</sup> Smith ve ark. tarafından yapılan çalışmada, toksik puerperal metrit olduğu belirlenen hayvanlar rastgele üç gruba ayrılmıştır.<sup>17</sup> Birinci ve ikinci gruptaki ineklere prokain penisilin G intramusküler yolla prospektüsünde yazan dozun dört katı olarak kullanılmış, ikinci gruptaki ineklere ilk gruptan farklı olarak tedavinin 1, 3 ve 5. günlerinde intrauterin olarak oksitetrasiklin uygulanmıştır. Son gruptaki ineklere ise intramusküler yolla seftiofur hidroklorid enjeksiyonu yapılmıştır. Seftiofur hidroklorid tedavisinin etkinliğinin diğer tedavi yöntemleriyle eşit düzeyde olduğu ve akut puerperal metrit tedavisinde başarıyla kullanılabileceği saptanmıştır. Lima ve ark. tarafından yapılan çalışmada, puerperal metrit veya klinik metritli olduğu belirlenen inekler rastgele iki gruba ayrılmıştır.<sup>19</sup> İlk gruptaki inekler ampisilin trihidrat 11 mg/kg dozunda beş gün süreyle günde bir kez parenteral olarak kullanılmıştır. İkinci gruba ilk gruptaki uygulama günlerinde seftiofur hidroklorid 2,2 mg/kg dozunda enjekte edilmiştir. Tedaviyi takip eden 5, 7 ve 12. günlerde akıntı karakterinin yapısı ve ateş durumu yönünden iyileşme kontrol edilmiştir. Ampisilin trihidrat ile tedavi edilen hayvanlarda klinik iyileşmenin daha erken başladığı, ancak 12 gün sonra iyileşme oranı bakımından ve subklinik endometrit oranı yönünden her iki grupta sonuçların benzer olduğu görülmüştür. Postpartum 64. günde seksüel siklusun yeniden başlama oranı ve ilk tohumlamadaki gebelik oranı (ampisilin trihidrat %28, seftiofur hidroklorid %28,3) açısından bu protokollerin farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir. Drillich ve ark. akut puerperal metrit tedavisinde seftiofur hidroklorid tedavisine alternatif olarak intrauterin ve parenteral olarak ampisilin kullanımının etkili olduğunu bildirmektedirler.<sup>16</sup> Şiddetli enfeksiyon durumunda antibiyotik tedavisi ile birlikte destek tedavi de (intravenöz sıvı sağaltımı ve antiinflamatuvar ajanlar) uygulanmaktadır.<sup>10</sup> Tek ve ark. tarafından yapılan çalışmada subklinik endometritli hayvanların tedavisinde tek doz oksitetrasiklin ve fluniksine megluminin parenteral enjeksiyonlarının etkili olduğu saptanmıştır.<sup>18</sup> Ancak Drillich ve ark. akut puerperal metritli hayvanlarda

sistemik antibiyotik tedavisine ek olarak tek doz antiinflamatuvar ilaç enjeksiyonu yapılmasının iyileşme oranı ve üreme performansı üzerine etkili olmadığını bildirmişlerdir.<sup>20</sup> Benzer şekilde, Jere-mejeva ve ark. antibiyotiklere ek olarak non-steroidal antiinflamatuvar ajanların, uterustan bakterilerin eliminasyonu ve klinik iyileşmenin sağlanması üzerine katkısının olmadığını bildirmiştir.<sup>21</sup>

## HORMON KULLANIMI

### Prostaglandin F<sub>2</sub> alfa kullanımı

Uterus enfeksiyonlarında faydalı etkisi olduğu bilinen prostaglandin (PG)F<sub>2</sub> alfa'nın parenteral kullanımını; uterustan endojen PGF<sub>2</sub> alfa salınımının uyarılmasını ve immün fonksiyonun gelişimini sağlar.<sup>22,23</sup> Bilindiği üzere, progesteron miyometriumdaki elektriksel geçirgenliği baskılar ve miyometrial kontraksiyonlara engel olur. Uterus kontraksiyonları endometriumdaki yangısal hücrelerin, metabolitlerin ve luminal epitelyumdaki döküntülerin lenfatik drenaj yoluyla dışarı atılması için gereklidir.<sup>24</sup> Bu nedenle PGF<sub>2</sub> alfa enjeksiyonu ile küçük miktarlarda progesteron salgılayan luteinize olmuş follüküllerin yok edilmesini sağlayarak progesteronun savunma mekanizması üzerindeki baskılayıcı etkisinin ortadan kaldırılabilirliği bildirilmektedir.<sup>15,25</sup> Endometriumdaki bozukluklar, PGF<sub>2</sub> alfa salınımını engelleyerek ovaryumda olası bir korpus luteumun (CL) lizisini önler.<sup>26</sup>

PG F<sub>2</sub> alfa ve analoglarının döstrus döneminde kullanılması sonucu ineklerin büyük bir kısmının (yaklaşık %90) östrus gösterdiği bildirilmektedir.<sup>27</sup> Her bir östrus fizyolojik lökositozise ve uterus motilitesinde artışa neden olarak uterus içeriğinin boşaltılmasını ve uterusun kendini temizlemesini sağlamaktadır.<sup>28,29</sup> PGF<sub>2</sub> alfa enjeksiyonlarının uterus enfeksiyonlarında kullanılmasının bir diğer nedeni, uterustaki polimorf nükleer lökositlerin fagositik aktivitelerini artırmasıdır.<sup>15</sup>

