

# İLKBAHAR GEÇİŞ DÖNEMİNDEKİ İNFERTİL SAFKAN ARAP KISRAKLARDA ENDOMETRİUMUN ULTRASONOGRAFİK, SİTOLOJİK, HİSTOPATOLOJİK VE MİKROBİYOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ

**The evaluation of endometrium by using ultrasonographic, cytologic, histopathologic and microbiologic methods in infertile purebred Arabian Mares in vernal transition period.**

*Rıfat Vural<sup>1</sup>*  
*Jale Erdeğer<sup>4</sup>*

*Mustafa Çelebi<sup>2</sup>*  
*Hakkı İzgür<sup>5</sup>*

*Murat Yarım<sup>3</sup>*  
*Ümit H.Milli<sup>6</sup>*

**Summary:** In this study, it was purposed to investigate the condition of the endometrium by using ultrasonographic, cytologic, histopathologic and microbiologic methods in infertile purebred Arabian Mares in vernal transition period.

Twelve mares which had failed to regularly produce a foal during last five years were used as material. Guarded endometrial swabs, clitoral sinus swabs and endometrial biopsy samples were taken for microbiologic, cytologic and histo-patologic examination. The internal genital organs were also ultrasonographically scanned.

In ultrasonographic examination of the uterus of twelve mares, six mares had fluid acumulation, cystic uterine structures and purulent contents. Rest of mares, didn't show any abnormal appearance. Positive microbiological results were obtained in four samples and bacteria isolated from all positive swabs(4 samples) were *Escherichia coli*. *Taylorella equigenitalis* was not isolated both clitoral sinus swabs and uterine swabs. The accumulation of fluid and debris was determined in the uterus of 3 of 4 mares isolated *Escherichia coli*, by using ultrasonographic method. However, there was no strong positive correlations between microbiologic and cytologic findings. The distribution of histopathological lesions of twelve endometrial samples classified according to Kenney and Doig (19) were evaluated as category IIA ( 4 samples ; 33.3 percent), category IIB (5 ; 41.6 percent) and category III (3; 25.1 percent). We observed the weak positive correlation among cytologic and microbiologic findings, ultrasonographic appearance and endometrial biopsy scores.

As a result; it is obvious that; ultrasonographical, cytological, histo-pathological, and microbiological examinations have an important role on the monitoring of the endometrial pathological changes that reduce the foaling potentials of the mare. However, it is concluded that a second biopsy should be performed after the treatment to obtain the fertility and the prognosis of the pathological changes.

**Key word :** cytology, endometrium, histopathology, ultrasonography, microbiology, Mare, infertility

<sup>1</sup> Doç.Dr., Ankara Üniv. Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, 06110-Ankara

<sup>2</sup> Vet.Hekim Dr., Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğü, Ankara

<sup>3</sup> Arş.Gör., Ankara Üniv. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 06110-Ankara

<sup>4</sup> Doç.Dr., Ankara Üniv. Veteriner Fakültesi Bakteriyojoloji Anabilim Dalı, 06110-Ankara

<sup>5</sup> Prof.Dr., Ankara Üniv. Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, 06110-Ankara

<sup>6</sup> Prof.Dr., Ankara Üniv. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 06110-Ankara

**Özet :** Bu çalışmada , yaşları 9-19 arasında değişen, infertilite sorunu bulunan ve ilkbahar geçiş dönemindeki safkan Arap kısıraklarında endometriumdaki değişikliklerin ultrasonografik, sitolojik, histopatolojik ve mikrobiyolojik tanı yöntemleri kullanılarak belirlenmesi amaçlandı.

Son beş yıldır düzenli yavru vermeyen 12 baş kısrağın materyal olarak kullanıldı. Mikrobiyolojik muayeneler için uterustan ve klitoral sinuslardan, sitolojik muayene için uterustan swab örnekleri alındı. Histopatolojik muayeneler için endometriumdaki biyopsi örnekleri toplandı. Ayrıca, uterus ultrasonografik tanı yöntemi ile görüntülendi.

Fertilite düşüklüğü bulunan Arap kısırakların uterularının ultrasonografik görüntülenmesinde 12 kısrağın 6'sında uterusta sekresyon birikimi, kistik odaklar ve purulent içerik belirlenirken diğer 6 kısrağın uterusunda belirgin bir değişkenlik gözlenemedi. Uterustan alınan 12 swab örneğinin sadece 4'ünden *Escherichia coli* izole edildi. Gerek klitoral sinuslardan gerekse uterustan alınan swab örneklerinde *Taylorella equigenitalis* izole edilemedi. *Escherichia coli* izole edilen 4 kısrağın 3'ünde ultrasonografik tanı yöntemiyle uterusta sekresyon ve kistik odaklara rastlanıldı. Çalışmada, mikrobiyolojik ve sitolojik bulgular arasında etkin bir pozitif ilişki belirlenemedi. Kenney ve Doig'e(19) göre sınıflandırılan 12 endometrial biyopsi örneğindeki histopatolojik lezyonların dağılımı, kategori IIA (4 örnek, %33.3 oranında), kategori IIB (5 örnek, %41.6 oranında) ve kategori III (3 örnek, %25.1 oranında) olarak değerlendirildi. Çalışmada, endometrial biyopsi bulguları ile mikrobiyolojik, sitolojik ve ultrasonografik bulgular arasında zayıf bir ilişki gözlemlendi.

Sonuç olarak; bu çalışmada kısrakların yavru verim kapasitelerini düşüren endometriumdaki patolojik değişimlerin yorumlanmasında, ultrasonografik, sitolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik muayenelerin etkin bir rol oynadığı saptanmıştır. Ancak fertilite durumunun ve patolojik değişimlerin prognozunu belirlemede, uygulanacak tedavi sonrası ikinci biyopsinin yapılması gerektiği kanısına varılmıştır

**Anahtar kelimeler :** endometrium, histopatoloji, kısrağ, mikrobiyoloji, sitoloji, ultrasonografi, infertilite

## Giriş

Türkiye'de devlet çiftliklerinde yapılan safkan Arap atı yetiştiriciliği son yıllarda özel sektörün artan talepleri karşısında giderek önem kazanmıştır. Bu ırklarda üretim problemlerinin başında infertilite veya fertilite düşüklüğü (subfertilite) önemli bir yer tutmaktadır.

Kısıraklarda fertilite verileri, ırka, yetiştirmenin bakım-besleme ve üretim koşullarına göre değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan kayıt taramalarında Pony'lerde %90'ın üzerinde fertilite oranı , safkan İngiliz kısıraklarda %75 gebelik ve %66 canlı yavru doğum oranı, safkan Arap ve yarımkan İngiliz kısıraklarda %73-93 arasında değişen gebelik ve %65-93 arasında değişen canlı yavru doğum oranı elde edildiği belirlenmiştir (36). İngiltere'de 1989 yılında yapılan kayıt incelemesinde ise safkan İngiliz kısıraklarda, gebelik oranı %72.4 ve canlı yavru doğum oranı ise %66 olarak saptanmıştır. Ayrıca, tay kızgınlığında tohumlanan yarımkan İngiliz kısıraklarda %58 gebelik ora-

nı elde edilirken, safkan İngiliz kısıraklarda bu oran %41 olarak belirlenmiştir (3).

Keskintepe ve ark (20), Türkiye'de safkan Arap kısrağı yetiştiriciliği yapan 57 başlık bir işletmede, 1985-1987 yılları arasında yaptıkları kayıt incelemelerinde, postpartum ilk östrusun görülme zamanını  $9.78 \pm 0.60$  gün, ilk tohumlamada gebe kalma oranını %45.2 ve tay kızgınlığını izleyen ikinci östrusun görülme zamanını ise doğum sonrası  $50.9 \pm 5.3$  gün olarak saptamışlardır.

