

**T.C.**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**VETERİNER DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**POST-BREEDİNG ENDOMETRİTİSE DUYARLI**  
**KISRAKLARIN İNTRAUTERİN ANTİBİYOTİK**  
**UYGULAMALARI İLE TEDAVİSİ**

**MERVE ATASEVER**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**DOÇ. DR. BİRTEN EMRE**

**ŞANLIURFA**

**2019**

**T.C.**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**VETERİNER DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**POST-BREEDİNG ENDOMETRİTİSE DUYARLI**  
**KISRAKLARIN İNTRAUTERİN ANTİBİYOTİK**  
**UYGULAMALARI İLE TEDAVİSİ**

**MERVE ATASEVER**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**DOÇ. DR. BİRTEN EMRE**

Bu tez herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir.

**ŞANLIURFA**

**2019**

T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

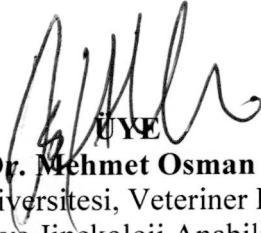
Merve ATASEVER'in hazırladığı "Post-Breeding Endometritise Duyarlı Kısırakların İntrauterin Antibiyotik Uygulamaları ile Tedavisi" başlıklı çalışması 18/10/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek **Doğum ve Jinekoloji** Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak kabul edilmiştir.



BAŞKAN

**Doç. Dr. Ömer KORKMAZ**

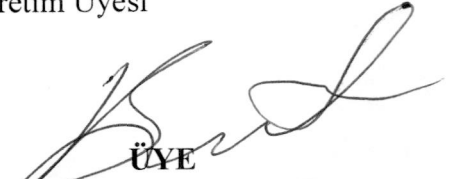
Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi  
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



ÜYE

**Doç. Dr. Mehmet Osman ATLI**

Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi  
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi



ÜYE

**Doç. Dr. Birten EMRE**

Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi  
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 09/12/2019 tarih ve 2019.24/03... sayılı kararıyla onaylanmıştır.



**Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ**

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin süresince, sahip olduğu tecrübe ve bilgileriyle beni yönlendiren, yetiştiren, sabrı ve sevgisiyle desteğini benden hiç esirgemeyen danışman hocam sayın Doç. Dr. Birten EMRE'ye,

Lisans ve Yüksek Lisans eğitimin ve tez çalışmam sürecinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın hocalarım Prof. Dr. Abuzer K. ZONTURLU, Doç. Dr. Ömer KORKMAZ ve Arş. Gör. Dr. TUĞRA AKKUŐ'a, istatistik analiz aşamasındaki yardımlarından dolayı sayın hocam Doç. Dr. Őükrü GÜRLER'e,

Beni bu günlere getiren, her zaman arkamda olan annem Gülsen TUTUK'a ve bana bu mesleği sevdiren, değerli meslektaşım, babam Turgay ATASEVER'e,

Her zaman eğitimimde en iyi yerlerde olmam için destek olan, çok kıymetli dedem Üzeyir TUTUK'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Merve ATASEVER

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Tablolar Dizini	iii
Şekil Dizini	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	v
Özet	vii
Abstract	viii
1. GİRİŞ	1
2. KISRAKLARDA İNFERTİLİTE	4
2.1. Enfeksiyöz Olmayan İnfertilite	4
2.1.1. Genital Organların Doğmasal ve Yapısal Bozukluklarına Bağlı İnfertilite	4
2.1.2. Fonksiyonel İnfertilite	9
2.2. Enfeksiyöz İnfertilite	10
2.2.1. Endometritis	10
2.2.2. Piyometra	15
2.2.3. Metritis	16
2.2.4. Endometritisin Belirlenmesi ve Tedavi Seçenekleri	16
2.2.5. Endometritisin Tanısı	17
2.2.6. Uterus Enfeksiyonlarında Tedavi Yöntemleri	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
3.1. Hayvan Materyali	25
3.2. Kısırakların Jinekolojik Muayeneleri	25
3.3. Çalışma Düzeni, Gruplandırma ve Gebeliğin Belirlenmesi	27
3.4. İstatiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	41
8. EKLER	
Ek-1: Etik Kurul Onayı	
Ek- 2: İntihal Raporu	
Ek-3: Tez Çalışması Orijinallik Raporu ve Beyan Belgesi	
Ek-4: Tez Veri Giriş Formu	

## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 3.1:** Kısırak takip formu.

**Tablo 4.1:** Gruplardaki kısırakların yaş dağılımı ve laktasyondaki kısırak oranları.

**Tablo 4.2:** Çalışma gruplarının preovulatör follikül çaplarının değerlendirilmesi.

**Tablo 4.3:** Çalışma gruplarının gebelik oranlarının değerlendirilmesi.



## ŞEKİL DİZİNİ

**Şekil 3.1:** Transrektal ultrasonografik preovultör follikül ve intrauterin ödem görüntüsü.

**Şekil 3.2:** Transrektal ultrasonografik ovulasyona ait ovaryum ve uterus görüntüsü.

**Şekil 3.3:** Transrektal ultrasonografik aşım sonrası intrauterin sıvı birikimi (<1 cm).

**Şekil 3.4:** Transrektal ultrasonografik aşım sonrası intrauterin sıvı birikimi (>2 cm).



## **SİMGELER-KISALTMALAR**

**ACH:** At Cushing Hastalığı

**ACTH:** Adrenokortikotropik hormon

**AMP:** Antimikrobiyal Peptidemimik

**CEM:** Kontagiyöz Kısırak Metritisi

**CIS:** Kültür Duyarlılığı Testi

**cm:** Santimetre

**dl:** Desilitre

**DMSO:** Dimetilsülfoksit

**EMS:** Equine Metabolic Syndrome (At Metabolik Sendromu)

**FSH:** Follikül Uyarıcı Hormon

**GnRH:** Gonodotropin Salgılatıcı Hormon

**g:** Gram

**hCG:** İnsan Koryonik Gonodotropin

**IgA:** İmmunglobulin A

**IgG:** İmmunglobulin G

**IU:** İnternasyonal Ünite

**IL-1b:** İnterleukin 1 beta

**IL-6:** İnterleukin 6

**IL-8:** İnterleukin 8

**IM:** İnteramuscular

**IV:** İntervenöz

**K1:** 15. gün gebelik muayenesi

**K2:** 30. gün gebelik muayenesi

**K3:** 45. gün gebelik muayenesi

**kg:** Kilogram

**LH:** Lüteinleştirici Hormon

**mg:** Miligram



**ml:** Mililitre

**mm:** Milimetre

**MSF:** Çok Sayıda Follikül

**ng:** Nanogram

**PGF<sub>2</sub> $\alpha$ :** Prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$

**PPID:** Pitutier Pars İntermedia Disfonksiyonu

**PRP:** Platet Rich Plazma (Trombosit bakımından zengin plazma)

**%:** Yüzde

**>:** Büyük

**$\mu$ g:** Mikrogram



## ÖZET

### POST-BREEDİNG ENDOMETRİTİSE DUYARLI KISRAKLARIN İNTRAUTERİN ANTİBİYOTİK UYGULAMALARI İLE TEDAVİSİ

**Merve ATASEVER**

**Veteriner Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi**

Bu çalışmanın amacı, çiftleşme sonrası intrauterin sıvı birikimi olan kısıraklarda, gebelik oranları üzerine üç farklı intrauterin antibiyotik tedavisinin etkisini araştırmaktır. Bu amaçla 4-24 yaş arası, genel sağlık problemi olmayan toplam 80 safkan Arap kısırağı bu çalışmaya dahil edilmiştir. İntrauterin sıvı birikimi, folikül gelişimi ve ovulasyon takibi amacıyla reproduktif muayene için transrektal ultrasonografi (USG) kullanılmıştır. Folikül çapı 35 mm'den fazla ve östrusta olan kısıraklar ovulasyona kadar güneşini çiftleştirilmiştir. Çiftleşmeden 24-48 saat sonra yapılan ovulasyon kontrolü süresince, intrauterin sıvı birikimi 2 cm'den fazla olan 80 kısırak, çiftleşme sonrası enfeksiyona duyarlı olarak kabul edilmiş ve aşağıdaki gibi rastgele, eşit şekilde üç farklı antibiyotik tedavi grubuna bölünmüşlerdir: Grup I (Amoksisilin- Klavulanik Asit, Synulox©, n=20), grup II (Seftiofur Sodyum, Excenel, n=20) ve grup III (Florfenicol, Armaflor, n=20). Son 20 adet infertil kısırak ise kontrol grubu olarak kabul edildi ve bu gruba herhangi bir tedavi uygulanmadı (G IV, n=20). Ovülasyondan sonra 15, 30 ve 45. günlerde gebelik USG kullanılarak kontrol edildi. Grup I, II, III, IV'deki gebelik oranlarının yüzdeleri sırasıyla %40 (8/20), %60 (12/20), %55 (11/20), %20 (4/20) olarak elde edilmiştir. Bu verilere göre, kontrol grubuna kıyasla çiftleşme sonrası intrauterin sıvı birikimi olan kısıraklarda Seftiofur sodyum ve Florfenikol uygulamaları fertilité üzerine etkilidir ( $p<0.05$ ). Bu sebeple, intrauterin antibiyotikleri olası uterus enfeksiyonunu ortadan kaldırmak için özellikle de çiftleşme sonrası duyarlı kısıraklarda bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

**Anahtar kelime:** Antibiyotik, Endometritis, İnfertilite, Kısırak, Post-breeding, Tedavi.

## ABSTRACT

### THE USE OF INTRAUTERINE ANTIBIOTIC THERAPY IN MARES WITH SUSCEPTIBLE TO POST-BREEDING ENDOMETRITIS

Merve ATASEVER

Department of Veterinary Obstetrics and Gynecology, Master Thesis

The aim of this study was to investigate the effect of three different intrauterine antibiotic treatments on pregnancy rates in mares with post-breeding intrauterine fluid accumulation. For this purpose, a total of 80 purebred Arabian mares, without any general health problems, aged between 4 and 24, was included in this study. Transrectal ultrasonography (USG) was used for the reproductive examinations including the accumulation of intrauterine fluid, follicle development, and ovulation. Mares in estrus which had a follicle diameter greater than 35 mm were mated every other day until the ovulation. During the ovulation checking which is performed 24-48 hours after the mating, 80 mares which have intrauterine fluid accumulation more than 2 cm was considered as the susceptible to possible post-breeding inflammation and they were randomly divided equally into three different intrauterine antibiotic treatment groups as following; group I (Amoxicillin- Clavulanic Acid, Synulox® n=20), group II (Ceftiofur sodium, Excenel®, n=20) and group III (Florfenicol, Armaflor®, n=20). In addition, the last 20 infertile mares were accepted as the control group and this group did not receive any treatment (G IV, n=20). Pregnancy was checked on days of 15, 30 and 45 after the ovulation by using USG. The percentages of pregnancy rate in groups I, II, III, and IV were obtained %40 (8/20), %60 (12/20), %55 (11/20), and %20 (4/20), respectively. According to this data, the administrations of intrauterine Ceftiofur sodium or Florfenicol improve fertility in mares with post-breeding intrauterine fluid accumulation, compared to control group ( $p < 0.05$ ). Therefore, the intrauterine antibiotics could be considered as a treatment option for the elimination of possible uterine infection, especially after mating in the susceptible mares.

**Keywords:** Antibiotics, Endometritis, Infertility, Mare, Post-breeding, Treatment.

## 1. GİRİŞ

Kısraklar mevsimsel poliöstrik hayvanlar olup üreme aktivitesi günlerin uzamasıyla uyarılmaktadır. Üreme aktiviteleri endojen ritim ile düzenlenir. Endojen ritim direkt olarak gün ışığının uzaması ile ilişkilidir. Bununla birlikte; yaş, beslenme, vücut kondisyonu ve çevresel sıcaklık gibi dış faktörler de kısrakların mevsimsel üreme aktivitelerini etkiler. Günlerin uzun olduğu ekvatorial bölgelerde kısrakların çoğunda östrus siklusu yıl boyunca devam edebilmektedir. Kuzey yarım kürede yer alan ülkemizde, östrus siklusu kış sonu ile ilkbahar aylarında başlamaktadır. Ülkemizde günlerin uzamaya ve güneş ışığının yoğun olarak alınmaya başlandığı 15 Şubat-30 Haziran tarihleri arası resmi aşım sezonu olarak kabul edilmektedir. Tay doğum tarihi ise 1 Ocak olarak kabul edilmiştir (1).

Kısraklarda üremenin başlaması mevsimle ve doğrudan ışık ile ilişkilidir. Ortama suni ışık verilmesi çiftleşme mevsimini değiştirebilir ya da kontrol edebilir. Kısraklarda hipofiz bezinin aktivitesi ışık ile düzenlenmekte olup, göz retinasına gelen yoğun ışık ile sinirsel uyarımlar başlar. Bu uyarımlar sinirler aracılığıyla hipofiz bezine ulaşır ve melatonin salgısını inhibe eder. Melatonin kısrakta antigonadotropiktir ve GnRH ile negatif ilişkilidir. Işığın artmasıyla birlikte melatonin kan konsantrasyonu düşerek gonadotropik hormonlar üzerindeki etkisi ortadan kalkar ve gonadotropik sekresyon artmaya başlar (2- 4).

Anöstrüstan çiftleşme mevsimine geçiş döneminde hipotalamustan salınan GnRH miktarının artmasıyla adenohipofiz uyarılır ve FSH salınımı başlar. Ancak bu uyarım ile salınan FSH ovaryum faaliyetlerini hemen başlatmaz. İlk FSH salınımı ile ilk ovulasyon arasında geçen süre ortalama 60 gündür. FSH salgısı anöstrus döneminde de düşük miktarlarda salınmaya devam eder ve bu dönemde ortalama 3-4 adet follikül gelişebilir fakat ovule olmaya yetmez (3). Bu FSH salınımı ve follikül gelişimine bağlı olarak kısraklar 12-14 gün aralıklarla östrus gösterebilirler ancak ovulasyon gözlenemez. Geçiş döneminde östrus süreleri normalden daha uzundur ancak mevsim ilerledikçe normale dönmektedir (3, 4)

Kısraklar pubertasa 12-24 aylıkken ulaşırlar fakat düzenli siklik aktiviteleri 2 yaşından itibaren görülmeye başlar. Buna rağmen tohumlama yaşı 3 yaş civarı

başlamaktadır. Kısırakların siklik aktiviteleri ortalama 20 yaşına kadar devam etmektedir. Östrus siklusu süresi ortalama 17-24 gündür. Fakat bu süre aşım sezonuna girişlerde ve çıkışlarda değişiklik gösterebilir.

Seksüel siklusları; proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus safhalarından oluşmaktadır. Östradiol salınımı ile karakterize proöstrusta graaf folliküllerinin geliştiği ve östrojenin salınmaya başlandığı dönemdir. Yaklaşık 2 gün süren bu dönemde uterus damarlaşmanın artması, kalınlaşma ile korpus luteumun hızla dejenere olup küçülmesi görülür. Bu dönemde kısırak aygıra ilgi göstermeye başlar.

Kısıraklarda östrus süresi değişken olmakla birlikte ortalama 5-7 gündür. Östrus belirtileri en iyi şekilde bir aygırın olduğu ortamda görülür. Bu belirtiler kısıraktan kısırağa değişiklik göstermektedir. Östrustaki kısırak duyarlı ve saldırgandır, vucut ısı artmıştır, kişner ve aygır arar. Sık sık idrar yapar, kuyruk kaldırır, vulva ödemli ve mukus salgısı gözle görülecek kadar çoktur. Aygırı görünce klitorisini gösterir ve çiftleşmeye izin verir. Ovulasyon östrus bitiminden 24-48 saat öncesinde şekillenir ve ovulasyon sonrasındaki 48. saatte östrus belirtileri ortadan kalkar. Vaginal muayenede; vagina mukozası nemli, mukusla kaplı ve hiperemiktir. Serviks ödemli ve 2-3 parmak girecek kadar genişlemiştir. Ultrasonografide ovaryumlarda en az 35 mm çaplarında folliküller görülür ve 7 cm'e kadar ulaşabilirler. Ovulasyona yakın bir zamanda gelişmiş folliküllerin gerginliği azalır ve yumuşamaya başlamıştır. Bu bulgular ovulasyonun 24 saat içinde gerçekleşeceğini ve çiftleşmeye uygun hale geleceğini göstermektedir.

Siklusun en uzun dönemi olan diöstrus süresi oldukça sabittir ve 13-15 gündür. Ovaryumda olgunlaşmış korpus luteumlarla karakterizedir. Korpus luteumlardan üretilen progesteronun etkisi ile endometriyum kalınlaşmış, uterus kasları gevşek, vagina mukozası solgun ve kurudur. Diöstrusta FSH piki ile uterustan salgılanan PGF<sub>2α</sub> etkisiyle korpus luteumlar geriler, endometrial bezler atrofiye olur (1, 4, 5).

At yetiştiriciliğinde yılda 1 canlı tay alınması hedeflenmektedir. Bu amaçla kısırağın, fertil aygırlardan alınan kaliteli spermanın verilmesi ya da çiftleşme sonrası gebe kalması, tayını doğuma kadar taşıması, sağlıklı olarak doğum yapması ve süttten kesilene kadar bakması istenir. Yukarıda sıralanan basamaklardan birinin aksaması infertiliteye yol açar (2, 3). Kısıraklarda mevsimsel ısı değişimi, doğum sonrası sorunlar,

vulvanın anatomik yapı bozuklukları (ürovagina, penumovagina vs.), serviks ve uterus kaynaklı bozukluklar, uterusun savunma sistemindeki bozukluklar, uterusun drenaj sistemindeki aksaklıklar, enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz uterus yangıları, spermadan kaynaklı uterus yangıları gibi infertileteye neden olan birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler tek veya birlikte gebe kalmaya engel oluşturabilirler. Bu sorunları aşmak için at yetiştiriciliğinde reproduktif verimin iyileştirilmesi gerekmektedir (2- 4).