PG F<sub>2</sub> alfa etkisinin aktif bir CL'nin varlığıyla ilişkili olmadığı ve ekzojen PGF<sub>2</sub> alfa enjeksiyonlarının fonksiyonel CL yokluğunda bile uterus enfeksiyonu oluşan ineklerin tedavisinde kullanılabilirliği bildirilmektedir.<sup>28,30</sup> McDougall ve ark. ta-

rafından yapılan çalışmada, klinik endometritli olan ve CL bulunan hayvanlarda PGF<sub>2</sub> alfa uygulamasıyla, CL bulunmayan veya CL varlığına bakılmaksızın yapılan intrauterin sefpapirin uygulamaları sonucu tedavi oranları bakımından bir fark olmadığı saptanmıştır.<sup>31</sup> Benzer şekilde, Kasimanickam ve ark. tarafından ve Sheldon ve Noakes<sup>23</sup> tarafından yapılan çalışmalarda, PGF<sub>2</sub> alfa ve intrauterin antibiyotik uygulamaları sonucunda reproduktif performansın iyileşmesinde benzer sonuçlar bulunmuştur.<sup>25</sup> PGF<sub>2</sub> alfa'nın antibiyotiklere oranla daha ucuz olması sebebiyle bu hastalıkların tedavisinde alternatif olarak kullanılabilirliği bildirilmektedir.<sup>31</sup> Melendez ve ark. tarafından yapılan çalışmada, akut puerperal metrit olduğu belirlenen ineklere antibiyotik (seftiofur hidroklorid) tedavisine ek olarak postpartum 8. günde sekiz saat arayla iki kez PGF<sub>2</sub> alfa enjeksiyonu yapılmasının primipar ineklerde ilk tohumlamadaki gebelik oranını önemli oranda artırdığı tespit edilmiştir.<sup>32</sup> Fakat bunun aksini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Endometritin sınıflandırıldığı ineklerde PGF<sub>2</sub> alfa ile tedavi şeklinin reproduktif performansı değiştirmediği ve postpartum 90-150. günlerdeki gebelik oranlarının tedavi edilmeyen gruptan daha düşük olduğu bildirilmektedir.<sup>33</sup> Benzer şekilde pürülan vajinal akıntılı ineklerde iki hafta aralıklarla yapılan PGF<sub>2</sub> alfa enjeksiyonlarının gebelik oranlarını artırmadığı yönünde çeşitli çalışmalar da mevcuttur.<sup>30,34</sup> LeBlanc ve ark. da PGF<sub>2</sub> alfa'nın endometritli ineklerde faydalı bir etkisini belirleymemişlerdir.<sup>35</sup> Kasimanickam ve ark. PGF<sub>2</sub> alfa'nın etkisinin ve en uygun uygulama zamanının belirli olmadığını bildirmiştir.<sup>36</sup> Bunun nedeni olarak ise buzağılamadan sonra östrus siklusunun başlama zamanının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>37</sup>

### Östrojen Kullanımı

Östrojenin uterus kontraksiyonunu, mukus üretimini ve uterusu lökosit göçünü artırdığı yönünde bilgiler mevcuttur.<sup>38,39</sup> Sheldon ve ark. uterus enfeksiyonlarının tedavisinde östradiolün etkili bir tedavi yöntemi olduğunu bildirirken, Roberts ise östradiolün yangı ürünlerinin ovidukta itilmesi gibi etkilerinin olduğunu bildirmiştir.<sup>40,41</sup> Benzer şekilde, Burton ve ark. postpartum 18. saatte östra-

diol spionat (ECP; 5 mg)'ın intramusküler enjeksiyonlarının, myometrial kontraktiletiyi baskıladığını, uterusun oksitosine olan duyarlılığını artırmadığını ve uterus kontraksiyonlarının servikotubal yönde olmasına neden olduğunu bildirmişlerdir.<sup>42</sup> Risco ve ark. tarafından yapılan çalışmada, retentio secundinarium olduğu tespit edilen ineklere intramusküler yolla tek doz ECP (4 mg) enjeksiyonu yapılmıştır.<sup>43</sup> İkinci gruba beş gün süreyle seftiofur hidroklorid verilmiş, son gruba ise herhangi bir tedavi uygulanmamış, bu grup kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Gruplarda metrit oluşma oranı ve doğum-gebe kalma aralıkları karşılaştırılmıştır. Ortalama gebe kalma süresinin kontrol grubunda (124 gün), ECP uygulanan gruptan (194 gün) daha kısa olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, ECP kullanılan grupta metrit oluşma oranının (%42) seftiofur hidroklorid uygulanan gruptan (%13) yüksek olduğu saptanmıştır. Kısacası, retentio secundinarium olduğu saptanan ineklerde ECP'nin (tek doz) intramusküler kullanımının metrit oluşumunu engelleme, uterus involüsyon süresini kısaltma ve üreme performansını artırma üzerine etkili olmadığı saptanmıştır. Sheldon ve ark. tarafından yapılan çalışmada, postpartum 7-14. günlerde intrauterin olarak uygulanan östrojenin postpartum uterus enfeksiyonlarının eliminasyonuna yardımcı olmadığı, aksine patojenik anaerobik mikroorganizmaların artışına neden olduğu bildirilmektedir.<sup>44</sup>

## DİĞER SEÇENEKLER

Uterus enfeksiyonlarının oluşmasında etkili olan en önemli faktörlerin başında gelen retentio secundinarium 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.<sup>45,46</sup>

Uterus enfeksiyonlarının en önemli nedenlerinden biri olan retentio secundinarium tedavisine karşı çeşitli bitkisel karışımlar (*Herba Leonuri*, *Angelicae Sinensis Radix*, *Flos Carthami*, *Myrrha* and *Rhizoma Cyperi*) kullanılarak bu enfeksiyonların oluşma oranının azaltılabileceği bildirilmektedir.

