

Büyükbaş hayvanlarda metritis



Raphael GUATTEO

Büyükbaş hayvan hekimliği ve sürü sağlığı yönetimi alanında profesör.
Oniris - UMR BIOPEPAR, Nantes, Fransa.



Luc DUREL

Global Teknik Müdür Ruminants. Virbac.

Sığırlarda, doğum ve buzağılama sonrasında uterus lümeninin bakteriyel kontaminasyonu nedeniyle uterus fonksiyonu sıklıkla tehlikeye girebilir. Bu nedenle, sığırların yaklaşık %50'si buzağılamadan sonra uterus mikrobiyal bozuklukları yaşamaktadır (Sheldon ve diğ., 2006). Sonuç olarak, uterus enfeksiyonu uterus ve ovaryum fonksiyonlarına zarar vererek infertiliteye neden olabilir. Bakteriyel kontaminasyonun yanı sıra, özellikle buzağılama dönemindeki enflamasyon uterus bozukluklarının önemli bir bileşenidir.

Sığırlarda doğum sonrası uterus hastalığının tanımlanması

Uterus hastalıkları iyi bilinmesine ve pratikte sık görülmesine rağmen, farklı varsayılan uterus hastalıklarının tanımı, adlandırılması veya karakterizasyonu kesinlik ve tutarlıktan yoksundur. Farklı koşulların aynı terim altında örtüşmesi veya karıştırılması, yetersiz tedavi veya önleme stratejilerinin teşvik edilmesine ve uygulanmasına yol açabilir. Uterus hastalıklarının standardizasyonu ve net bir tanımı 2006 yılında Sheldon ve ekibi tarafından önerilmiştir ve doğum sonrası uterus hastalıkları için altın standart tanım olarak kabul edilmelidir.

Çeşitli çalışmalar, süt sığırlarının %40'ına kadarında uterus hastalıklarının mevcut olduğunu bildirmektedir.

Metritisin tanımı veya sınıflandırması ne olursa olsun, rapor edilen sürü içi prevalans %36 ila 50 arasında değişmektedir (Markusfeld, 1987; Zwald ve ark., 2004) ve sığırların %18,5 ila 21'i hipertermi veya iştah azalması gibi sistemik hastalık belirtilerini birlikte göstermektedir (Drilllich ve ark., 2001; Benzaquen ve ark., 2007). Bu akut fazın ardından, sığırların %15 ila 20'sinde buzağılamadan sonraki 3 haftadan daha uzun süre devam eden ve klinik endometritise neden olan klinik uterus hastalıkları görülür ve sığırların yaklaşık %30'unda klinik belirtiler göstermeyen kronik uterus iltihabı (subklinik endometritis) görülür (Gilbert ve diğ., 2016; LeBlanc ve diğ., 2002).

İlk klinik metritis, lokalden sistemik hale

Klinik metritis, doğum sonrası 21 gün içinde ortaya çıkan, genellikle kötü kokulu, sulu, kırmızı-kahverengi sıvıdan viskoz, kirli beyaz pürülan uterus akıntısı ile ilişkili genişlemiş bir uterus ile karakterizedir (Sheldon ve ark., 2006). Klinik metritisin kesin tanısı, kokulu uterus akıntısının ötesine ve eşlik eden sistemik hastalığın varlığına dayanmaktadır. Bu nedenle, klinik metritisin şiddeti 3 dereceye ayrılır (Sheldon ve diğ., 2009) (Tablo 1 & Şekil 1).

Sonradan endometritis, klinik ya da subklinik

Klinik endometritis, doğumdan ≥ 21 gün sonra vajinada pürülan veya mukopürülan (>%50 irin) materyalin varlığı ile ilişkili endometriyumun lokal enflamasyonu ile karakterize edilir ve sistemik hastalık belirtileri olmaksızın uterustan kaynaklanır (Sheldon ve diğ., 2006). Vajinal mukusun karakterine dayalı bir derecelendirme sistemi mevcuttur ve bakterilerin varlığı ve tedavinin olası sonucu ile ilişkilidir (Resim 2). Vajinal eksüdat varlığı artık pürülan akıntı olarak adlandırılmakta ve endometrit, servisit/vajinit veya her ikisinin sonucu olduğu

varsayılmaktadır. Tek başına endometritis prevalansı %13, servitis prevalansı sadece %11 iken ineklerin %32'si her iki durumdan da etkilenmektedir (Deguillaume ve diğ., 2012). Endometrit tanısı için endometriyal sitoloji veya biyopsi ya da ultrason muayenesi gerekir.

