



## آندومتریته پایدار متعاقب تلقیح در مادیان

### Persistent mating-induced endometritis; PMIE

وحید اکبری نژاد

استادیار مامایی و بیماری‌های تولید مثل، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران

#### چکیده

آندومتریته پایدار متعاقب تلقیح یکی از مشکلات جدی صنعت اسب در سرتاسر جهان است. حساسیت مادیان‌ها به این عارضه به واسطه تغییرات سیستم ایمنی رحم، تغییرات ساختاری و عملکردی آندومتریم و همچنین تغییرات آناتومیکی دستگاه تناسلی مادیان، که همگی تحت تأثیر افزایش سن و پیری هستند، افزایش می‌یابد. عملی‌ترین روش جهت تشخیص عارضه انجام سونوگرافی‌های مستمر چه پیش از تلقیح و چه پس از آن است و جهت درمان تعداد تلقیحات بایستی به یک مرتبه کاهش یافته و در ادامه مایعات داخل رحمی با به‌کارگیری لاواژ رحمی و داروهای اکبولیک مانند اکسی‌توسین برطرف گردد.

#### مقدمه

آندومتریته پایدار متعاقب تلقیح یکی از مشکلات جدی صنعت اسب در سرتاسر جهان است و گزارشات حاکی از آن است که رقمی حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد مادیان‌ها به این عارضه حساس هستند (وودوارد و تروودسون، ۲۰۱۳). این عارضه به این واسطه که محیط رحم را برای حضور رویان اسب ۵ تا ۶ روز پس از تخمک گذاری نامناسب می‌سازد سبب کاهش نرخ باروری در مادیان می‌گردد (اگوری و سوتسومی، ۱۹۷۲؛ بتریج و دیگران، ۱۹۸۲؛ تراب دارگاتس و دیگران، ۱۹۹۱؛ تروودسون، ۲۰۰۶؛ وودوارد و تروودسون، ۲۰۱۳). واقعیت این است که وقوع آندومتریته پس از تلقیح یک پدیده نرمال است که در تمامی مادیان‌ها رخ می‌دهد، اما در مادیان‌هایی که رحم سالم دارند این روند التهابی گذرا بوده و ظرف ۲۴ تا حداکثر ۴۸ ساعت رحم از مواد و سلول‌های آماسی و التهابی پاک می‌شود ولی در مادیان‌های حساس این التهاب باقی می‌ماند و تبدیل به آندومتریته پایدار متعاقب تلقیح می‌شود (هیوز و لوی، ۱۹۶۹؛ زنف و دیگران، ۱۹۹۸؛ وودوارد و تروودسون، ۲۰۱۳).

#### پاتورنز

روندی که در مادیان‌های سالم پس از تلقیح اتفاق می‌افتد این است که ظرف ۲ ساعت پس از تلقیح سیستم کمپلمان فعال می‌شود و اپسونیزاسیون صورت می‌پذیرد و در ادامه بیان و ترشح سیتوکین‌ها محرک التهاب شروع به افزایش می‌کنند و تا ۶ ساعت پس از تلقیح سطح فاکتورهای التهابی به حداکثر می‌رسد و حاصل این فرآیندها حضور گسترده سلول‌های التهابی به ویژه نوتروفیل‌ها در مجرای رحم و پاکسازی رحم از اجرام و اسپرم‌های مرده است (لی‌بلانش و دیگران، ۱۹۹۵؛ وودوارد و تروودسون، ۲۰۱۳). در این مقطع بیان و ترشح فاکتورهای کاهنده التهاب آغاز می‌شود و متعاقباً میزان فاکتورهای التهابی تا ۱۲ ساعت پس از تلقیح فروکش کرده و به سطح پایه باز می‌گردد (تروودسون و دیگران، ۱۹۹۳؛ وودوارد و تروودسون، ۲۰۱۳). سپس، تا ۲۴ ساعت پس از تلقیح عمده مایعات و مواد التهابی به واسطه عملکرد سیستم ایمنی و انقباضات میومتریوم از رحم تخلیه می‌شود و این روند پاکسازی و آماده‌سازی رحم ادامه می‌یابد تا محیط رحم آماده پذیرش رویان تازه‌وارد در روزهای ۵ تا ۶ پس از تخمک‌گذاری باشد (اگوری و سوتسومی، ۱۹۷۲؛ بتریج و دیگران، ۱۹۸۲؛ وودوارد و تروودسون، ۲۰۱۳). در نقطه مقابل در مادیان‌های حساس، سیستم کمپلمان کفایت لازم را ندارد و در نتیجه فرآیند اپسونیزاسیون به خوبی شکل نمی‌گیرد و ترشحات رحم این مادیان‌های از خاصیت ضدباکتریایی کمتری برخوردار است (واتسون و دیگران، ۱۹۸۷؛ تروودسون و دیگران، ۱۹۹۳؛ وودوارد و تروودسون، ۲۰۱۳). به علاوه، ترشح فاکتورهای کاهنده التهاب در مادیان‌های حساس در زمان مقرر صورت نمی‌گیرد و از این رهگذر سطح فاکتورهای التهابی بالا باقی مانده و التهاب رحم استمرار می‌یابد (فوموسو و دیگران، ۲۰۰۳، ۲۰۰۶، ۲۰۰۷؛ وودوارد و دیگران، ۲۰۱۱؛ وودوارد و تروودسون، ۲۰۱۳). یکی از عواقب بالا ماندن سطح فاکتورهای التهابی تحریک مداوم نیتریک اکساید است که تأثیر منفی بر انقباضات رحمی دارد (گرین و

