

A.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum Bilgisi ve Jinekoloji Kürsüsü

ve

Bakteriyoloji ve Salgınlar Kürsüsü

Prof. Dr. Hüseyin Erk

Prof. Dr. Mustafa Arda

KOYUNLARDA ÖSTRÜS SIKLUSUNUN ÇEŞİTLİ DÖNEMLERİNDE UTERUSUN ENFEKSİYONLARA KARŞI KOYMA GÜCÜ ÜZERİNDE ARAŞTIRMA*

M. Zeki Doğanelli Nejat Aydın*** Erol Alaçam******

The study on defence mechanism of the uterus against infection during the different phases of oestral cycle in sheep

Summary: *In this investigation, the defence mechanism of uterus against infections were controlled in the different phases of sexual cycle.*

We performed our studies on the 18 ovariectomised ewe. The ewes were divided into the three groups that every group contain 6 ewes. In first group diethylstilbestrol, in the second group progesterone injected parenterally and the third group as served as controls.

In every group, 6 different microorganisms were inoculated by the way of cervix uteri. First time 3 days after the inoculation, and second time 6 days after the inoculation, the cervical discharges were taken with steril sample sticks. And these samples were examined in the laboratory.

According to the the results of the both invivo and invitro studies, the oestrogen which is produced during the oestrus has better antibacterial effect against

x T.B.T.A. Kurumu tarafından desteklenen VHAG-359 numaralı projeden özetlenmiştir.

xx Prof. Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum B. ve Jinekoloji Kürsüsü, Ankara Türkiye.

xxx Doç. Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi Bakteriyoloji ve Salgınlar Kürsüsü, Ankara, Türkiye.

xxxx Dr. Vet. Med. A.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum B. ve Jinekoloji Kürsüsü, Ankara-Türkiye.

the microorganisms than the progesterone that is produced during the luteal phase of the cycle.

During the treatment of uterine infections oestrogen injections both of locally and parenterally are better additional treatment to the antibiotic treatment (Received on 27.12.1978).

Özet: *Bu çalışma seksüel siklusun çeşitli dönemlerinde uterusun enfeksiyonlara karşı koyma gücünü araştırmak üzere yapıldı.*

Denemeler, ovariectomie yapılarak ovaryumların doğal hormonal etkilerinden kurtarılmış 18 adet dişi koyun üzerinde uygulandı. Altışar koyunluk 3 guruba ayrılan bu hayvanlardan, 1. grup östrojenik etki altına, 2. grup luteinik etki altına alındılar, 3. grup ise kontrol olarak kullanıldı.

Her gruptaki koyunların cervix uterusine 6 değişik mikroorganizma inoküle edildi. İnokülasyonlardan 3 gün sonra ilk ve 6 gün sonra ikinci defa cervix uteri akıntısından örnekler alınarak laboratuvar muayeneleri yapıldı.

In vivo ve invitro olarak yapılan çalışmalar sonunda östrüs döneminde salgılanan östrojenik hormonun, luteal dönemde salgılanan progesterona kıyasla daha iyi bir antibakteriyel etkiye sahip olduğu ve enfeksiyonların gelişmesini engellediği saptandı.

Bulguların ışığı altında, uterusun enfeksiyon şansının en az östrojenik dönemde olduğu ve uterus enfeksiyonlarının sağıtımında östrojenik homronun gerek lokal gerekse parenteral verilmesinin uterus enfeksiyonlarını önleyici ve giderici etkiye sahip oldukları kamsına vardık.

Giriş

Evcil hayvanlarda üreme kanalı seksüel siklusun çeşitli dönemlerinde değişik hormonların etkisi altında kalmaktadır. Ovaryumun siklik faaliyetleri sırasında Graaf follükülünden salgılanan östrojenik ve corpusluteum dan salgılanan luteinik hormonlar uterusu etkilemekte ve uterusun mikroorganizmalara karşı koyma gücünde farklılıklar meydana getirmektedir.

