

**SÜT İNEKLERİNDE İNTRA UTERİN İLAÇ UYGULAMASININ OVARYUM
FAALİYETLERİ VE UTERUS ÜZERİNE ETKİSİ (*)**

Halis Öcal¹

A. Mükremin Apaydın³

Cahit Kalkan⁴

Hüseyin Timurkan²

Hüseyin Deveci⁵

**The Effect of Intrauterine Infusion on Ovarion Activity and Uterus in Dairy
Cow**

Summary: *In this study, the effects of the intrauterine application of Gentamicin sulphate diluted by steril distilled water on ovarian activity and uterus were investigated. For this aim, the level of progesterone in blood serum was measured and, histological changes in endometrium were observed.*

As material, 20 cows with repeat breeder consisting of 4 Holstein and 16 Swiss Brown were used. Blood samples were collected three times per week from the beginning of oestrus during the two oestrus cycles. The first oestrus cycle during which no application was performed was used as control. At the end of the first oestrus cycle, the animals were divided into four groups, each including five animals. Groups I, II and III received 10 cc Gentasol plus 30 cc steril distilled water on the days 0, 4, and 14, respectively. Group IV was intrauterinally infused with only 40 cc physiologic saline. Biopsy samples were obtained from the uterus before the intrauterine infusion and 24 hours after the infusion.

(*): Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

1: Arş. Gör. Dr., Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Reprodüksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ- TÜRKİYE

2: Yrd. Doç. Dr., Yüzüncü yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Reprodüksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Van -TÜRKİYE

3: Doç. Dr., Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Reprodüksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ-TÜRKİYE

4: Yrd. Doç. Dr. Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Reprodüksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ-TÜRKİYE

5: Prof. Dr., Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Reprodüksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ-TÜRKİYE

The levels of progesterone were measured in blood sera by RIA. The biopsy materials were microscopically examined.

The first and second lengths of oestrus cycle did not show any significant difference in groups I, III and IV whereas they were statistically different in groups I, III and IV whereas they were statistically different in group II ($p < 0.05$). There was no any statistically significant difference between mean serum progesterone values during the first and second oestrus cycle of the groups. The progesteron profiles were seen to be regular throughout the oestrus cycles in all the groups.

It was seen that intrauterine infusions did not cause any histological changes.

Özet: Bu çalışmada steril distile su ile sulandırılmış Gentamisin sülfat'ın, farklı siklus safhalarında interauterin uygulanmasının ovaryum aktiviteleri ve uterus üzerine olan etkilerini, kan serumu progesteron seviyeleri ile endometriyumdaki histolojik değişikliklere bakarak ortaya koyma amaçlandı.

Materyal olarak, 4'ü Holstayn, 16'sı Mantofon toplam 20 adet döl tutmama problemi olan inek kullanıldı. Hayvanlardan iki östrüs siklusu süresince, östrüsün görüldüğü günden başlamak üzere haftada 3'er defa kan örnekleri alındı. Birinci östrüs siklusu süresince hayvanlara herhangi bir uygulama yapılmadı, bu siklus kontrol olarak değerlendirildi. Birinci östrüs siklusu sonunda hayvanlar 5'erli 4 gruba ayrıldı. Birinci gruba (A), siklusun 0. günü (östrüs), 2. gruba (B), 4. günü (metaöstrüs), 3. gruba (C), 14. günü (diöstrüs sonları) 10 cc Gentasol + 30 cc steril distile su, 4. gruba (D) ise, siklusun 0.4. ve 14. günleri 40 cc. serum fizyolojik uterus içi enfüze edildi. İntrauterin uygulama öncesi ve uygulamayı takip eden 24 saat sonrası uterus-tan biyopsi örnekleri alındı.

Toplanan kan serumu örneklerinde RIA ile progesteron miktarı tayin edildi. Uterustan alınan biyopsi örneklerinden hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda incelendi.

A, C ve D gruplarının 1. ve 2. östrüs siklusu uzunlukları arasında istatistiki yönden önemli bir fark görülmezken, B grubu 2. östrüs siklusunun 1. östrüs siklusundan daha kısa sürdüğü tespit edildi ($P < 0.05$).