Subklinik endometrit, görünür klinik bulguların yokluğunda uterus lümeninde polimorfo nükleer nötrofillerin (PMN'ler) sayısının artmasıyla ortaya çıkan endometriyumun yüzeysel bir enflamasyonudur (Pascottini ve diğ., 2016). Bu durum günümüzde yüksek verimli süt ineklerinde ana uterus sorunu olarak kabul edilmektedir.

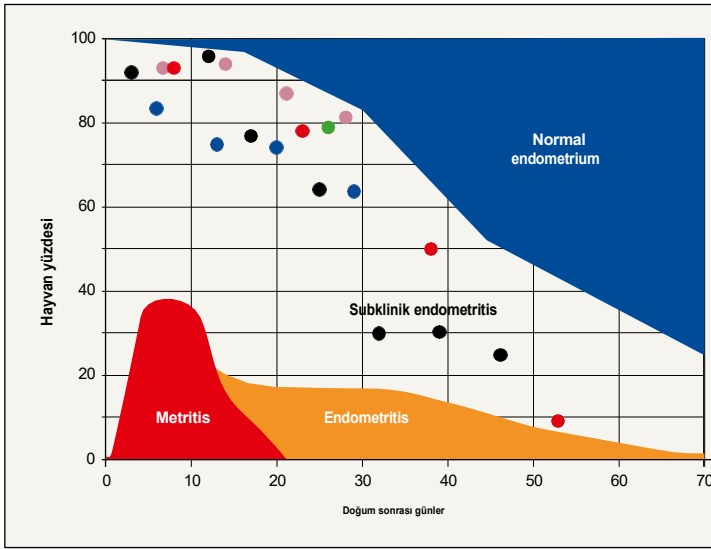
Metritisin yanı sıra sığırlarda pyometra da

görülebilir. Pyometra, aktif bir korpus luteumun varlığı ile ilişkili olarak rahmin distansiyonuna yol açan uterus lümeninde pürülan veya mukopürülan materyal ile karakterizedir (Sheldon ve diğ., 2006). Genellikle serviks fonksiyonel olarak kapalıdır, ancak lümeni her zaman tıkalı olmayabilir. Daha sonra, serviks, vajina veya vulva yoluyla bir miktar pürülan materyal akabilir.

Antibiyotik tedavisinin yanı sıra (hastalığın ciddiyetine veya klinik belirtilerin veya sistemik hastalığın varlığına bağlı olarak lokal veya sistemik), destekleyici tedavi ve özellikle anti-piretik, anti-enflamatuar ve anti-endotoksemik ilaçların sağlanması klinik metritin iyileşme oranını artırmak için çok önemli görünmektedir.

Seviye	Klinik tanım	Yaygınlık	Risk faktörleri
CLINICAL METRITIS			
Seviye 1 Klinik metritis	Doğumdan sonraki 21 gün içinde, sistemik hastalık belirtileri olmaksızın, vajinada tespit edilebilen pürülan uterus akıntısı ile birlikte anormal derecede büyümüş uterus.	%36-50	<ul style="list-style-type: none">Metabolik stressHijyen
Seviye 2 Postpartum metritis	Doğumdan sonraki 21 gün içinde, sistemik klinik belirtilerle birlikte, kötü kokulu kırmızı-kahverengi sulu uterus akıntısı, atonik genişlemiş uterus ve genellikle vajinada tespit edilebilen ateş (> 39,5°C) ile anormal derecede genişlemiş uterus: süt üretiminde azalma, ateş, sersemlik, iştahsızlıktan anoreksiye kadar iştah azalması, olası dehidrasyon. Genellikle buzağılamanın ilk haftasının sonuna doğru ortaya çıkar. Şiddetli vakalarda: süt veriminde olası azalma, sersemlik, iştah azalması, anoreksi, yüksek kalp hızı ve belirgin dehidrasyon.	%15-20	<ul style="list-style-type: none">DistosiTutulmuş fetal membranÖlü doğum, kürtajİkizlerMetabolik stresHijyen
Seviye 3 Toksemik metritis	Doğumdan sonraki 21 gün içinde, sistemik hastalık ve toksemi belirtilerinin (soğuk ekstremiteler, depresyon ve/veya kollaps) klinik bulguları ile birlikte vajinada tespit edilebilen pürülan uterus akıntısı ile birlikte anormal derecede büyümüş uterus.		
ENDOMETRITIS			
Klinik endometritis	Doğumdan ≥ 21 gün sonra vajinada pürülan veya mukopürülan (>%50 irin) materyal varlığıyla ilişkili, uterustan kaynaklanan, herhangi bir sistemik hastalık belirtisi olmayan endometriyum iltihabı (derece 1-4, bkz. Resim 2).	%13-32	<ul style="list-style-type: none">Tutulmuş fetal membranVulva açısıPrimiparDistosiErkek yavrular
Subklinik (kronik) endometritis	Görünür klinik bulguların yokluğunda, uterus lümeninde artan sayıda polimorfonükleer nötrofil (PMN) ile ortaya çıkan endometriyumun yüzeysel enflamasyonu. Pürülan vajinal akıntının olmaması.	%13-45	<ul style="list-style-type: none">Klinik metritYüksek verimli primipar ineklerErken laktasyondaki ineklerin yataklı paketlerde barındırılmasıSaman yatakları
OTHERS			
Piyometra	Uterus lümeninde pürülan veya mukopürülan materyal, aktif bir korpus luteum varlığı ve çoğunlukla tıkalı bir serviks ile ilişkili olarak rahmin distansiyonuna yol açar.	%1-2	<ul style="list-style-type: none">- Doğum sonrası sorunlar (fetal membran retansiyonu, distosi ...)