## **2. KISRAKLARDA İNFERTİLİTE**

İnfertilite; doğum-gebe kalma aralığının uzaması ve döl veriminin aksamasıdır (3). Nedenlerinin ortaya konulması ve uygun tedavi stratejisinin oluşturulması, kısrağın yetiştiriciliği için son derece önemlidir. Sınırlı sayıda siklus döngüsü ve bazı uterus yangılarına rağmen bir sezonda östrus sayısı % 65, sezon sonu gebelik oranı %85-90 ve canlı tay doğum oranı %75-80 olarak elde edilmektedir (6, 7). Ayrıca kısraklarda, infertilitenin nedenlerinde seksüel aktivitenin yanı sıra kısrağın yaşı ve reproduktif statüsü de göz önünde bulundurularak, uygulanan serolojik testlerin sonuçları, aşılama programı, söz konusu kısrağın geçirdiği cerrahi müdahaleler, kilo kaybı veya kazancı, sistemik hastalıklar, bakım ve besleme ile ilgili birçok faktör değerlendirilmelidir (4, 8). Kısraklarda döl veriminde yaş ve doğurganlık birbiriyle doğrudan ilişkilidir. Yıllara göre bakıldığında 4 yaşındaki bir kısrağın doğum oranı %75 iken 20 yaşındaki kısrağın %50'lere düşmektedir (3, 9). Kısrağın yaşı, fertilité üzerine en güçlü etkilerden biri olarak kabul edilirken, reproduktif statü ile ilgili farklı görüşler de söz konusudur (10, 11). Bununla birlikte genellikle pneumovagina, çiftleşme, normal veya patolojik doğumlar veya suni tohumlama sırasında yeterli hijyen kurallarının uygulanmaması sonucunda uterus enfeksiyonlarının görüldüğü bildirilmiştir (12, 13). Kısrağın infertilite yönünden değerlendirilirken sperm üretiminde, taşınmasında veya depolanmasındaki hatalar, libido sapması, çiftleşme yeteneğinin olmaması gibi aygıra ait infertilite problemleri de göz önünde bulundurulmalıdır (14).

### **2.1. Enfeksiyöz Olmayan İnfertilite**

İnfertilitenin enfeksiyöz olmayan formu sıklıkla gelişim anomalileri, neoplazmalar, travma veya yaşa bağlı dejeneratif değişikliklere bağlı olarak meydana gelir (4).

#### **2.1.1. Genital Organların Doğumsal ve Yapısal Bozukluklarına Bağlı İnfertilite**

Doğumsal anomaliler; normal östrus siklusu ve buna bağlı klinik ve davranışsal değişiklikler pubertas yaşına ulaşınca kadar gözden kaçırılabilir. Kısraklarda

neoplazmalar ve dejeneratif olgular genellikle üreme döneminde farkedilebilmektedir (15).

Ovaryum kaynaklı infertilite, kromozom bozuklukları, geçici fizyolojik durumlar ve edinsel patolojik olgulardan oluşmaktadır (16). Bu olgularda ovaryumlar normalden daha küçük veya inaktif olabilir. Ovaryumlar; kromozomal anomaliler, At Cushing hastalığı (ACH), gonadal disgenesis, kış anöstrusu durumlarında normalden küçük iken, ovaryum tümörleri, anovulatör veya hemorajik folliküller, gebelik durumları, ovaryum kistleri, ovaryum hematomlarında normalden daha büyüktür (17).

Ovaryum anomalilerinin teşhis ve ayırımı, klinik olarak gözlenmesi, genel muayenesi, rektal olarak ovaryumların palpasyonu, ultrasonografi ile ovaryumların muayenesi, hormon analizleri, laparotomi/laparoskopi, ovaryum biyopsisi ve karyotip analizi ile yapılabilir (3, 16).

Ovaryum kaynaklı olarak *kromozomal anomalilerde*; normal kısrağ ve aygırlarda karyotip 64XX ve 64XY'dir en çok görülen anomali 63X0 yani gonadal disgenezistir (Turner Sendromu). Sadece tek seks kromozomu mevcuttur. Bu kısrağlar yaşlarına göre oldukça küçük yapıda olup, ovaryumları 1 cm'den daha az büyüklüktedir. Uterusları normalden ince, vulva küçüktür. Geçici anöstrus ya da düzensiz östrus görülebilir (18). *Ovaryan hematomlar* kısrağların aşım sezonu içerisinde yapılan rutin ovaryum muayenelerinde genişlemiş, içi kanla dolu folliküllerle karakterizedir. Folliküler boşluk ovulasyon sonrasında kan ile dolup ovaryum hematomunun oluşmasına neden olur. Bu yapılar oldukça genişleyebilir (>10 cm) ve normalde bir ve iki östrus siklusunda çözülebilir. Bazen iki üç ay boyunca persiste kalabilir. Normal östrus siklusu aktivitesini genellikle kesintiye uğratmazlar (19).

*Ovaryum hipoplazisi*, ovaryumlar genelde küçük, katı ve sert bir yapıda ve hipoplazik bir durumdadırlar. Küçük ovaryumlar kış anöstrusu sırasında ortaya çıkabilir veya ciddi beslenme bozuklukları ya da hipofiz bezi bozukluklarının bir sonucu olarak gelişebilirler (19).

*Ovaryum apseleri* nadir görülen bir olgudur. Genellikle genişlemiş, içi sıvı dolu ovaryumlar enjektör ile sıvı aspirasyonu sonucunda ortaya çıkarlar. İrinli eksudat içeren,



fibrinli, sert bir kapsül ile genişlemiş, kalınlaşmış ve sert bir ovaryum ovariosentezde bildirilmiştir (19).

Kısıraklarda infertiliteye sebep olan en önemli faktörlerden biri de *ovaryum neoplazileridir*. En çok karşılaşılan olgular; Theca-granüloza hücre tümörü, teratom, karsinom, disgerminom ve kist adenomdur (19-21).

Kısıraklarda en çok karşılaşılan ovaryum tümörü, theca granüloza hücre tümörüdür. Genellikle tek taraflı, iyi huylu ve steroid hormon salgılayan, salgıladığı hormonlarla östrus siklusunda bozukluklara, aygır benzeri davranışlara ve sürekli östrus davranışlarına sebep olan yapılardır (6, 20, 22). Genel olarak orta yaşlı, infertil ve anöstruslu kısıraklarda görülür (17). Fakat granüloza hücre tümörleri yaşa, ırka bağlı kalmaksızın doğum yapmış, laktasyonda olan, tohumlanmamış kısıraklarda hatta taylarda da görülebilmektedir (19-21). Teşhiste; ultrason muayenesinde ovaryumun diğerine göre daha büyük olması, diğer ovaryumun oldukça küçük olması, solid ya da kistik (bal peteği görünümü) yapıların görülmesiyle karakterizedir. Hormonal testlerde; yüksek seyreden testosteron, inhibin ve östrojen seviyeleri, düşük progesteron seviyeleri ile teşhis konulabilir. İnhibin kısırakların %90'ında yükselmiştir. Granüloza hücre tümörü tarafından üretilen inhibin, follikül uyarıcı hormon (FSH) salgılanmasının baskılanması ile diğer ovaryumun inaktif olmasından sorumludur (3). Eğer tümörde önemli miktarda theca hücresi varsa serum testosteron seviyeleri yükselebilir. Testosteron, tümörlü kısırakların yaklaşık %40-70'inde yüksektir ve görülen aygır benzeri davranışların sorumlusudur. Biyopside, endometriyum displazisi gibi uterus anomalileri tespit edilmiştir. Granüloza hücre tümörlerinde metastaz genellikle düşüktür, fakat bölgesel lenf yumrularına, karaciğer, dalak, akciğer, mezenteriyum ve omentuma metastazlar bildirilmiştir (23, 24). Tedavide; genelde kanama, ağrı, yapışma gibi problemler yaratsa da overiektomi tavsiye edilir. Sonucunda kısırakların bir yıl içerisinde düzenli östrus gösterdiği bildirilmiştir (25).

*Tuba uterina kaynaklı infertilite olgularında*, oviduct bozuklukları kısıraklarda çok nadir görülmektedir. Yaşlı kısıraklarda görülme sıklığı daha fazladır. En çok hidrosalphings, tıkanıklıklar, yapışmalar ve salpingitis görülmektedir. Oviduct tümörlerine ise oldukça nadir rastlanmaktadır (9, 26, 27).

*Vagina ve vulva kaynaklı infertiliteye bağlı olarak;* vagina ve vulva kaynaklı anormalliklerin birkaç sebebi vardır. Vulva ve vestibulovaginal yapı bozuklukları, vestibulovaginal reflüks, vaginal kanamalar, persiste hymen, pneumovagina ve ürovagina bu sebeplerdendir. Vulva kaynaklı sebepler genellikle anormal konformasyonlar sonucu oluşurken, vaginadaki bozuklukların sebepleri, fetal geliş anormalliklerinin sonucunda vaginanın zarar görmesinden kaynaklıdır. Vulva ve vaginada oluşan bu bozukluklar genital kanalda enfeksiyona bağlı yapışma ve yapı bozukluklarına sebep olabilmektedir (3, 26).

*Pneumovagina,* sağrının düz olması, kuyruk kalkıklığı ve kökü içerde anüs ile az gelişmiş küçük vulva dudakları pneumovaginaya predispoze faktörlerdir. Doğum sırasındaki perineal bölge, vulva ve vulvanın sfinkter kaslarındaki yırtılmalar, yaralanma, gerilme veya kopmaları da pneumovaginaya sebep olabilir ve genellikle östrus döneminde görülür (12, 29). Bu dönemde östrojen etkisi nedeniyle vestibula vagina ve vagina arasındaki sfinkter kaslar fazla gevşemiş olduğundan pneumovaginanın özellikle üreme mevsimindeki hiç doğum yapmamış kısıraklarda da görülebildiği vurgulanmıştır (29). Vaginaya hava ve materyal madde girmesi sonucu oluşan pneumovagina sadece vaginayı değil, serviks ve uterusu da etkiler. Kısıraklarda vaginal eksudatın servikse doğru emildiği uterusun balon gibi şiştiği ve enfekte olduğu gözlenmiştir. Genital organların hava ile dolması sonucu vaginal floraya karşı direnç yok olur ve vagina, serviks ve uterusun kronik enfeksiyonuna, mukopurulent akıntıya ve infertilitenin şekillenmesine neden olduğu bildirilmiştir (29).

*Ürovagina,* vagina içerisine idrar toplanması olayıdır. Enfeksiyonlara karşı hassasiyet vardır ve genital kanala kolayca bulaşabilir. Bu sebeple üreme performansını olumsuz etkiler. Bu durum yaşlı, çok doğum yapmış kısıraklarda daha sık görülür. Nadiren tay kızgınlığında geçici bir durum olarak da görülebilir. Tekrarlayan gebeliklere bağlı olarak abdominal dilatasyon ortaya çıkmaktadır. Bunun sonucunda postpartum süreçte abdominal negatif basıncın artması esas yapıcı sebep olarak görülmektedir (3).

*Serviks kaynaklı infertilite* olgularında; vulva dudakları, vaginanın enine katlanması ile birlikte serviks, uterusun dış ortam ile arasındaki üçüncü engeli oluşturmaktadır. Serviks; spermilerin ve uterus salgılarının drenajı için östrus sırasında

gevşemeli, gebelikte uygun bir ortam sağlamak amacıyla sıkıca kapanmalı ve doğumda tayı geçişine izin vermek için genişlemelidir. Serviksin normal çalışmasına engel teşkil eden anormallikler infertiliteye neden olabilir (30).

Servikin yangısı *servitis* genelde endometritis ve/veya vaginitis ile birlikte seyreder. Yangı, tahriş ve enfeksiyonla sonuçlanır. Endometritise neden olan bakteriler (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) servitise de neden olabilmektedir. Hava ve idrarın aspire olması gibi diğer enfeksiyöz olmayan iritanlarla birlikte antibiyotikler, antiseptikler ve sklerozan ilaçlar da dahil olmak üzere uterus ilaçları servikal inflamasyona neden olabilir (30).

Serviks fonksiyonu *servikal adezyonlarla* değişebilir. Transluminal adezyonlar serviksin açılmasını önleyebilir, aynı zamanda lumeni tıkayabilir ve bu durum aşırı miktarda sıvı birikimine neden olur. Yapışmalar daha çok travma ve yaralanmalar ile vaginitis ve endometritis sonucu görülmektedir (3, 30).

Kısraklarda infertilite ile ilişkili uterus hastalıklarının nedenleri enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan olmak üzere iki sebebe dayanır. Enfeksiyon kısraklarda infertilitenin en yaygın nedenidir. Neyse ki enfeksiyon aynı zamanda uterus hastalıklarının en kolay tedavi edilebilen formudur. Enfeksiyöz olmayan uterus problemleri de kısraklarda infertiliteye neden olabilir. Bu problemler enfeksiyon geçmişi olmayan kısraklarda ortaya çıkabilir ancak enfeksiyon bu bozuklukların patogeneğinde rol oynayabilir.

Ayırıcı tanı amacıyla uterus anormallikleri şu şekilde sınıflandırılır (31);

Endometriyal bez hipoplazisi ve hiperplazisi, endometriyal fibrozis, endometriyal atrofi dahil fark edilebilir uterus genişlemesi olmayan genel anormallikler.

Diğer uterus anormallikleri; uterus apseleri, uterus kistleri, uterus keseleri, yabancı cisim ve adezyonlardır.

Parauterin anormallikler; geniş ligament hematomu ve parauterin apselerdir.

### 2.1.2. Fonksiyonel İnfertilite

Fonksiyonel infertilitenin önemli bir yer tutan *anöstrus* olgusu farklı nedenlerle ortaya çıkmaktadır. *Hipofiz anomalilerinden* intermedier hipofizin hiperplasisi ile karakterize Cushing Sendromu, özellikle 20 yaş üzeri yaşlı kısıraklarda, anormal seksüel aktivite ve infertiliteye neden olur (32). Cushing sendromu, lüteinizan hormon (LH) ve follükül sitümüle hormon (FSH) etkisiyle hücrelerin yıkımlanması sonucunda ortaya çıkar (6). Yaşın ilerlemesi, kısıraklarda antral follükül sayısının azalmasıyla paralel follüküler dinamiği ve hormon profili olumsuz etkilenmektedir (11).

*Laktasyona bağlı anöstrus*, yılın erken dönemlerinde doğum yapmış kısıraklarda daha sık görülmektedir. Doğumdan sonraki 6-12. günde oluşan normal östrusu takiben anöstrusa dönüş şekillenebilir (6). Anöstrusta, ovulasyonun şekillenmemesi ve östrus davranışlarının gözlemlenmemesi ile karakterizedir. Bununla birlikte ovaryumların küçük olması sonucunda follüküler aktivitenin görülmemesi de söz konusu olabilir (32).

Anöstrustan etkilenen kısırakların rutin aygır muayenesi ile takibe alınmaları gerekmektedir. Tedavisinde mevsimsel anöstrustaki metodlar kullanılabilir. Fakat tedaviyle uyarılan östruslarda gebelik oranları düşüktür veya kısarak anöstrusa tekrar girebilir (6). *Uzayan lüteal aktiviteye bağlı anöstrus*, kısıraklarda siklusların uzunluğu 21-23 gündür. Ovulasyon sonrası diöstrus eversi 14-16 gündür (33-35). Korpus luteum'un gelişmeye başlaması ile ovulasyonun 6. gününden sonra 15-16. güne kadar progesteron pik düzeylere çıkar ve siklusun sonunda gebelik şekillenmemiş ise  $PGF_2\alpha$  ile corpus luteum dejenere olmaya başlar, kan progesteron düzeyi 1 ng/ml'nin altına düşer (34-36). Bazen  $PGF_2\alpha$  salgısındaki düzensizlik veya yetersizliklere bağlı lüteal evrenin (15-16 gün) uzaması sonucu kalıcı bir corpus luteum oluşabilir, bunun sonucunda progesteron salgısı 35-90 gün devam edebilmektedir (37). Bunun sebepleri; lüteolizisini tamamlanmasını sağlayan  $PGF_2\alpha$ 'nın yetersiz salgılanması ya da  $PGF_2\alpha$ 'nın normal salgılanmasına rağmen siklusta diöstrus ovulasyonu şekillenmesi sonucu kalıcı corpus luteum'un oluşmasıdır (38, 39). Klinik tanıda; kan progesteron düzeyinin yüksek olması, belirgin olmayan östrus, serviksin kapalı olduğu görülebilir (40).

*Suböstrus*, kısıraklarda östrus belirtilerinin rektal ve vaginal yolla muayenesi ile tespit edilebilmesine karşın östrus davranışları göstermemesi ya da çiftleşmeye izin

vermemesi ile karakterize bir durumdur. Daha sık olarak laktasyon döneminde yavrusu ile birlikte barınan ya da pubertasa yeni ulaşmış kısıraklarda gözlenir. Teşhis, ultrason ya da rektal muayene ile follikül gelişimi ve ovulasyon bulguları ile konulur (3).

Obezite, insülin direnci, dislipidemi, gonadotropin kısıraklarda üreme zorluklarıyla ilişkilendirilmiştir (41). Kısıraklarda hiperinsülinemi ile karakterize olan ve obeziteli atlarda görülen At Metabolik Sendromu (EMS) ve Pituitar Pars İntermedia Disfonksiyonu (PPID) diğer adıyla At Cushing Hastalığı atlarda oldukça yaygındır. Bu hastalıklar; üreme mevsimi, ovulasyon etkinliği, implantasyon, erken embriyonik ölüm, gebelik süresi ve emzirme üzerinde etkilidir (42, 43).