Grupların 1. ve 2. östrüs siklusları süresince ortalama kan serumu progesteron değerleri arasında istatistiki yönden önemli bir farkın olmadığı, tüm gruplarda iki östrüs siklusu boyunca progesteron profillerinin düzenli şekillendiği görüldü.

Tedavi öncesi ve sonrası uterus-tan alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik muayenesinde, uygulamaların histolojik yapıda belirgin bir değişikliğe sebep olmadığı görüldü.

Giriş

Sığırlar yılboyu poliöstrik hayvanlar olup, 18-24 gün aralıklarla kızgınlık gösterirler. Fizyolojik olarak infantil çağ ve gebelik periyodu boyunca kızgınlık belirtileri görülmemekle beraber, nadiren de olsa intrauterin hayatta ve gebeliğin ilk dönemlerinde, ovaryumda, folliküler gelişmenin görüldüğü, bu gelişmeye bağlı olarak, gebeliğin ilk dönemlerinde kızgınlığın şekillendiği belirtilmiştir. Sığırlarda gebelikle sonuçlanmayan çiftleşmelerin östrus siklusu uzunluğuna etkisi yoktur (2,8,20,27).

Sığırlarda siklik faaliyetlerin devamı ve siklusun sonlandırılması büyük ölçüde, luteolitik mekanizmanın düzenli çalışmasına bağlıdır. Siklusun sonlarında korpus luteumun regrasyonunu sağlayan ve progesteron salgılama faaliyetlerini sonlandıran luteolitik maddeler uterus kaynaklıdır. Siklusun sonlarında luteolitik mekanizmanın harekete geçmesinde, uterus embriyo bulunmamasına bağlı olarak, LTH salgısındaki azalmanın etkili olduğu bildirilmektedir (5,6,25,26,31,32,38). Gebeliğin teşekkül ettiği durumlarda, embriyonun, fertilizasyonunun 10. gününden itibaren korpus luteumun progesteron salgısını stimüle eden maddeler salgıladığı (22), korpus luteumun progesteron salgısının devam etmesi için, embriyonik sinyallerin gerekli olduğu (29) veya gebeliğin erken dönemlerinde, prostaglandinlerin sentezi inhibe edilerek, korpus luteumun faaliyetine devam ettiği (38) bildirilmektedir.

Endokrin yetersizlik, çeşitli derecelerdeki endometritisler, bakteri endotoksinleri, çeşitli yollarla dışarıdan uygulanan bazı ilaç, kimyasal solüsyon, hormon ve hormon benzeri maddeler luteolizisi inhibe veya stimüle ederek, siklus süresini etkileyebilirler.

Sığırlarda subklinik seyreden uterus yangılarında siklusun etkilenmediği (3), postpartum uterus enfeksiyonlarında genelde siklusun kısaldığı (2,7), kronik prulent endometritislerde ise, siklik faaliyetlerin durduğu ve anöstrüs görüldüğü (10) bildirilmektedir.

Sığırlarda, intrauterin E.coli endotoksini enfüzyonlarının siklusu etkilemediği, buna karşılık, uterus içi canlı E.coli mikroorganizmaları enfüzyonunun, endometriyal bütünlüğü bozarak erken luteolizise sebep olduğu (11), gebe sığırlarda E.coli endotoksinleri enfüzyonunun, plasma prostaglandin düzeyinde artışa sebep olurken, progesteron düzeyini düşürdüğü ve aborta sebep olduğu (12) bildirilmektedir.

Peter ve ark.(28), intrauterin E.coli endotoksinleri enfüzyonunun, kan serumu kortizol miktarında artışa sebep olduğunu ve bu artışın ovulasyon öncesi LH yükselmesini durdurarak ovulasyonu engellediğini ileri sürmektedirler.

Howard ve ark.(17), siklusun 13-20 günleri arasında (20 IU/saat, İv), sürekli oksitosin enfüzyonlarının luteolizisi engellediğini, siklusun 14. gününden sonra progesteron seviyesi düşerken, oksitosin uygulananlarda, siklusun 22. gününden sonraya kadar, progesteron düzeyinin azalmadan devam ettiğini bildirmektedirler.

Ovaryum üzerinde fonksiyonel korpus luteumun bulunduğu dönemlerde, PGF2 alfa ve analoglarının çeşitli yollarla dışarıdan enjeksiyonları ve diöstrüs sonlarında, yeterli östrojen enjeksiyonlarının luteolizisi başlattığı bilinmektedir (2,5,25,26,30).