Table 1. Definition, prevalence and main risk factors for post-partum uterine diseases



Resim 1. Doğum sonrası süt sığırlarında uterus bakteriyel enfeksiyon ve hastalık vakası

Doğum sonrası dönemde çoğu ineğin rahminden bakteri izole edilebilir.

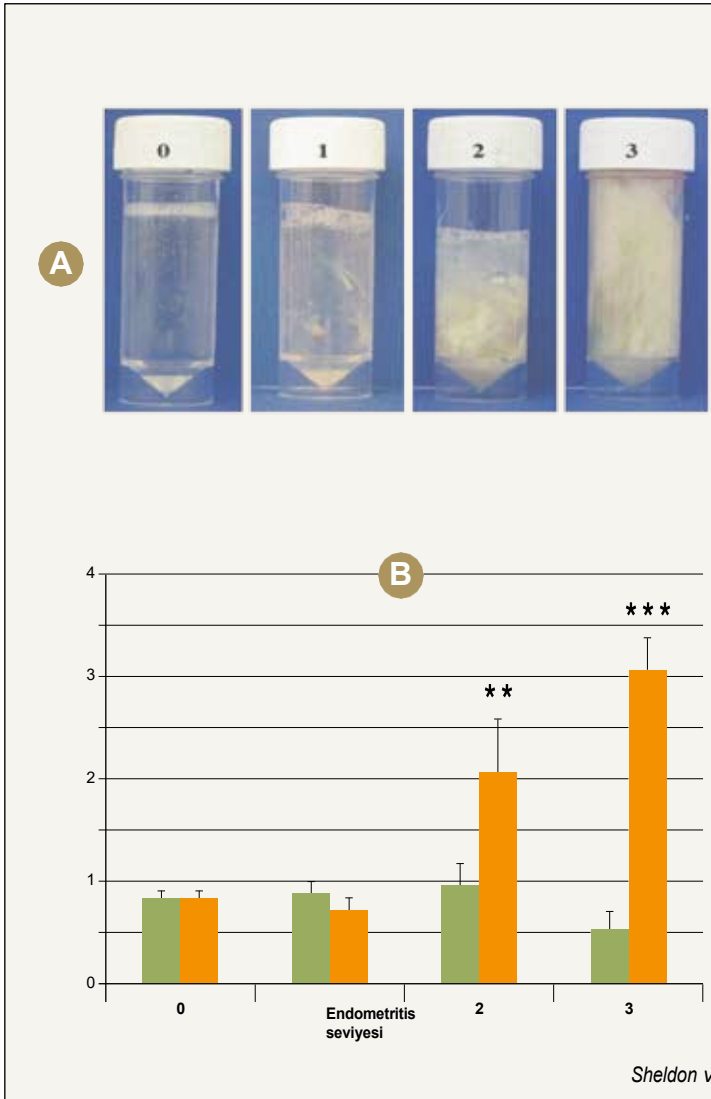
Her işaret (●) uterus lümeninden izole edilen bakterilere sahip hayvanların yüzdesini gösterir [10-14].

Gölgeli alanlar, aşağıdaki özelliklere sahip hayvanların oranına ilişkin tahminleri temsil etmektedir:

metritis (●),
 klinik endometritis (●),
 veya normal uterus (●).

Hayvanların aeri kalanında sub-klinik endometrit vardır [15].