Bitkisel ekstraktların oral olarak kullanımının plasentanın atılmasını kolaylaştırdığı, doğum-gebe kalma aralığını azalttığı belirtilmektedir.<sup>47</sup>

Cui ve ark.nın çalışmasında retentio secundinarium olduğu belirlenen hayvanlara (n=26) oral yolla 450 mL (0,45 g ham bitki/kg) bitkisel karışım içirilmiştir. Yavru zararını atmayan hayvanlara dört-altı saat içerisinde ikinci kez aynı miktarda bitkisel karışım oral olarak verilmiştir. Diğer gruba ise intrauterin yolla 2000 mg oksitetrasiklin içeren 250 mL fizyolojik tuzlu su uygulanmıştır. Bitkisel karışım içiren hayvanlardan 19'unun 72 saat içerisinde yavru zararını attığı belirlenirken, intrauterin tedavi yapılan hayvanların yavru zararını henüz atmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca, doğum-gebe kalma aralığının bitkisel karışım içiren hayvanlarda (76 gün) intrauterin tedavi yapılan hayvanlara (134 gün) oranla daha kısa sürdüğü ve postpartum 100. günde gebe kalan hayvan oranının (%61,5), intrauterin tedavi yapılan hayvanlardan (%22,7) yüksek olduğu saptanmıştır.

İz elementlerin immün fonksiyon üzerine etkili olduğu bildirilirken, çeşitli iz elementlerin (çinko, bakır, mangan ve selenyum) enjekte edildiği bir çalışmada, bu maddelerin lökosit aktivitesini değiştirmedeği tespit edilmiştir.<sup>48,49</sup>

## İNTRAUTERİN TEDAVİ

İntrauterin tedavi, en fazla kronik endometrit ve subklinik endometrit tedavisinde tercih edilmektedir. Bu tedavi yönteminde amaç, endometriumda yüksek oranda ilaç yoğunluğunu sağlamak, uterusun daha derin katmanlarına ve diğer genital organlara daha az oranda ilacın penetre olmasını sağlamaktır.<sup>13</sup>

## İNTRAUTERİN ANTİBİYOTİK KULLANIMI

İntrauterin tedavilerde antibiyotik olarak klortetrasiklin ve seftiofur hidroklorid başta olmak üzere gentamisin, ampicilin, spektinomisin, sülfonamid ve sefapirin kullanılmaktadır.<sup>16,30,50-54</sup> Sülfonamidler içerisinde en etkili bileşikler sülfatiazollerdir. Sülfatiazol ve formaldehitin yoğunlaştırılması ile elde edilen formosülfatiazol, klinik endometrit tedavisinde intrauterin olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, klinik endometrit te-

davisinde formosülfatazol kullanımının sefapirin uygulamasından daha etkili ve tedavi oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.<sup>54</sup>

Postpartum 3. haftada penisilinaz üreten mikroorganizmalar uterusu mevcut olduğundan, bu dönemde intrauterin yolla penisilin kullanımının genellikle etkisiz olduğu bildirilmektedir.<sup>55</sup> Shams-Esfandabadi ve ark. tarafından yapılan çalışmada, tohumlama zamanı mukopürülan akıntıya sahip olan ineklere tohumlamayı takip eden 24. saatte yapılan intrauterin antibiyotik tedavisinin (1 g oksitetrasiklin veya 5 milyon IU prokain penisilin G sodyum) ilk tohumlamadaki gebelik oranı üzerine pozitif etkisinin olmadığı saptanmıştır.<sup>56</sup>

Öcal ve ark. tarafından yapılan çalışmada, intrauterin gentamisin sülfat kullanımının uterus kontraksiyonlarını inhibe ettiği saptanmıştır.<sup>57</sup> Bu nedenle gentamisin sülfat kullanımının puerperal endometritli ineklerde uterus involüsyonunun gecikmesine neden olması yönünden önem arz edebileceği bildirilmektedir (Tablo 1).

#### İNTRAUTERİN DEZENFEKTAN-ANTİSEPTİK KULLANIMI

Son yıllarda hayvan sağlığında ön sirke asidi (Perasetik asit) kullanılmaktadır. Bakterisid, virüs id ve fungusid etkisinin yanı sıra fagositozu indüklediği bildirilen ön sirke asidinin, uterus lumeninde anaerob bakterilere karşı son derece etkili olduğu bildirilmektedir.<sup>59,60</sup> Antibiyotikleri inaktive eden bir kısım mikroorganizmalar tarafından salınan enzimler Perasetik asit uygulamasından sonra etkili olamamıştır.<sup>60</sup> Vandeplasche, piyometralı ineklerde

yaptıkları çalışma sonunda Perasetik asit ile tedavi edilen ineklerdeki gebelik oranını (%96), Lugol® solüsyonu (%80) ve PGF<sub>2</sub> alfa (%84) ile tedavi edilen diğer gruplara göre daha yüksek oranda tespit etmiştir.<sup>61</sup> Perasetik asidin doğumdan hemen sonra uygulanabilmesi ve fagositoz aktivitesini stimüle etmesi, rezidüe oluşturmaması, sütte ve ette bekleme süresine gerek kalmaması ve antibiyotiklerle karşılaştırıldığında sağaltım fiyatının daha düşük olması gibi avantajları bulunmaktadır.<sup>62</sup>

Intrauterin kullanılan bir diğer antiseptik solüsyon Lotagen® dir. Lotagen® (%36 oranında yoğunlaştırılmış metakrezolsülfonik asit ve formaldehit) bakterisid, fungusid ve trichomonasid etkiye sahiptir. En önemli özelliği, sağlıklı dokuya zarar vermeden patolojik değişikliğe uğramış dokuyu koagüle etmesidir.<sup>63</sup> Handler ve ark. tarafından yapılan çalışmada, intrauterin Lotagen® kullanımının endometritin tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>64</sup> Bu çalışmada, endometrit derecesi yüksek olan hayvanlarda tedavi sonrası gebe kalma oranının daha düşük olduğu (1, 2 ve 3. derece endometritli hayvanlarda gebelik oranları sırasıyla %60, %44 ve %28) tespit edilmiştir. Lotagen® kullanılan çalışmalarda toplam gebelik oranının %46-57 arasında değiştiği bildirilmektedir.<sup>64,65</sup> Fakat Zobel ve ark. uterusu yapışmalara sebep olduğundan dolayı Lotagen® kullanımını önermemektedirler.<sup>27</sup>

Postpartum dönemde intrauterin olarak ozon (O<sub>3</sub>) kullanımının da uterus enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>66</sup> Ozon, oksidatif etkiye sahip olan önemli bir dezenfektandır.<sup>11</sup>

**TABLO 1:** İntrauterin ve parenteral antibiyotik ve hormon tedavileri sonucu uterus enfeksiyonlarında belirlenen iyileşme oranları.