دیگران، ۱۹۹۴؛ لیو و دیگران، ۱۹۹۷؛ روسلی و دیگران، ۱۹۹۸؛ الگمدی و دیگران، ۲۰۰۵؛ تریپاتی، ۲۰۰۷). ماحصل تمامی این نواقص سیستم ایمنی و رخدادهای التهابی متعاقب، طولانی شدن التهاب، عدم پاکسازی به موقع رحم و پایدار شدن آندومتریوت در مادیان-های حساس خواهد بود (وودوارد و ترووسون، ۲۰۱۳).

### درمان

درمان آندومتریوت پایدار پس از تلقیح شامل یک درمان واحد نبوده و مجموعه‌ای از استراتژی‌های درمانی را در بر می‌گیرد. در وهله اول، مشکلات ساختاری و آناتومیکی مادیان بایستی برطرف شود. به علاوه، در مورد مادیان‌های حساس این نکته باید در نظر باشد که تعداد تلقیحات به یک تلقیح کاهش یابد و لذا، انجام سونوگرافی‌های مستمر به منظور تعیین زمان مناسب تلقیح الزام پیدا می‌کند. در این ارتباط، اگر پیش از انجام تلقیح مایعات در داخل رحم مشاهده گردد، در صورتی که عمق مایعات کمتر از ۲ سانتی‌متر بوده و مایعات آن‌اکو باشد برای دفع این مایعات می‌شود از داروهای اکبولیک مانند اکسی‌توسین استفاده کرد. ولی اگر عمق مایعات بیش از ۲ سانتی‌متر باشد و یا مایعات اکوژن در داخل رحم مشاهده گردد، انجام لاواژ رحمی با سرم فیزیولوژی یا محلول رینگر که دمای حدود ۴۲ درجه سانتی‌گراد دارد جهت پاک‌سازی کامل رحم از مایعات مذکور الزامیست. در صورتی که روند درمان نیازمند استفاده از درمان آنتی-بیوتیکی باشد، به‌کارگیری آنتی‌بیوتیک‌های مجاز جهت استفاده داخل رحمی در مادیان هم می‌تواند مطرح باشد. پس از انجام تلقیح نیز مادیان بایستی در بازه زمانی ۴ تا ۱۸ ساعت پس از تلقیح سونوگرافی شود و در صورت حضور مایعات بایستی پروتکل درمانی بیشتر اشاره شده را مجدد به کار گرفت (وودوارد و ترووسون، ۲۰۱۳).

### نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه مادیان‌های حساس به آندومتریوت پایدار پس از تلقیح هیچ علامت مشخصه خاصی ندارند، سابقه ناباروری جهت مشکوک شدن به این عارضه می‌تواند بسیار کمک‌کننده باشد. یکی از اصلی‌ترین اقدامات چه جهت تشخیص و چه طی روند درمان انجام معاینات سونوگرافی رکتال مستمر است تا از این طریق تعداد تلقیحات حتی‌الامکان به یک عدد کاهش یابد و احتمال موفقیت و آبیستی مادیان افزایش یابد.