*Atların metabolik sendromu (EMS)* ilk kez 2002’de tanımlanan ve yaygın görülen endokrin bozukluğudur. Atlarda obezite diğer hayvan türlerinde olduğu gibi hayatı tehdit eden ikincil bir etkendir. Esas olarak hiperinsülinemi ve ciddi laminitis ile seyreden ve sıklıkla obez atlarda görülen bir hastalıktır. EMS’de görülen; dislipidemi, hipertansiyon ve adiponektin düzeylerinin değişimi gibi fizyolojik bozukluklar kısıraklarda üreme siklusunda ciddi sorunlara yol açmaktadır. İki önemli hormon olan insülin ve leptindeki değişimler de üremede komplikasyonlara neden olmaktadır. Vücut yağ yüzdesi ve vücut kondüsyonu insülin duyarlılığı ile ters orantılıdır. Benzer şekilde artmış leptin seviyeleri atlarda hiperinsülinemiye neden olmaktadır (42). Bununla birlikte leptin seviyeleri vücut kondüsyonunda azalma olmadan, kısa süreli yem kısıtlaması ile düşürülmektedir. Leptin seviyesi diyet manipülasyonu ile düşürülebilmektedir (41, 43, 44).

## **2.2. Enfeksiyöz İnfertilite**

### **2.2.1. Endometritis**

Endometritis, uterus endometriyumunun yangısı olarak tanımlanır. Enfeksiyöz endometritis, kısıraklarda en yaygın görülen üçüncü problem olarak kabul edilmiştir. Kısıraklarda infertilitenin başlıca nedenidir ve fötal ölümlere yol açmaktadır (45). Bu nedenle at endüstrisinde ekonomik kayba neden olan ciddi bir problemdir. Endometritisli kısıraklarda gebelik oranının %21 kadar düşük olduğu belirtilmiştir (46,

47). Endometritisin sebepleri enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan olarak sınıflandırılır. Bu sebeplerden veneral ve fırsatçı organizmalar tarafından oluşan enfeksiyöz, nadir olarak görülen dejeneratif endometritis ise enfeksiyöz olmayan endometritistir (6). Endometritis olgularında uterusun florası bozulur. Birçok mikroorganizma serviks gevşediği zaman uterusu girer ve infertiliteye neden olur. Kısırak, enfekte olup gebe kalsa dahi rezorbsiyon veya abort şekillenebilir, ya da enfekte tayar doğabilir. Enfekte doğan tayar sürekli olarak endometritise duyarlıdır (6, 48). Üreme konusunda sağlıklı kısıraklar oluşan kontaminasyonlara fizyolojik ve hormonal olarak yangısal cevap oluştururlar. Enfeksiyonlar aşım, doğum, çiftleşme, genital muayene sırasında kontaminasyondan kaynaklanmaktadır. Kısıraklar uterusun bakteriyel kontaminasyonuna karşı güçlü bir savunma sistemine sahiptir. Bu mekanizmaları nötrofiller ile fagositoz yaparak gerçekleştirirler. Öncelikle 6 saat içerisinde uterus lumeninde bakteri ve debrizlerine cevap oluşturur. Sirkülasyondaki opsoninler etkili bir fagositoz için tamamlayıcı bir bileşendir. Lökositlere ek olarak uterusun savunma sisteminin fonksiyonu; ovaryum hormonları, hücrel olmayan bakterisidal faktörler ve bağışıklık sistemi elemanlarını da içerir. Ovaryum hormonları enfeksiyonu büyük ölçüde etkilemektedir. Bu savunma sistemleri yüksek geçirgenliğe sahiptir. Antikorlar ve prostaglandin sayesinde uterus kasılmaları artırılarak uterus lumenindeki sıvı boşaltılır. Bu durum kısıraklarda persiste endometritise karşı dirençli kılar. Fakat sağlıklı olmayan kısıraklar uterus lumeninde oluşan sıvıyı elimine etme konusunda başarısız olurlar ve enfeksiyonlara karşı kısa sürede kronikleşir ve endometritise duyarlı hale gelirler (45, 49).

Persiste endometritiste endometriyal epitellerde üretilen mukusun ve nötrofillerin uterus lumenine gelmesiyle oluşan hipersekresyonla ilgilidir. Persiste endometritis genel olarak (6, 49, 50);

- *Çiftleşme sonrası endometritis (aşım veya tohumlama sonucu kalıcı endometritis)*
- *Endometriyozis (kronik dejeneratif endometritis)*
- *Veneral bulaşma*
- *Kronik enfeksiyöz endometritis şeklinde görülür.*

## **Kronik Dejeneratif Endometrial Hastalık (Endometriyozis)**

Endometriyumun dejeneratif değişiklikleri, kısıraklarda yaş ve doğum sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Dejeneratif endometriyozis ve infiltratif endometriyozis olarak iki formda görülür. Dejeneratif endometriyozis daha çok, önceden uterus enfeksiyonuna maruz kısıraklarda endometriyal bezlerin dejenerasyonu ile karakterizedir (51). Bir gebelik şekillense bile embriyonik ölüm ile sonuçlanır. İnfiltratif endometriyozis ise aşım sonrasında değişen uterus florasının uğradığı lökosit infiltrasyonu ile karakterizedir (52, 53). Kronik dejeneratif endometritis, uterusu sıvı retensiyonu ve yangısal reaksiyonlarına karşı savunma sistemin azalmasıdır (8). Endometriyal fibrozda rol oynayan fizyopatolojik mekanizma halen bilinmemektedir. Sperm gibi bulaşıcı olmayan uyarılara yanıt olarak veya bakteriler tarafından tehdit edildiğinde, nötrofiller kandan göç eder, endoteli çaprazlar ve uterusu ulaşırlar (54, 55). Bu enflamatuvar hücreler, mikroorganizmalara karşı doğuştan gelen, bağışıklık savunmasının ilk sırasındır ve çeşitli mekanizmalar yoluyla bakterileri öldürürler (56, 57).

Eskiden endometritis olarak bilinen hastalık dejeneratif histopatolojik özellikte bir hastalıktır. Bu önemli histopatolojik değişiklikler; fibrozis, lenfatik dolaşımın durması, transluminal yapışma ile glandular veya lenfatik kistlerdir. Endometriyoziste, teşhis endometriyal biyopsi örneklerinin incelenmesi ile konulur ve tedavinin başarısı oldukça düşüktür. Özel bir tedavisi yoktur. Yüzeysel endometrial yangıyı, nekroz ve doku kaybını önleyerek sonraki gebeliklere uterus hazır hale getirilebilmektedir (6, 58).

## **Kronik Enfeksiyöz Endometritis**

Kronik endometritis, akut endometritis tedavisinin yapılmaması veya yetersiz yapılması sonucu oluşan purulent veya mukopurulent akıntı ile karakterize bir yangıdır. Uterusun normal savunma mekanizmasının çökmesi sonucunda, bulaşan enfeksiyöz etmenler veya uterusun kendi florasının uterusu kontamine etmesi sonucu oluşmaktadır (16). Endometritisin bu formunda sistemik olarak genel durumda bir bozukluk görülmemektedir. Kronik endometritiste yangı uterus odaklıdır ve endometriyumda yıkımlanmalara yol açar ve sonucunda nekroz oluşur. Doğum sırasında hijyenik

koşulların sağlanmaması, güç doğum, enfeksiyöz hastalıklar, pneumovagina ve ürovagina kronik endometritise neden olan faktörler arasında yer alır (59-61).

### **Post-breeding Endometritis (Çiftleşme Sonrası Geçici Endometritis)**

Çiftleşme sonrası uterusu geçici olarak yangısal reaksiyonlara yol açan, normal kabul edilen endometritis şeklidir. Çiftleşme sonrası endometritis kısırakta normal, fizyolojik bir reaksiyondur. Uterusa giren aşırı miktardaki spermatozoaların ve kontamine bakterilerin etkin şekilde uzaklaştırılması için şekillenen, uterusun yangısal bir tepkisidir (3, 4). Çiftleşme sonrası nötrofiller uterus lumeninde birikirler. Biriken bu nötrofiller reaktif oksijen radikallerinin salınımına neden olurlar ki bunlar da sitotoksik oksidant reaksiyonunun başlamasına neden olur. Bu reaksiyonlar inflamatuvar döngüyü tetikleyerek mukoz membranların ve spermatozoaların zarar görmesine neden olur. Kısırkların çoğu biriken bu uterus sıvısını makul sürede temizleyebilir. Ancak ultrasonografik tanıda görülen uterus sıvısının varlığı 12 saatten fazla kalırsa patolojik olarak değerlendirilir. Bakteri veya spermden kaynaklı endometritis gebeliğin başarısını tehdit edebilir. Üreme anatomisi, aşırı mukus üretimi, bozuk myometriyal kontraktilite, düşük bağışıklık, yetersiz lenfatik drenaj, vasküler dejenerasyon, yaşlanma etkileri veya bu faktörlerin kombinasyonu çiftleşme sonrası endometritise yol açar (3, 62).

### **Veneral Bulaşma (Contagious Equine Metritis-CEM)**

Kısırklarda servisit, vaginitis ve endometritise yol açan ve çiftleşme ile bulaşan bakteriler içerisinde en önemlisi *Taylorella equigenitalis*'tir. Enfekte kısırkların klitoral fossasında ve aygırların üretral fossasında bulunmaktadır (63). *Taylorella equigenitalis* (Contagious Equine Metritis-CEM), kısa süreli infertiliteye neden olabilir ve kısırklarda nadiren aborta neden olduğu bildirilmiştir. *T. equigenitalis*'e maruz kalan aygırlar kısırkların aksine, klinik hastalık belirtileri göstermezler. CEM doğrudan veya dolaylı aşım yoluyla bulaşır. Veneral olarak bulaşan diğer bakteriler ise *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Bunlardan *Klebsiella pneumoniae* antibiyotiğe duyarlı



iken *Pseudomonas aeruginosa* antibiyotiğe oldukça dirençlidir (64, 65). Bu bakteriler uterusu girdiği anda hızlı bir yangısal cevap ile karşılaşılır ve nötrofiller tarafından fagositoza uğrarlar. Endometritise duyarlı kısıraklarda uterus kendini temizleyemez ve enfeksiyon oluşur. Bulaşıda kısırak taşıyıcı duruma geçer ve gebelik oranları düştüğü gibi etkeni de aygırlara bulaştırır. Semptomlar serviks ve vaginada yangı ile karakterizedir ve anormal renkli akıntı görülmektedir *T. equigenitalis*'in izole edilen tüm suşları streptomisine duyarlıdır (6, 66). Enfekte aygır ve kısıraklarda, aygır penisi veya kısırakta klitoral alan, klorheksidin ile cerrahi fırça yardımıyla iyice temizlendikten sonra nitrofurazon merhemi uygulayarak tedavi edilmesi iyi sonuç vermektedir. Tedavi 5 gün boyunca yapılır ve hayvanlar tedaviden 8-10 gün sonra tekrar test edilir. Hem aygır hem de kısıraklarda taşıyıcı durumunun ortadan kaldırılması için tedavi prosedürünü içeren geniş bir çiftlik yönetimi programı ile gerçekleştirilebilir (67, 68).

### **Endometritise Neden Olan Diğer Bakteriler**

Bakteriyel enfeksiyonlar kısıraklarda endometritisin birincil sebebidir. At yetiştiriciliğinde bakteriyolojik kontroller yapılmalı ve sorunlu atlarda ancak sağaltımın uygun antibiyotiklerle yapılması ile döl veriminin iyileştirilmesi mümkün olabilmektedir (69). Enfekte bir kısıraktan enfeksiyon etkenlerinin aygırlara veya başka kısıraklara bulaşması önlenemez. Gebelikte şekillenecek embriyonik ölümler ve abortlar sonucunda oluşabilecek infertilite problemlerini ortadan kaldırmak için genital organlardan alınan svap numunelerin bakteriyolojik muayeneleri yapılmalıdır (6, 70). Kısırakların genital organlarından alınan swaplar sonucunda bakteriler üç sınıfta toplanabilir. Birincisi veneral yolla bulaşan etmenler; *Taylorella equigenitalis*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Bu mikroorganizmalar uterusu akut endometritise neden olurlar. İkinci grup olarak nonspesifik mikroorganizmalar; *Beta-hemolitik Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*'tur. Bunlar kısırağın klitoral fossasında, vestibulum ve vaginasında bulunmaktadır. Uterusa anatomik yapı bozukluklarında, genital organ muayenelerinde ve çiftleşme anında bulaşmaktadır. Bu bakteriler, uterusun lokal immün yetmezliğinde akut endometritise yol açmaktadırlar. Nonspesifik bakteriler, çiftleşme sonrasında aygır vasıtası ile diğer kısıraklara bulaşmazlar. Üçüncü grubu

oluşturan patojenik olmayan bakteriler iste; *Nonhemolitik streptococcus spp.*, *Alfa-hemolitik streptococcus*, *Streptococcus jaecalis*, *Coliforms*, *Staphylococcus albus*, *Corynebacterium spp.* *Anthracooides* ve *Neisseria spp.*'dir. Bu bakteriler klitoral fossa, vestibulum, vagina ve servikte bulunur. Akut endometritis oluşturular. Fakat düşük ihtimaldir. Yüzey mikroflora özelliklerinden dolayı, akut endometritis olduğu durumlarda veneral ve nonspesifik bakteriler ile birlikte miks enfeksiyonlar oluştururlar (71, 72). Uterusa giren bu bakterilerin enfeksiyon oluşturma yetenekleri; kısırağın genetik dirençliliğine, yaşına, hormonal yapısına, uterus sekresyonundaki immun mekanizmalara, genital organların anatomik yapısına, uterusun kontraksiyon gücüne ve lenf sisteminin drenajına bağlıdır. Bu mikroorganizmalar uterus dokusunda akut endometritis olgularından başlayarak zamanında tedavi edilmediği durumlarda endometriozise kadar ilerler ve infertiliteye neden olabilirler (73, 74).

### **2.2.2. Piyometra**

Piyometra yüksek miktarda irinli eksudatın uterus lumeninde birikmesi ile karakterizedir. Sürekli olarak enfeksiyona bağlı yangı sonucunda uterus endometriyumunda yıkımlanma oluşur ve bunun sonucunda yüzey epitelyum kaybı, fibroz, glandular atrofi sebebiyle  $PGF_2\alpha$  sentez ve sekresyonu yapılamaz. Piyometralı kısıraklarda bu sebeple çoğunlukla östrus görülmez (75). Uzayan diöstrus vakalarıyla karşılaşılabildiği gibi normal östrusta gösterebilirler. Piyometra uterusu blokaj, adhezyon, fibrozle birlikte seyreder. Bunlar sonucunda biriken eksudat genelde enfeksiyona karşı oluşturulan bir reaksiyondur. Ancak bu duruma sebep her zaman enfeksiyöz değildir. Serviks uterusun doğal direnajını sağlayamadığı durumlarda uterus lumeninde sıvı birikmeye başlar. Bu kapalı piyometra olarak adlandırılır. Bazı olgularda servikal lezyonlar olmadığı halde biriken eksudat atılamaz ve piyometra oluşur. Bu durum ise açık piyometra olarak adlandırılır. Açık piyometrada vaginadaki akıntı seröz veya purulent karakterde olabilir. Teşhis; rektal palpasyon ve ultrasonografide uterusun sıvı ile dolu olması ve sıvının analizi ile yapılır (6, 74, 76).

### 2.2.3. Metritis

Tüm uterus katmanlarının yoğun enfeksiyonu ve uterus kalınlaşması ile karakterize bir yangıdır. Çoğunlukla uterusun doğum sırasında travmatize olması ve retensiyon sekondaryum'a bağlı olarak şekillenmektedir (6). Güç doğum esnasında kullanılan sivri aletlerin ya da yavrunun kemik, tırnak gibi kısımları tarafından oluşturulan travmalar veya doğum esnasında hava ile içeriye giren enfeksiyöz ajanlar, uterusu bakterilerin üreyip toksin üretmelerine neden olmaktadır. Bunun sonucunda toksinler kana karışıp ani ölümlere neden olabilmektedir (77, 78).

### 2.2.4. Endometritisin Belirlenmesi ve Tedavi Seçenekleri

At yetiştiriciliğinde reproduktif sorunlu kısıraklarla yaygın olarak karşılaşmaktadır. Reproduktif problemi olan bir kısırakta ilk adım doğru teşhisi sağlamaktır. Optimal tedavi yöntemi, tanı testlerinin sonuçlarına dayanmalıdır. Problemlili kısıraklarda başarı genellikle teşhis, tedavi ve üreme yönetimine yönelik kararlı ve ayrıntılı bir yaklaşım gerektirir (79). Kısıraklarda infertilite olgusu ya çiftleşme sezonu bitiminde ya da birkaç çiftleşme olduktan sonra gebelik şekillenmediğinde değerlendirilmeye alınmalıdır. Muayenede doğru tanı ve sonuçta uygun tedavi yapılması amaçlanır. Bu amaçla infertil kısırağa yaklaşım şu şekilde olmalıdır (2, 3);

- Anamnez
- Fiziksel görünüş, genel sağlık ve perineal bögenin muayenesi
- Vestibulum, klitoral fossa ve sinustan swap alınması
- Rektal palpasyon ile organların muayenesi
- Ultrason ile genital organların muayenesi
- Spekulum ile vaginanın muayenesi, bakteriyel kültür için swap ve smear alınması
- Endometriyal biyopsi
- Endometriyumun endoskopik muayenesi
- Hormon ve kromozom analizi için kan alınması

Anamnezde; önceki çiftleşme kayıtları, kullanılan aygırın fertilitesi, veneral hastalıklar hakkında bilgi alınmalıdır. Kısıraklarda reproduktif özellikler açısından bireysel farklılıklar olması nedeniyle anamnez ile düzgün ve ayrıntılı tutulan kayıtlar da düzenli yapılan muayeneler kadar önemlidir. Anamnezde aşağıdaki sorular sorulmalıdır.

- Kısırak daha önce doğum yaptı mı?
- Doğumlarında herhangi bir problem yaşadınız mı?
- Kısırakta daha önce erken embriyonik ölüm, fetal ölüm veya abortus şekillendi mi?
- Genel durumu ve kondüsyonu iyi mi?
- Kullanılan aygırda daha önce fertilitate problemi oldu mu?
- İşletmenizde daha önce veneral hastalık gördünüz mü?
- İşletmenizde ne gibi çiftleşme programı uygulanıyor?
- Folliküler gelişim ve ovulasyon takip ediliyor mu?
- Kısırağın genel durumuna ilişkin bozukluklarda şüpheleniliyorsa tam bir klinik muayene yapılmalıdır (3-5).