Uterusun savunma sistemini, uterusun endokrin durumu ve özellikle östrojen/progesteron dengesi idare eder. Uterusun savunma sistemi progesteronun artması ile bozular (1).

Luteal dönemdeki inek ve tavşanların uteruslarına deneysel olarak mikroorganizmalar inoküle edildiğinde, bu etkenlerin uterus-ta östrojenik döneme kıyasla daha çok canlı kaldığı saptanmıştır.

Luteal dönemdeki tavşan uterusunda, östrüs dönemindeki tavşan uterusuna kıyasla daha çok yangısel aktivite olduğu halde, östüs dönemindeki uterusu canlı bakteri sayısı azdır. Enfeksiyona karşı bu değişik cevap, luteal dönemdeki progesteronun tesirine bağlıdır (8).

Östrüslü hayvanların uterusları enfeksiyonlara karşı dayanıklıdır. (11). Rowson et al. (13), na göre uterus östrüs döneminde iken, ya da östrojenlerle tedavi edildiği zaman enfeksiyonları daha iyi etkileyebilmekte ve yenebilmektedir.

Gunnik (6), inek, kısırak ve kobaylar üzerinde çalışmış ve östrojenik dönemde uterusun PH sınıfı luteal döneme kıyasla daha yüksek olduğunu ve PH'nın yüksek olduğu dönemde uterusun enfeksiyonlara karşı daha dayanıklı olduğunu bildirmiştir. Yine bu araştırmacıya göre, östrojenik dönemde fazla ölçüde lökosit artışı nedeniyle mikroorganizmalar uterus endometriyumunda yerleşemediği halde lutenik dönemde kolayca yerleşebilmektedir.

Davis ve Abbitt (5), ovaryum hormonlarının uterusun karşı koyma mekanizması üzerinde çok önemli etkileri olduğunu, uterus östrojenik etki altında iken fazla bakterisidal aktivite gösterdiği halde progesteron etkisi altında iken bunun görülmediğini ve bu defans mekanizmasının progesteron tarafından inhibe edildiğini ileri sürmektedirler. Yazarlar genç kısıraklarda sağlıklı uterusun bakteriyel bulaşmaları lökosit infiltrasyonu, hiperemi ve cervix'in relaksasyonu ile elimine ettiğini bildirmektedirler.

İnek uterusu östrüs devresinde gerçek enfekte sperma ile olan enfeksiyona gerekse mikroorganizmaların uterusu verilmelerine karşı dayanıklı olduğu halde, luteal dönemde enfeksiyona ve pyometritise karşı hassastır. Ovaryum hormonlarının dengelerinin değişmesi ile uterusun enfeksiyonları şiddetlenip, hafifleyebilir (7).

Ovaryel siklusun folliküler dönemindeki uterus deneysel enfeksiyonu 4 saat içinde yenebilir. Tavşanlarda östrüs devresindeki uterusu retikulo endo teliyal hücrelerinin daha çabuk mobilize olduğu, lökosit infiltrasyonunun arttığı ve buna paralel olarak bakterilerin kaybolduğu görülmüştür. Östrüslü hayvanlarda cervixten gelen akıntı ile uterusdaki enfeksiyon etkenlerinin çabuk atılmasına yardım edilir. Yani uterus mekanik olarak temizlenmiş olur (3).

Östrojenik hormon uterusun temizlenmesini stimüle eder. Ovaryum hormonları muhtemelen enfeksiyonlara karşı uterusun savunmasını lökosit infiltrasyonunu etkileyerek oluşturur. Deneysel uterus

enfeksiyonlarının ilk döneminde folliküler safhadaki uterusu aktif lökosit miktarı luteal safhadakinden daha çoktur. Uterus savunmasının siklik devrelerde gösterdiği farkın dolaşım kanındaki lökositlerle ve özellikle nötrofil lökositlerle ilgili olduğu sanılmaktadır. Folliküler ve luteal safhada uterusun bakterisid tesirine etkiyecek bütün nötrofil seviye değişikliği kanda oluşur. Birçok araştırmalar östrüste ve östrüse yakın zamanlarda inek uteruslarında nötrofil sayısının arttığını saptamıştır (4,9).