Sheldon ve diğ., 2009



Resim 2. Klinik endometrit için derecelendirme şeması

A) Vajinal mukus karakteri şu şekilde derecelendirilir
 0 = berrak veya yarı saydam mukus;
 1 = beyaz veya kirlili beyaz irin parçacıkları içeren mukus;
 2 = <math>< 50\%</math> beyaz veya kirlili beyaz mukopürülan materyal içeren eksüdat;
 3 = >math>50\%</math> pürülan materyal içeren eksüdat, genellikle beyaz veya sarı, ancak bazen sanguinöz [2].

B) Endometritis derecesi, sığırların rahminden izole edilen patojenik (●) ancak fırsatçı patojenik olmayan (■) bakterilerin sayısını yansıtır [11]; Veriler, uterus sürüntülerinden elde edilen koloni oluşturan birimlerin (CFU) sayısının yarı kantitatif skorları olarak sunulmuştur; burada CFU skoru 0 = büyüme yok; 1 ≤ 10 CFU; 2 = 10 ila 100 CFU; 3 = 101 ila 500 CFU; ve 4 ≥ 500 CFU'dur.

C) Değerler endometritis seviye 0'dan farklılık gösterir, ** P < 0.01, *** P < 0.001. Endometrit derecesi tedavi başarısı için prognostiktir [22]; tedavi başarı oranları, ilk endometrit derecelendirmesinden ve tedaviden 2 hafta sonra, doğumdan 21-28 gün sonra normal vajinal mukuslu hayvanların yüzdesi (n = 300) olarak belirlenmiştir. Değerler endometrit derecesi arasında farklılık gösterir, * P < 0.05, ** P < 0.01..

Post-partum uterus hastalıkları için risk faktörleri ile ilgili olarak, 3 ana kategori bir arada bulunmaktadır:

- Uterus ilişkili risk faktörleri (distosi, abort, fetal membran retansiyonu, endometrit için metrit ile bağlantılı bozulma)

- Metabolik stres (doğum sırasında bağışıklığın azalması, uterus iltihabı aşığıya bakınız)

- Hijyen (fokal kontaminasyon).

Uterus hastalıklarında rol oynayan patojenler arasında en yaygın olanı bakterilerdir (Bovine Herpes virus 4, uterus hastalıkları ile ilişkili tek virüstür).

Escherichia Coli, *Trueperella pyogenes*, *Prevotella* spp, *Fusobacterium* spp en yaygın izole edilen bakterilerdir.

Tutulan fetal membranla ilişkili nekrotik içerik, bakteriler için mükemmel bir ortamdır. Dokulara travma da mikropların yapışmasını ve istilasını kolaylaştırır.

Son olarak, doğum sırasında baskılanmış veya düzensiz bağışıklık mekanizmaları da mikroplara karşı konak savunmasını bozar. Risk faktörleri çalışmaları, dişi genital sisteminin travmasının ve enfeksiyona karşı fiziksel bariyerlerin bozulmasının metritis ve endometritis oluşumunda fekal kontaminasyondan daha önemli olduğunu ortaya koymuştur.

Sheldon ve diğ., 2009

Uterus hastalıklarının ekonomik etkisi

Uterus hastalıklarının ekonomik etkisi, üreme performansları üzerindeki etkinin bir sonucudur. Doğumdan sonraki üreme sürecinin tüm aşamaları etkilenir (Sheldon ve diğ., 2009, Kasimanickam ve diğ., 2004):

•Ovaryum fonksiyonu: endometritli ineklerde anovuluar anöstrus (OR 4,5) veya uzamış postpartum luteal faz (OR 4,4) olasılığında artış

Gebe kalma oranı: endometritli ineklerde yaklaşık %20 azalma

- Buzağılama ile gebe kalma aralığı: Endometritli ineklerde medyan +30 gün
- Artan itlaf riski: gebe kalamadığı için itlaf edilen hayvaların %3'ü

• Gebelik oranının azalması: Subklinik endometritten muzdarip inekler için %10-12

•Azalan süt üretimi: Klinik metritli inekler için 2-20 hafta boyunca 2-13kd/gün.

Toplamda, tek bir metrit vakasının ekonomik etkisinin 292 € olduğu tahmin edilmektedir. (Drillich ve diğ., 2001).