### منابع

Alghamdi AS, Foster DN, Carlson CS, Troedsson MHT. Nitric oxide levels and nitric oxide synthase expression in uterine samples from mares susceptible and resistant to persistent breeding-

دیگران، ۱۹۹۴؛ لیو و دیگران، ۱۹۹۷؛ روسلی و دیگران، ۱۹۹۸؛ الگمدی و دیگران، ۲۰۰۵؛ تریپاتی، ۲۰۰۷). ماحصل تمامی این نواقص سیستم ایمنی و رخدادهای التهابی متعاقب، طولانی شدن التهاب، عدم پاکسازی به موقع رحم و پایدار شدن آندومتریوت در مادیان-های حساس خواهد بود (وودوارد و ترووسون، ۲۰۱۳).

### ریسک فاکتورها

ریسک فاکتورهای متعددی برای آندومتریوت پایدار پس از تلقیح قابل‌ذکر است که از آن جمله می‌توان به تغییرات سیستم ایمنی، تغییرات ساختاری و عملکردی آندوتریم به‌ویژه در درجات IIB و III، معضلات ساختاری دستگاه تناسلی مادیان چه موارد ساختاری خارجی که سبب افزایش اندیس کسلیک می‌شوند و چه موارد ساختاری داخلی مانند بزرگ شدن و پاندولی شدن رحم اشاره کرد. در تمامی موارد یادشده افزایش سن مادیان نقش پررنگی بازی می‌کند و به همین واسطه ما این مشکلات و به تبع آن حساسیت به آندومتریوت پایدار پس از تلقیح را در مادیان‌ها مسن بیشتر شاهد هستیم (ترووسون و دیگران، ۱۹۹۳؛ الگمدی و دیگران، ۲۰۰۵؛ وودوارد و دیگران، ۲۰۱۱، ۲۰۱۲؛ وودوارد و ترووسون، ۲۰۱۳).

### تشخیص

تشخیص آندومتریوت پایدار پس از تلقیح در بسیاری از موارد مشکل است به دلیل اینکه در موارد متعددی پیش از انجام تلقیح، نشانه و علامت مشخصی که بیانگر حضور عفونت یا مشکل تولیدمثلی در مادیان باشد وجود ندارد و تنها سابقه ناباروری علیرغم انجام تلقیحات مکرر در تاریخچه مادیان مشاهده می‌گردد. علاوه بر این، در تاریخچه برخی مادیان‌ها سابقه خروج ترشحات از فرج طی روزهای پس از تلقیح و همچنین کوتاه شدن سیکل‌های تولیدمثلی به چشم می‌خورد. با وجود اینکه اخذ نمونه بیوپسی به عنوان استاندارد طلایی در تشخیص آندومتریوت‌ها مطرح است و گرفتن نمونه سوآب از ترشحات رحم جهت ارزیابی‌های میکروبیولوژیک و سیتولوژیک می‌تواند در تشخیص عارضه و اتخاذ راهکار درمانی مناسب کمک‌کننده باشد، معاینه رکتال دستگاه تناسلی مادیان با استفاده از سونوگرافی همچنان عملی‌ترین روش جهت تشخیص آندومتریوت پایدار پس از تلقیح است. در ارتباط با معاینه سونوگرافی دستگاه تناسلی مادیان، هم حجم مایعات موجود در رحم و هم اکوژنیسته مایعات از اهمیت برخوردار است و می‌تواند کمک شایانی جهت تشخیص شدت عارضه و اتخاذ راهکار درمانی مناسب بنماید (بال و دیگران، ۱۹۸۸؛ کارد، ۲۰۰۵؛ اووربک و