Kısıraklarda infertilite veya fertilite düşüklüğü olgularının nedenleri genel anlamda enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenler olarak iki aşamada incelenir. Enfeksiyöz olmayan nedenler yapısal ( vulvada dejenerasyon, uterus kistleri, ovaryum tümörleri, vb.) ve fonksiyonel bozukluklar (düzensiz sikluslar, embriyonik ölümler, çift ovulasyon vb.) olarak da bölümlendirilebilir (3,4,10,17). Düzenli siklus gösteren infertil kısıraklarda endometritis ve embriyonik ölümler sıklıkla karşılaşılan fertilite düşüklüğü nedenleridir (1,3,5).

Kısraklarda infertilite olgularına yaklaşımında değişik tanı yöntemleri kullanılır. Bu tanı yöntemleri, kayıt sisteminin incelenmesi, hayvanın fizik yapısı, vaginal ve rektal muayene, uterus ve klitoral fossadan alınan swab örneklerinden bakteriyolojik muayene, ultrasonografik ve endoskopik muayene, endometrial biyopsi, sitoloji ve hormon analizleridir (27). Düzenli siklus gösteren infertil veya fertilite düşüklüğü bulunan kısraklarda özellikle ultrasonografik muayene, uterustan alınan swab örnekleri ve endometrial biyopsi kriterleri önemli tanı araçlarıdır (9).

1980'li yıllardan beri reproduksiyonda yaygın olarak kullanılan ultrasonografi, önceleri kısraklarda gebelik tanısı amacı ile, sonraları ise folliküler değişimlerin izlenmesi, ovulasyon zamanının tahmini, ovulasyonun doğrulanması, korpus luteum morfolojilerinin değerlendirilmesi, ovaryum patolojilerinin tanısı, ikizliğin belirlenmesi ve embriyo redüksiyonu, embriyonik ölümlerin tanınması ve uterus patolojilerinin değerlendirilmesinde uygulama alanı bulmuştur (13,15,25,26,39).

Endometrial biyopsi, kısraklarda uterus patolojilerinin ve fertilitenin devamlılığının değerlendirilmesinde temel ve önemli tanı araçlarından biridir. Repeat breeder kısraklarda, embriyonik ölüm ve abort şekillenen, fizyolojik çiftleşme mevsiminde anöstrus problemi bulunan, genital cerrahi girişim yapılacak veya satın alınacak damızlık kısraklarda, piyometra ve mukometra olgularında prognoz açısından mutlaka uygulanması gerekli bir yöntemdir (9,12,44). Biyopside en uygun örnek alım zamanı seksüel dinlenme döneminden fizyolojik çiftleşme mevsimine geçiş dönemidir(44).

Östrus siklusunun herhangi bir döneminde vestibul, klitoral fossa-sinuslar ve östrus döneminde uterusdan alınan swab örneklerinden aerobik, anaerobik ve mikroaerofilik etken izolasyonu ile venereal hastalıkların ve akut endometritis olgularının doğru tanınmasında önemli rol oynar. Kısraklarda endometritis olgularında sıklıkla rastlanan etkenler, *Taylorella equigenitalis*,

*Streptococcus zooepidemicus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* olarak Klebsiella pneumonia, Pseudomonas acuginosa bildirilmektedir (9,15,35,46).

Smearların sitolojik bakısında epitel hücreleri, nötrofiller ve diğer yangı hücreleri, kırmızı kan hücreleri, kalsiyum karbonat kristalleri değerlendirilerek değişik nedenlere bağlı uterus yangıları konusunda çok kısa sürede sonuç alınabilir (8,9,11,27).

Kısraklarda endometriumdaki patolojik değişiklikler iki bölümde incelenmektedir. Birinci bölümde, özellikle mikroorganizmalar tarafından oluşturulan endometriumun akut veya kronik yangısal oluşumları "endometritis", ikinci bölümde ise yaş, doğum sayısı ve diğer nedenlere bağlı olarak endometriumda yaygın dejeneratif lezyonlar "endometrozis" yer almaktadır(1). Uterusun savunma sisteminin bakteriyel ajanlara karşı yetersiz kalması, kısraklarda endometritisin şekillenmesinde önemli rol oynar. Genital organlardaki yapı bozuklukları, yaş, uterus sıvılarındaki fagositozis ve humoral immun mekanizmanın işlememesi enfeksiyonlara karşı dirençliliği azaltan faktörlerdir. Lokal immun sistemin yetersizliği, giderek artan uterus sekresyonu ve bu sekresyonun uzaklaştırılmaması kısraklarda endometritisin şekillenmesinde önemli adımlardır ve bu durumdaki kısraklar uterusu giren bakterileri uzaklaştıramadıklarından enfeksiyona duyarlıdırlar (49). Bakteriyel etkenler uterusu çiftleşme, doğum ve jinekolojik muayeneler esnasında taşınır (10, 43, 49).

Son yıllarda kısraklarda fertilite düşüklüğünün en önemli nedeni olarak erken embriyonik ölümler gösterilmektedir. Fertilizasyon oranı, gerek fertil gerekse fertilite düşüklüğü bulunan kısraklarda %90 oranındadır. Genç ve fertil kısraklarda fertilizasyonu izleyen 40. güne kadar embriyonik ölüm oranı %5-24 arasında değişirken, fertilite düşüklüğü bulunan yaşlı kısraklarda embriyonik ölümlerin büyük bir kısmı ovulasyonu izleyen 10-14. günden önce şekillenir (3). Bu dönemdeki embriyonik ölümler,

gebeliğin anne tarafından tanınmasından önceki evreyi kapsadığı için, kısırakların östrus siklusu süresini etkilemez. Kısıraklarda embriyonik ölümlerin birçok nedeni vardır. Bunlar arasında hormonal faktörler, uterus ortamı, yaş, laktasyon, tay kızgınlığında tohumlama, gerilim, mevsim ve immunogenetik faktörler önemli yer tutar (5).

Bu çalışmada, yaşları 9-19 arasında değişen, infertilite sorunu bulunan ve ilkbahar geçiş dönemindeki safkan Arap kısıraklarında endometriumdaki olası değişikliklerin ultrasonografik, sitolojik, histopatolojik ve mikrobiyolojik tanı yöntemleri kullanılarak belirlenmesi amaçlandı.

### Materyal ve Metot

#### Çalışma Grubunu Oluşturan Kısıraklar :

Bu çalışmada son beş yıldır düzenli yavru alınamayan 12 safkan Arap kısırak kullanıldı. Kısıraklar iyi bakım ve beslenme koşullarında, mevsim koşullarına göre kapalı padok, açık padok ve merada tutulmaktaydı.

Çalışmaya alınan hayvanların yaş, canlı doğum sayısı ve son beş yıllık anamnez bilgileri, tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışma grubunu oluşturan hayvanların yaşları 9-19 yaş arasında değişmekle birlikte ortalama yaş 14.3 olarak belirlendi.