Östrüslü tavşanların enfeksiyonlu uterus salgılarında bulunan bakterisid maddeler muhtemelen lökositlerden köken alır. Uterusun hücresiz akıntısının bakterisid etkisi uterus içindeki lökosit sayısı ile orantılıdır. Ovaryum hormonları muhtemelen hücresiz bakterisid maddelerin konsantrasyonunu, lökosit miktarını etkileyerek değiştirirler (10).

Broom et al. (2), araştırmalarında ovaryum hormonlarının tesiriyle kanda oluşabilen hiçbir bakterisid faktör saptayamamışlar ve ovaryum hormonlarının etkisiyle uterusu meydana gelen durumun dolaşım sisteminin antibakteriyel durumu ile ilgili olmadığı kanısına varmışlardır.

Fagositosis uterusun enfeksiyonlardan kurtulmasında önemli rol oynar. Bunun yanında folliküler devrede uterusu lökositler olmayan bir savunma sistemi mevcut olabilir (4).

Winter et al. (16), uterusun bakterisid aktivitesinde sellüler olmayan bir faktör ileri sürmektedirler.

Stubbe et al. (15), östrojenlerin endometrium ve myometrium proliferasyonuna sebep olduğunu ve lysosym oluşumunu stimüle ettiğini ileri sürmektedirler.

Scarfo (14), 32 adet retentio secundinarum'lu ve 6 adet pyometralı inekte östrojenik hormon + Ergometrin enjeksiyonları ile sağtım uygulamışlar ve ilaç verilen hayvanlarda kontrol için bırakılanlara kıyasla pyometraların daha çabuk iyileştiğini ve yavru zarlarının da çabuk düştüğü saptamıştır.

Rowson et al. (13), ovariectomic operasyonu yapılarak ovaryum hormonlarının etkisinden kurtarılmış hayvanlarda, dencysel olarak oluşturdukları luteinik dönemde yaptıkları mikrop inokülasyonları sonucunda luteinik hormonun bakteri gelişmesini kamçıl原因 bir etken olduğu bildirmektedirler.

Materyal ve Metot

Deneme hayvanları : Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu tarafından sağlanan 20 adet dişi koyun üzerinde yapıldı. Koyunlar Karaman ırkından olup, Ankara civarındaki bir sürüden seçilerek alındılar. Hayvanların tümü 2-3 yaşlarında idiler ve bir veya iki yavru yaparak döl verimliliklerini kanıtlamışlardı.

Barındırma ve Besleme : Deneme koyunları A.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum B. ve Jinekoloji Kürsüsünde ayrılan özel bir bölümde barındırıldılar. Kış aylarında havaların çok sert olduğu günlerde ise ayrı bir kapalı ve sıcak bölüme alındılar.

Yem olarak Ankara Yem Fabrikasının koyunlar için özel olarak hazırladığı besi yemi ve ayrıca kurutulmuş çayır otu ile vitamin ekleri gerek yedirilerek gerekse parenteral yolla verildi. İçerdikleri östrojenik hormondan ötrü denemelerimizi etkilememesi için yonca ve diğer baklagiller yedirilmedi.

Hazırlık dönemi : Uygun bir adaptasyon döneminden sonra, koyunların uterus floralarını saptamak amacı ile her koyunun cervix uteri akıntısından örnekler alınarak laboratuvar muayeneleri yapıldı. Böylece çalışmaya başlamadan önce koyunların uteruslarında bir enfeksiyon olup olmadığını araştırmak amacı güdüldü.

Bu işlemler tamamlandıktan sonra deneme hayvanlarından 18 tanesine ovariectomie operasyonu uygulandı. Böylece uterus ovaryumların kendiliğinden salgılayacakları hormonların etkisinden kurtarılarak tamamen dışarıdan verilecek hormonların etkisine hazır hale getirildi.