- Effects of estrous cycle, artificial insemination and immunomodulation. *Vet Immunol Immunopathol* 2003;96:31-41..
- Fumuso EA, Aguilar J, Giguere S, Rivulgo M, Wade J, Rogan D. Immune parameters in mares resistant and susceptible to persistent post-breeding endometritis: effects of immunomodulation.
- Green SJ, Scheller LF, Marletta MA, Seguin MC, Klotz FW, Slayter M, et al. Nitric oxide: cytokine-regulation of nitric oxide in host resistance to intracellular pathogens. *Immunol Lett* 1994;43:87-94.
- Hughes J, Loy RG. Investigations on the effect of intrauterine inoculations of *Streptococcus zooepidemicus* in the mare. *Proc Am Assoc Equine Pract* 1969;15:289-92.
- LeBlanc M, Johnson R, Calderwood Mays M, Valderrama C. Lymphatic clearance of India ink in reproductively normal mares and mares susceptible to endometritis. *Biol Reprod Monograph Series* 1995;1:501-6.
- Liu I, Rakestraw PA, Coit C, Harmon F, Snyder J. An in vitro investigation of the mechanism of neuromuscular regulation in myometrial contractility. *Pferdeheilkunde* 1997;13:557.
- Oguri N, Tsutsumi Y. Non-surgical recovery of equine eggs, and an attempt at non-surgical egg transfer in horses. *J Reprod Fertil* 1972;31:187-95.
- Overbeck W, Witte TS, Heuwieser W. Comparison of three diagnostic methods to identify subclinical endometritis in mares. *Theriogenology* 2011;75:1311-8.
- induced endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2005;53:230-7.
- Ball BA, Shin SJ, Patten VH, Lein DH, Woods GL. Use of a low-volume uterine flush for microbiologic and cytologic examination of the mare's endometrium. *Theriogenology* 1988;29:1269-83.
- Betteridge KJ, Eaglesome MD, Mitchell D, Flood PF, Beriault R. Development of horse embryos up to twenty two days after ovulation: observations on fresh specimens. *J Anat* 1982;135: 191-209.
- Card C. Post-breeding inflammation and endometrial cytology in mares. *Theriogenology* 2005;64(3):580-8. Nielsen JM. Endometritis in the mare: a diagnostic study comparing cultures from swab and biopsy. *Theriogenology* 2005;64:510-8.
- Cocchia N, Paciello O, Auletta L, Uccello V, Silvestro L, Mallardo K, et al. Comparison of the cytobrush, cottonswab, and low-volume uterine flush techniques to evaluate endometrial cytology for diagnosing endometritis in chronically infertile mares. *Theriogenology* 2012;77:89-98.
- Fumuso E, Aguilar G, Giguere S, David O, Wade J, Rogan D. Interleukin-8 (IL-8) and 10 (IL-10) mRNA transcriptions in the endometrium of normal mares and mares susceptible to persistent post-breeding endometritis. *Anim Reprod Sci* 2006;94:282-5.
- Fumuso E, Giguere S, Wade J, Rogan D, Videla-Dorna I, Bowden RA. Endometrial IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha, mRNA expression in mares resistant or susceptible to post-breeding endometritis.

- Woodward EM, Christoffersn M, Campos J, Bentancourt A, Horohov D, Scoggin KE, Squires E, Troedsson MHT. Endometrial cytokine expression in mares with different resistance to persistent breeding induced endometritis (PBIE) at multiple time points after insemination. Proc Annul Mtg for the Soc for the Study of Reprod 2011;44:18-9
- Woodward EM, Christoffersn M, Campos J, Squires E, Troedsson MHT. Susceptibility to persistent breeding induced endometritis: relationship to endometrial biopsy score and age, and variations between seasons. Theriogenology 2012;78:495-501.
- Woodward EM, Troedsson MH. Equine Breeding-Induced Endometritis: A Review. J Equine Vet Sci 2013;33:673-82.
- Zent W, Troedsson MHT, Xue JL. Postbreeding uterine fluid accumulation in a normal population of Thoroughbred mares: a field study. Proc Am Assoc Equine Pract 1998;44:64-5.
- Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. Hum Reprod Update 1998;4:3-24.
- Traub-Dargatz JL, Salman MD, Voss JL. Medical problems of adult horses, as ranked by equine practitioners. J Am Vet Med Assoc 1991;198:1745-7.
- Tripathi P. Nitric oxide and immune response. Indian J Biochem Biophys 2007;44:310-9.
- Troedsson MHT, Liu IK, Ing M, Pascoe J, Thurmond M. Multiple site electromyography recordings of uterine activity following an intrauterine bacterial challenge in mares susceptible and resistant to chronic uterine infection. J Reprod Fertil 1993;99:307-13.
- Troedsson MHT, Liu IK, Thurmond M. Function of uterine and blood-derived polymorphonuclear neutrophils in mares susceptible and resistant to chronic uterine infection: phagocytosis and chemotaxis. Biol Reprod 1993;49:507-14.
- Troedsson MHT. Breeding-induced endometritis in mares. Vet Clin North Am Equine Pract 2006;22:705-12.
- Vet Immunol Immunopathol 2007;118:30-9.
- Watson ED, Stokes CR, Bourne FJ. Cellular and humoral defence mechanisms in mares susceptible and resistant to persistent endometritis. Vet Immunol Immunopathol 1987;16:107-21.