### **2.2.5. Endometritisin Tanısı**

Endometritise sebep olan etkenlerin bakteriyolojik ve sitolojik tanısı çok önemlidir. Endometritisin tanısı, alınan örneklerin sitolojik olarak, rektal palpasyon, ultrasonografik veya endoskopik olarak incelenmesi ile konulabilir (3). Yangı varlığı varsa bakteriyolojik olarak incelenmelidir. Etken varlığı olduğu durumlarda normal kısıraklar veya tekrarlanan çiftleştirmelerde gebe kalmayan ve sezonu boş geçiren kısıraklarda bakteriyolojik ve sitolojik incelemeler yapılarak etkene yönelik teşhis yapılmalıdır. Bazı araştırmalarda bir ya da daha fazla üreme sezonunu boş geçiren kısıraklarda bakteriyolojik kaynaklı endometritis görülme oranı %25-60 olarak bildirilmektedir (80, 81). Yapılan sitolojik incelemelerde yangı hücrelerinin varlığı ile teşhis konulurken, sitolojik ve bakteriyolojik incelemeler de endometritisin süresi hakkında bilgi vermektedir. Böylece vakanın akut veya kronik endometritis olduğu tespit edilebilir. Akut endometritiste; nötrofil, eozinofil, plazma hücreleri görülürken, kronik endometritiste; lenfosit, monosit ve makrofaj hücreleri yoğunluktadır. İrinli

yangılarda ise; dejenere hücreler görülebilir. Postpartum ve abort durumlarında eozinofil görülürken, anöstrusta makrofajların görülmesi normal kabul edilir (82-84). Endometritisin teşhisinde diğer önemli tanı histolojik inceleme ile yapılmaktadır. Histolojik inceleme kesin sonuç vermektedir. Fakat uygulaması hayvan sahibi tarafından da onay verilmeyen zor bir yöntemdir. Mikrobiyolojik ve sitolojik muayenenin klinik uygulaması kolay olduğu için kullanımı daha yaygındır (80). Enfeksiyon tanısı için swap örnekleri uterus, serviks, klitoris veya üretra çıkışından alınabilir. Uterustan alınan örnekler, serviksin açık olduğu östrus evresinde alınmalıdır. Klitoris, serviks veya üretradan alınacak örnekler siklusun diğer evrelerinde de alınabilir (85-87). Bakteriolojik ve sitolojik muayene için knudsen kateterinden yararlanılmaktadır. Steril knudsen kateteri ile alınan swaplar, steril serum fizyolojik içerisinde mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilirler. Swaplar kanlı ağar, Mac Conkey ağar, streptomisinli ve streptomisinsiz çukulata ağara ekilerek, biyokimyasal testler sonucunda identifiye edilmektedir. Sitolojik muayene için knudsen kateterin endometriumla temas eden helezonundaki hücre materyali lam üzerine sürülerek veya froti yapılarak eter etanol ile tespit edilip papanicolaou boyama yöntemiyle boyanıp ışık mikroskop altında polymorphonuclear neutrofillerin (PMN) bulunmasına göre değerlendirilmektedir (88). Yapılan identifikasyon işlemleri sırasında sitolojik incelemelerde yangı bulguları belirlenirken etken izole edilemediği durumlarda; mikroorganizmalar uterustan elimine edilmiş olabilir, örnek alımı esnasında dış genital organlarda, vaginada veya dış ortamda kontamine olmuş olabilir, örnek hatalı alınmış olabilir veya anaerobik enfeksiyon süreci olabilir (6, 81) Bu sebeple örneklerin çift korumalı swabla alınması gerekmektedir. Anaerob bakteriler izole edildiği halde identifikasyonda vakaların sadece %12'sinde sitolojide yangı bulgusu belirlenmiştir (51, 84, 89).

#### **2.2.6. Uterus Enfeksiyonlarında Tedavi Yöntemleri**

Endometritislerde tedavi seçimi etiyolojiye bağlıdır. Uterin hastalıklar; non enfeksiyöz, piyometra, metritis ve endometritis olarak kategorize edilir. Non enfeksiyöz yangılarda genellikle fiziksel ve kimyasal yollarla küretaj işlemi ile tedavi edilir. Sonucunda normal östrus gösteren ya da normal ovaryum fonksiyonlarına sahip

kısıraklarda erken abortus görülebilmektedir. Enfeksiyöz infertilitede; kronik olarak etkilenen kısıraklarda, uterus tonusunu, uzun süren östrusu veya östrusu uyarmak için basınç infüzyonu kullanılabilir. Basınç infüzyonu ve lavaj, uterus enfeksiyonları için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Enfeksiyonun kontrol altına alınmasına yardımcı olur. Nekrotik dokuların iyileşmesine, östrus sikluslarının düzenlenmesine ve indüklenmesine yardımcı olur (2, 5).

Piyometra tedavisinde; öncelik metritisten korunmadır. Doğum sırası ve sonrasında hijyen kurallarına uyulmalıdır. Retensiyo sekundaryum durumunun önlenmesi için doğumdan sonra yavru zarlarının tamamen atılıp atılmadığına dikkat edilmelidir. Direnaj, lavaj yapıldıktan sonra antibiyotik uygulanır. Uterustaki toksinler genellikle gram negatif bakteriler tarafından üretilirler. Bunun için öncelikle serum fizyolojik solüsyonları ile tekrarlı lavaj yapılmalı, sonrasında geniş spektrumlu antibiyotik uygulaması yapılmalıdır. Ayrıca intravenöz yolla non steroid antienflamatuvarlar, antihistaminik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Yüksek hacimli serum ve lavajlarla tedaviye hemen başlanmalı, lavaj sıvı berraklaşana kadar devam edilmeli, sonrasında uterusun kontraksiyonlarını uyarmak içinse oksitosin uygulanmalıdır ve tüm bu uygulamalarda amaç östrusunun başlatılmasıdır. Bu amaçla uterus seyreltik antiseptikle (% 1 lugol) tek seferde 500-2000 ml ile yıkanmalıdır. Bu lüteolitik faktördür, uyarım yapar ve böylece korpus luteum regrese olur. Ayrıca prostaglandinin ekzojen olarak kullanılabilir ve 2 – 4 doz gerekebilir. Daha normal boyuta gelebilmesi için ise antibiyotikler kullanılmalıdır. Piyometrada tedavi sonrasında servikal adezyonlar ve döl tutma yeteneğinde azalma söz konusu olabilmektedir. Septik piyometralar genellikle uterusu nekroz ile seyreder ve sekonder olarak laminitis oluşturur. Bu durumda ovariohisterektomi ile tedavi edilmelidir (67).

Metritis tedavisinde ise; prostaglandinlerin kullanımı dışında tüm tedavi piyometradaki gibi uygulanabilir. Piyometrada kullanılan solüsyonlarla boşaltılmalı tekrar döngü sağlanmalı. Daha sonra ise uygun antibiyotik kullanımı ile birlikte östrojen ve oksitosin uygulamaları faydalıdır (2, 3).

Endometritis tedavisinde ise; amaç predispoze faktörleri elimine etmek, lokal ve sistemik antibiyotiklerle, kimyasal antiseptik, plazma, kolostrum ve hormonları kullanarak tedaviyi sağlamaktır. Non enfeksiyöz endometritiste kimyasal küretaj

kullanılmaktadır. Enfeksiyöz endometritis tedavisinde ise; kültür duyarlılığı testi (CIS) sonuçları bakteri veya mantarların spesifik spektrumlarına yöneliktir. CIS yokluğunda ise geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmalıdır. Geniş spektrumlu antibiyotiğin infüzyonu ise, antibiyotik en az 120 ml su veya serum fizyolojik ile günde 3-5 defa, 14 gün boyunca katater yardımı ile lavaj yapılır. İntrauterin infüzyonlar ile iyileşmeye yardımcı olmak için kısrağın kendi plazmasının (östrusta toplanmış) kullanımı serum kaynaklı opsoninler sayesinde fagositeyi arttırdığı ve bakteri sayısının azaldığı bildirilmiştir. İntrauterin tedavi için bir diğer yol ise kolostrum kullanımıdır. Uterusla birlikte kolostral ilişki östrus siklusunun hormonal kontrolünü etkiler. İmmunglobulin-G (IgG)'nin 6 gr/dl'si kısrağın kolostrumunda bulunur ve uterus salgı yüzeyindeki immunglobulin-A (IgA)'nın yokluğunu telefi edebilir. Kolostral tedavinin etkileri östrus siklusu için, erken ve ileri gebelikte de devam edebilir. Tedavide 120 ml kolostrum ve 380 ml serum fizyolojik infüzyon şeklinde verilebilir. Uterusun aşırı infüzyonundan kaçınmak için ve yeterli dozu ayarlamak için uterus büyüklüğü rektal palpasyonla kontrol edilmelidir. Yaşlı kısraqlarda uterusun kapasitesi 60-150 ml iken, çiftleşmemiş kısraqlarda yaklaşık 35 ml'dir. Tedaviden 30 gün sonra ise mutlaka uterustan kültür alınıp incelenmelidir (6).

Endometritis tedavisinde en çok kullanılan farmakolojik maddeler; antiseptikler, antimikotikler ve antibiyotiklerdir. Bunlardan en sık kullanılan antiseptiklerden biri olan lügol solüsyonu %1-2'lik olarak kullanılmalıdır. Aksi durumda uterus ve vaginada ciddi kimyasal sorunlara yol açar. Bunu sonucunda kolik, kalp ve solunumda artma, terleme ve titreme görülür. Endometritis tedavisinde sık kullanılan antibiyotikler ise; penisilin K'nın 2 milyon ünite olarak günde 3 kez kullanımı uygundur. Uterus tarafından emilir ancak etki etme süresi birkaç saattir. Kısrağın hormonal durumu plazmadaki penisilin seviyesini etkilemez ancak infüzyondan önce uterusun mekanik irritasyonu daha fazla emilim ile sonuçlanır. Penisilin K *Streptococcus* enfeksiyonlarında etkiliyken, kloramfenikol, bakteriyostatik özelliği ile *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *E. Coli*, *Klebsiella* ve *Proteus*'lara etkilidir. İntrauterin infüzyondan sonra hızla emilirler 1 veya en geç 12 saat sonra kandaki pik değerleri düşer. Oksitetrasiklinler ise sınırlı sayıda enfeksiyonda kullanılırlar ve uterus tarafından emilimleri zayıftır. Gentamisin ise, *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *E. Coli* ve *Hemophilus Equigenitalis*

(CEM) tedavisinde kullanılabilir ve uterusu yangısal reaksiyon yaratmaz. Ampisilin ise penisilin gibi etki göstermektedir ve günlük dozu 7-10 mg/kg'dır (45, 51).

Enrofloksasin geniş spektrumlu bir antibiyotiktir ve çoğu endometrit patojeninin dirençli olmadığı antibiyotiktir. Tedavi Baytril 100, 100 mg/mL ile yapılmış olup 2.5 mg/kg dozda intrauterin olarak 3 gün boyunca uygulanmıştır. Sonuçları gözlemek için ise tedaviden önce, tedaviden 24 saat sonra ve tedaviden sonra 14 gün ve 60 günde endometrial biopsi alınmıştır. Biyopsi sonucunda; intrauterin enrofloksasin infüzyonu sonrası yapılan ultrasonografik incelemede tüm kısıraklarda şiddetli pürülan vajinit ve 2 cm ile 1.5 aralığında uterusu sıvı birikimi, endometrial duvarın kalınlaşması ve fibrozis ile karşılaşmıştır. Bu nedenle enrofloksasinin intrauterin kullanımı kısıraklarda uygun ve sürdürülebilir olmadığı belirtilmiştir (90). Enrofloksasinin bir diğer uygulaması ise, irrite edici etkisini azaltmak için enrofloksasinin su bazlı süspansiyonu kullanılmıştır. Bu tedavide de endometrial biyopsiler tedavi öncesi ve tedavi sonrası 24. Saat ve 21 gün sonra kontrol edilmiştir. Tedavi için her kısrağın 3 gün boyunca günlük 50 mL %2.5 su bazlı enrofloksasin süspansiyonu bir infüzyon uygulanmıştır. Tedavi sonucunda yapılan test sonuçları, su bazlı enrofloksasin kullanımının sadece geçici bir inflamatuvar yanıt oluşturduğunu ve enrofloksasin duyarlı bakterilerin oluşturduğu endometritislerde tedavi için yararlı olabilir (91).

Çeşitli hastalıkları tedavi etmek için hormon ve antibiyotik kombinasyonları da kullanılmaktadır. Duyarlı bir antibiyotik ile östradiol kombinasyonu uterusu eksudatın dışarı atılımını sağlar. Prostaglandinler daha uzun lüteal faza neden olmaktadır.  $PGF_2\alpha$  bir kez subkutan yoldan 10-15 mg kullanıldığında, kısrağın uzamış lüteal evre geçirirse de ovulasyona neden olmaktadır. Ayrıca  $PGF_2\alpha$  kullanımı östrus siklusunu da kısaltmaktadır. Genellikle ilk ovulasyondan 5-6 gün sonra uygulanır. Eğer gebelik durumu varsa kullanımı aborta neden olmaktadır. Bunların dışında etkili olan çevresel faktörlerdir. Bunlardan biri ışıklandırma. Aralık ayından başlanarak 6 hafta boyunca günde 16 saat yapay ışıklandırma önerilmektedir (76-78, 92).

Endometritis tedavisine bir diğer yaklaşım kortikoterapidir. Glukokortikoidler iyi tanınan antiinflamatuvar ve immünomodülatör ajanlardır. Kortikoterapi endometritise duyarlı kısıraklarda yaygın kullanılmaktadır. Östrus sırasında 3 gün boyunca 12 saat aralıklarla intravenöz uygulanan isofupredon asetat (20 mg)'ın gebelik oranlarını



iyileştirdiği, endometriyal sıvının protein profilini değiştirdiği görülmektedir. Aynı şekilde uygulanan deksametazon (40 mg, intravenöz) 'da da benzer sonuçlarla karşılaşılmıştır. Kortikotreapi, immün ve inflamatuvar yanıtlar üzerinde hem arttırıcı hem de bastırıcı etkilere sahip olduğundan kısa süreli uygulamalar sonucunda başarılı sonuçlar alınmıştır. Endometritise duyarlı kısıraklarda glukokortikoid uygulaması endometriyal sıvıda proteinlerin profilinde değişiklikler yaptığı ve en belirgin etkisini de enfekte uterus varlığında uygulandığında gösterdiği belirlenmiştir. Aşım sonrasında enfeksiyonlu olan ve olmayan kısıraklarda deksametazon kullanımının, enfeksiyona duyarlı kısıraklarda endometriyal sıvısının protein profilini değiştirdiği sonucuna varılmıştır (93, 94).

Kronik enfeksiyöz endometritis tedavisinde; eğer pneumovagina varsa gerekli operatif işlemlerle tedavi edilmelidir. Lavajlar 150-300 ml'lik serum fizyolojik ile tekrarlanan infüzyon şeklinde yapılmalıdır. Bununla birlikte geniş spektrumlu bir antibiyotik ile tedavi edilmelidir. (16, 59-61).

Kronik dejeneratif endometrial hastalık tedavisi için; platet rich plazma (PRP) uygulaması, alınan 100 ml kanın santrifüj edilmesi ve elde edilen trombosit zengin plazmanın 20 ml suni tohumlamadan önce ve tohumlamadan 4 saat sonra intrauterin olarak kullanılması, intrauterin sıvıda herhangi bir azalma sağlamadığı görülmüştür. Ancak çiftleşme sonraki 24 saatlik dönemde intrauterin inflamatuvar sitokinler (IL-1b, IL-6, and IL-8) üzerindeki azalma kayda değerdir (8).

Çiftleşme sonrası endometritisin tedavisinde ise; tedavinin amacı maksimum 96 saat içinde sıvı birikimini ve inflamatuvar ürünleri tamamen temizlemektir. Bu, beşinci günde embriyonun sağlıklı bir endometriyumla karşılaşmasını sağlar, böylece implantasyonu kolaylaştırır. Oksitosin kullanımı etkilidir. Tek bir oksitosinin dozu (10-20 internasyonel ünite (IU), IM) çoğunlukla çapı 20 mm'den küçük uterus sıvısını temizlemek için yeterlidir. Değilse, her 4-6 saatte bir sıvı tamamen temizlenene kadar tekrar edilmelidir (95). Çapı 20 mm'den fazla uterus içi sıvı birikimine sahip olan kısırakta, tedavi uterin lavajdan oluşmalıdır. Bir ila iki litre ılık, steril serum fizyolojik veya % 0.05 povidon iyot solüsyonu (her bir dengelenmiş serum fizyolojik solüsyonuna 5 ml % 10'luk bir povidon iyot solüsyonu), geri alınan sıvı berrak oluncaya kadar kateter ile büyük çaplı bir uterus yıkaması ile infüze edilir. Sonrasında oksitosin gibi

uterotonik maddeler uygulanmalıdır (96). Preovulatör dönemde 10 IU ve post-ovulatör dönemde 25 IU oksitosin intamusküler (IM) veya intravenöz (IV) uygulanabilir. Kısırak, ilk tedaviden 24 saat sonra yeniden muayene edilir. Sıvı hala mevcutsa, tedavi tekrarlanır. Duyarlı kısıraklar için tedavi üreme ile zamanlanmalıdır ve ovulasyona kadar geciktirilmemelidir. Kısırak östrusta olduğu sürece, serviksi açık kalır. Uygulayıcı gerekirse ovulasyondan önce birkaç kez yıkama yapabilir. Çiftleşme tedaviden 4 saat sonra yapılmalıdır. Bu hareketli spermin tuba uterina içine girmesi için yeterli zaman sağlar. Oksitosinin uygulandığı gün aynı zamanda endometriyum kontraktilesinde önemli bir rol oynamaktadır. Oksitosin tedavisi, pre-ovulatör dönemde başlatılmalıdır, çünkü progesteron seviyeleri düşük ve östrojen seviyeleri yüksek olduğundan, endometriyumun oksitosine yanıt daha yüksektir. Oksitosin tedavisi ovulasyondan sonra kullanılıyorsa, etki sağlamak için doz artırılmalıdır. Ancak, 25 IU'dan fazla oksitosin uygulandığında tetanik kontraksiyonlar oluşabileceğinden dikkatli olunmalıdır (97). Ayrıca, inflamasyonlu bir endometriyumun, inflamasyonsuz bir endometriyuma göre oksitosin'e karşı daha duyarlı olduğu ileri sürülmüştür. Diğer bir seçenek ise, sıvıyı PGF<sub>2</sub>α'dan daha hızlı temizleyen ve oksitosin ile karşılaştırıldığında daha uzun bir aktiviteye sahip olan kloprostenolün (prostaglandin analogu, günde 250 µg, IM olarak, çiftleşme işleminden dört saat sonra başlanarak) uygulanmasıdır. Fakat bu ilacın, ovulasyondan iki gün öncesine kadar postovulatör dönemde verildiğinde, gebeliğin erken döneminde, progesteron seviyeleri üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu bilinmektedir, ancak seviyelerin tekrar yükselmesi nedeniyle gebelik oranlarını düşürmemektedir (98).