Tablo 1. Çalışma grubunu oluşturan 12 kısırağın yaş, canlı doğum sayısı ve son beş yıllık anamnez bilgileri

Table 1. Age and the number of live foals and breeding history during last five years of twelve mares used in this study

Kısırak	Yaş	Canlı yavru Doğum sayısı	Yıllara göre anamnez bilgi				
			1993	1994	1995	1996	1997
A	18	6	G(-)	G(-)	G(-)	G(-)	G(-)
B	14	2	G(-)	G(-)	G(-)	G(-)	G(-)
C	13	2	G(-)	G(-)	G(-)	G(-)	G(-)
D	19	13	CD	CD	CD	G(-)	EÖ
E	9	-	G(-)	G(-)	G(-)	G(-)	G(-)
F	11	1	G(-)	G(-)	G(-)	G(-)	EÖ
G	15	3	G(-)	G(-)	G(-)	G(-)	EÖ
H	12	5	CD	CD	CD	G(-)	EÖ
İ	9	-		SIKIT	G(-)	G(-)	EÖ
J	18	4	G(-)	G(-)	G(-)	G(-)	EÖ
K	15	9	CD	CD	CD	CD	EÖ
L	17	9	CD	CD	G(-)	G(-)	EÖ

G(-): Gebelik elde edilemedi

CD : Canlı yavru doğumu

EÖ : Embriyonik Ölüm

İşletmeye ultrasonografik muayene yönteminin 1997 yılında girmesi ve ovulasyonu izleyen 15-20. güne kadar şekillenen embriyonik ölümlerin 1997 yılına kadar

palpasyon yöntemi ile belirlenememesi nedeni ile bu döneme kadar olan fertilité düşüklüğü nedeni olarak "G(-)" ifadesi kullanılmıştır. 1997 yılında embriyonik ölümler ovulasyonu

izleyen 14, 29, 25, 35 ve 45. günlerde yapılan ultrasonografik muayene ile belirlenmiştir. Embriyonik ölümler uterus içinde yavrunun otolizi ve absorpsiyonu gözlenerek, daha önceki ultrasonografik bulgular karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

#### **Genital Organların Klinik Muayenesi**

Sorunlu kısırakların genital organ muayenelerinde, ilkbahar geçiş döneminde, rektal palpasyon yöntemi, spekulum ve 5 MHz rektal prob donanımlı, B-Mode Real Time ultrasonografi ( Concept / MCV, Dynamic Imaging Limited, UK ) kullanıldı. Bu yöntemler ile ovaryum, uterus, vagina ve serviksteki fizyolojik, yapısal ve patolojik değişiklikler belirlenmeye çalışıldı.

#### **Uterusun Sitolojik Muayenesi**

Mikrobiyolojik muayene için örneklerin alınımını takiben, sitolojik muayene için benzer yöntem ile uterustan alınan swab örnekleri lamlara sürme froti yapılarak 1:1 oranındaki Eter-Etanol ile tespit edildi. Tespit edilen frotiler, Papanicolaou yöntemi (41) ile boyandı. Preparatlar Wingfield Digby'in (48) belirttiği yorumlama tekniği ile sınıflandırıldı. Çalışmada smearda, polimorfonükleer lökositlerin (PMN) bulunmaması (0), PMN, smedaki hücrelerin %0.5-5'ini oluşturuyor ise (+1), %5-30'unu oluşturuyor ise (+2), bu oran, %30'un üzerinde ise (+ 3 ) olarak değerlendirildi.

#### **Uterusun Histopatolojik Muayenesi (Endometrial Biyopsi)**

Uterus dokusunun histopatolojik muayenesi amacı ile ilkbahar geçiş dönemindeki her bir hayvandan biyopsi pensi (Wolf, 8384.124) yardımıyla sağ kornudan 1x1x1 cm boyutlarındaki doku parçası alınarak tamponlu %10'luk formolde tespit edildi. Örnek alınımında rekto-vaginal yöntem kullanıldı. Bu yöntemde, dezenfekte edilmiş rektal palpasyon eldiveni içinde korunan biyopsi pensi, vaginal yolla uterusu yerleştirilerek rektal temas ile muayene edilecek doku parçası pens ucuna alındı. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na getirilen endometrial doku örneklerinden, parafinde bloklandıktan sonra, 4-5 µm kalınlığında ikişer adet kesit alındı. Kesitlerden biri hematoxylin-eosin ile diğeri de Masson'un üçlü boyama yöntemi ile boyandı. Tüm preparatlar, ışık mikroskopta 4x objektif altında (5.5 mm linear saha) incelenerek; Kenney ve Doig'e (19) uygun kategori I, IIA, IIB, III olarak sınıflandırıldı (Tablo 2). Sınıflandırmada asıl histopatolojik kriter, fibrozisin derecesi (bezler çevresindeki kat sayısı) ve sıklığı (sahaya yaygınlığı) olup bunun yanında, bezlerdeki dilatasyon, sekresyon birikimi, atrofi, lenf damarlarındaki laküner dilatasyon ve hücrel infiltrasyon da değerlendirildi.

Tablo 2 : Alınan örneklerin Kenney ve Doig'e göre yapılan histopatolojik yorumlaması (19 )  
 Table 2 :The histopathological interpretation of endometrial biopsy samples, using the criteria described by Kenney and Doig (19)

Histopatolojik Sınıflandırma	Histopatolojik bulgular
Kategori I	*Endometriumda hipoplastik ve atrofik değişiklikler yoktur *Yangı ya da fibrozise ilişkin patolojik değişiklikler çok azdır
Kategori IIA	*Birkaç alandaki bezler çevresinde 1-3 kattan oluşan bağ doku *5.5 mm'lik linear sahada 2 ya da daha az sayıda fibrotik bez kümeleşmesi *Hafiften orta şiddete kadar artabilen yangısal değişiklikler
Kategori IIB	*Yaygın ve orta şiddette yangısal değişiklikler *Genellikle bezler etrafında 4 ya da daha çok kattan oluşan bağ doku *5.5 mm'lik linear sahada 2-4 adet arasında değişen fibrotik bez kümeleşmesi, *Eğer fibrotik ve yangısal değişiklikler birarada olursa kategori III e iner
Kategori III	*Diffuz şiddetli yangısal değişiklikler *5.5 mm'lik linear sahada 5 ya da daha çok sayıda fibrotik bez kümeleşmesi *Bezler çevresinde yaygın fibrozis *Fizyolojik üreme dönemindeki bezlerde şiddetli atrofi

### Genital Organların Mikrobiyolojik Muayenesi

İlkbahar geçiş döneminde bulunan kısraklardan mikrobiyolojik muayene amacı ile özel hazırlanmış steril ve korumalı swablar, spekulum yardımı ile serviksi geçerek uterusu yerleştirildi. Uterusta yaklaşık 2-3 dakika tutulan swablar kısraktan dikkatlice uzaklaştırıldı.

Ayrıca, *Taylorella equigenitalis* izolasyonu amacı ile klitoral şinuslardan örnekler alındı. Vi-pak Transport Swab System ile Amies Transport Medium'a alınan gerek uterus gerekse klitoral örnekler, +4°C'de Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına ulaştırıldı. Laboratuvara ulaştırılan bu örneklerden aerobik ve mikroaerofilik etkenlerin varlığı belirlenmeye çalışıldı.

**Besi Yerleri:** Araştırmada, mikroaerofilik bir bakteri olan *Taylorella equigenitalis* izolasyonu için %10 defibrine at kanı ile hazırlanmış Eugon Çukulata Agar'dan yararlanıldı. Bu besiyeri streptomisin'li (200 µg/ml) ve streptomisin'siz olarak iki seri hazırlandı. Ae-

robik bakterilerin izolasyonunda %5-7 defibrine koyun kanı ile hazırlanan zenginleştirilmiş Kanlı Agar ve ayrıca MacConkey Agar (Difco) kullanıldı. Sıvı besiyeri olarak da Brain Heart Broth (Difco) ve Nutrient Broth (Difco)' dan yararlanıldı.

**İzolasyon ve İdentifikasyon Çalışmaları:** Laboratuvara gönderilen swablardan Eugon Agar ve aynı materyalden Kanlı Agar ve MacConkey Agar'lara ekimler yapıldı. Ekimleri yapılan streptomisinli ve streptomisinsiz Eugon Agar'lar nemli, %5-10 CO<sub>2</sub>'li atmosferde (Gas Pak System), 37°C'de, 3-14 gün süreyle inkübe edildi. Yetmişiki saat inkübasyondan sonra üreyen koloniler *Taylorella* yönünden ele alınarak 14. güne kadar her gün incelendi. Kanlı Agar ve MacConkey Agar'a ekilen materyaller ise 37°C'de aerobik olarak inkübe edildi ve 3 gün süreyle üreme olup olmadığı kontrol edildi (18,40). Eugon Agarlarda üreyen şüpheli *Taylorella* kolonileri, ayrıca Kanlı Agar ve MacConkey Agarda üreyen etkenleri identifiye etmek için klasik biyokimyasal testlerden yararlanıldı (22).