Operasyon sonrası bütün hayvanlara 1 ay kadar bir iyileşme süresi tanındı. Bu süre sonunda yapılan genel sistemik muayenelerde, hepsinin tam sağlıklı, güçlü ve denemeler için elverişli oldukları saptandı.

Çalışmanın ayrıntıları :

Deneme hayvanı olarak kullanılan ovariectomie yapılmış 18 adet koyun, 6 şar hayvanlık 3 guruba ayrıldı. Bu guruplardan;

1. A gurubundaki koyunlar östrojenik etki altına sokuldu.
2. B gurubundaki koyunlar luteinik etki altına sokuldu.
3. C gurubundaki koyunlar ise hiçbir hormon verilmeyip kontrol için kullanıldılar.

Ovariectomie yapılmamış 2 koyun ise beklenmedik bir durum karşısında kullanılmak üzere yedek olarak bulunduruldu.

Laboratuvar materyal ve yöntemleri :

Denemede kullanılan suşlar: Koyunları enfekte etmede, *Corynebacterium pyogenes*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* suşlarından yararlanıldı. Bu mikroorganizmalar A.Ü. Veteriner Fakültesi Bakterioloji ve Salgınlar Kürsüsü stok suşları arasından seçildi. Denemelerde bu suşların 48 saatlik buyyon kültürü kullanıldı. Bütün bu mikroorganizmaların buyyon kültürünün 1 cc sinde bulunan mikrop sayısı saptanmıştır.

Deneme hayvanları: Gerek deneme için seçilen suşların kontrolunda gerekse deneme sonrası hayvanlardan izole edilen etkenlerin patojenitelerinin incelenmesinde beyaz fındık fareleri ve kobaylar kullanıldı.

Metot :

Bütün guruplarda; hayvanlarda sık olarak metritise neden olan 6 mikroorganizma cervix uteri yolu ile inoküle edildi (cetvel: 1).

Cetvel: 1, Inoküle edilen mikroorganizmalar ve inokülasyon miktarları.

MİKROBUN İSMİ	İNOKÜLASYON MİKTARI (X 1 cc)
1 C.pyogenes	1.500.000
2 P. vulgaris	39.000.000
3 S. aureus	60.000.000
4 β h.streptokok	7.500.000
5 E.coli	84.000.000
6 P.aeruginosa	12.200.000

Östrojenik etki :

İn vivo olarak : Bu amaçla 6 koyuna 12 gün süre ile 20 mg / günlük dietilstilbestrol (Östrovect^R, Eczacıbaşı) kas içi yolla enjekte edildi. Hormon enjeksiyonlarının 3. gününde hayvanların östrojenik etki altına girip girmediğini anlamak amacı ile vaginal smearler hazırlanarak mikroskopta muayene edildi.

Hormon enjeksiyonuna başlandığının 4. gününde koyunlara 6 değişik mikrop inoküle edildi. Bu amaçla patojenitesi labotuar

hayvanları ile denenmiş, cetvel 1'de görülen, mikroplar aynı cetvelde görülen miktarlarda, gerekli dezenfeksiyondan sonra, vagina bir spekulum yardımı ile açılıp, cervix uterinin ağzına ve kısmen kanalına enjekte edilerek doğal invazyona yakın bir bulaştırma oluşturulmaya çalışıldı.

Invitro olarak : Denemelerde kullanılan östrojenik hormonun ayrıca laboratuvar koşullarında invitro olarak deneme suşları üzerindeki bakterisid ve bakteriostatik etkileri incelendi. Bu amaçla 24 saatlik buyyon kültürlerinden petri kutularındaki kanlı agar üzerine 0.1 cc miktarında ekimler yapılarak agarın yüzeyine yayıldı ve daha sonra östrojenik hormondan 0.1,0.25,0.5 cc. miktarlarında damlatılarak 37 C derecede 3 gün süre ile kontrol altında tutuldu ve oluşan zonlara göre karar verildi (Bk. cetvel: 4).