Tedavinin her bir kısırak üzerinde olması çok önemlidir çünkü standart tedavi her vakada etkili olmayabilir. Kısırak üreme yönetimini optimize etmek, post-breeding endometritesine duyulan hassasiyetin azaltılmasında en önemli unsur olmakla birlikte, aynı zamanda çoğunlukla hafife alınmış bir husustur. Korunma her zaman tedaviden iyidir. Ovulasyonda üreme veya indüksiyon için doğru zamanı seçme (follikül 35 mm'den büyük çapta ve 2.500 IU insan koryonik gonadotropin (hCG) östrus sırasında birden fazla tohumlama ihtiyacını azaltır. Böylece spermler inflamatuvar bir uterin ortama maruz kalmazlar. Erken tanı; serviks, yumurtlamadan sonra hızla kapanmaya başlamadan önce biriken sıvıların atılma şansını artırır. Buna ek olarak, endometriyumun doğal bağışıklık savunma mekanizmaları östrus sırasında diöstrustan

daha belirgindir. Hijyenik üreme, kısarak kuyruğunun bandajlanması ve vulvanın ve perineal alanın temiz su ile temizlenmesi ile kontaminasyonu en aza indirmek için yardımcı olur (99, 100).

Sezonu boş geçmiş kısaraklarda, çiftleşme sonrası dimetil sülfoksitin'in intrauterin uygulamasının gebelik oranını yükselttiği ve hastalığın tedavisinde yararlı olduğu bildirilmiştir. Mekanik küretaj, iritanlar (gaz yağı, kollejenaz, povidon iyot, dimetilsülfoksit) ile uterus lavajı gibi klasik tedavi yöntemleri dışında in vivo metod ile multipotent atın yağ dokusundan üretilmiş mezenkimal kök hücrelerin intrauterin yol ile nakledilmesiyle yapılan mezenkimal kök hücre tedavisi umut verici bir tedavi yöntemidir (101).

Çiftleşme sonrası ya da kronik endometritiste nötrofil reaksiyonunu azaltmak amacıyla antibiyotik ve hormon uygulamalarına ek olarak mukolitik ajanlar da kullanılmaktadır. İnfertilite problemi olduğu bilinen kısaraklarda intrauterin olarak N-asetilsistein'e %3.3 (30 ml şişelerde, %20'lik) ek olarak 150 ml %9'luk izotonik çözelti kullanılmıştır. Çiftleşmeden 24-36 saat önce kullanılan bu uygulamadan 4-8 saat sonra 20 IU oksitosin kullanılmış ve tedavi intrauterin antibiyotiklerle desteklenmiştir. Yapılan bu tedavinin doğruluğu endometrial biopsilerle desteklenmiş ve N-asetilsistein kullanımının endometriyumu irrite etmediği, mukus salgısını azalttığı ve çiftleşmeden 24 saat sonra nötrofil sayısını azalttığı gözlemlenmiştir (50).

Sunulan tez çalışmasında, at yetiştiriciliğinde önemli ekonomik kayıplara neden olan ve infertilite nedenlerinden biri olarak bilinen post-breeding endometritislerin, jinekolojik muayeneler ile belirlenmesi ve bunlara yönelik farklı intrauterin antibiyotik uygulamaları ile tedavi girişimlerinin değerlendirilmesi, sonuç olarak ortaya çıkan gebelik oranlarının gruplar arasında karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hayvan Materyali**

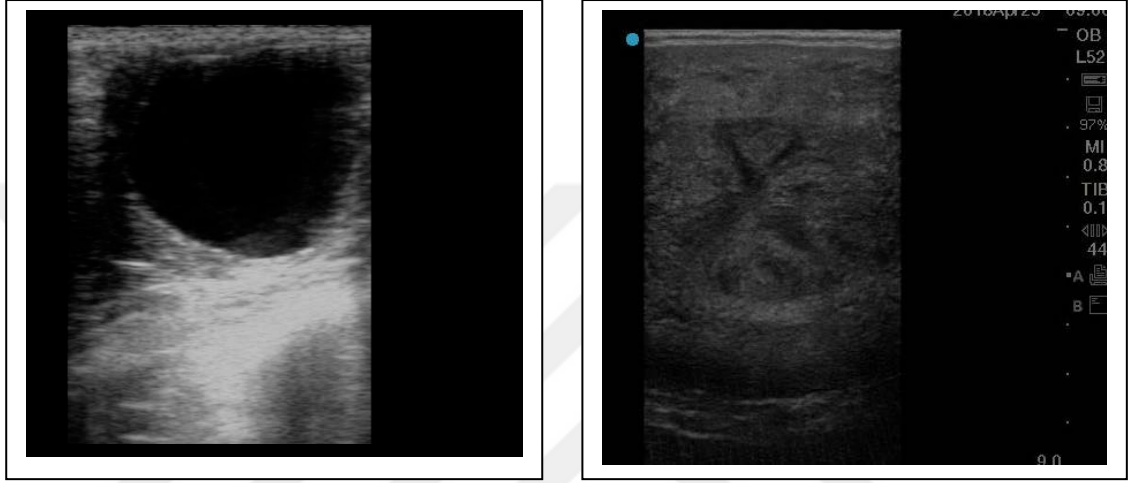
Bu çalışma Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü'nün 29.11.2018 tarih ve 71037622-325.04.02-E.3524510 sayılı yazısı ile yönetmeliğin 19'uncu maddesine göre vermiş olduğu izni gereği Harran Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HRÜ-HADYEK)'nun 24/12/2018 tarihinde yapmış olduğu toplantıda 51025321-050.05.04 sayılı, Etik Kurul Kararı (2018/008/01-07) alındıktan sonra yürütüldü.

Çalışma materyalini aşım sezonu içerisindeki kısıraklar oluşturdu. Bölgede aşım sezonu 15 Şubat-30 Haziran tarihleri arasında Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Kliniğine jinekolojik muayene, follikül çap ve ovulasyon kontrolü için getirilen, 4-24 yaş aralığında, ortalama 300-400 kg ağırlığında, 80 adet Safkan Arap kısırak oluşturdu. Türkiye'nin güneydoğusunda yer alan Şanlıurfa denizden 518 m yükseklikte olup 37°20'48" K enlem ve 39°02'06" D boylamında yer almaktadır.

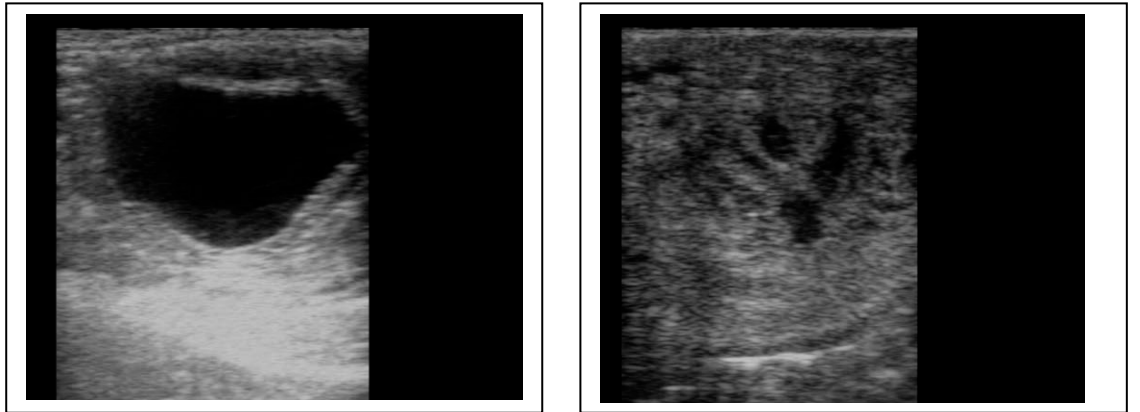
#### **3.2. Kısırakların Jinekolojik Muayeneleri**

Çalışmada kullanılacak kısıraklar önce, genel olarak perineal bölgelerindeki anatomik deformasyonlar incelendi. Kısırakların jinekolojik muayeneleri, çiftleşme kriterlerinin ve gebeliğin belirlenme süreci, anamnez bilgilerinin alınması, inspeksiyon, palpasyon ve ultrasonografi yöntemlerinin uygulanması şeklinde sürdürülerek elde edilen bilgiler takip formuna kaydedildi (Tablo 3.1 ). Bu doğrultuda infertil oldukları belirlenen 80 adet kısırak tekrar eden, günlük rektal ultrasonografik muayenelerde (USG) (SIUI, CTS-800, linear prob, 5 MHZ, Guangdong, China) seksüel siklus dönemleri, ovaryum follikül gelişimi ve ovulasyon durumları takip edildi ve kayıt altına alındı. Çalışmada ovulasyon zamanının tahmini için, dominant follikülün çapı, folliküler sıvının ekojenitesi, follikülün büyüme hızı (mm / 6 sa), düzensiz follikül formu, folikül duvarının en uzun ekseninin ölçülmesi (Şekil 3. 1) (6, 102). Follikül çapı 35 mm'den büyük olan, deneme aygırı muayenesine olumlu yanıt veren kısıraklar fertilitate parametreleri normal olan aygırlar ile ovulasyona kadar gün aşırı çiftleştirildi.

Aşımdan 4-5 saat sonra bütün kısraklara tek doz oksitosin (Oksitosin, Teknovet® 5 cc, IM) uygulandı. Ovulasyonun belirlenmesi amacıyla aşımı takiben 24-48. saatte muayene yapıldı. Muayenede, preovulatör follikülün görülmemesi, corpus luteumun belirlenmesi, uterusu ödem olmaması ve serviks uterusunun kapalı olmasının belirlenmesi ile ovulasyonun şekillendiğine karar verildi (Şekil 3. 2).



Şekil 3. 1. Transrektal ultrasonografik preovultör follikül ve intrauterin ödem görüntüsü.



Şekil 3. 2. Transrektal ultrasonografik ovulasyona ait ovaryum ve uterus görüntüsü.

### 3.3. Çalışma Düzeni, Gruplandırma ve Gebeliğin Belirlenmesi

Kısraklarda aşım sonrasındaki 24-48. saatte yapılan uterusun ultrasonografik muayene sırasında 1 cm çapındaki sıvı birikimleri oksitosin (Oksitosin, Teknovet® 5 cc, IM) ile tedavi edilirken (Şekil 3. 3), 2 cm ve üzeri endometriyal sıvı birikimi muhtemel yangı ve enfeksiyon şüpheli kısraklar olarak değerlendirildi (Şekil 3. 4) (6). Transrektal ultrasonografik muayene için rektumdaki dışkı rektal muayene eldiveni giyilip ultrason jeli ile kayganlaştırılmış el ile boşaltıldı. İki cm ve üzeri endometriyal sıvı birikimi belirlenen kısraklar intrauterin antibiyotik uygulaması tedavi programını oluşturdu (6). İntrauterin sağaltım öncesinde, perineal bölge sabunlu su ile yıkandı ve kurutuldu. İntra uterin tedavi için tek kullanımlık steril lavaj tüpleri kullanıldı (6, 82). Çalışmada kullanılan tüm kısraklar jinekolojik muayeneye alındı ve patolojik bulgu (pneumovagina, ürovagina, perineal yırtık, pyometra, metritis) göstermedikleri belirlendi. Tedavi grubunu oluşturan kısraklardan (n=60) sıvı yoğunluğuna bakılmaksızın rastgele ayrılarak 3 grup oluşturuldu. Oluşturulan gruplardan, Grup I'de (G I) (n=20) de Amoksisilin-Klavulanik Asit (Synulox, Pfizer®), G II'de (n=20) Seftiofur sodyum (Excenel, Zoetis®) ve G III'de (n=20) ise Florfenikol (Armaflor, Arma®) kullanıldı. Antibiyotik ile tedavi edilen bütün kısraklara uygulamadan 2-3 saat sonra 6 saat aralıklarla 3 doz olacak şekilde oksitosin (Oksitosin, Teknovet® 5 cc, IM) yapıldı. Çalışmada herhangi bir tedavi uygulanmayan kısraklar ise kontrol grubu (G IV) (n=20) olarak değerlendirildi. Tedavi gruplarında antibiyotik kullanımından 2 gün sonra kısraklar muayene edilip endometriyal sıvı varlığı yönünden tekrar değerlendirilmiştir. Aşım sonrası ovulasyonun belirlendiği olgularda bütün gruplarda 15, 30 ve 45. günlerde transrektal ultrasonografik olarak gebelik muayene prosedürü uygulandı. Yapılan ilk muayenede gebelik pozitif olarak belirlenen kısraklar, gebe olarak kaydedildi ve istatistiksel değerlendirmede bu veriler değerlendirildi. Takip eden gebelik muayenelerinde embriyonik ölüm şekillenen kısraklar takip formuna kaydedildi.



Şekil 3. 3. Transrektal ultrasonografik aşım sonrası intrauterin sıvı birikimi (<1 cm).



Şekil 3. 4. Transrektal ultrasonografik aşım sonrası intrauterin sıvı birikimi (>2 cm).

**Tablo 3. 1:** Kısırak Takip Formu.

Kısırağın	Adı:	İrki:	Yaşı:	D. Tarihi:	D. Sayısı:	Kilo:
	Diğer:					
Anamnez						
Tedavi:						
REKTAL	SOL	Ovaryum		Kornu		
	SAĞ	Ovaryum		Kornu		
USG (mm)	SOL	Ovaryum		Folikül		
	SAĞ	Ovaryum		Folikül		
Ödem	0	1	2	3	4	5
DA/ST'a cevap	0	1	2			
Gebe:	(+)	(-)				
EÖ:	15. GÜN	30. GÜN	45. GÜN			
İkizlik:	(+)	(-)				

**ST:** Suni Tohumlama; **DA:** Doğal Aşım; **EÖ:** Embriyonik Ölüm

**Ödem**, ultrasonografik uygulama sırasında uterusda görülen ödemin derecelendirilmesi bu derecelendirme subjektif olup Samper ve Pycock (2007)'a göre yapılacaktır (103).

**Ödem derecelendirmesi;**

**0:** Ödem yok

**1:** En az düzeyde belirlenebilen uterus ödemi,

**2:** Orta derecede uterus ödemi,

**3:** Belirgin ödem,

**4:** Normal ödemin en yüksek düzeyi, lümeninde çok az serbest sıvı belirlenebilir,

**5:** Düzensiz ve organize olmayan görüntü ile karakterize anormal uterus ödemi.

**Ayır Muayene semptomları Doğal aşım (DA) veya Suni Tohumlamaya (ST) verilen cevap:** Follikül takibi sırasında ve çiftleştirme sırasında kısırağın göstermiş olduğu tepki değerlendirilecektir.

**Ayır Semp ve ST/DA derecelendirmesi**

**0:** Cevap yok,

**1:** Orta düzeyde cevap var,

**2:** İleri düzeyde cevap var.



### 3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen sonuçlara ait analizler Statistic Packet of Social Science (SPSS 24) paket programında yapıldı. Follikül çapı bakımından gruplar arası farklılığın anlamlılığı tek yönlü varyans analizi ile belirlendi. Gruplar arası gebelik oranları bakımından fark bulunup bulunmadığı Ki-kare ya da Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmada 2 cm ve üzeri endometriyal sıvı birikimi belirlenen kısıraklardan Grup I'e (n=20) de Amoksisilin-Klavulanik Asit (Synulox, Pfizer®), G II'ye (n=20) Seftiofur sodyum (Excenel, Zoetis®) ve G III'e (n=20) ise Florfenikol (Armaflor, Arma®) ile intrauterin tedavi uygulanırken kontrol grubuna (G IV) (n=20) ise herhangi bir uygulama yapılmadı.

Grup I'e ait 20 kısırağın yaşları 6-24 arasında değişiklik gösterirken, ortalama yaş 12 olarak tespit edildi. Grup II'de kısırakların yaşları 4-18 arasında değişiklik gösterirken, ortalama yaş 9,8 olarak tespit edildi. Grup III'de; 6-15 arasında değişiklik gösterirken, ortalama yaş 11 olarak tespit edildi. Grup IV'de ise 5 ile 20 arasında değişiklik gösterirdiği ve ortalama yaş 11 olarak tespit edildi (Tablo 4. 1).

Çalışmaya dahil edilen kısırakların; Grup I'de 8, Grup II'de 13, Grup III'de 12, Grup IV de ise 15 kısırağın laktasyonda olduğu kaydedildi (Tablo 4. 1).