**Bulgular**

Çalışmada fertilité düşüklüğü sorunu bulunan 12 safkan Arap kısrağın ilkbahar geçiş döneminde elde edilen ultrasonografik, sitolojik, histopatolojik ve mikrobiyolojik bulgular tablo ve resim şeklinde sunulmuştur.

Ultrasonografik muayenede, çalışmaya alınan tüm kısrakların, siklus dönemi olarak, ovaryumları üzerinde üzüm salkımı şeklinde değişik çap ve büyüklükte birden fazla folliküler yapıların gözlenmesi ile ilkbahar geçiş döneminde buldukları saptandı (Şekil 1). Sekresyonlar; ekojenik alanlar ile çevrili geniş anekojenik alanların bulunması (Şekil 2), kistik odaklar; birden fazla değişik çap ve büyüklükte ekojenik duvar ile çevrili anekojenik odağın gözlenmesi (Şekil 3), uterusun purulent içeriği ise anekojenik alan içinde kar tansı şeklinde ekojenik dalgalanmaların bulunması (Şekil 4) ile belirlendi. Çalışmada kullanılan 12 kısrağın uterusunun ultrasonografik muayenesinde 6'sının patolojik olduğu tespit edildi. Bu kısraklardan 1'inin

uterusunda purulent içerik, 5'inde ise sekresyon ve kistik oluşumlar gözlemlendi (Tablo 3).

Son beş senedir düzenli yavru vermeyen 12 kısrağın klitoris ve uterusundan alınan örneklerden yapılan ekimlerde mikroaerofilik bir mikroorganizma olan *Taylorella equigenitalis* izole edilemezken, 4 kısrağın uterus örneklerinden, aerobik bir mikroorganizma olan *Escherichia coli* izole edildi (Tablo 3). Kısrağın B hariç, bakteriyolojik bulguları pozitif kısrakların, Tablo 3'ün incelenmesinden de gözlenebileceği gibi, ultrasonografik bulguları da patolojik olarak belirlendi.

Uterusdan alınan swab örneklerinin smear ve Papanicolau boyamaları ile yapılan sitolojik muayenelerinde, 4 örnekte PMN hücrelere rastlanamazken, 7 örnekte +1 ve 1 örnekte +2 düzeyinde PMN hücrelere rastlandı.

Tablo 3: İlkbahar geçiş döneminde bulunan kısrağın uteruslarının ultrasonografik, sitolojik, histopatolojik ve mikrobiyolojik bulguları

Table 3: Ultrasonographic, cytologic, histopathologic and microbiologic findings of mares uteri in vernal transition

Kısrağın No	Ultrasonografi Bulguları	Mikrobiyolojik bulgular	Sitolojik Bulgular	Histopatolojik Bulgular
A	Normal	0	0	IIB
B	Normal	<i>E.coli</i>	+1	IIB
C	Sekresyon, kistik oluşumlar	<i>E.coli</i>	+1	IIA
D	Normal	0	0	IIB
E	Kistik	0	+1	IIA
F	Sekresyon	<i>E.coli</i>	+1	III
G	Normal	0	+1	III
H	Normal	0	+1	IIB
I	Sekresyon	0	0	IIB
J	Sekresyon, Kistik oluşumlar	<i>E.coli</i>	+1	III
K	Normal	0	0	IIA
L	Purulent içerik	0	+2	IIA

İncelenen 12 endometrial biyopsinin tümünde yangısal ve dejeneratif lezyonlara rastlanıldı (Şekil 5-9). Bunların Kenney ve Doig'e (19) uygun olarak, histopatolojik bulgular ışığında yapılan sınıflamalarında 4 kısrağın (%33.3) IIA,

5 kısrağın (%41.6) IIB ve 3 kısrağın da (%25.1) III'üncü kategoride yer aldı. Kısrağın endometriyumlarında saptanan yangısal ve dejeneratif lezyonlar Tablo 4 'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Kısrağın endometriyumundan alınan biyopsilerin histopatolojik inceleme sonuçları  
Table 4. Histopathologic findings of endometrial biopsy samples taken from mare uterine tissue

Patolojik Değişiklikler		Kısrağın											
		C	L	E	K	H	D	A	I	B	J	F	G
Bezlerdeki Değişiklikler	Fibrotik Kümeleşme	+	-	+	-	-	++	++	+	+	+	+++	+
	Dilatasyon	+	-	+	+	+	+	++	+	+	++	++	-
	Sekresyon	++	+	+	+	+	+	+	++	+	++	++	-
	Atrofi	+	-	+	-	++	+	+	++	-	++	-	+++
Fibrozis	Luminal	+	+	+	+	+	++	++	++	++	+	++	++
	Periglandüler	-	+	+	-	++	+	++	+	++	+++	++	++
	Kümeleşmiş Bezler Çevresinde	-	-	+	-	-	+	++	+	++	+	-	++
Lenf Damarlarında Laküner Dilatasyon		+	+	+	+	++	-	++	+	+	+	+++	+
Hücre İnfilyasyon		+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Kategoriler		IIA	IIA	IIA	IIA	IIB	IIB	IIB	IIB	IIB	III	III	III

+: Hafif şiddette ++ : Orta şiddette +++ : Şiddetli

Tablo 4'de hafif derecede hücre İnfilyasyon olduğu belirtilen 5 baş kısrağın 3'ünde stratum kompaktum'da serpilmiş olarak az sayıda lenfosit ve plazma hücresi, 2'sinde ise stratum spongiosum'da fokal perivasküler mononükleer hücre İnfilyasyonları gözlemlendi.

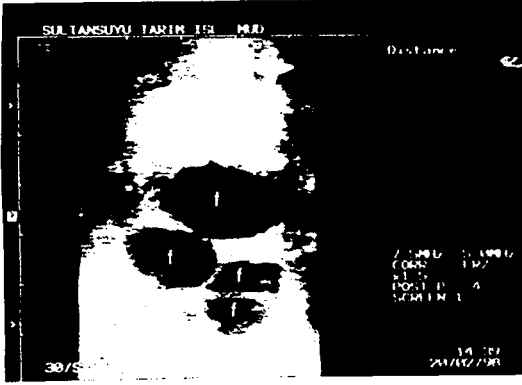
Kategori IIA'ya giren 4 kısrağın, yaşı 9-17 yaş arasında değişmekle birlikte ortalama 13.5 yaş ve doğurdukları canlı yavru sayısı ise 0-17 arasındadır. Kategori IIB'ye dahil 5 kısrağın ortalama yaşı 14.4 olup, 9-19 arasında

değişmekte ve elde edilen canlı yavru sayısı hayvan başına 0-13 arasında olduğu belirlendi. Yaygın ve diffuz fibrozisin gözlemlendiği kategori III'e dahil 3 kısrağın, yaşları 11-18 arasında olmakla birlikte ortalama 14.6 yaş ve bu döneme kadar verdikleri canlı yavru sayısı 1-4 arasında değişmektedir. *E.coli* izole edilen 4 olgunun ikisi histopatolojik olarak Kategori III, diğer iki kısrağın ise kategori IIA ve IIB olarak değerlendirildi. Ultrasonografik muayene yöntemi ile patolojik olarak belirlendiği

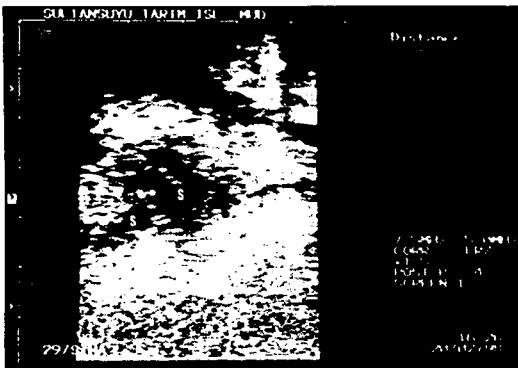


miz 6 olgunun 2'si kategori III, 3'ü kategori IIA ve 1'i kategori IIB olarak yorumlandı. Ultrasonografik tanı yöntemi ile normal olarak yorumladığımız diğer 6 olgu ise kategori IIA ile kategori III arasında dağılım göstermiştir (Tablo 3).