Luteinik etki :

In vivo olarak : Bu etki içinde 6 adet koyun denemeye alındı. Hayvanları doğala yakın bir biçimde luteinik etki altına almak için önce 3 gün süre ile östrojenik hormon (20 mg/günlük) enjekte edildi, daha sonra 15 gün süre ile 50mg/günlük progesteron (Proluton^R, Schering) kas içi yolla verildi. Luteinik etki altına giren hayvanlara cetvel 1 deki mikroorganizmalar, cetvelde görülen miktarlarda yukarıda anlatıldığı şekilde inoküle edildi.

Invitro olarak : Denemelerde, seçilen mikroorganizmalar üzerindeki bakteriostatik ve bakterisid etkilerini incelemek amacı ile progesteron hormonunun 0.1,0.25,0.5 cc lik miktarları, 24 saatlik buyyon kültürlerinden 0.1 cc miktarında yayılarak hazırlanmış agar plaklarına damlatmak suretiyle 37 c derecede 3 gün süre ile beklerek oluşan zonlara göre karar verildi. (Bk. cetvel 4).

Kontrol gurubu :

Bu gruptaki 6 koyuna hiçbir hormon enjeksiyonu yapılmadı ve cetvel 1 de görülen mikroorganizmalar, aynı miktarlarda inoküle edildi.

Bütün guruplarda mikrop inokülasyonundan 3 gün sonra ilk ve 6 gün sonra ikinci defa olmak üzere vaginal yolla cervix uteriden akıntı örnekleri alındı. Bu amaçla vulva çevresindeki gerekli dezenfeksiyon yapıldıktan sonra vagina bir spekulum ile açılarak, steril svab çubukları cervix kanalına bulaştırıldı ve alınan örnekler steril tüpler içinde laboratuvara götürüldü.

Laboratuvara getirilen örnekler, genel besi yerlerine (adi buyyon serumlu buyyon, tryptose agar ve kanlı agar) ekildi. Katı besi yerleri üzerinde üreyen kolonilerin izolasyon ve identifikasyonları yapılarak inoküle edilen mikroorganizma veya normal uterus florasında bulunan etkenler yönünden incelendi.

Svablardan katı ve sıvı besi yerlerine sürülmek suretiyle ekim yapıldıktan sonra sıvı yerleri içine daldırılarak 37 C derecede üremeye bırakıldı. Kırksekiz saat sonra etüvden çıkartılan kültürler incelenerek ayrı ayrı etken izolasyonuna gidildi. İzole edilen etkenlerin karbonhidrat fermentasyonu, indol, metil red, H₂S testi, V.P., jelatin, üre hidrolizasyonu, hareket muayenesi ve boyama yöntemleri uygulanarak bütün özellikleri saptandı.

Diğer taraftan izole edilen mikroorganizmalar deneme hayvanlarına inoküle edilerek patojeniteleri kontrol edildi.

Hormon enfeksiyonları sona erdikten sonra, enfeksiyon gelişen hayvanlarda doğal olarak enfeksiyonun atlatılıp atlatılmıyacağını anlamak için 40 gün kadar beklendi. Bu süre sonunda bütün hayvanların cervix kanallarından tekrar örnekler alınarak laboratuvar muayeneleri yapıldı.

Bulgular

Denemeye alınan hayvanların deneme öncesi normal uterus floraları saptandı. Normal florada Streptobacillus, Staphylococcus albus, apatogen E. coli ve Proteus vulgaris izole edilmiştir.

İnvivo çalışma sonuçları

Altışar hayvanlık 3 gurup üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular cetvel 2 de gösterilmiştir.

Çalışma sonucu uteruslarında enfeksiyon gelişen hayvanlarda doğal olarak enfeksiyonun atlatılıp atlatılmıyacağını anlamak için 40 gün beklendikten sonra yapılan muayenelerde elde edilen bulgular cetvel 3 te görülmektedir.