Buzağılama çevresinde iltihaplanma

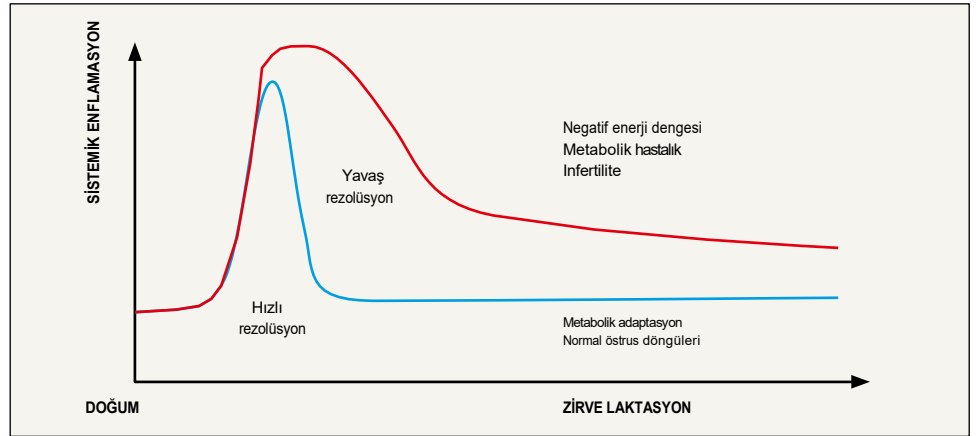
Geçiş döneminde bağışıklık fonksiyonunun azalmasının nedenleri karmaşıktır. Bununla birlikte, literatür birincil etkenin ne gebelik ne de buzağılama olduğunu, bunun yerine laktasyon ve buna bağlı metabolik değişiklikler ve zorluklar olduğunu bildirmektedir (Nonnecke ve diğ., 2003). Örneğin, birçok çalışma ketozis gibi metabolik hastalıkları daha yüksek oranda klinik enfeksiyonlara

(örneğin, mastitis, metritis) yakalanma riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak, aynı şekilde, bulaşıcı hastalıkları (klinik metritis gibi) olan ineklerin de sonraki metabolik bozukluklara yakalanma riski daha yüksektir. Doğum sırasında kandaki yüksek keton ve/veya esterleşmemiş yağ asidi konsantrasyonlarının yanı sıra hipokalseminin (klinik veya subklinik) bağışıklık hücrelerinin patojenik sinyallere karşı duyarlılığını sınırladığı oldukça açıktır. Aşırı vücut kondisyonuna sahip ineklerin, muhtemelen oksidatif stresin bir sonucu olarak, buzağılama sırasında bağışıklık fonksiyonlarında büyük düşüşler yaşama riski de daha yüksektir. Bu nedenle, geçiş döneminde stres ve oksidatif etkilerin azaltılması, klasik beslenme stratejilerinin (mineraller, vitaminler) ötesinde çok önemlidir. Doğumun ardından, doğum sonrası süt ineklerinde akut faz yanıtı ve

Enflamasyonun varlığı iyi bilinmektedir. Doğum sırasında, çeşitli nedenler inflamasyon patlamasının artmasına neden olabilir (rumendeki farklı bakterilerden salınan LPS, buzağılama, oksidatif stres, uterus involüsyonu...

Literatür, doğumdan sonraki ilk 3-4 gün içinde çözülecek enflamatuar sinyallerin laktasyona ve gebeliğin sonuna yönelik fizyolojik adaptasyonlara yardımcı olabileceğini, bu enflamatuar sinyallerin hızla çözülmemesinin ise bağışıklığın bozulması gibi bir dizi olumsuz etkiye yol açarak bulaşıcı hastalıkların (metritis

Gibi) ve dolayısıyla kısırılığın artmasına neden olabileceğini göstermektedir (Resim 3) (Bradford ve diğ., 2015). Enflamasyonun ve özellikle kontrolsüz ve uzun süreli uterus enflamasyonunun (metabolik sorunlar, uterus bozuklukları tarafından tetiklenen) konakçı-patojen savunması üzerindeki rolü, zararlı enflamasyonu kontrol etmek için anti-enflamatuar ilaçların ilgisi sorusunu gündeme getirmektedir.

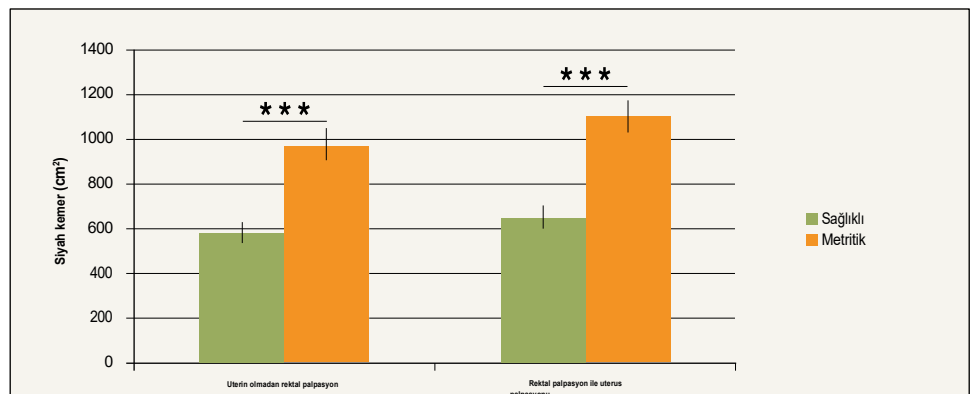


Resim 3. Buzağılama sırasında enflamasyon kontrolünün sonraki sağlık ve laktasyon performansları üzerindeki teorik etkisi (Bradford ve diğ., 2015).