Şekil 1. Ilkbahar geçiş dönemindeki bir kısrağın ovariumunda birden fazla folikülün ultrasonografik görünümü (f)  
Figure1 Ultrasonographic appearance of more follicles on the mare ovarium in vernal transition(f)



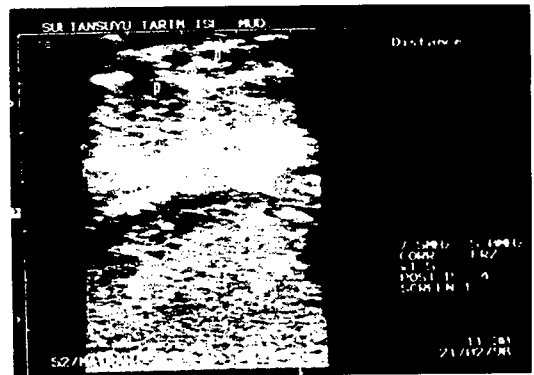
Şekil 2. Uterus lumeninde sekresyonun ultrasonografik görünümü (S)  
Figure2.Ultrasonographic image of the fluid accumulation in uterine lumen (S)



Şekil 3. Uterus dokusundaki kist odaklarının ultrasonografik görünümü(C)  
Figure 3. Ultrasonographic appearance of cystic structure in the uterine tissue(C)



Şekil 4. Uterus dokusundaki purulent içeriğin ultrasonografik görünümü (P)  
Figure 4.Ultrasonographic appearance of purulent contents in the uterine tissue (P)



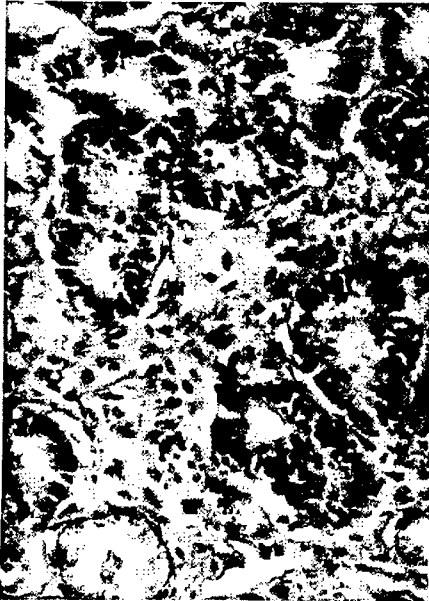
Şekil 5. Fibrotik bez kümeleşmesi ve lumenlerinde yoğunlaşmış sekresyon içeren dilate bezler HxE, x80.

Figure 5. Fibrotic glandular nest and dilated glands with inspissated secretion in lumens. HxE, x80



Şekil 6. Periglandüler fibrozis. HxE, x330

Figure 6. Periglandular fibrosis. HxE, x330



Şekil 7. Fokal perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu, atrofik bezler velenf damarlarında laküner dilatasyonlar. HxE, x80

Figure 7. Focal perivascular mononuclear cells, atrophic glands and lacunar dilation of lymphatic vessels. HxE, x80



Şekil 8. Luminal ve periglandüler fibrozis ve lenf damarlarında laküner dilatasyonlar. HxE, x80

Figure 8. Luminal and periglandular fibrosis and lacunar dilation of lymphatic vessels. HxE, x80



Şekil 9. Lenf damarlarında laküner dilatasyonlar ve bezlerde yer yer dilatasyonlar. HxE, x80

Figure 9. Lacuner dilation of lymph vessels and dilation of glands. HxE, x80



### Tartışma

Kısıraklarda ultrasonografi ile gebeliğin seyri ve folliküler değişimler izlenebildiği gibi, uterus duvarının kalınlığı, östrusta ve özellikle diöstrusta toplanan ve akut veya kronik endometritisin göstergesi olan sıvı birikimi ve endometrial kistlerin varlığı da saptanabilmektedir (13,26,39). Ultrasonografide uterus içersindeki purulent sıvı birikimi, non-ekojenik sıvı içerisinde kar taneleri şeklinde dağılmış ekojenik alanların bulunması ile tanımlanır ve fertilite düşüklüğünün bir göstergesi olarak bildirilmiştir (26,39). Ekojenik dağılımın yüksek olması sıvının beyaz kan hücrelerinden zengin olduğunun ya da uterus içersinde havanın da (pnömouteri) bulunduğunu gösterir (39). Glandula uterina veya lenf sisteminin fonksiyon yetersizliğinden kaynaklanan uterus kistleri, ultrasonografide uterusu tek veya birden fazla, değişik çap ve büyüklükte ekojenik duvarla çevrili nonekojenik odaklar şeklinde yansıma verirler ve genellikle erken gebelik bulguları ile karıştırıldığı vurgu-

lanmaktadır (2,13,39). Küçük kistlerin fertiliteyi etkilemediği; büyük kist odaklarının ise uterusun yangılarında, yaşlılığa ve embriyonik ölümlere bağlı olarak şekillendiği ve fertiliteyi etkilediği bildirilmektedir (7,13,39). Schöning ve ark.(37), ultrasonografi ile uterusu kist odakları belirlediği ve fertilite sorunu bulunan 66 kısırakta, endometrial biyopsi sonuçlarını kategori I (6 örnek), IIA (23 örnek), IIB (23 örnek) ve III (14 örnek) olarak saptamıştır. Leendertse (24), ilkbahar geçiş döneminde uterusu yoğun sıvı birikimi belirlediği kısıraklardan almış olduğu biyopsilerde, kategori IIA düzeyinde histopatolojik bulgulara rastladığını ve bu kısıraklarda bakteriyolojik ekimlerin pozitif sonuç verdiğini vurgulamıştır. Newcombe (28), ovulasyon sonrası uterusu sıvı yoğunluğu ile gebelik oranı ve erken embriyonik ölümler arasında yakın bir ilişkinin olduğunu açıklamıştır.

Fertilite düşüklüğü gösteren kısıraklarda uterusu değişikliklerin; mikrobiyolojik ve histopatolojik bulgularla birlikte ultrasonografik tanı yöntemi kullanılarak yorumlandığı sunulan bu çalışmada, 4 olguda uterusu sekresyon, 1 olguda purulent içerik, 3 olguda ikisi sekresyonla birlikte olmak üzere kistik odaklar ultrasonografi ile saptandı. Ultrasonografik görüntüler, araştırmacıların (13,26,39) açıkladığı yorumlama tekniği ile paralellik gösterdi. Ultrasonografik tanı yöntemi ile patolojik bulguların elde edildiği 6 kısırağın 3'ünde etken izolasyonu pozitif bulundu. Çalışmada ultrasonografik muayene yöntemi ile herhangi bir patolojik bulgu belirlenemeyen diğer 6 baş kısırağın uterusunun yapılan histopatolojik muayenelerinde, 1 olguda kategori IIA, 4 olguda IIB ve 1 olguda kategori III düzeyinde yangı bulguları gözlemlendi. Bu bulgular, uterus patolojilerinin sadece ultrasonografi yöntemi kullanılarak değerlendirilmemesi gerektiğini ve endometrial biyopsinin önemini göstermiştir.