Araştırmacı	Enfeksiyon	Tedavi	Uygulama yolu	İyileşme oranı (%)
Drillich ve ark. <sup>16</sup>	Toksik puerperal metrit	Seftiofur	IM	82,9
Galvão ve ark. <sup>30</sup>	Subklinik endometrit	PGF <sub>2</sub> alfa	IM	42,8
Janowski ve ark. <sup>58</sup>	Puerperal endometrit	Tetrasiklin hidroklorid+eritromisin propiyonat	IU	82,5
LeBlanc ve ark. <sup>35</sup>	Klinik endometrit	Sefapirin	IM	77
		PGF <sub>2</sub> alfa	IM	77
Sheldon ve Noakes <sup>23</sup>	Klinik endometrit	Oksitetrasiklin	IU	73
		PGF <sub>2</sub> alfa	IM	67
		Östradiol	IM	63

IM: İntramusküler; IU: İntrauterin.

Bakterileri ve mayaları öldürme yeteneğine sahiptir.<sup>67</sup> Klordan çok daha yüksek olan antibakteriyel etkisinin, biyolojik materyallerin oksidasyonu ile mikroorganizmalara direkt olarak saldırmasından kaynaklanabileceği bildirilmektedir.<sup>11</sup> Endometritte O<sub>3</sub> tedavisinin, hem hormonal tedavilerden hem de intrauterin antibiyotik tedavilerinden daha başarılı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, tedavi süresince ve tedaviyi takiben et ve süt kaybına neden olmaması avantaj oluşturmaktadır.<sup>27</sup> Ozonlu köpükler (Riger Spray®) 20 mL dozunda kullanılmaktadır.<sup>66</sup>

Endometrit tedavisinde intrauterin olarak kullanılan bir diğer antiseptik madde povidon iyottur. Povidon iyot içeren köpüğün intrauterin kullanımının endometrit tedavisinde başarılı olduğu saptanmıştır.<sup>68</sup> Başka bir çalışmada, yoğun uterus enfeksiyonuna sahip ineklere intrauterin lugol solüsyonu (%1) uygulanmasının uterus involüsyonunu hızlandırdığı ve doğum-gebe kalma aralığını azalttığı saptanmıştır.<sup>69</sup>

#### ALTERNATİF TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Khillare ve ark. şifalı otlardan elde edilen karışımın (AV/RMI/45; M/s Ayurved Ltd. Baddi, Hindistan) intrauterin uygulanmasının endometrit, metrit ve “repeat breeder” olan ineklerin tedavisinde etkili olduğunu bildirmişlerdir.<sup>70</sup> Tedavi edilen bu ineklerde gebelik oranının (%70) kontrol grubundan (%40) yüksek olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde bitki ekstraktından hazırlanmış olan *Pelargonium sidoides* (EPs 7630, Umca®, Dr. Willmar Schwabe GmbH and Co. ISO Pharmaceuticals, Ettlingen, Almanya) kronik endometritli hayvanlarda intrauterin olarak tedavi amacıyla kullanılmıştır. Postpartum 21-27. günlerde yapılan muayenelerde uterus enfeksiyonu olduğu belirlenen hayvanlara 190 mL fizyolojik tuzlu su içerisine 10 mL EPs 7630 eklenerek üç gün art arda intrauterin olarak verilmiştir. İlk servis periyodu süresinin ve doğum-gebe kalma aralığının parenteral tedavi gören hayvanlara oranla daha uzun olduğu, ilk tohumlamada ve postpartum 250. günde gebe kalan inek oranının (sırasıyla %35,7; %66,6) ise parenteral tedavi gören hayvanlara (sırasıyla %40; %80) oranla daha düşük olduğu saptanmıştır.<sup>71</sup>

Kimotripsin, tripsin ve papain gibi enzimler proteolitik etkiye sahip oldukları ve hücrel savunma mekanizmasını destekledikleri için uterus enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecekleri bildirilmektedir.<sup>20</sup> Tripsin (16 mg), kimotripsin (16 mg) ve papain (8 mg) enzimleri içeren Masti Veyxym®, vitamin A ve vitamin E eklenerek intrauterin olarak uygulanmıştır. Tedavi etkinliği yönünden PGF<sub>2</sub> alfa uygulanan grup ile karşılaştırıldığında başarısının daha düşük olduğu saptanmıştır.<sup>72</sup> Benzer şekilde, parafin likitin uterusu fagositik hücre göçünü uyardığı ve uterusun savunmasında etkili olabileceği açıklanmıştır.<sup>73</sup>

Son yıllarda uterus enfeksiyonlarının önemli nedenlerinden olan *Arcanobacter pyogenes* ve *Escherichia coli*'ye karşı üretilmiş olan hiperimmün serumların intrauterin kullanımının antibiyotik tedavisine alternatif olabileceği bildirilmektedir.<sup>74</sup> Benzer şekilde, bir başka çalışmada *E. coli*'ye karşı, intravajinal bakteriyofaj kullanılarak postpartum dönem enfeksiyonlarının önüne geçilmeye çalışılmıştır. İn vitro kullanımında yararlı etkiler tespit edilmesine rağmen, in vivo yapılan çalışmada enfeksiyonların tedavisinde etkili bir yöntem olmadığı kanısına varılmıştır.<sup>75,76</sup>