İnvitro çalışma sonuçları

İnvitro olarak yapılan çalışma sonuçları cetvel 4 te görülmektedir.

Cetvel: 2 Östrojen, progesteron ve kontrol gurubu olarak ayrılan 3 grup hayvanda inoküle edilen mikroorganizmaların üreme durumları.

Mikroorganizmanın İsmi	Östrojenik Etki		Luteinik Etki		Kontrol Gurubu	
	1.Örn	2.Örn	1.Örn	2.Örn	1.Örn	2.Örn
1. C. PYOGENES	—	—	—	—	—	—
2. P. VULGARIS	—	—	+	+	+	+
3. S. AUREUS	+	+	+	+	+	+
4. B.H.STREPTOKOK	—	—	+	+	+	+
5. E. COLİ	—	—	+	+	+	+
6. P. AERUGINOSA	—	—	+	+	+	+

(+) : Üreme var

(—) : Üreme yok

Cetvel: 3 Denemelerin sona ermesinden 40 gün sonra uterus florasının durumu.

MİKROORGANİZMANIN İSMİ	ÖSTROJENİK ETKİ	LUTEİNİK ETKİ	KONTROL GURUBU
C. pyogenes	—	—	—
P. vulgaris	—	+	+
S. aureus	—	—	—
β.H. streptokok	—	—	—
E. Coli	—	—	—
P. aeruginosa	—	+	+

Cetvel: 4 İn vitro olarak östrojen ve progesteronun mikrop suşları üzerindeki etkileri.

MİKROORGANİZMANIN İSMİ	ÖSTROJENİK HORMON	LUTEİNİK HORMON
C. pyogenes	+	+
P. vulgaris	—	—
S. Aureus	+	—
β.H. streptokok	+	+
E. coli	—	—
P. Aeruginosa	+	—

(+) Bakteriostatik olarak etkili

(—) Bakteriostatik olarak etkisiz

Tartışma

Literatür bilgilere göre, uterus endometriyumunun östrüs siklusunun östrojenik döneminde enfeksiyon etkenlerine karşı koyucu bir güce sahip olduğu bildirilmektedir. Yine çeşitli araştırmacıların bildirdiklerine göre bu güç, uterusun bu dönemde artan lökosit sayısının özellikle nötrofil lökositlerin, fagositos etkisinden, bu dönem içinde artan muköz içindeki nonsellüler bakterisid bir maddenin enfeksiyon etkenlerini etkilemesi ve bu dönemdeki bol miktaki muközün uterustan cervix yolu ile dışarı akarken uterusu mekanik olarak yıkaması sonucu oluşmaktadır (3,4,9,10,15)

Luteinik dönemde ise uterusu giren enfeksiyon etkenlerinin uterusu daha uzun süre kaldığı, enfeksiyonlara yol açtığı ve bu durumun luteinik dönemde progesteronun uterusun defans mekanizmasını engellemesine bağlı olduğu da kabul edilmektedir (5,6,8).

Biz denemelerimizde yeteri kadar muköz elde ederek santrifüje edip muközün nonsellüler etkinliğini saptayamadık. Kullandığımız ovaryumları çıkartılmış deneme koyunlarında dıştan hormon vererek uterusu östrojenik ve luteinik etki altına aldıktan sonra her iki durumda da enfeksiyon etkenlerini inoküle etmek suretiyle hayvanların bu enfeksiyon etkenlerine karşı gösterdikleri duyarlılık dercesini ve kontrol grubundaki koyunlarla kıyaslayarak saptadık. Denemelerimizden aldığımız sonuçlar literatür bilgilere tamamen uymaktadır. Cetvel 2 de görüldüğü gibi östrojenik dönemdeki uterusu sadece *S. aureus* üremiş, diğerleri ürememiştir. Luteinik dönemde ise östrojenik dönemde ve kontrol grubunda da üreme göstermeyen *C. pyogenes* dışında diğer inoküle ettiğimiz bütün enfeksiyon etkenleri üremiştir. Ovaryumları çıkartılmış kontrol grubunda ise hiç bir hormon etkisi altında olmayan uteruslar luteinik etki altındaki uteruslar gibi *C. pyogenes* dışında diğer etkenlere karşı duyarlılık göstermişlerdir.