**Tablo 4. 1.** Gruplardaki kısırakları yaş dağılımı ve laktasyondaki kısırak oranları.

Grup	N	Yaş (Min-max)	Yaş (Ortalama)	Laktasyondaki kısırak (N)
G I	20	6-24	12	8
G II	20	4-18	9,8	13
G III	20	6-15	11	12
G IV	20	5-20	11	15
<b>Toplam</b>	80	4-24	10,85	48

Çalışma sürecinde, ovaryumlarında en az bir tane minimum  $\geq 35$  mm çapında follikülü olan, uterus ödemi ve serviks açıklığı folliküler gelişimle uyumlu şekillenen ve aygır muayenesinde olumlu yanıt alınan bütün gruplara ait kısıraklarda doğal aşım uygulandı. Preovulator follikül çapı en küçük 30 mm en büyük 55 mm olmak üzere, Grup I'de ortalama  $42.50 \pm 1.24$  mm, Grup II'de ortalama  $41.45 \pm 1.28$  mm, Grup III'de ortalama  $39.06 \pm 1.01$  mm, Grup IV'de ortalama  $42.01 \pm 1.19$  mm olarak ölçüldü.

Grup III'de, ovulasyonlar 35 mm çapın üzerindeki follüküllerde şekillendi. Grup I'de 2, Grup II'de 3, Grup IV'de 4 ovulasyon 35 mm çapın altındaki follüküllerde gözlenirken Grup IV'de 4 ovaryumda ise 30 mm altında çok sayıda follükül (MSF) belirlendi. Aşım öncesi preovulatör follükül çapı en yüksek G III'de ( $44,45 \pm 1,01$ ) belirlenirken en düşük olarak kontrol grubu Grup IV'de ( $39,06 \pm 1,19$ ) tespit edildi (Tablo 4. 2).

**Tablo 4. 2.** Çalışma gruplarının preovulatör follükül çaplarının değerlendirilmesi.

Grup	N	Ortalama fol. Çapı $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	95% Güven aralığı		Minimum	Maksimum
			Alt sınır	Üst sınır		
<b>G I</b>	20	$42,50 \pm 1,24^{a,b}$	39,8942	45,1058	30,00	50,00
<b>G II</b>	20	$41,45 \pm 1,28^{a,b}$	38,7659	44,1341	30,00	52,00
<b>G III</b>	20	$44,45 \pm 1,01^b$	42,3162	46,5838	38,00	55,00
<b>G IV</b>	16	$39,06 \pm 1,19^a$	36,5072	41,6178	31,00	46,00
<b>Toplam</b>	76	$42,01 \pm 0,62$	40,7691	43,2572	30,00	55,00

<sup>a,b</sup>: Aynı sütundaki harfler gruplar arası farklılıkları göstermektedir.  $P < 0,05$  değeri önemli olarak kabul edildi.

Aşımdan sonra tedavi grupları ve kontrol grubunda 15. gün gebelik muayenelerinde; gebelikler Grup I'de 8 (%40), Grup II'de 12 (%60), Grup III'de 11 (%55) ve Grup IV de ise 4 (%20) gebelik pozitif olarak belirlendi (Tablo 4. 3). Bununla birlikte gebelik pozitif olarak değerlendirilen kısırakların 30. gün gebelik muayenelerinde ise Grup I'de 2 ( $P > 0,05$ ), Grup III'de 3 ( $P > 0,05$ ) ve Grup IV'de ise 4 tane ( $P < 0,05$ ) olmak üzere toplam 8 gebelikte embriyonik ölüm şekillendiği tespit edildi. Kısıraklara yapılan 45. gün gebelik muayenelerinde ise embriyonik ölümle karşılaşılmamıştır.

**Tablo 4. 3.** Çalışma gruplarının gebelik oranlarının değerlendirilmesi.

Grup	N	Gebelik pozitif (15. gün) (K1)		Gebelik pozitif (30. gün) (K2)		P değeri
		Sayı	Oran (%)	Sayı	Oran (%)	
G I	20	8 <sup>a</sup>	40	6 <sup>a</sup>	30	P=0.126
G II	20	12 <sup>b</sup>	60	12 <sup>b</sup>	60	P=0.856
G III	20	11 <sup>b</sup>	55	9 <sup>b</sup>	45	P=0.159
G IV	20	4 <sup>a</sup>	20	0 <sup>a</sup>	0	P=0.041
<b>Toplam</b>	80	35	43,75	27	33,75	

<sup>a,b</sup>: Aynı sütündeki harfler gruplar arası farklılıkları göstermektedir. P<0.05 değeri önemli olarak kabul edildi. K; Gebelik muayenesi.

Çalışmada en iyi gebelik oranı intrauterin Seftiofur sodyum uygulanan G II'de (n=12) elde edilmiştir (P<0.05). Diğer gruplarda da sırasıyla intrauterin Florfenikol uygulanan G III'de, intrauterin Amoksisilin-Klavulanik Asit uygulanan G I'de, en düşük olarak da kontrol grubunda elde edilmiştir. Aşım sonrası olası uterus enfeksiyonu varlığında intrauterin Seftiofur sodyum (G II) ve Florfenikol (G III) uygulamasının fertilitiyi olumlu yönde etkileyerek gebelik oranını iyileştirebileceği gözlenmiştir (P<0.05). Gebelik oranları bakımından GI ve GII arasında ise istatistiksel olarak bir fark belirlenmemiştir.

## 5. TARTIŞMA

Doğum ile yeni bir gebeliğin şekillenmesi arasındaki sürenin uzaması ve döl veriminin aksaması infertilite olarak tanımlanmaktadır (3). Post-breeding endometritis infertilitenin en önemli nedenlerinden biri olup gebe kalmada başarısızlıklara neden olmaktadır (97). Aşım sonrası bakterilerin, spermatozitlerin ve enflamatuvar eksudatın çıkarılmaması endometriyumda yangıya sebep olabilir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte özellikle multipar >12 kısıraklarda genital kanaldaki defektler, myometriyal kontraksiyon yetersizliği, zayıf lenfatik drenaj, hormonal ve nörolojik bozukluklara bağlı olarak uterusu sıvı birikimi şekillenebilir. 18 saat üzerinde var olan sıvı birikiminin gebelik oranını düşürdüğü ve bu kısıraklarda tekrarlanan aşımın bakteriyel ve fungal enfeksiyonların gelişmesine sebep olduğu belirtilmektedir (3, 4, 104, 105).

Post-breeding endometritis tedavisinde, aşım ile ilişkili ürünleri fiziksel olarak temizlemek ve yangısal tepkinin süresini kısaltmak amaçlanmaktadır. Uterusta belirlenen <1 cm sıvı birikiminde sadece oksitosin kullanımı iyi ve yeterli bir yöntem olduğu bununla birlikte 2 cm ve üzeri sıvı birikimi muhtemel yangı ve enfeksiyon olarak değerlendirilmektedir (6). Post-breeding endometritis olgularının tedavilerinde lokal ve sistemik antibiyotikler, kimyasal antiseptikler, antimikotikler ve hormonlar yaygın olarak kullanılmaktadır (105, 106). Bakteriler aşım sonrası endometritiste rol oynamadığından aşım sonrası geniş spektrumlu antibiyotiklerin intrauterin kullanımı tartışmalıdır (105, 107). Bununla birlikte bazı bölgelerde, kısıraklar hala aşım sonrası rutin olarak antibiyotiklerle tedavi edilmekte ve gebelik üzerine herhangi bir yan etkisinin olmadığı belirtilmektedir (107, 108). Buna ek olarak, tedavinin etkinliği tanımlanmamış subklinik enfeksiyonların varlığı ile de ilişkilendirilmiştir (109).

Çalışmamızda aşım sonrasındaki 24-48. saatte yapılan uterusun rektal ultrasonografik muayenesinde 2 cm ve üzeri endometriyal sıvı birikimi muhtemel yangı ve enfeksiyon şüpheli kısıraklar olarak değerlendirildi. Bu kapsamda tedavi gruplarından en iyi gebelik oranı intrauterin Seftiofur sodyum uygulanan G II'de (%60) elde edilmiştir. Diğer gruplarda da sırasıyla intrauterin Florfenikol uygulanan G III'de (%55), intrauterin Amoksisilin-Klavulanik Asit uygulanan G I'de (%40), en düşük olarak da kontrol grubunda (%20) elde edilmiştir. Çalışmada toplam %43.75 (35/80) oranında bir gebelik oranı elde edilmiştir. Bununla birlikte gebelik pozitif olarak

değerlendirilen kısırakların 30. gün gebelik muayenelerinde Grup I'de 2, Grup III'de 3 ve Grup IV'de ise 4 tane olmak üzere toplam 9 gebelikte embriyonik ölüm şekillendiği tespit edildi. Aşım sonrası olası uterus enfeksiyonu varlığında intrauterin Seftiofur sodyum (G II) ve Florfenikol (G III) uygulamasının fertilitiyi olumlu yönde etkileyerek gebelik oranını iyileştirebileceği gözlenmiştir ( $P < 0.05$ ). Antibakteriyel tedavinin, bakteri sayılarını azaltması ve daha sonraki sıvı üretimini baskılayarak etkisini göstermiş olabileceği düşünülmektedir. İngiltere ve ABD'deki birçok safkan at yetiştiriciliğinde, tüm kısıraklara çiftleşmeden 24-48 saat sonraki 24 ve 48 saat içerisinde bir defa intrauterin antibiyotik karışımı infüzyonu uygulandığı belirtilmektedir (110). Post-breeding endometritiste tedavi amacıyla seftiofur sodyumun intravenöz olarak uygulandığı (2.2mg/kg) bir çalışma sonucunda yapılan kontrollerde kısıraklarda endometritis oluşmadığı tespit edilmiştir (111). Geniş bir saha çalışmasında, aşım sonrası 72 saat içinde intrauterin sıvı bulunan kısıraklarda tedavi uygulanmayan kontrol, oksitosin, tek doz intrauterin antibiyotik ve oksitosin+intrauterin antibiyotik kombinasyonunun etkisinin karşılaştırıldığı gruplarda (107), en iyi gebelik oranının oksitosin ve intrauterin antibiyotik kombinasyonundan (%72) elde edildiği gözlenmiştir. Pycock (1994), tarafından yapılan bir araştırmada, doğum sonrası ilk östrusta çiftleşen özellikle yaşlı yaşlılarda (>12 yaş) tek doz antibiyotik (oksitosinli / oksitosin olmadan) uygulamaları sonrasında daha iyi gebelikler şekillendiğini belirtmiştir. Post-breeding endometritis tedavisinde yaygın olarak uterus sıvısını temizlemek ve uterus irritasyonunu engellemek amacıyla oksitosin (10-25 IU) veya klorprostenol (250 µg) kullanılmaktadır (106). Bununla birlikte yalnız başına hormon uygulamaları bazı bakteri ve funguslar tarafından üretilen biofilm veya mukus gibi uterus eksudatlarına bağlı olarak tedavi başarılı sonuçlanmayabilir (113). Post-breeding endometritislerin tedavisinde aşımdan 6-24 saat sonra oksitosin enjeksiyonu ve intrauterin lavaj da önerilen tedavi yöntemlerindedir (114). Endometritis modelinin kullanıldığı bilimsel çalışmalarda, serum fizyolojik lavajının ve prostaglandin F<sub>2α</sub> gibi uterotonik ilaçların uterustan bakterilerin giderilmesinde antibiyotikler kadar etkili olduğu ifade edilmektedir (115).

Aşım sonrası ya da kronik endometritiste nötrofil reaksiyonunu azaltmak amacıyla antibiyotik ve hormon uygulamalarına ek olarak mukolitik ajanlar da kullanılmaktadır. Mukolitik ajanlar mukusu temizleyebilir ve intrauterin antibiyotik

tedavinin etkinliğini artırabilir (106). Wolf, (2012), kısa süreli kortikoterapi tedavisinin endometriyal sıvının protein profilini değiştirdiğini ve kullanımının endometritise duyarlı kısıraklarda yararlı olacağını belirtmektedir (94). Aşım sonrası ilk bir saatte (0.1 mg/kg) uygulanan tek bir deksametazon enjeksiyonu rutin aşım sonrası tedavilerle birleştirildiğinde, sıvı birikimi olan kısıraklarda gebelik oranlarında artışa neden olduğu tespit edilmiştir (116). Buna karşılık, tohumlamadan 6-12 saat sonra deksametazonun (10-20 mg i.m.) verilmesi, kısıraklarda gebelik oranı üzerinde olumlu bir etkisi gözlenmemiştir (117). Pascoe, (1995), penisilin+neomisin ve penisilin+PRP kombinasyonları uyguladıkları çalışmada, maiden kısıraklarda gebelik oranlarında bir fark bulunamazken, laktasyondaki ve infertil kısıraklarda PRP kombinasyonu uygulanan tedavinin daha başarılı olduğunu belirtmiştir (118). Endometritisin tedavisinde intrauterin kolostrumun (120 ml kolostrum + 380 ml tuzlu su) bir seçenek olarak kullanılabileceğini belirtilmiştir (45).

Tedavi sonuçlarındaki ve çalışmamızdaki gruplar arasındaki farklılığın kısırakların yaşlarının büyük olmasına, laktasyon durumlarına, perineal bögenin formasyonuna, tedavinin uygulandığı üreme sezonunu zamanına, intrauterin sıvının yoğunluğuna, hormonal uygulamalara, inflamatuvar yanıtın şiddetine ve klinik geçmişine bağlı olarak oluştuğu kanısına varıldı. Bununla birlikte tedavi uygulanmasına rağmen antibiyotik tedavinin başarısızlığında profilaktik olarak kullanılan antibiyotiklere ve antibiyotiklere karşı oluşan dirence, bakteriyel biyofilm varlığı etkin olmuş olabilir. Sunulan tez çalışmasında gebelik oranlarının grup I'de yukarıda belirtilen sebeplerden dolayı düşük gözlendiği düşünülmektedir. Çalışmada en düşük gebelik oranı herhangi bir tedavi protokolü uygulanmayan post-breeding endometritise duyarlı kısırakların oluşturduğu kontrol grubunda; aşım sonrası intruterin 2 cm ve üzeri sıvı varlığının tedavi edilmesi gerektiği gözlenmiştir. Bununla birlikte tedavi uygulanmayan bu grupta K2 muayenesinde bütün gebeliklerin de embriyonik ölümle sonuçlandığı tespit edildi. Benzer şekilde sağlıklı kısıraklarda gebeliğin 10-45. günlerinde şekillenen embriyonik ölüm oranının %5-30 arasında değiştiği (119), özellikle infertil kısıraklarda bu oranın arttığı ifade edilmektedir (120).

Post-breeding endometritiste tedaviye karar verirken ultrasonografide intrauterin sıvının miktarıyla birlikte kısırakla ilgili diğer predispoze faktörler de göz önünde

bulundurulmalıdır. Bunlardan biri de kısrağın yaşıdır. Üç ve altı yaş arası genç kısraklarda doğum oranının yüksek olduğu fakat ilk doğumların %20'sinin başarısız olduğu belirlenmiştir (121). Bir diğer çalışmada 20 yaş üstü kısraklarda görülen, üreme sezonuna girişte yaşanan gecikmeler, ovulasyon sayısının düşmesi, ovulasyon şekillenmemesi veya üreme sezonunda olmasına rağmen anöstrüstan çıkmaması gibi durumlar da yaşla ilişkilendirilmiştir (6). İntaş ve Çetin, (2015) yıllara göre bakıldığında canlı tay doğurma oranlarının yaş ilerledikçe azaldığını belirtmiştir. Dört yaşlı kısraklarda gebe kalma oranı %75 iken, 20'li yaşlarda bu oranın %50'lere düştüğünü belirlemişlerdir. Sunulan çalışmada grupların yaş ortalaması 9,8-12 arasında değiştiği belirlenmiş olup diğer çalışmalara göre yaş ortalaması yüksek olup gebe kalma oranını benzer şekilde negatif yönde etkilediğini düşündürmektedir (3).

Laktasyonda olan kısraklar doğumdan hemen sonraki dönemde şekillenen östrüstan sonra anöstrusa girebilmektedirler. Özellikle tay kızgınlığı sonrasındaki östrüsta anormal östrus davranışları gösterdikleri belirlenmiştir (6, 122). Bu durumda ovaryum aktivitesi, anöstrustaki gibi çok sayıda, foliküler aktivite göstermeyen ovaryumların olması ya da ovulasyon olduğu halde kısrağın östrus davranışları sergilememesi şeklinde ortaya çıktığı görülmüştür. Laktasyonda görülen bu anormalliklerin nedeni mevsimsel olabileceği gibi, prolaktinin gonadotropinleri baskılaması sonucu olabileceği düşünülmektedir (123, 124). Çalışmamızda en yüksek laktasyondaki kısraak sayısı kontrol grubunda olup (n=15), gebelik oranının düşük olma (%20) nedenlerinden biri olabileceği kanısına varılmıştır. Diğer gruplarda ise laktasyondaki kısraak sayısının 8 ile 13 arasında değiştiği belirlenmiştir. Bununla birlikte Gilbert ve Marlow, (1992) doğum sonrası tay kızgınlığı ve sonrası laktasyondaki kısraaklar ile laktasyonda olmayan kısraakları kıyaslandığında gebelik oranları arasında fark olmadığını belirlemişlerdir (125).

Bozkurt, (2007) tarafından yapılan çalışmada ovulasyondan 24 saat önce yapılan muayenelerde preovulatör folikül çapını 30-100 mm, Ginter, (1995) 34-70 mm, Davies ve ark., (2010) ise 22-70 mm olarak ölçmüşlerdir (46, 126, 127). Sunulan tez çalışmasında ise preovulatör follikül çapı en küçük 30 mm en yüksek 55 mm olmak üzere, Grup I'de ortalama  $42.50 \pm 1.24$  mm, Grup II'de ortalama  $41.45 \pm 1.28$ , en yüksek değer Grup III'de  $44.45 \pm 1.01$  olarak, Grup IV'de ise en düşük değerde  $39.06 \pm$



1.19 ölçüldü. Başarılı bir gebelik elde etmek için ovulasyonun zamanının iyi tespit edilmesi ve buna göre aşım zamanına karar verilmesi gerekmektedir. Kısıraklarda ovulasyon zamanını belirlemede en önemli kriter dominant follikülün büyüklüğü olmasına rağmen bununla birlikte yaş, mevsim ve diğer preovulatör follikülün (birden fazla ovulasyon) varlığı etkilemektedir. Üreme sezonu sonundaki kısıraklarda, yaşlı kısıraklarda özellikle de çok sayıda preovulatör follikül daha küçük çaplı preovulatör follikülün oluşmasına, oosit kalitesinde ve gebelik oranında düşmeye neden olabilir.