Metritis: ağırlı bir durum

Enfeksiyöz ve enflamatuar bileşenlerinin yanı sıra, metritis ve özellikle klinik metritis, ineklerde ağrı ve daha spesifik olarak viseral ağrı ile de ilişkilidir (Şekil 4). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, ineğin metritisten muzdarip olup olmamasına bağlı olarak varsayılan viseral ağrıyı (rektal palpasyon sırasında sırt kemeri ile değerlendirilir) araştırmayı amaçlamıştır (Stojkov ve diğ., 2015).

Şekil 4. En küçük kareler ortalamaları \pm Sağlıklı inekler (n = 29) ve metritis teşhisi konulan inekler (n = 13) için uterus palpasyonu olmadan rektal palpasyon ve uterus palpasyonu ile rektal palpasyon sırasında SE sırt kemeri. (Stojkov ve diğ., 2015)



Günümüzde Klinik Metritis Tedavisi

Klinik metritis, fırsatçı bakteriler tarafından uterusun kontaminasyonunun, enflamasyon ve muhtemelen sistemik hastalık belirtileri (ateş gibi) veya toksemi ve nihayetinde ağrı ile ilişkili lokal bir enfeksiyonun oluşması ve devam etmesi için bir risk faktörü olduğu bir durum. Klinik metritisten etkilenen ve orta ila şiddetli sistemik belirtiler gösteren hayvanlar tedavi edilmelidir (Reppert, 2015). Tedavinin temeli antibiyotikler ve destekleyici bakımdır. Günümüzde, klinik metritisten etkilenen inekler için enjekte edilebilir seftiofur kullanımı çok yaygın bir uygulamadır ve çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (Haimerl ve Heuwieser, 2014). Öte yandan, klinik ve etik açıdan bakıldığında, klinik metrit tedavisine NSAID'leri de dahil etmek mantıklı görünmektedir.

Seftiofur enjekte edilebilir preparatları ABD'de ve ardından Avrupa'da piyasaya sürüldüğünde, birçok yazar sığırlarda toksik puerperal metritin seftiofur ile sistemik tedavisinin diğer tedavi stratejilerine etkili bir alternatif olduğunu bulmuştur (Smith ve diğ., 1998, Drillich ve diğ., 2001). İlacın yüksek MRL'si ve süt için geri çekme süresinin olmaması sayesinde, seftiofur süt endüstrisinde çok popüler hale gelmiştir ve kapsamlı bir şekilde test edilmiştir.

Seftiofurun uterus dokularının yanı sıra uterus lümenindeki sıvı ve diğer nekrotik materyaldeki kinetiği değerlendirilmiştir. Antibiyotik konsantrasyonları, genellikle klinik metritislerde teşhis edilen bakterilerin bildirilen MIC değerlerini aşmaktadır (Okker ve diğ., 2002, von Krueger ve diğ., 2013). Bazı yazarlar son zamanlarda çalışmalarda bazı zayıflıklar olduğunu bildirmiş olsa da (Reppert, 2015), birçok çalışma oldukça güvenilir sonuçlar vermiştir ve seftiofur süt ineklerinde klinik metritis tedavisi için önerilmeye devam edebilir. Bununla birlikte, bu antimikrobiyal maddenin kritik niteliği ve AB'de üçüncü nesil Sefalosporinlerin etiket dışı kullanımının kısıtlanması göz önüne alındığında, fayda/risk oranı reçeteyi yazan Veteriner Hekim tarafından dikkatle değerlendirilmelidir.