Bundan anlaşılmalıdır ki hayvanların uterusları östrojenik etki altında bulunduğu zaman doğal bir savunma gücüne sahiptir. Uterusa giren mikroorganizmaları kendiliğinden yok eder ve enfeksiyonlara karşı korunma gücüne sahiptir. Ovaryumları çıkartılmış hayvanlarda ve luteinik dönemdeki hayvanlarda uterus endometriyum bu güçten yoksundur ve kolayca enfeksiyonlara yakalanabilir.

Literatür

1. **Black, W.G., et al** (1953): *Bactericidal activity of the uterus in different endocrin states.* Jour. Dairy Sci, 36, 586.
2. **Broom, A.W.J, et al** (1960): *Studies in the relationship between ovarian hormones and uterine infection. I. The effect of ovarian hormones on the bactericidal activity of blood plasma.* J. Endocrin., 18, 209-219.
3. **Broome, A.W., et al** (1960): *Variations in uterine response to experimental infection due to hormonal state of ovaries. II. The mobilisation of leucocytes and their importance on uterine bactericidal activity.* Amer. J. Vet. Res., 21, 675-682.
4. **Broome, A.W.J., et al** (1960): *The influence of ovarium hormones resistance to uterine infections.* Vet. Rec., 70, 603-64.
5. **Davis, L.E., B. Abbitg** (1977): *Clinical pharmacology of antibacterial drugs in the uterus of the mare.* J.A.V.M.A., 170,2, 204-207.
6. **Gunnink, g.W.** (1974): *Investigations concerning the uterine defence mechanism.* Preafschrift Faculteit Diergenceskunde Rijksuniversitet utrecht, 161 pp.
7. **Haubrich, W.N.,A. Alexander** (1961): *Oestrogen-Antibiotic infusion for bovine metritis.* Mod. Vet. Prac. 42, 30-34.
8. **Hawk, H.W., et al** (1957): *Investigations on the endocrine controlled defence mechanism of strains of pseudopregnant rabbit uteri.* A mer. J. Vet. Res., 18, 171 - 173.
9. **Hawk, H.W., et al** (1960): *The effect of ovarium hormones on the uterine defense mechanism during the early stage of induced infection.,* A. mer. J. Vet. Res. 21, 644-64.
10. **Hawk, H.W., et al** (1960): *Noncellular bactericidal factors in inflammatory exudates from the uterine and pleural cavities oestrus and pseudopregnant rabbits,* A. mer. J. Vet. Res., 21, 657-663.
11. **Lamming, G.E., et al** (1955): *Relationship of ovarian hormones to the pyogenic effect of corynebacterium pyogenes.* Correspondence nature, London, 175-126.
12. **Roberts, S.J.** (1971): *Veterinary Obstetrics and Genital Diseases.* Ithaca, New York, 776.
13. **Rowson, L.E., et ai** (1953): *The relationship between ovarian hormones and uterine infection.* Vet. Rec. 65, 335.

14. **Scarfo, G.** (1954): *Oestrogens in treatment of retained placenta in cows.* Gazz. Vet., Milano, No. 4, pp:1-9. Reff: The Vet. Bull. 25, 3046.
15. **Stubbe, I., et al** (1971): *Der Einfluß der Steroidverbindungen auf das Puerperium des Rindes.* Monatsheft. f. Veterinarmedizin 26, heft 15, 587-590.
16. **Winter, A.J., et al** (1960): *The effect of an induced state of leukopenia on the uterine bactericidal activity in rabbits.* Amer. J. Vet. Res., 16, 664-667.

Yazı 27.12.1978 Günü Alınmıştır.