## 6. SONUÇLAR

Sunulan tez çalışmasında bulguların değerlendirilmesiyle elde edilen sonuçlar ve sonuçlara ilişkin öneriler sunulmuştur.

1- Kısıraklarda post-breeding endometritis fertilitede önemli kayıplara neden olabilir. Kısıraklarda endometriyal enflamasyonlarında predispoze faktörlerin belirlenmesinin, tanı ve tedavide yardımcı olacağı öngörülmektedir. Endometritis şüpheli olgularda klinik muayene ve ultrasonografik muayeneye ilaveten endometriyal sitoloji, uterus biyopsisi, mikrobiyolojik değerlendirme ve endoskopik muayeneler ile teşhisin önem arz edeceği düşünülmektedir.

2- Düzenli aygır muayenesi ve rektal ultrasonografik muayenelerin yapılması, sonuçlarının kaydedilmesi, sorunların belirlenmesi ve çiftleşmenin doğru zamanda gerçekleştirilmesi açısından önemli olabileceği düşünülmektedir.

3- Preovulatör follikülün büyüklüğünün belirlenmesi ve aygır muayenesinin yapılması, ovulasyon zamanının tahmini ve uygun çiftleşme zamanının belirlenmesi; gebelik elde edilme şansını artıracacağı düşünülmektedir.

4- Aşım sonrası intrauterin sıvı birikiminin (>2 cm) reproduksiyonu etkilediği belirlendi. Post-breeding endometritisin gebelik üzerine olumsuz etkisi olduğu gözlemlendi. Post-breeding endometritis olgularında; antibiyotik uygulanan tedavi gruplarında, herhangi bir uygulama yapılmayan kontrol grubuna göre daha başarılı sonuçlar elde edildiği gözlemlendi.

5- Kısrağın yaşı ve diğer predispoze faktörlerin fertilitayı olumsuz yönde etkilediği öngörülmektedir.

6- Embriyonik ölüm oranlarının yüksek olduğu durumlarda, intrauterin antibiyotik tedavisine ek olarak gebeliği destekleyici uygulamalar da yapılmalıdır.

Sonuç olarak post-breeding endometritisin fertilitayı önemli düzeyde etkilediği kanısına varılmıştır. Bu kapsamda aşım sonrası rutin antibiyotik uygulaması pratikte duyarlı kısırakları saptamadaki zorluk göz önünde bulundurulduğunda ve ekonomik açıdan kısa sürede yavru alınması hedeflendiğinden dolayı tercih edilirken duyarlı

kısıraklar önceki öykü ve ultrasonografide intrauterin sıvı miktarı esas alınarak tedaviye karar verilmelidir. Çalışmamızda tedavi gruplarından en iyi gebelik oranları intrauterin Seftiofur sodyum ve Florfenikol uygulanan gruplarda elde edilmiştir.



## 7.KAYNAKLAR

- 1- Nagy P, Guillaume D, Daels P. Seasonality in mares. *Anim Reprod Sci* 2000; p.245-262.
- 2- Kılıçarslan MR, Uçar M. Genital Organların Muayenesi. İn: Kısıraklarda Doğum ve Jinekoloji. Ed: Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A. 1. Baskı. Medipress. Malatya; 2015; s. 45-82.
- 3- İntaş KS, Çetin H. İnfertilite. İn: Kısıraklarda Doğum ve Jinekoloji. Ed: Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A. 1. Baskı. Medipress, Malatya; 2015; s. 247-277.
- 4- Alaçam E. İnekte infertilite sorunu. İn: Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. Ed: Alaçam E. Medisan, Ankara; 1997; p.269.
- 5- Aurich C. Reproductive cycles of horses. *Animal Reproduction Science* 2011; 124:220–228.
- 6- Pycock J. Infertility in the Mare. Ed: Noakes DE, Parkinson TJ. England GCW, Saunders WB. İn: *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. Philadelphia; 2001; p. 577-670.
- 7- Ricketts S, Troedson MHT. Fertility Expectations and Management for Optimal Fertility. Ed: Samper JC, Pycock JF, McKinnon AO. İn: *Current Therapy in Equine Reproduction 1st Edition*, Saunders-Elsevier, Missouri; 2007; p. 53-69.
- 8- Van camp SD. Breeding Soundness Examination of the Mare and Common Genital Abnormalities Encountered. İn: *Current Therapy in Theriogenologie*, Ed: Morrow DA, Saunder, Philadelphia; 1986; 654-678.
- 9- Reghini MF, Ramires NC, Segabinazzi LG, Castro CMM, Dell'Aqua CP, Bussiere MC, et al. Inflammatory Response in Chronic Degenerative Endometritis Mares Treated with Platelet-rich Plasma. *Theriogenology* 2016; 86(2): 516-22.
- 10- Bruck I, Anderson GA, Hyland JH. Reproductive Performance of Thoroughbred Mares on Six Commercial Stud Farms. *Aust Vet J* 1993; 70: 299-303.
- 11- Claes A, Ball B, Scoggin KE, Roser JF, Elizabeth M, Davolli GM, et al. The Influence of Age, Antral Follicle Count and Diestrous Ovulations on Estrous Cycle Characteristics of Mares. *Theriogenology* 2017; 97: 34-40.
- 12- Arthur GH, Noakes DE, Pearson H. Infertility in the mare. İn: *Veterinary Reproduction and Obstetrics* Bailliere Tindall: Philadelphia; *Theriogenology* 1982; 457-475.
- 13- Roberts SJ. Gestation and Pregnancy Diagnosis in the mare. Ed: Morrow. *Current Therapy in Theriogenology* (2) 1986; 670-684.

- 14- Harry WM. Clinical Associate Professor, Department of Medical Sciences, School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin-Madison 1990.
- 15- Neely DP. Evaluation and Therapy of Genital Disease in the Mare. Ed: Hughes JP. In: Equine Reproduction 1983; (3): 40-56.
- 16- Pycock JF. Breeding Management of the Problem Mare. Ed: Samper JC. In: Equine Breeding Management and Artificial Insemination. WB Saunders, Philadelphia; 2000; p. 195-228.
- 17- McCue PM. Ovarian Abnormalities. Ed: Samper JC, Pycock JF, McKinnon AO. In: Current Therapy in Equine Reproduction. 1st Edition, Saunders-Elsevier, Missouri; 2007; p. 87-92
18. Chandley AC , Fletcher J , Rossdale PD , Peace CK , Ricketts SW , McEneaney RJ , et al. Journal of Reproduction and Fertility 1975; (Suppl) (23): 377-383.
- 19- Bosu WTK, Smith CA. Ovarian Abnormalities. Ed: McKinnon AO, Voss JL. In: Equine Reproduction. Lea and Febiger, Philadelphia; 1993; p. 397-403.
- 20- McCue PM. Equine Granulosa Cell Tumors. Proc 38th. Annu Conv Am Assoc Equine Pract; 1992; p. 587-593.
- 21- Card CE. Ovarian Neoplasia Ed: McKinnon AO, Squires EL, Valaa WE, Varner DD. In: Equine Reproduction. 2nd. Edition, Wiley-Blackwell, Iowa; 2011; p. 2707-2716.
- 22- Çetin H, Korkmaz O, Zonturlu AK. Ovaryum Tümörlü Safkan Arap Kısıraklarda Klinik ve Endokrinolojik Bulgular. Vet Bil Derg 2004; 20: 1.
- 23- Bailey MT, Troedsson MH, Wheaton JE. Inhibin Concentrations in Mares with Granulosa Cell Tumors. Theriogenology 2002; 57: 1885-1895.
- 24- McCue PM, Squires EL. Persistent Anovulatory Follicles in the Mare; Theriogenology 2002; 58: 541.
- 25- Liu IKM. Ovarian tumors. Ed: Robinson RN. In: Current Therapy in Equine Medicine. Saunders, Philadelphia; 1983; 408-498.
- 26- Davies Morel MC. Equine Reproductive Physiology, Breeding and Stud Management. 2nd Edition, CABI Publishing New York; 2003.
- 27- England GCW. Fertility and Obstetrics in the Horse. Oxford: Blackwell Publishing 2005.
- 28- Allen WR, Wilsher S, Morris L, Crowhurst JS, Hillyer MH, Neal HN. Re-establishment of Oviducal Patency and Fertility in Infertile Mares. Anim Reprod Sci 2006; 94: 242-243.

- 29- Şenünver A, Horoz H, Koç M. The Infectious Agents Causing Equine Endometritis and Infertility. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 1997; 3(1): 81-84.
- 30- Sertich PL. Cervical Problems In The Mare. Ed: McKinnon AO, Voss JL. In: *Equine Reproduction*. Lea and Febiger, Philadelphia; 1993; 404-407.
- 31- Van Camp SD. Uterine Abnormalities. Ed: McKinnon AO, Voss JL. In: *Equine Reproduction*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1993; 392-396.
- 32- Jasko DJ. Noninfectious Causes of Infertility in the Mare. In: *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. Ed: Youngquist RS, Saunders WB, Company: Philadelphia; 1997; 172-176.
- 33- Swenson M. Endocrinology Reproduction and lactation. *Dukes Physiology of Domestic Animals*. 9th Ed: Ithaca and London; 1979; 783-786.
- 34- McDonalds LE. Reproduction Patterns of Horses. *Veterinary Endocrinology and Reproduction*. Lea and Febiger. Philadelphia; 1980; 399-405.
- 35- Hafez ESE. Reproduction in Farm Animals. Lea and Febiger. Philadelphia; 1987; 343-355.
- 36- Roberts SJ. Gestation and Pregnancy Diagnosis in the mare. Ed: Morrow. *Current Therapy in Theriogenology* (2) 1986; 670-684.
- 37- Hurtgen JP. Pathogenesis and treatment of endometritis in the mare: A review; *Theriogenologie* 2006; 66: 560-566.
- 38- Neely DP, Kindahl H, Stabenfeldt GH, Edqvist LE, Hughes IP. Prostaglandin release Problems in the Mare, Physiological, Pathophysiological and Therapeutic responses. *J. Repr. Fertl*; 1979; (Suppl) 27: 181-189.
- 39- Ginther O J. Prolonged Luteal Activity in Mares- a Semantic Quagmire Authors, First publish; May 1990.
- 40- Nelly DP, Liu LKM, Hillman RB. Reproductive Endocrinology and Fertility in the Mare. 11- 23. *Equine Reproduction*. Ed: Hugelwys PJ. Nutly, New Jersey; 1983.
- 41- Burns TA. Effects of Common Equine Endocrine Diseases on Reproduction. *Vet Clin. North Am Equine Prac* 2016; 32(3):435-449.
- 42- Karen T, Jenkins VMD. Factors That Adversely Affect Reproductive Success in Mares Published Online; 2016.
43. Lewis SL, Holl HM, Streeter C, Posbergh C, Schanbacher BJ, Place NJ, et al. Genomewide Association Study Reveals a Risk Locus for Equine Metabolic Syndrome in the Arabian Horse. *J Anim Sci* 2017; 95(3):1071-1079.

- 44- Johnson PJ. The Equine Metabolic Syndrome Peripheral Cushing's Syndrome. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2002;18(2):271-93.
- 45- Mary AE, Richard LR. Infertility in the Mare, *Iowa State University Veterinarian* 1986; 48(1): 4.
- 46- Bozkurt Z. Kısırlıklarda aşım öncesi ve sonrası jinekolojik muayeneler ile tedavi girişimlerinin fertiliteye etkisi. Doktora tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2007.
- 47- Canisso IF, Stewart J, Coutinho da Silva MA. Endometritis: Managing Persistent Post-Breeding Endometritis. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2016; 32(3):465-480.
- 48- Woodward EM, Troedsson MH. Inflammatory Mechanisms of Endometritis. *Equine Vet J* 2015; 47(4):384-9.
- 49- Aurich C. *Animal Reproduction Science* April 2011;124(3-4): 65-75.
- 50- Gores-Lindholm AL, LeBlanc MM, Causey R, Hitchborn A, Richard A, Kruger M, et al. Relationships between intrauterine infusion of N-acetylcysteine, equine endometrial pathology, neutrophil function, post-breeding therapy, and reproductive performance. *Theriogenology* 2013; 80: 218–227.
- 51- Ricketts SW, Mackintosh ME. Role of Anaerobic Bacteria in Equine Endometritis. *J. Reprod. Fert* 1987; (Suppl.) 35: 343-351.
- 52- Van Furth R, Cohn ZA, Hirsch JG, Humphrey JH, Spector WG, Langevoort HL. The Mononuclear Phagocyte System: A New Classification of Macrophages, Monocytes and Their Cell Lines. *Bull World Health Org* 1972; 47: 651-658.
- 53- Witherspoon DM. Technique and Evaluation of Uterine Curettage. Proceedings of the 18th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners. American Association of Equine Practitioners, Lexington, Kentuck; 1972.
- 54- Zerbe H, Engelke F, Klug E, Schoon HA, Leibold W. Degenerative Endometrial Changes do not Change the Functional Capacity of Immigrating Uterine Neutrophils in Mares. *Reprod Dom Anim* 2004; 39: 94–98.
- 55- Katila T. Post-mating Inflammatory Responses of the Uterus. *Reprod Dom Anim* 2012; 47(Suppl.)5: 31–41.
- 56- Brinkmann V. Neutrophil Extracellular Traps in Microbial Infections. Ed: Tacchini-Cottier F, Zandbergen G, In: *Neutrophils in Infectious Diseases*. Bentham eBooks, Dubai; 2011; 3–10.
- 57- Souza DG, Alves-Filho JC, Cunha FQ, Lima CX, Teixeira MM. Neutrophils in the Context of Polymicrobial Sepsis. Ed: Tacchini-Cottier F, Zandbergen G. In: *Neutrophils*

in Infectious Diseases. Betham eBooks, Dubai; 2011; 20–36.

58- Holyoak GR, Ley WB. Management Regimens for Uterine Cysts. Ed: Samper JC, Pycock JF, McKinnon AO. In: Current Therapy in Equine Reproduction. 1st Edition, Saunders-Elsevier, Missouri; 2007; 121-125.

59- Drillich M, Raab D, Wittke M, Heuwieser W. Treatment of Chronic Endometritis in Dairy Cows with an Intrauterine Application of Enzymes: A Field Trial, Theriogenology 2005; 63: 1811-1823.

60- Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO. Defining postpartum uterine disease in cattle, Theriogenology 2006; 65: 1516-1530.

61- Goncagul G, Seyrek Intas K, Kumru IH, Seyrek Intas D. Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere. Prevalence and Accompanying Signs of Pneumovagina and Urovagina in Dairy Cows in the Southern Marmara Region; 2012; 40(6):359-66.

62- Timoney PJ, Powell DG. Contagious Equine Metritis: Epidemiology and control. Equine Vet Sci 1988; 8: 42.

63- Mackintosh ME. Bacteriological Techniques in the Diagnosis of Equine Infections. Vet Rec 1981; 17, 52-55.

64- Dolan M, Cargill C, Martin F, Davenport P, Franks D, Lighfoot J. Serological and Bacteriological Survey of Three Horse Studs for Contagious Equine Metritis. Aust Vet J 1984; 61(1):17-19.

65- Timoney PJ, Powell DG. Contagious Equine Metritis: Epidemiology and control. Equine Vet Sci 1988; 8: 42.

66- Timoney PJ. Contagious equine metritis. Comp Immunol Microbiol Infect Dis; 1996;19(3):199-204.

67- Caudle AB. Bacterial Causes of Infertility and Abortion. Ed: Youngquist RS, Saunders WB Company In: Current Therapy in Large Animal Theriogenology. Philadelphia; 1997; 179-185.

68- Rocha T. Septic Metritis Secondary to Torsion of a Pedunculated Uterine Fibroleiomyoma in a Filly. Contagious Equine Metritis in Portugal: A Retrospective Report of the First Outbreak in the Country and Recent Contagious Equine Metritis Test Results Open Vet J 2016; 6(3): 263–267.

69- Merk H, Bisping W, Gunzel AR, Kirpal G. Die Tupferprobe in der Gynäkologischen Untersuchung der Stute. Der Praktische Tierarzt; 1980; 4, 301-308.

70- Scott P, Daley P, Baird GG, Sturgess S, Frost AJ. The Aerobic Bacterial Flora of the Reproductive Tract of the Mare. Vet Rec 1971; 88; 58-61.



- 71- Watson KD. Uterine Defence Mechanisms in Mares Resistant and Susceptible to Persistent Endometritis: A review. *Equine Vet J* 1988; 20(6): 397-400.
- 72- Wittenbrink MM, Hölzle L, Baumeister AK. Mechanisms of Bacterial Pathogenesis in Equine Endometritis. *Pferdeheilkunde*; 1997; 13(5): 450-451.
- 73- Ricketts SW. Bacteriological Examinations of the Mare 's Cervix: Techniques and Interpretation of Results. *Vet Rec* 1981; 108: 46-51.
- 74- Alien WR. Equine Endometritis: John P. Hughes International Workshop. *Equine Vet J* 1993; 25(3): 184- 194.
- 75- Ricketts SW, Mackintosh ME. Role of Anaerobic Bacteria in Equine Endometritis. *J Reprod Fert* 1987; 35(Suppl.): 343-351.
- 76- Hinrichs K. Irregularities of the Estrus Cycle and Ovulation in the Mare. In: *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. Ed: Youngquist RS, Saunders WB, Company: Philadelphia; 1997; 166-171.
- 77- Threfall WR. Retained placenta. Ed: McKinon AO, Voss JL. In: *Equine Reproduction* Lea and Febiger. Philadelphia; 1993; 614-621.
- 78- Blanchard TL, Varner DD. Uterine Involution and Postpartum Breeding. Ed: McKinon AO, Voss JL. In: *Equine Reproduction* Lea and Febiger. Philadelphia; 1993; 622-625.
- 79- McCue PM. The Problem Mare: Management Philosophy, Diagnostic Procedures, and Therapeutic Options. *Journal of Equine Veterinary Science* 2008; 28(11): 619-626.
- 80- Riddle WT, LeBlanc MM, Stromberg AJ. Relationship Between Uterine Culture, Cytology and Pregnancy Rates in a Thoroughbred Practice; *Theriogenology* 2007; 68: 395-402.
- 81- LeBlanc MM, Magsig J, Stromberg AJ. Use of a Low Volume Uterine Flush for Diagnosing Endometritis in Chronically Infertile Mares; *Theriogenology* 2007; 68: 403-412.
- 82- Ley WB. Current Thoughts on the Diagnosis and Treatment of Acute Endometritis in Mares. *Vet Med Equine Practice* 1994; 7: 648-660.
- 83- Rozsel JF, Freeman KP. Equine Endometrial Cytology. *Vet Clin North Am Equine Practice* 1988; 4: 247-262.
- 84- Card CE. Post-breeding Inflammation and Endometrial Cytology in Mares; *Theriogenology* 2005; 64: 580-588.
- 85- Greenhoff GR, Kenney RM. Evaluation of Reproductive Status of Nonpregnant Mare. *J Am Vet Med Assoc* 1975; 167: 449-458.