Endometrit tedavisinde fitoterapötiklerden yararlanılmaktadır. Fitoterapötik ilaç olan EucaComp® tedavisinin şiddetli endometrit tedavilerinde başarıyla kullanılabileceği bildirilmiştir. EucaComp® tedavisi sonrası ilk tohumlamadaki gebelik oranının ve toplam gebelik oranının (sırasıyla %49; %69,2), Lotagen® uygulanan gruptan (sırasıyla %44; %56,9) daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>64</sup>

Intrauterin tedavilere karşı antibiyotik direnci olduğu belirlenen klinik endometritli ineklerde intrauterin antibiyotik tedavisine (oksitetrasiklin, enrofloksasin, linkomisin, spektinomisin ve amikasin) ek olarak intrauterin Tris EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid and tris-[hydroxy-methyl]-aminomethane) kullanımının antibiyotik etkililiğini ve tedavi başarısını artırdığı (%90 gebelik oranı) belirlenmiştir.<sup>51</sup>

Hipertonik solüsyonların uterus tonusunu artırarak uterus içeriğinin boşaltılmasına yardımcı

olduğuna inanılmaktadır. Uterus tonositesinin artmasının, uterus involüsyonunun artmasına ve bakteriyel yükün azaltılmasına katkı sağlanacağı bildirilmektedir.<sup>9</sup> Dekstroz solüsyonunun uterus enfeksiyonlarında etkili olabilmesi ile ilgili mekanizma tam olarak bilinmemesine rağmen hipertonic olması sebebiyle yukarıdaki etkileri sağlayarak uterus bakteriyel yükün azaltılmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir.<sup>9,77</sup> Hipertonik dekstroz solüsyonunun (%50) intrauterin kullanıldığı bir çalışmada, bu uygulamanın yapıldığı hayvanlarda gebelik oranının kontrol grubundaki hayvanlara oranla daha yüksek olduğu görülmüştür.<sup>78</sup>

Homotoksikoloji, vücuttan toksinlerin uzaklaştırılması amacıyla dilüe homeopatik ilaçların kullanıldığı terapi formudur.<sup>79</sup> Ancak Arlt ve ark. tarafından yapılan çalışmada, *Lachesis compositum* (Lachesis), *Carduus compositum* (Carduus) ve *Traumeel LT* (Traumeel) gibi homeopatik ilaçların ineklerde endometrit oluşumunu engellemede ve üreme performansını artırma üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir.<sup>9</sup>

Veteriner sahada kullanılmak üzere *Bacillus subtilis*'ten elde edilen geniş spektrumlu litik enzimlerin uterus enfeksiyonlarında intrauterin yolla alternatif tedavi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir. Mikrobiyolojik olarak çeşitli bakteriler (gram-negatif, gram-pozitif) ve maya/mantar tarafından polimikrobiyal enfeksiyona sahip olduğu belirlenen klinik endometritli ineklere iyileşme gözlemleninceye kadar haftada iki kez Lysosubtilin enziminin uygulanmasını takiben %100 oranında klinik iyileşme olduğu saptanmıştır.<sup>80</sup>

## İNTRAUTERİN İMMÜNMODÜLATÖR KULLANIMI

### Intrauterin Oyster Glikojen Kullanımı

Fagositoz, uterus bakterilerin elimine edilmesinde rol alan temel mekanizmadır. Etkin bir fagositoz işlemi için perifer dolaşımdan yeterli sayıda nötrofil lökositin uterusu göç etmesi gerekir.<sup>81</sup> Su-bandrio ve ark. tarafından 60 mL fosfat tamponlu tuz çözeltisi içerisine %1 Oyster glikojen eklenecek hazırlanan solüsyon intrauterin olarak verilmiştir.<sup>82</sup> Yapılan uygulamanın uterus nötrofil lökosit sayısını artırdığı saptanmıştır.

### Intrauterin Lökotrien B4 Kullanımı

Lökotrien B4, nötrofillerin kemotaksis yapmasında rol alır ve fagositik aktivitelerinin artmasına, T- ve B- lenfositlerin, monositlerin ve doğal öldürücü hücrelerin sayıca artmasına ve bu hücrelerden daha fazla sitokin salınmasına yol açmaktadır.<sup>83</sup> Bu amaçla 30 nmol/L lökotrien solüsyonunun intrauterin olarak verildiği bir çalışmada, tedaviyi takip eden 24 saat içinde nötrofil lökosit sayısının 5-10 kat yükseldiği ve toplam hücre sayısının yaklaşık %85'ini nötrofil lökositlerin oluşturduğu saptanmıştır.<sup>84</sup>

## SONUÇ

Bu derlemede, uterus enfeksiyonlarının tedavisine yönelik güncel yaklaşımlar değerlendirilmiş, uterus enfeksiyonlarına bağlı ekonomik kayıpların azaltılması üzerinde durulmuştur. Başarılı bir inek yetiştiriciliği için uterus enfeksiyonlarının fertilitite ve süt verimi üzerine olan negatif etkileri yok edilmesi, kârlılık ve sürdürülebilirlik sağlanmalıdır. Bunu başarmak için enfeksiyonların teşhisi doğru zamanda ve doğru şekilde yapılmalı ve en uygun tedavi protokolü seçilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Kaçar C, Kaya S. Uterine infections in cows and effect on reproductive performance. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2014;20(6):975-82.
2. Sheldon IM. The postpartum uterus. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2004;20(3):569-91.
3. Rukkwamsuk T, Kruij, TA, Wensing, T. Relationship between over feeding and over conditioning in the dry period and the problems of high producing dairy cows during the postparturient period. Vet Q 1999;21(3):71-7.
4. Battaglia DF, Krasa HB, Padmanabhan V, Viguié C, Karsch FJ. Endocrine alterations that underlie endotoxin-induced disruption of the follicular phase in ewes. Biol Reprod 2000; 62(1):45-53.
5. Mateus L, da Costa LL, Bernardo F, Silva JR. Influence puerperal of uterine involution and postpartum ovarian activity in dairy cows. Reprod Dom Anim 2002;37(1):31-5.
6. Dubuc J, Duffield TF, Leslie KE, Walton JS, Leblanc SJ. Effects of postpartum uterine diseases on milk production and culling in dairy cows. J Dairy Sci 2011;94(3):1339-46.