Literatürde antibiyotiklere ek olarak NSAID'sin klinik iyileşme veya ineğin sürüde hayatta kalması üzerindeki faydasını araştıran çok az çalışma mevcuttur. Akut puerperal metritisin antibiyotik tedavisine ek olarak tek doz flunixin meglumine ile tedavi edilmesinin klinik iyileşme, ilk tedaviden sonraki 6 gün içinde süt verimi veya üreme performansı üzerinde yararlı bir etkisi olmazken, (Drillich ve diğ., 2007 ; Königsson ve diğ., 2001), Amiridis ve diğ.,

2001 yılında, buzağılamadan sonraki 5 ila 8. günler arasında klinik metritisli (2. derece) ineklere intravenöz olarak uygulanan tek doz flunixin meglumine (2,2 mg/kg BW) uterus involüsyonunu hızlandırmış ve buzağılama ile ilk östrus aralığını kısaltmıştır (Tablo 2). Bu çalışma, NSAID tedavisinin anormal derecede uterus iltihabı olan inekler üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Yakın tarihli, randomize bir klinik çalışmada, CM'li ineklerde antibiyotik kullanımını azaltmak için ketoprofene karşı seftiofurun ilk kullanımının etkinliği incelenmiştir (Pohl ve diğ., 2016). Akut puerperal metritisli 600 inek rastgele olarak tek başına ketoprofen (3mg/kg günde bir kez 3 gün) ya da tek başına seftiofur (1mg/kg SID 3 gün) ile tedavi edilmiştir. Klinik takip ve ek tedavi ihtiyacı kaydedilmiştir. Ketoprofen alan ineklerin ekstra tedavi alma olasılığı daha yüksekti, ancak çalışmanın sonunda başlangıçta ketoprofen ile tedavi edilen grubun aldığı doz (antibiyotik) sayısı 1,83 iken başlangıçta seftiofur alan grup için 3,63 idi. Doğum sonrası performanslar gruplar arasında benzerdi (süt verimi, açık gün sayısı, gebe kalma oranı).

Grup	KOMPE UTERIN INVOLUSYONU OLAN İNEKLER			Açık gün sayısı
	60 gün pp	75 gün pp	90 gün pp	
Flunixin ile tedavi edilen grup				
Akut metritis (n=36)	4 (%11)	21 (%58)	35 (%97)	69.3 +/- 12.7
Subakut metritis (n=92)	14 (%15)	71 (%77)	89 (%97)	61.2 +/- 16.0
Plasebo Grubu				
Akut metritis (n=36)	1 (%3)	15 (%47)	29 (%91)	78.8 +/- 17.2
Subakut metritis (n=92)	4 (%4)	50 (%51)	92 (%93)	68.3 +/- 16.6

Tablo 2. Metritisli ineklerde uterus involüsyonu ve açık gün sayısının tedaviye göre karşılaştırılması (Amiridis ve diğ., 2001).

Son olarak, postpartum hasta olan ineklerde NSAID'lerin klinik faydasına ilişkin kanıtlar sınırlı ve belirsizdir ve bir uzman paneli NSAID'lerin yatan ineklerin veteriner

tedavisinin önemli bir yönü olduğu sonucuna varmış olsa da, yatan ineklerin tedavisinde NSAID'lerin kullanımına ilişkin kanıt tabanı da küçüktür (Laven ve diğ., 2012). Bu derlemede

tespit edilen kanıt eksikliği, daha fazla çalışma yapılması ihtiyacını desteklerken, NSAID'lerin buzağılama sonrası dönemde yetersiz kullanılması ve optimal olmayan şekilde reçete edilmesi muhtemeldir.



Referanslar :