Kısıraklarda uterusun histopatolojik bulguları; yangı hücrelerinin durumuna, fibrozisin derecesine, lenfatik laküner dilatasyon ve bezsel atrofilerin mevcudiyetine göre, iki şekilde yorumlanmaktadır. Bunlardan birincisi, patolojik değişikliklere göre; akut endometritis, kronik infiltratif endometritis, kronik endometrial dejeneratif bozukluklar-endometrosis- endometrial atrofi, endometrial hipoplazi ve endometrial hiperplazi olarak yorumlayan Ricketts (30) 'in yaptığı histopatolojik tanımlamadır. İkincisi ise değişiklikleri kategori I, IIA, IIB ve III olarak yorumlayan Kenney ve Doig (19)'in yapmış olduğu tanımlamadır. Bugün dünya patoloji laboratuvarlarında, her iki tanımlama kullanılmakla birlikte Kenney ve Doig(19)'in yapmış olduğu sınıflama tekniği daha çok kabul görmektedir. Kenney ve Doig(19)'in yapmış olduğu sınıflandırmaya göre kategori III düzeyinde histopatolojik değişiklikler bulunan kısıraklarda uterusun yavruyu doğuma kadar taşıma kapasitesi %10 iken bu oran kategori I'de %80-90, IIA'da %50-80 ve IIB'de %10-50 arasındadır.

Ricketts ve Barrelet (34) İngiltere'de 25 yıl süresince safkan İngiliz kısıraklardan toplanan 4241 endometrial biyopsi örneğinin histopatolojik bulgularını değerlendirmiştir. Bu kayıt taramada, 166 örnekte (%4) belirgin bir histopatolojik bulgu belirlenemezken; 3903 örnekte (%92) kronik infiltratif endometritis, 2356 örnekte (%56) endometrozis, 2327 örnekte (%55) akut endometritis, 151 örnekte (%4) endometriyal hiperplazi, 58 örnekte (%1.4) endometriyal atrofi ve 45 örnekte (%1.1) endometrial hipoplazi belirlemiştir. Çalışmada ortalama 2.4 yıldır fertilitte sorunu bulunan kısırakların ortalama 15.1 yaşında ve yavru veriminin de ortalama 5.5 olduğu açıklanmıştır.

Handler ve Arbeiter (14) infertilite sorunu bulunan 78 kısıraktan aldıkları endometrial biopsi örneklerini Kenney ve

Doig (19)'e göre sınıflandırmışlar ve örneklerin %7.7'sinin kategori I, %37.2'sinin IIA, %26.9'unun IIB, %11.5'inin IIA-IIB, %6.4'ünün III ve %19'unun IIB-III olduğunu saptamışlardır. Çalışmada biyopsi sonuçları ile yaş ve ırk arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını, ancak fertilitte düşüklüğü ile biyopsi örneklerinin sınıflandırılması arasında yüksek ilişki olduğunu bildirmişler ve endometrial biyopsinin endometrium fonksiyonları, çiftleşme ve tedavi prognozunun belirlenmesinde vazgeçilmez bir gösterge olduğunu vurgulamışlardır.

Waelchli ve Winder (44) kısırak endometriumunda histolojik lezyonların dağılımını belirlemek amacı ile mezbahadan topladıkları 110 kısırak uterusunun 5 değişik bölgesinden (her bir kornunun proksimal ve distalinden ve korpus uteriden) aldıkları biyopsi örneklerini Kenney ve Doig (19)'e göre sınıflandırmışlar ve 110 materyalin 81'inde (%73.6) bir örnek histopatolojik sınıflandırma sonucu elde ederken, sadece 3 materyalde 5 bölgede bir örnek histopatolojik sınıflandırma elde edemediklerini açıklamışlar ve bunu fibrotik lezyonların dağılımındaki farklılıklara bağlamışlardır.

Ricketts ve Alonso (33) gebelik elde edilemeyen kısıraklardan toplanan 3804 endometrial biyopsi örneğinin histopatolojik değerlendirmesini yaptıkları çalışmada, kronik infiltratif endometritis bulgusu ile yaş arasında önemli sayılacak bir ilişkinin bulunduğunu ve ortalama olarak 12.1 yaş üzerindeki kısıraklarda bu tablonun yoğunlaştığını ve yavru veriminin de oldukça düşük olduğunu (ortalama 5.1 yavru) belirlemiştir.

Ricketts ve Alonso (32) fertilitte düşüklüğü bulunan kısıraklarda çiftleşme prognozunun belirlenmesinde tedavi öncesi ve sonrası alınacak çift biyopsi örneğinin önemli katkısı olacağını vurgulamışlardır.

Türkiye'de kısıraklarda ilk defa fertilitte sorumlu kısıraklardan alınan endometrial biyop-

si örneklerinin histopatolojik olarak değerlendirildiği bu çalışmada histopatolojik değerlendirmeler, Kenney ve Doig'e (19) göre yapılmış ve bu değerlendirme sistemi araştırmacılarla (14,32,37,44) paralellik göstermiştir. Çalışmada 12 endometrial biyopsinin tümünde yangısal ve dejeneratif lezyonlara rastlanmış ve 4 kısırta kategori IIA, 5 kısırta IIB ve 3 kısırta da kategori III histopatolojik lezyonlar saptanmış ve bu sınıflandırma ile fertilité düşüklüğü arasında yakın bir ilişkinin olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular özellikle histopatolojik değerlendirmelerle fertilité düşüklüğü arasındaki ilişkiyi vurgulayan araştırmacılar (14,32,34) ile benzerlik göstermiştir. Çalışmada yaygın ve diffuz fibrozisin gözlendiği kategori III'e dahil kısırakların yaş ortalaması 14.6 iken bu oran IIA'da 13.5, IIB'de 14.4 olarak bulunmuştur. Her ne kadar çalışmada yaş arttıkça histopatolojik değerlendirmenin derecesinin arttığı gözlenmiş ve bu bulgu Ricketts ve Alanson'un (33) bulguları ile benzerlik göstermişse de, artışın biyopsi sonuçları ile yaş arasında bir ilişkinin vurgulanabileceği istatistik olarak önemli bir artış olmaması da Handler ve Arbeiter (14) bulguları ile paralellik göstermiştir.

Yurtaydın ve ark.(50) safkan Arap atlarında 86 serviks uteri örneğinden sadece 12'sinde etken üretebilmişler ve bu etkenlerin sırası ile *Escherichia coli* (8 örnek), *Streptococcus agalactiae* (1 örnek), *Staphylococcus epidermitis* (1 örnek), *Streptococcus spp* (2 örnek) olduğunu ve *Taylorella equigenitalis* izole edilemediğini bildirmişlerdir. Langoni ve ark.(23), yaşları 5-25 arasında değişen ve fertilité düşüklüğü sorunu bulunan kısıraklardan aldıkları endometrial örneklerde aerobik mikroorganizma olarak sıklıkla *Streptococcus zooepidemicus*, anaerobik mikroorganizma olarak ise *Bacteriodes fragilis*'i izole etmişler ve bakteriyolojik kültür sonuçları ile sitolojik bulgular arasında oldukça yakın bir ilişkinin

olduğunu açıklamışlardır. Kılıçarslan ve Tavukçuoğlu (21), vaginal ve rektal muayenede klinik olarak endometritis tanısı koydukları 30 kısırağın serviksinden aldıkları swab örneklerinin 27'sinde etken izole etmişler ve bu etkenlerin, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, Beta-hemolitik streptokok'lar, *Klebsiella* ve *Enterobacter* türleriolduğunu bildirmişlerdir. Scott ve ark (38), kısırakların reproduktif kanalının aerobik mikroflorasını belirlemek amacı ile mezbahaya getirilen ve geçmiş bilgiye sahip olmayan 100 kısırağın uterusundan almış oldukları swab örneklerinin 16'sında Beta-hemolitik streptokoklar, 12'inde koliform mikroorganizmalar ve 8'inde ise *Pseudomonas* sp. izole etmişlerdir. Watson (45), uterusu sıklıkla izole edilen mikroorganizmaların Beta-hemolitik Streptokoklar, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Corynebacterium* türleri olduğunu bildirmektedir.