7. Pleticha S, Drillich M, Heuwieser W. Evaluation of the Metricheck device and the gloved hand for the diagnosis of clinical endometritis in dairy cows. *J Dairy Sci* 2009;92(11):5429-35.
8. Tsousis G, Sharifi AR, Hoedemaker M. Increased risk of conception failure in German Holstein Friesian cows with chronic endometritis. *Reprod Domes Anim* 2010;45(6):1114-7.
9. Arlt S, Padberg W, Drillich M, Heuwieser W. Efficacy of homeopathic remedies as prophylaxis of bovine endometritis. *J Dairy Sci* 2009;92(10):4945-53.
10. Palmer C. Postpartum metritis in cattle: a review of the condition and the treatment. *Large Anim Vet Rounds* 2003;3(8):1-6.
11. Silva RA, Garotti JE, Silva RS, Navarini A, Pacheco AM Jr. Analysis of the bactericidal effect of ozone pneumoperitoneum. *Acta Cir Bras* 2009;24(2):124-7.
12. Azawi OI. Postpartum uterine infection in cattle. *Anim Reprod Sci* 2008;105(3-4):187-208.
13. LeBlanc SJ. Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: a review. *Vet J* 2008;176(1):102-14.
14. Bretzlaff KN, Ott RS, Koritz GD, Bevil RF, Gustafsson BK, Davis LE. Distribution of oxytetracycline in genital tract tissues of postpartum cows given the drug by intravenous and intrauterine routes. *Am J Vet Res* 1983;44(5):764-9.
15. Paisley LG, Mickelsen WD, Anderson PB. Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections of cows: a review. *Theriogenology* 1986;25(3):353-81.
16. Drillich M, Beetz O, Pfützner A, Sabin M, Sabin HJ, Kutzer P, et al. Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows. *J Dairy Sci* 2001;84(9):2010-7.
17. Smith BI, Donovan GA, Risco C, Littell R, Young C, Stanker LH, et al. Comparison of various antibiotic treatments for cows diagnosed with toxic puerperal metritis. *J Dairy Sci* 1998;81(6):1555-62.
18. Tek Ç, Sabuncu A, İkiz S, Bağcıgil F, Gündüz MC, Kılıçarslan MR, et al. The effect of a single administration of parenteral oxytetracycline and flunixin meglumine combination on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis. *Turk J Vet Anim Sci* 2010;34(4):319-25.
19. Lima FS, Vieira-Neto A, Vasconcellos GSFM, Mingoti RD, Karakaya E, Solé E, et al. Efficacy of ampicilline trihydrate or ceftiofur hydrochloride for treatment of metritis and subsequent fertility in dairy cows. *J Dairy Sci* 2014;97(9):5401-14.
20. Drillich M, Voigt D, Forderung D, Heuwieser W. Treatment of acute puerperal metritis with flunixin meglumine in addition to antibiotic treatment. *J Dairy Sci* 2007;90(8):3758-63.
21. Jeremejeva J, Orro T, Waldmann A, Kask K. Treatment of dairy cows with PGF<sub>2α</sub> or NSAID, in combination with antibiotics, in cases of postpartum uterine inflammation. *Acta Vet Scan* 2012;54:45.
22. Lewis GS. Steroidal regulation of uterine resistance to bacterial infection in livestock. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:117.
23. Sheldon IM, Noakes DE. Comparison of tree treatments for bovine endometritis. *Vet Rec* 1998;142(21):575-9.
24. Guyton AC. The lymphatic system. *Textbook of Medical Physiology*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1991. p.180-4.
25. Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, Gartley CJ, Leslie KE, Walton JS, et al. The effect of a single administration of cephalixin or cloprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis. *Theriogenology* 2005;63(3):818-30.
26. Olson JD, Ball L, Mortimer RG, Fain PW, Adney WS, Huffmann M. Aspects of bacteriology and endocrinology of cows with pyometra and retained fetal membranes. *Am J Vet Res* 1984;45(11):2251-5.
27. Zobel R, Tkalcic S, Cole W. Fertility issues in Simmental cows in Central Croatia: a 5-year study. *Turk J Vet Anim Sci* 2013;37(4):454-61.