- Benzaquen ME, Risco CA, Archbald LF, Melendez P, Thatcher MJ, Thatcher ww.** 2007. Doğum sonrası süt ineklerinde rektal sıcaklık, buzağılama ile ilgili faktörler ve puerperal metritis insidansı. *J Dairy Sci.* Jun;90(6):2804-14.
- Bradford BJ, Yuan K, Farney JK, Mamedova LK, Carpenter AJ.** 2015. Davetli derleme: Emzirmeye geçiş döneminde iltihaplanma: Eski bir ateşle yeni maceralar. *J Dairy Sci.* Oct;98(10):6631-50. doi: 10.3168/jds.2015-9683
- Deguillaume L, Geffré A, Desquilbet L, Dizien A, Thoumire S, vornière C, Constant F, Fournier R, Chastant-Maillard S.** 2012. Süt ineklerinde endoservikal enfeksiyonun gebe kalma günleri üzerine etkisi. *J Dairy Sci.* Apr;95(4):1776-83. doi: 10.3168/jds.2011-4602.
- Drillich M, Beetz O, Pfützer A, Sabin M, Sabin HJ, Kutzer P, Nattermann h, heuwieser w.** 2001. Süt ineklerinde toksik puerperal metriste sistemik antibiyotik tedavisinin değerlendirilmesi. *J Dairy Sci.* Sep;84(9):2010-7.
- Drillich M, voigt D, Forderung D, heuwieser w.** 2007. Akut puerperal metritin antibiyotik tedavisine ek olarak flunixin meglumine ile tedavisi. *J Dairy Sci.* Aug;90(8):3758-63.
- Gilbert RO.** 2016. Süt İneklerinde Üreme Hastalıklarının Yönetimi. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* Jul;32(2):387-410.
- haimerl, P., and w. heuwieser.** 2014. Davetli derleme: Süt ineklerinde metritisin antibiyotikle tedavisi: Sistemik bir yaklaşım. *J. Dairy Sci.* 97:6649-6661
- Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, Gartley CJ, Leslie KE, walton JS, Johnson wh.** 2004. Doğum sonrası süt ineklerinde subklinik endometritisin tespiti için endometriyal sitoloji ve ultrasonografi. *Theriogenology.* Jul;62(1-2):9-23.
- Königsson K, Gustafsson h, Gunnarsson A, Kindahl h.** 2001. Plasenta retansiyonu ve post-partal endometritisi olan primipar ineklerde oksitetrasiklin ve flunixin kullanımının klinik ve bakteriyolojik yönleri. *Reprod Domest Anim.* Oct;36(5):247-56.
- Krueger (von), X., P. Scherpenisse, S. Roiger, and w. heuwieser.** 2013. Seftiofur kristal serbest asidin subkutan uygulamasından sonra ateşli veya akut puerperal metritisli puerperal süt ineklerinde serum, endometriyal doku ve loşide seftiofur türevlerinin belirlenmesi. *J. Dairy Sci.* 96:1054-1062.
- Laven R, Chambers P, Stafford K.** 2012. Buzağılama döneminde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların kullanımı: konfor, verimlilik ve doğurganlığın en üst düzeye çıkarılması. *.Vet J.* Apr;192(1):8-12.
- LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, walton JS, Johnson.** 2002. WH. Süt ineklerinde postpartum klinik endometritisin tanımlanması ve teşhisi ve üreme performansı üzerindeki etkisi. *J Dairy Sci.* Sep;85(9):2223-36.
- Okker, h., E.J. Schmitt, P.L.A.M. vos, P. Scherpenisse, A.A. Bergwerff, and F.h. Jonker.** 2002. Laktasyondaki süt ineklerinde doğum sonrası subkutan uygulamadan sonra seftiofurun plazma, uterus salgıları ve dokulardaki farmakokinetiği. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 25:33-38.
- Markusfeld O.** 1987. Yedi yüksek seviye sütü sürüsünde doğum öncesi özellikler. *Insidans oranları, parite ile ilişki ve özellikler arasındaki karşılıklı ilişkiler.* *J Dairy Sci.* Jan;70(1):158-66.
- Pascottini OB, hostens M, Dini P, van Eetvelde M, vercauteren P, Opsomer G.** 2016. Nullipar süt düvelerinde tohumlama sırasında sitolojik endometritis prevalansı ve gebelik sonuçları üzerine etkisi. *J Dairy Sci.* Nov;99(11):9051-9056.
- Reppert, E.J.** 2015. Süt sığırlarında metritis tedavisi için seftiofur kullanımına ilişkin kanıtlar. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 31:139-49, vii.
- Sheldon IM, wathes DC, Dobson h.** 2006. Elit sürülerde büyükbaş hayvan üremesinin yönetimi. *Vet J.* Jan;171(1):70-8.
- Sheldon IM, Cronin J, Goetze L, Donofrio G, Schubert hJ.** 2009. Sığırlarda doğum sonrası uterus hastalığının tanımlanması ve dişi üreme sisteminde enfeksiyon ve bağışıklık mekanizmaları. *Biol Reprod.* Dec;81(6):1025-32.
- Smith BI, Donovan GA, Risco C, Littell R, Young C, Stanker Lh and Elliott J.** 1998. Toksik puerperal metritis teşhisi konulan ineklere uygulanan çeşitli antibiyotik tedavilerinin karşılaştırılması. *J. Dairy Sci.* 81:1555-1562.
- Stojkov J, von Keyserlingk MA, Marchant-Forde JN, weary DM.** 2015. Süt ineklerinde metritis ile ilişkili visseral ağrının değerlendirilmesi. *J Dairy Sci.* Aug;98(8):5352-61
- Zwald NR, weigel KA, Chang YM, welper RD, Clay JS.** 2004. Üretici tarafından kaydedilen veriler kullanılarak sağlık özellikleri için genetik seçim. I. İnsidans oranları, kalıtım derecesi tahminleri ve damızlık değerleri. *J Dairy Sci.* Dec;87(12):4287-94.