- 86- Ricketts SW, Young A, Medici EB. Uterine and Clitoral Cultures. Ed: Mc Kinnon AO, Voss JL, Lae and Febiger. In: Equine Reproduction. Philadelphia; 1993; 234-245.
- 87- Nielsen JM. Endometritis in the Mare: A Diagnostic Study Comparing Cultures from Swab and Biopsy; *Theriogenology* 2005; 64: 510-518.
- 88- Zonturlu AK, Kaçar C. Kısıraklarda Endometritisin Tanı ve Tedavi Yöntemleri. *Kafkas Üniversitesi Vet Fak Dergisi* 2004; 10(1): 131-134.
- 89- Henry M, Vandeplassche M, Bouters R. A comparison of bacteriological, cytological and histological findings for evaluating endometritis in the mare. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 1982; 51: 498-512.
- 90- Jacobo S, Rodriguez MV, Sushan H, Samuel N, Lisa K, John M, et al. Comparative Theriogenology Section, Department of Veterinary Clinical Sciences, Consequences of Intrauterine Enrofloxacin Infusion on Mare Endometrium, *Journal of Equine Veterinary Science* 2012, 32: 106-111.
- 91- Maria R. Schnobrich LK, Pearson BKB, Etta B, Ahmed T. Effects of Intrauterine Infusion of a Water-Based Suspension of Enrofloxacin on Mare Endometrium, *Journal of Equine Veterinary Science* 2015; 35: 662–667.
- 92- Broome TA, Allen D, Baxter GM, Pugh DG, Mahaffey E. Septic metritis secondary to torsion of a pedunculated uterine fibroleiomyoma in a filly. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 200 (11):1685-8.
- 93- Arlas TR, Wolf CA , Petrucci BPL , Estanislau JF , Gregory RM, Jobim MIM , et al. Proteomics of endometrial fluid after dexamethasone treatment in mares susceptible to endometritis; *Theriogenology* 2015; 84(4): 4617-623.
- 94- Wolf CA, Gregory RM, Jobim MIM, Mattos RC, Maslchitzky E. Effect of corticotherapy on proteomics of endometrial fluid from mares susceptible to persistent postbreeding endometritis; *Theriogenology* 2012; 77(7): 1351-1359.
- 95- Cadario ME, Merritt AM, Archbald LF, Thatcher WW, LeBlanc MM. Changes in Intrauterine Pressure After Oxytocin Administration in Reproductively Normal Mares and in Those with a Delay in Uterine Clearance; *Theriogenology* 1999; 51: 1017–1025.
- 96- Rigby S, Hill J, Miller C, Thompson J, Varner D, Blanchard D. Administration of Oxytocin Immediately After Insemination does not Improve Pregnancy Rates in Mares Bred by Fertile or Subfertile Stallions. *Theriogenology* 1999; 51: 1143–1150.
- 97- Gutjahr S, Paccamonti DL, Pycock JF, Taverne MA, Dieleman SJ, Van der Weijden GC. Effect of Dose and Day of Treatment on Uterine Response to Oxytocin in Mares; *Theriogenology* 2000; 54: 447–456.
- 98- Veronesi MC, Carluccio A, Kindahl H, Faustini M, Battocchio M, Cairoli F. Oxytocin-Induced PGF<sub>2</sub> Alpha Release in Mares with and without Post-breeding

Delayed Uterine Clearance. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 2006; 53: 259–262.

99- Pycock JF. How to Maximize the Chances of Breeding Successfully from the Older Maiden Mare. *Proceedings American Association of Equine Practitioners* 2006; 52: 245–249.

100- Maischberger E, Irwin JA, Carrington SD, Duggan VE. Equine Post-breeding Endometritis: A Review. *Ir Vet J* 2008; 61(3): 163–168.

101- Neuhauser S, Handler J. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics* 2017; 3(1): 39-47.

102- Dolezel R, Ruzickova K, Maceckova G. Growth of the dominant follicle and endometrial folding after administration of hCG in mares during oestrus. *Veterinarni Medicina* 2012; 57(1): 36–41.

103- Samper JC, Pycock JF, McKinnon AO. *Current Therapy in Equine Reproduction* Saunders Elsevier: St. Louis, Missouri, USA; 2007; p. 492.

104- Knutti B, Pycock JF, van der Weijden GC, Kupper U. The influence of early postbreeding uterine lavage on pregnancy rate in mares with intrauterine fluid accumulations after breeding. *Equine Vet Ed* 2000; 5: 346–9.

105- Woodward EM, Troedsson MH. Equine Breeding-Induced Endometritis: A Review. *Journal of Equine Veterinary Science* 2013; 33: 673-682.

106- LeBlanc MM. Advances in the Diagnosis and Treatment of Chronic Infectious and Post-Mating-Induced Endometritis in the Mare; *Reprod Dom Anim* 2010; 45 (Suppl. 2): 21–27.

107- Pycock JF, Newcombe JR. Assessment of the effect of three treatments to remove intrauterine fluid on pregnancy rate in the mare. *Vet Rec* 1996; 138: 320–323.

108- Le Blanc MM, Causey RC. Clinical and Subclinical Endometritis in Mare: Both Threats to Fertility. *Reprod Dom Anim* 2009; 44: 10-22.

109- LeBlanc MM. When to refer an infertile mare to a theriogenologist. *Theriogenology* 2008; 70: 421–429.

110- Cuervo-Arango J, Newcombe JR. Cloprostenol in equine reproductive practice: something more than a luteolytic drug. *Reprod Dom Anim* 2010; 45: e8–e11.

111- Witte TS, Bergwerff AA, Scherpenisse P, Drillich M, Heuwieser W. Ceftiofur derivatives in serum and endometrial tissue after intramuscular administration in healthy mares. *Theriogenology* 2010; 74: 466–472.

112- Pycock J. Assessment of oxytocin and intrauterine antibiotics on intrauterine fluid and pregnancy rates in mares, in *Proceedings Am Assoc Equine Pract* 1994; 40: 19–20.

- 113- Buczkowska J, Kozdrowski R, Sikora M, Dziecioł M, Matusz A. Non-traditional treatments for endometritis in mares. *Bulg J Vet Med* No. 4, 2015; 4(18): 285–293.
- 114- Troedsson MHT. Endometritis. In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD (eds), *Equine Reproduction*. Wiley-Blackwell, Oxford, UK; 2011; 2 (2): 2608–2619.
- 115- Troedsson MHT, Scott MA, Liu IKM. Comparative treatment of mares susceptible to chronic uterine infection. *Am J Vet Res* 1995; 56: 468.
- 116- Bucca S, Carli A, Buckley T, Dolci G, Fogarty U. The use of dexamethasone administered to mares at breeding time in the modulation of persistent mating induced endometritis. *Theriogenology* 2008; 70: 1093–1100.
- 117- Vandaele H, Daels P, Piepers S, LeBlanc MM. The effect of post-insemination dexamethasone treatment on pregnancy rates in mares. *Animal Reproduction Science* 2010; 121(Suppl): 110–112.
- 118- Pascoe DR. 2 Effect of Adding Autologous Plasma to an Intrauterine Antibiotic Therapy after Breeding on Pregnancy Rates in Mares; 1995; 1: 539-543.
- 119- Immegart HM. Abnormalities of Pregnancy. In: *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. Ed: Youngquist RS, W.B Saunders Company: Philadelphia, 1997; p. 113-128.
- 120- Ball BA, Little RB, Hillman RB, Woods GL. Pregnancy rates at days 2 and 4 and estimated embryonic loss rates prior to day 14 in normal and subfertile mares. *Theriogenology* 1986; 5: 611-619.
- 121- Hurtgen JP. Pathogenesis and treatment of endometritis in the mare: A review; *Theriogenology* 2006; 66: 560–566.
- 122- Heidler B, Aurich JE, Pohl W, Aurich C. Body weight of mares and foals, estrous cycles and plasma glucose concentration in lactating and non-lactating Lipizzaner mares; *Theriogenology* 2004; 61: 883–893.
- 123- Loy RG. Characteristics of Postpartum Reproduction in Mares. *Veterinary Clinics of North America: Large Animal Practice* 1980; 2: 345-359.
- 124- Nagy P, Huszenicza G, Juhasz J, Solti L, Kulcsar M. Diagnostic Problems Associated with Ovarian Activity in Barren and Post-partum Mares Early in the Breeding Season. *Reprod Dom Anim* 1998; 33: 187-192.
- 125- Gilbert RO, Marlow HB. A field study of patterns of unobserved foetal loss as determined by rectal palpation in foaling, barren and maiden thoroughbred mares. *Equine Vet J* 1992; 24: 184–186.

126- Davies Morel MC, Newcombe JR, Hayward K. Factors affecting pre-ovulatory follicle diameter in the mare: the effect of mare age, season and presence of other ovulatory follicles (multiple ovulation); *Theriogenology* 2010; 74: 1241-1247.

127- Ginther OJ. *Ultrasonic imaging and animal reproduction: Book 2. Horses*. Cross Plains, Equiservices, Publishing; 1995: 57.






T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI  
(HRÜ-HADYEK)


Oturum No	Karar	Tarih / Saati	Yeri
2018/008	01-07	24.12.2018/ 15:00	HADYEK Toplantı Salonu

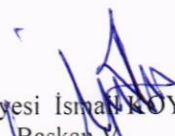
**KARAR 2018/008/06:** 07/12/2018 tarih ve 28455 sayılı başvuru dosyası incelendi. İnceleme sonucunda; Yürütücülüğünü Dr. Öğretim Üyesi Birten EMRE' nin yapacağı "*İnfertil Kısıraklarda Aşım Öncesi ve Sonrası İntrauterin Sıvı Birikiminin Antibiyotik Uygulamalarını Araştırmak*" isimli çalışmaya, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığınca 13/12/2011 tarihli ve 28141 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan "Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmeliğin" 2. maddesi ikinci fıkrasında belirtilen "Bu yönetmelik deneysel olmayan tarımsal ve klinik veterinerlik uygulamalarını,... kapsamaz" hükmü gereği;


Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü'nün 29.11.2018 tarih ve 71037622-325.04.02-E.3524510 sayılı yazısı ile yönetmeliğin 2. maddesi ikinci fıkrası, kapsam dışı olduğundan Etik kurul iznine gerek olmadığına;

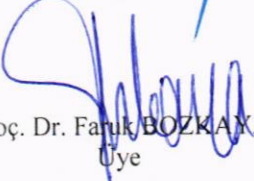
Oy çokluğu/birliğiyle karar verilmiştir.

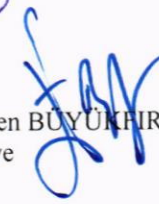
  
Prof. Dr. Hisamettin DURMAZ  
Başkan

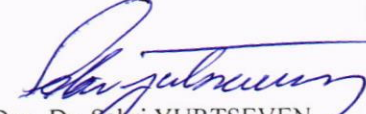
  
Prof. Dr. Mustafa DENİZ  
Üye

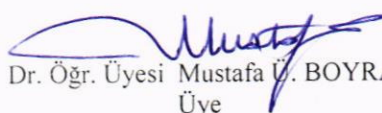
  
Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU  
Başkan V.

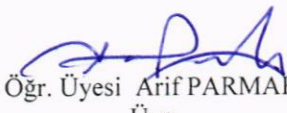
  
Doç. Dr. Füsun TEMAMOĞULLARI  
Raportör

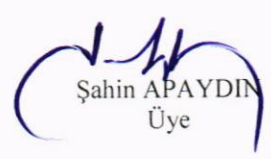
  
Doç. Dr. Faruk BOZKAYA  
Üye

  
Dr. Öğr. Üyesi Evren BÜYÜKİRAT  
Üye


  
Doç. Dr. Sabri YURTSEVEN  
Üye

  
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Ü. BOYRAZ  
Üye

  
Dr. Öğr. Üyesi Arif PARMAKSIZ  
Üye

  
Şahin APAYDIN  
Üye

  
Arş. Gör. Egemen E. ÖZTÜRK  
Üye

  
Ahmet Mevlüt BALIKÇI  
Üye

# Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 18-Eki-2019 11:40 +03  
NUMARA: 1195381129  
Kelime Sayısı: 9819  
Gönderildi: 1

Benzerlik Endeksi

%7

Kaynağa göre Benzerlik

Internet Sources: %5  
Yayınlar: %2  
Öğrenci Ödevleri: %1

Post-Breeding Endometritisli  
Kısırakların İntrauterin  
Antibiyotik Uygulamaları ile  
Tedavisi Birten Emre  
tarafından

4% match (24-Şub-2016 tarihli internet)

<http://acikarsiv.ankara.edu.tr/eng/browse/28459/tez.pdf>

1% match (yayınlar)

VURAL, Rifat, ERDEĞER, Jale, BAŞTAN, Ayhan, ÇELEBİ, Mustafa and İZGÜR, Hakkı. "Normal ve infertilite sorunlu safkan Arap kısıraklarda genital organların aerobik ve mikroaerofilik bakteriyel floralarının incelenmesi", TUBITAK, 1997.

1% match (18-Eyl-2019 tarihli internet)

<http://baytarizm.blogspot.com/2013/02/kisraklarda-seksuel-siklus.html?m=0>

< 1% match (16-Ara-2015 tarihli internet)

<http://acikarsiv.ankara.edu.tr/browse/3141/3992.pdf>

< 1% match (24-May-2017 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Anadolu University on 2017-05-24

< 1% match (23-Ağu-2019 tarihli internet)

<http://www.kapar.com.tr/upload/katalog/KAPAR-2019.pdf>

< 1% match (20-Şub-2017 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Fırat Üniversitesi on 2017-02-20

< 1% match (17-Haz-2019 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Erciyes Üniversitesi on 2019-06-17

< 1% match (yayınlar)

HACAN GÜCÜYENER, Özlem and AKÇAPINAR, Halil. "Atlarda davranış", Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü, 2013.

< 1% match (yayınlar)

KORKMAZ, Ömer, ÇETİN, Hayrettin, ATLI, Mehmet Osman and KAFAR ZONTURLU, Abuzer. "Kliniğimize Gelen Koyun ve Keçi Dystocia Olgularının Değerlendirilmesi: Etiyoloji, Klinik Yaklaşım ve Sonuçlar", Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Eyyübiye Kampüsü 63200 Şanlıurfa, 2017.

1. GİRİŞ Kısıraklar mevsimsel poliöstrik hayvanlar olup mevsimsel üreme aktivitesi günlerin uzamasıyla uyarılmaktadır. Kısıraklarda da üreme aktivitesi endojen ritm ile düzenlenir. Endojen ritm direkt olarak fotoperiyot ile ilişkilidir. Fotoperiyota ek olarak; yaş, üreme durumu, beslenme, vücut kondisyonu ve çevresel sıcaklık gibi dış faktörler de kısırakların mevsimsel üreme aktivitelerini etkiler. Bu nedenle, birçok kısırak popülasyonunda östrus döngüsü yıl boyunca devam edebilmektedir. Kuzey yarım kürede

*Birten Emre*



T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

**Öğrencinin**

Numarası : 165316001  
Adı, Soyadı : Merve ATASEVER  
Anabilim Dalı : Doğum ve Jinekoloji  
Programı : **Yüksek Lisans**  
Tezin Adı : Post-Breeding Endometritise Duyarlı Kısırakların İntrauterin Antibiyotik Uygulamaları ile Tedavisi

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Yukarıda başlığı belirtilen **Yüksek Lisans tez** çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 40 sayfalık kısmına ilişkin, 18/10/2019 tarihinde şahsım/danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 7'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 5 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından kabul edilen lisansüstü orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarının bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca, diplomamın iptal edilmesini kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 18/10/2019

**Tezi Hazırlayan Öğrencinin**

Adı-Soyadı: Merve ATASEVER

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 18/10/2019

**Danışmanın**

Unvanı-Adı-Soyadı: Doç. Dr. Birten EMRE

İmzası:



T.C  
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
ULUSAL TEZ MERKEZİ

## TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10309912
Yazar Adı / Soyadı	MERVE ATASEVER
T.C.Kimlik No	32119562278
Telefon	5536009793
E-Posta	merveatasever1993@icloud.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	POST-BREEDİNG ENDOMETRİTİSE DUYARLI KISRAKLARIN İNTRAUTERİN ANTİBİYOTİK UYGULAMALARI İLE TEDAVİSİ
Tezin Tercümesi	THE USE OF INTRAUTERINE ANTIBIOTIC THERAPY IN MARES WITH SUSPECTTIBLE TO POST-BREEDING ENDOMETRITIS
Konu	Veteriner Hekimliği = Veterinary Medicine
Üniversite	Harran Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Doğum ve Jinekoloji (Veterinerlik) Anabilim Dalı
Bilim Dalı	Doğum ve jinekoloji Bilim Dalı (Veteriner Hekimlik)
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2019
Sayfa	50
Tez Danışmanları	DOÇ. DR. BİRTEN EMRE
Dizin Terimleri	
Önerilen Dizin Terimleri	

17.12.2019

İmza: 