28. Dhaliwal GS, Murray RD, Woldehiwet Z. Some aspects of immunology of the bovine uterus related to treatments for endometritis. *Anim Reprod Sci* 2001;67(3-4):135-52.
29. Folman Y, Kaim M, Herz Z, Rosenberg M. Comparison of methods for the synchronization of estrous cycles in dairy cows. 2. Effects of progesterone and parity on conception. *J Dairy Sci* 1990;73(10):2817-25.
30. Galvão KN, Frajblat M, Brittin SB, Butler WR, Guard CL, Gilbert RO. Effect of prostaglandin F<sub>2α</sub> on subclinical endometritis and fertility in dairy cows. *J Dairy Sci* 2009;92(10):4906-13.
31. McDougall S, Boer M, Compton C, Leblanc SJ. Clinical trial of treatment programs for purulent vaginal discharge in lactating dairy cattle in New Zealand. *Theriogenology* 2013;79(8):1139-45.
32. Melendez P, McHale J, Bartolome J, Archbald LF, Donovan GA. Uterine involution and fertility of Holstein cows subsequent to early postpartum PGF<sub>2α</sub> treatment for acute puerperal metritis. *J Dairy Sci* 2004;87(10):3238-46.
33. Mejia ME, Lacau-Mengido IM. Endometritis treatment with a PGF<sub>2α</sub> analog does not improve reproductive performance in large dairy herd in Argentina. *Theriogenology* 2005;63(5):1266-76.
34. 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):1325-38.
35. LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS, et al. The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci* 2002;85(9):2237-49.
36. Kasimanickam R, Cornwell JM, Nebel RL. Effect of presence of clinical and subclinical endometritis at the initiation of Presynch-Ovsynch program on the first service pregnancy in dairy cows. *Anim Reprod Sci* 2006;95(3-4):214-23.
37. Glanvill SF, Dobson H. Effect of prostaglandin treatment on the fertility of problem cows. *Vet Rec* 1991;128(16):374-6.
38. Arthur GF, Noakes DE, Parkinson TJ, England GCW. Endogenous and exogenous control of ovarian cyclicity. *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics*. 8<sup>th</sup> ed. London, New York: Saunders; 2001. p.3-53.
39. Squires EJ. Maintenance of pregnancy. *Applied Animal Endocrinology*. 1<sup>st</sup> ed. UK: Trowbridge: 2003. p.154-91.
40. Sheldon IM, Rycroft AN, Zhon C. Association between postpartum pyrexia and uterine bacterial infection in dairy cattle. *Vet Rec* 2004;154(10):289-93.
41. Roberts SJ. Injuries and Diseases of the Puerperal Period. *Veterinary Obstetrics and Genital Diseases*. 3<sup>rd</sup> ed. Woodstock, New York: 1986. p.353-96.
42. Burton MJ, Dziuk HE, Fahning ML, Zemjanis R. Effects of oestradiol cypionate on spontaneous and oxytocin stimulated postpartum myometrial activity in the cow. *Br Vet J* 1990;146(4):309-15.
43. Risco CA, Hernandez J. Comparison of ceftiofur hydrochloride and estradiol cypionate for endometritis prevention and reproductive performance in dairy cows affected with retained fetal membranes. *Theriogenology* 2003;60(1):47-58.
44. Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft AN, Dobson H. Effect of intrauterine administration of oestradiol on postpartum uterine bacterial infection in cattle. *Anim Reprod Sci* 2004;81(1-2):13-23.
45. Aslan S, Findik M, Kalender H, Celebi M, Izgur H, Handler J. Verbesserung der postpartalen Fertilität von Kühen durch Pulsatilla miniplex®. *Wien Tierärztl Msch* 2000;87(12):359-62.
46. Kaçar C, Zonturlu AK, Oral H, Yıldız S, Arı UÇ. [The effects of Theranekron® application on uterus involution and vaginal influence in cows early puerperal period]. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* 2007;13(1):11-5.
47. Cui D, Li J, Wang X, Xie J, Zhang K, Wang X, et al. Efficacy of herbal tincture as treatment option for retained placenta in dairy cows. *Anim Reprod Sci* 2014;145(1-2):23-8.