Birçok araştırmacı kısırak uterusundan sıklıkla izole edilen mikroorganizmanın Beta-hemolitik streptokoklar olduğunu bildirmesine rağmen (1,4,36,45),bu çalışmada uterusu alınan 12 swab örneğinin 4'ünde patojen mikroorganizma olarak *Escherichia coli* izole edilmiştir. Etken izole edilen kısırakların yapılan histopatolojik değerlendirmesinde her ne kadar iki kısırak kategori III bulguları göstermişse de örneklerin azlığı nedeniyle iki tanı yöntemi arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır. Sunulan bu çalışmadaki bulgular Hinrichs ve ark (16) kategori I ve III'deki kısırakların, enfeksiyonlara dirençlilik ve duyarlılık açısından bakteriyolojik muayene sonuçları ile paralellik gösterdiğini, fakat bu paralelliğin kategori IIA ve IIB'de gözlenemediğini bildirdiği çalışma bulguları ile benzerlik göstermemiştir. Ancak bu bulgular Reising ve ark.'nın ( 29 ) kısıraklarda bakteri izolasyonu ile birlikte seyreden uterusun akut yangılarında, kültür sonuçları ile

biyopsi ve sitoloji sonuçlarının paralellik gösterdiğini ; kronik yangının ve fibrotik değişikliklerin bulunduğu olgularda kültür ve histopatolojik bulguların bir örneklilik göstermediğini bildirdiği ve Ball ve ark.'nın (6 ) bakteri izolasyonu, sitoloji ve biyopsi bulguları arasında zayıf bir ilişkinin bulunduğunu açıkladığı çalışmaları ile benzerlik göstermiştir. Williamson ve ark.(47) bir kısrağın enfeksiyonlara duyarlı veya dirençli olup olmadığını yorumlamada; anamnez, klinik ve histopatolojik bulguların birarada değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Etken izole edilen kısraklarda yapılan sitolojik muayenede PMN hücre düzeyi +1 olarak belirlendi. Mikrobiyolojik bulgular ile histopatolojik ve sitolojik bulgular arasında bir kısım araştırmacıların belirttiği pozitif ilişki (5,42,43); yapılan bu çalışmada belirlenemedi. Çalışmada *E.coli* izole edilen kısrakların üçünde , yapılan ultrasonografik muayenede uterusu sekresyon ve kist odakları belirlendi. Ultrasonografik muayene ile purulent içerik belirlenen +2 PMN düzeyi veren bir kısrağa etken izole edilemedi.

Couto ve Hughes (11 ) kısraklarda endometrial sitolojinin, ürovagina-uteri , özellikle akut ve kronik endometritis olgularının belirlenmesinde önemli bilgiler veren ve pahalı olmayan basit bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, kısraklarda infertilite problemlerine yaklaşımda hekime sadece ön fikir verdiği ve sonuca gitmede olguların histopatolojik, mikrobiyolojik ve klinik bulgularla birlikte yorumlanması gerektiğini de vurgulamışlardır. Araştırmacılar aynı zamanda sitolojide, akut yangılarda tanımlanan birçok hücresel değişimlere (PMN hücre, mikroorganizmaların varlığı ve epitel hücrelerinde dejeneratif değişimler vb.) belli oranda kronik yangılarda da rastlansa da, kronik yangılarda makrofajlar ve lenfositlerin tabloya daha hakim olduğunu bildirmekteyizler (8,11). Bu veriler sunulan çalışmada mikrobiyolojik ve

histopatolojik bulgular ile sitolojik bulgular arasındaki ilişkinin saptanamamasının nedeni olarak gösterilebilir. Ricetts (31) etken izole edemediği 14 olgunun 7'sinde PMN düzeyini +1, 2'sinde +2 ve 5'inde +3 olarak belirlerken, uterusu etken izole ettiği 26 olgunun 12'sinde PMN düzeyini +1, 5'inde +2 ve 9'unda +3 olarak belirlediğini açıklamaktadır. Bu bulgular çalışmada etken izole edilen ve edilmeyen kısraklardaki PMN sonuçları ile benzerlik göstermiştir.

Sonuç olarak; bu çalışmada kısrakların yavru verim kapasitelerini düşüren endometriumdaki patolojik değişimlerin yorumlanmasında, ultrasonografik, sitolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik muayenelerin etkin bir rol oynadığı saptanmıştır. Ancak fertilitte durumunun ve patolojik değişimlerin prognozunun belirlenmesinde, uygulanacak tedavi sonrası ikinci biyopsinin yapılması gerektiği kanısına varılmıştır

#### Kaynaklar

1. Allen, W.R. (1993) *Equine endometritis : John P. Hughes International Workshop. Equine Vet J*, 25, 184-194.
2. Allen, W.R., Bracher, V., Mathias, S., Turnbull, C., Gerstenberg, C. (1997) *Keyhole laser ablation of transluminal adhesions and endometrial cysts in the uteri of Thoroughbred mares. Pferdeheilkunde*, 5, 536.
3. Arthur, G.H., Noakes, D.E., Pearson, H., Parkinson, T.J (1996) *Veterinary Reproduction and Obstetrics. W.B. Saunders Company, London*
4. Asbury, A.C., Lyle, S.K. (1993) *Infectious causes of infertility. 381-391. In: A. O. McKinnon and J.L. Voss (Ed.): Equine Reproduction. Lea & Febiger, London.*
5. Ball, B.A. (1993) *Embryonic death in mares. 517-531. In: A. O. McKinnon and J.L. Voss (Ed.): Equine Reproduction. Lea & Febiger, London.*
6. Ball, R.A, Shin, S.J., Patten, V.H., Lein, D.H., Woods, G.L. (1988) *Use of a low-volume flush for microbiologic and*