48. Spears JW, Weiss WP. Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows. *Vet J* 2008;176(1):70-6.
49. Machado VS, Oikonomou G, Lima SF, Bicalho ML, Kacar C, Fodistch C, et al. The effect of injectable trace minerals (selenium, copper, zinc, and manganese) on peripheral blood leukocyte activity and serum 50- dismutase activity of lactating Holstein cows. *Vet J* 2014; 200(2):299-304.
50. Goshen T, Shpigel NY. Evaluation of intrauterine antibiotic treatment of clinical metritis and retained fetal membranes in dairy cows. *Theriogenology* 2006;66(9):2210-8.
51. Farca AM, Nebbia P, Robino P, Re G. Effects of the combination antibiotic-EDTA-Tris in the treatment of chronic bovine endometritis caused by antimicrobial-resistant bacteria. *Pharmacol Res* 1997;36(1):35-9.
52. Galvão KN. Postpartum uterine diseases in dairy cows. *Anim Reprod* 2012;9(3):290-6.
53. LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS, et al. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci* 2002;85(9):2223-36.
54. Mari G, Iacono E, Toni F, Predieri PG, Merlo B. Evaluation of the effectiveness of intrauterine treatment with of clinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology* 2012; 78(1):189-200.
55. Nadoor P. Endocrine and pharmacological significance in clinical management of postpartum uterine infections. In: Honnappagol SS, Tandle MK eds. *Artificial Insemination and Treatment of Infertility in Dairy Animals*. 1<sup>st</sup> ed. New Delhi, India: New India Publishing; 2010. p.71-6.
56. Shams-Esfandabadi N, Shirazi A, Ghasemzadeh-Nava H. Pregnancy rate following post-insemination intrauterine treatment of endometritis in dairy cattle. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2004;51(3):155-6.
57. Ocal H, Yuksel M, Ayar A. Effects of gentamicin sulfate on the contractility of myometrium isolated from non-pregnant cows. *Anim Reprod Sci* 2004;84(3-4):269-77.
58. Janowski T, Zduńcyk S, Mwaanga ES. Combined GnRH and PGF2 $\alpha$  application in cows with endometritis puerperalis treated with antibiotics. *Reprod Domest Anim* 2001;36(5): 244-6.
59. Grüssel T, Busch W. Das Verhalten von Kühen nach intrauteriner Applikation von Desinfizienzien zur Behandlung Endometritis. *Tierärztl Prax* 1998;26(2):67-72.
60. Busch W, Kuhnke J. Investigations on pyometra in cattle. *Tierärztliche Praxis Großtiere* 2000;28(6):315-21.
61. Vandeplassche M. Neu vergleichende der Involution und der puerperalen Metritis bei Stute, Kuh und Sau. *Monatsh Veterinärmed* 1981;36:804-7.
62. Busch W, T Grüssel. Untersuchungen zur Anwendung von Peroxiethansäure (Peresigsäure-Uterofertil<sup>®</sup>) zur Behandlung der Endometritis beim Rind. *Der Praktische Tierarzt* 1998;79(8):746-53.
63. Zwillenberg LO, Bosiger G. Vergleichende in vitro-Studie zur antimikrobiellen Wirksamkeit von Novugen. *Schweiz Arch Tierheilk* 1986; 128(2):99-102.
64. Handler J, Aslan S, Findik S, Kalender H, Bastan A, Kaymaz M, et al. Wirksamkeit der intrauterinen Behandlung von puerperalen und post-puerperalen Endometritiden mit Eucomp<sup>®</sup> bzw. Lotagen<sup>®</sup> beim Rind. *Der Praktische Tierarzt* 2005;86(3):188-95.
65. Heuwieser W, Tenhagen BA, Tischer M, Lühr J, Blum H. Effect of three programmes for the treatment of endometritis on the reproductive performance of a dairy herd. *Vet Rec* 2000; 146(12):338-41.
66. Zobel R, Martinec R, Ivanović D, Rošić N, Stančić Z, Žerjavić I, et al. Intrauterine ozone administration for improving fertility rate in Simmental cattle. *Veterinarski Arhiv* 2014; 84(1):1-8.
67. Białoszewski D, Bocian E, Bukowska B, Czajkowska M, Sokół-Leszczynska B, Tyski S. Antimicrobial activity of ozonated water. *Med Sci Monit* 2010;16(9):71-5.
68. Polat B, Kirecci E, Terim Kapakin KA, Colak A. Fertility parameters of dairy cows with retained placenta or endometritis treated with intrauterine povidone iodine foam. *Bull Wet Inst Pulawy* 2009;53(3):395-400.
69. Ahmed FO, Elsheikh AS. Intrauterine infusion of lugol's iodine improves the reproductive traits of postpartum infected dairy cows. *IOSR-JAVS* 2013;5(2):89-94.
70. Khillare K, Birade HS, Maini S, Ravikanth K. Role of polyherbal intrauterine infusion in treatment of various reproductive disorders in cattle. *Veterinary World* 2010;3(8):373-4.
71. Bademkiran S, Kurt D, Yokus B, Celik R. Comparison of Pelargonium sidoides, placebo and antibiotic treatment of chronic endometritis in dairy cows: a field trial. *J Anim Vet Adv* 2009;8(6):1242-7.
72. Drillich M, Raab D, Witte M, Heuwieser W. Treatment of chronic endometritis in dairy cows with an intrauterine application of enzymes. A field trial. *Theriogenology* 2005; 63(7):1811-23.
73. Lu W, Zabuli J, Kuroiwa T, Tanaka T, Kamomae H. Effect of intrauterine infusion with liquid paraffin on phagocytes migrating to mucus of external os of the cervix in cows. *Reprod Domest Anim* 2011;46(4):602-7.
74. Ahmadi MR, Hosseini A, Gheisari HR, Yavari M. Preliminary trial in treatment of postpartum endometritis with intrauterine application of hyperimmune serum in dairy cows. *Asian Pac J Trop Dis* 2014;4(1):360-5.
75. Bicalho RC, Santos TM, Gilbert RO, Caixeta LS, Teixeira LM, Bicalho ML, et al. Susceptibility of *Escherichia coli* isolated from uteri of postpartum dairy cows to antibiotic and environmental bacteriophages. Part I: Isolation and lytic activity estimation of bacteriophages. *J Dairy Sci* 2010;93(1):93-104.
76. Meira EB Jr, Rossi RS, Teixeira AG, Kaçar C, Oikonomou G, Gregory L, et al. The effect of prepartum intravaginal bacteriophage administration on the incidence of retained placenta and metritis. *J Dairy Sci* 2013;96(12):7658-65.
77. Ofek I, Beachey EH. Mannose binding and epithelial cell adherence of *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1978;22(1):247-54.
78. Brick TA, Schuenemann GM, Bas S, Daniels JB, Pinto CR, Rings DM, et al. Effect of intrauterine dextrose or antibiotic therapy on reproductive performance of lactating dairy cows diagnosed with clinical endometritis. *J Dairy Sci* 2012;95(4):1894-905.
79. Ernst E, Schmidt K. Homotoxicology--a review of randomised clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(5):299-306.
80. Biziulevichius GA, Lukauskas K. In vivo studies on lysosubtilin. 2. Efficacy for treatment of post-partum endometritis in cows. *Vet Res* 1998;29(1):47-58.
81. Gabler C, Fischer C, Drillich M, Einspanier R, Heuwieser W. Time-dependent mRNA expression of selected pro-inflammatory factors in the endometrium of primiparous cows postpartum. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8:152.
82. Subandrio A, Noakes D. Neutrophil migration into the uterin lumen of the cow: the influence of endogenous and exogenous sex steroid hormones using to intrauterine chemoattractants. *Theriogenology* 1997;47(4):825-35.
83. Claesson HE, Odlander B, Jakobsson PJ. Leukotriene B4 in the immun system. *Int J Immunopharmacol* 1992;14(3):441-9.
84. Zerbe H, Schubert HJ, Hoedemaker M, Grunert E, Leibold W. A new model system for endometritis: basic concepts and characterization of phenotypic and functional properties of bovine uterine neutrophils. *Theriogenology* 1996;46(8):1339-56.