- cytologic examination of the mare's endometrium. Theriogenology, 29, 1269-1281.*
7. **Blanc, M.M.** (1997) *Effects of oxytocine, prostaglandin and phenylbutazone on uterine clearance of radiocolloid. Pferdeheilkunde, 5, 483-485.*
  8. **Brook, D.** (1993) *Uterine cytology. 246-254. In: A. O. McKinnon and J.L. Voss (Ed.): Equine Reproduction. Lea & Febiger, London.*
  9. **Carleton, C.L.** (1997) *Clinical examination of the non-pregnant female reproductive tract. 79-95. In: R.S.Youngquist (Ed.): Current Therapy in Large Animal Theriogenology. W.B. Saunders Company, Philadelphia.*
  10. **Caudle, A.B.** (1997) *Bacterial causes of infertility and abortion. 179-185. In: R.S.Youngquist (Ed.): Current Therapy in Large Animal Theriogenology. W.B. Saunders Company, Philadelphia.*
  11. **Couto, M.A. and Hughes, J.P.** (1988) *Technique and interpretation of cervical and endometrial cytology in the mare. J Eq Vet Sci, 4, 265-273.*
  12. **Doig, P.A., Waelchli, R.O.** (1993) *Endometrial biopsy. 225-233. In: A. O. McKinnon and J.L. Voss (Ed.): Equine Reproduction. Lea & Febiger, London.*
  13. **England, G.** (1994) *Real-time ultrasonography for the diagnosis and management of equine pregnancy. Equine Pract, March, 84-92.*
  14. **Handler, J., Arbeiter, K.** (1997) *Endometrial biopsy in subfertile mares- a study of several years. Pferdeheilkunde, 5, 551-552.*
  15. **Hayes, K.E.N., Pierson, R.A., Scraba, S.T., Ginther, O.J.** (1985) *Effects of estrous cycle and season on ultrasonic uterine anatomy in mares. Theriogenology, 24, 465-477.*
  16. **Hinrichs, K., Cummings, M.R., Sertich, P., Kenney, R.M.** (1989) *Bacteria recovered from the reproductive tracts of normal mares. Proc. 35<sup>th</sup> Am Conv Am Ass Equine Pract, 11-16*
  17. **Jasko, D.J.** (1997) *Noninfectious causes of infertility in the mare. 172-176. In: R.S.Youngquist (Ed.): Current Therapy in Large Animal Theriogenology. W.B. Saunders Company, Philadelphia.*
  18. **Kamada, M., Akiyama, Y., Oda, T., Fukuzawa, Y.** (1981) *Contagious equine metritis: Isolation of Haemophilus equigenitalis from horses with endometritis in Japan. Jpn Vet Sci, 43, 565-568.*
  19. **Kenney, R.M., Doig, P.A** (1986) *Equine endometrial biopsy. 723-729. In : D.A. Morrow (Ed.): Current Therapy in Theriogenology. W.B. Saunders, Philadelphia.*
  20. **Keskintepe, L., Alpar, R., Küplülü, Ş.** (1988) *Çifteler Anadolu Tarım İşletmesindeki Safkan Arap Kısrakların bazı reproduktif özellikleri üzerinde incelemeler. Ankara Üniv Vet Fak Derg, 35, 488-496.*
  21. **Kılıçarslan, M.R., Tavukçuoğlu, F.** (1998) *Kısraklarda endometritisin teşhis ve tedavisi. Türk Vet Hekimliği Derg, 52-56.*
  22. **Koneman, E.W.** (1979) *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. J.B. Lippincott Company, Philadelphia.*
  23. **Langoni, H., Alvarenga, M.A., Papa, F.O., Sakamoto, C., Baldini, S., Listoni F.J.P.** (1997) *Aerobic, microaerophilic ve anaerobic bacteria in equine endometritis. Pferdeheilkunde, 5, 548*
  24. **Leendertse, J.R.** (1997) *The ultrasonographic detection of uterine fluid during the oestrus cycle: assessment and management on a thoroughbred breeding farm. Pferdeheilkunde, 5, 544.*
  25. **McKinnon, A.O., Carnevale, E.M.** (1993) *Ultrasonography. 211-220. In: A. O. McKinnon and J.L. Voss (Ed.): Equine Reproduction. Lea & Febiger, London.*
  26. **McKinnon, A.O. Squires, E.L., Harrison, L.A, Blach, E.L., Shideler, R.K.** (1988) *Ultrasonic studies on the reproductive tract of mares after parturition: Effect of involution and uterine fluid on pregnancy rates in mares with normal and delayed first postpartum ovulatory cycles. JAVMA, 192, 350-353.*
  27. **McKinnon, A.O., Voss, J.L.** (1993) *Breeding the problem mare. 368-378. In: A. O. McKinnon and J.L. Voss (Ed.): Equine Reproduction. Lea & Febiger, London.*
  28. **Newcombe, J.R.** (1997) *The effect of the incidence and depth of intra-uterine fluid*

- accumulation in the mare highly susceptible to acute endometritis. *Pferdeheilkunde*, **5**, 545.
29. **Reiswig, J.D., Threlfall, W.R., Rosol, T.J.** (1993) *A comparison of endometrial biopsy, culture and cytology during oestrus and dioestrus in the horse*. *Equine vet J*, **25**, 240-241.
  30. **Ricketts, S.W.** (1975) *Endometrial biopsy as guide to diagnosis of endometrial pathology in the mare*. *J.Reprod Fert Suppl*, **23**, 341-345.
  31. **Ricketts, S.W.** (1997) *Treatment of equine endometritis with intrauterine irrigations of ceftiofur sodium: a comparison with mares treated in a similar manner with a mixture of sodium benzylpenicillin, neomycine sulphate, polymixin B sulphate and furaltadone hydrochloride*. *Pferdeheilkunde*, **5**, 486-489.
  32. **Ricketts, S.W., Alonso S.** (1991) *Assessment of the breeding prognosis of mares using paired endometrial biopsy techniques*. *Equine vet J*, **23**(3), 185-188.
  33. **Ricketts, S.W., Alonso S.** (1991) *The effect of age and parity on the development of equine chronic endometrial disease*. *Equine vet J*, **23**(3), 189-192.
  34. **Ricketts, S.W., Barrelet, A.** (1997) *A retrospective review of the histopathological features seen in a series of 4241 endometrial biopsy samples collected from UK Thoroughbred mares over a 25 year period*. *Pferdeheilkunde*, **5**, 525-530.
  35. **Ricketts, S.W., Young, A., Medici, E.B.** (1993) *Uterine and clitoral cultures*. 234-245. In: A. O. McKinnon and J.L. Voss (Ed.): *Equine Reproduction*. Lea & Febiger, London.
  36. **Roberts S.J.** (1986) *Veterinary Obstetrics and Genital Diseases (Theriogenology)*. Edition 3. Woodstock, 581-629.
  37. **Schöning, A., Bartmann, C.P., Merkt, H., Schoon, D., Klug, E.** (1997) *Clinical and patho-histological review upon 150 cases of endometrial cysts in mares*. *Pferdeheilkunde*, **5**, 547-548.
  38. **Scott, P., Daley, P., Baird, G.G., Sturgess, S., Frost, A.J.** (1971) *The aerobic bacterial flora of the reproductive tract of the mare*. *Vet Rec*, **88**, 58-61.
  39. **Squires, E.L., McKinnon, A.O., Shideler, R.K.** (1988) *Use of ultrasonography in reproductive management of mares*. *Theriogenology*, **29**, 55-71.
  40. **Sugimoto, C., Isayama, Y., Kashiwazaki, M., Fujikura, T., Mitani, K.** (1980) *Detection of Haemophilus equigenitalis the causal agent of contagious equine metritis, in Japan*. *Natl Inst Anim Health A (Jpn)*, **20**, 118-119.
  41. **Tillmann, H., Meinecke, B.** (1980) *Die zytologische Interpretation der lokalen Abwehrreaktionen bei Genitalinfektionen der Stute*. *Tierärztliche Praxis*, **8**, 195-210.
  42. **Troedsson, M.H.T.** (1997) *Therapeutic considerations for mating-induced endometritis*. *Pferdeheilkunde*, **5**, 516-520
  43. **Van Camp, S.D.** (1993) *Uterine abnormalities*. 392-396. In: A. O. McKinnon and J.L. Voss (Ed.): *Equine Reproduction*. Lea & Febiger, London.
  44. **Waelchli, R.O., Winder, N.C.** (1989) *Distribution of histological lesions in the equine endometrium*. *Vet Rec.*, **124**, 274-276.
  45. **Watson, E.D.** (1988) *Uterine defence mechanisms in mares resistant and susceptible to persistent endometritis: A review*. *Equine vet J*, **20**, 397-400.
  46. **Watson, E.D.** (1997) *Swabbing protocols in screening for contagious equine metritis*. *Vet Rec*, **140**, 268-271.
  47. **Williamson, P., Munyua, S.J.M., Penhale, J.** (1989) *Endometritis in the mare: A comparison between reproductive history and uterine biopsy as techniques for predicting susceptibility of mares to uterine infection*. *Theriogenology*, **22**, 317-325.
  48. **Wingfield Digby, N.N.** (1978) *The technique and clinical application of endometrial cytology in mares*. *Equine vet J*, **10**: 167-170.
  49. **Wittenbrink, M.M., Hölzle, L., Baumeister, A.K.** (1997) *Mechanisms of bacterial pathogenesis in equine endometritis*. *Pferdeheilkunde*, **5**, 450-452.
  50. **Yurdaydın, N., Erdeğer, J., Tekin, N., Daşkın, A., Keskin, O., Klug, E.** (1992) *Atlarda infertiliteye neden olan mikrofloranın saptanması*. *Etilik Vet Mikrob Derg*, **2**, 93-107.