Gonzalez (13), sığırlarda ard arda yapılan uterus biyopsilerinin herhangi bir olumsuz etkiye sebep olmadığını ve siklus süresine etki etmediğini bildirmektedir.

Sığırlarda östrüs siklusunun farklı safhalarında, uterus içine enfüze edilen, irritan özellikteki antibiyotik ve kimyasal solüsyonlar luteolizisi stimüle veya inhibe ederek siklus süresini etkilerler (4,15,21,33,34,35).

Ginther ve Meckley (14), östrüsten sonraki 1 ve 2. günlerde uterus içine enfüze edilen % 2'lik nitrofurazon solüsyonu enfüzyonlarının siklusu etkilemediğini östrüsten sonraki 3. günde yapılan nitrofurazon enfüzyonlarının korpus luteumun erken regresyonuna sebep olarak siklusu kısalttığını bildirmektedirler.

Araştırmacılar (4,15,19,21,34), sığırlarda siklusun diöstrüs safhasında uterus içi lugol ve irritan antibiyotik solüsyonları enfüzyonlarının siklusu kısalttığını bildirmişlerdir.

Alkol ve iyot gibi irritan solüsyonların enfüzyonlarının çok küçük miktarlarının (1.0 ml.'den az) intrauterin enfüzyonu, uygulandığı siklus devresine bağlı olarak, östrüs siklus sürelerini etkilerken, serum fizyolojik gibi irritan özelliği olmayan solüsyonların, büyük hacimlerde intrauterin enfüzyonu, siklus süresini etkilememektedir (33).

Seguin ve ark.(34), enfüzyondan 24 saat sonra uterustan alınan biyopsi örneklerinde, şiddetli nekrotik endometritise bağlı olarak, endometriyumda şiddetli harabiyetin ortaya çıktığı, stratum kompaktumda yaygın vakuolasyon ve ödemin görüldüğü bildirilmektedir.

Singh. ve ark.(36), döl tutmayan hayvanların, östrüste, intrauterin, oksitetrasiklin ve lugol solüsyonu enfüzyonundan 24 saat sonraki, biyopsi

örneklerinde, makrofaj, plazma hücreleri, polimorfnukleer lökositler, kısmi olarak eozonofillerin önemli derecede arttığını, serum fizyolojik enfüzyonunu müteakip ise, endometriyumun hücre yapısında önemli bir değişikliğin görülmediğini bildirmektedirler.

Sığırlarda östrus siklusu süresince ovaryum steroidlerinin (bilhassa progesteron) düzenli olarak kan serumu veya sütteki seviyelerinin tayini ile ovaryum faaliyetlerini ve siklusu takip etmek mümkün olmamaktadır. Östrus siklusu boyunca kan serumu progesteron seviyesinde meydana gelen değişiklikler, korpus luteumun fiziki değişikliklerini takip eder (5). Östrüs siklusu esnasında progesteron seviyesindeki artış yerinde sayma veya düşüş; korpus luteumun gelişmekte olduğunun, yerinde saydığının veya gerilediğinin ifadesidir (38).

Siklusun östrus döneminde, progesteron miktarı en düşük (1.0 ng/ml) olup, siklusun ilerleyen günlerinde yoğunluk artarak devam eder. Gebeliğin şekillenmediği durumlarda, diöstrus sonlarında korpus luteumun regresyonuna bağlı olarak, konsantrasyonu hızla düşer (16,21,25).

Roche ve ark.(32), gebe olmayan sığırlarda progesteron miktarının siklusun 17-20.,Lukaszewska ve Hansel (22), 17-18. günlerinde, Henricks ve Dickey (16), 16. gününde, Chiristensen ve ark.(9), 15., Howard ve ark.(17), 14. gününden sonra düştüğünü bildirmektedirler.

Sığırlarda siklus süresince östrogen düzeyi dalgalanmalar gösterir. Siklusun 19-21. günlerinde (östrüsten hemen önce) ani bir pik yaparak, maksimum seviyeye ulaşır ve ovulasyonla birlikte tekrar eski seviyesine iner. Siklusun ortalarında follükülogenezise bağlı olarak östrüsten hemen önce görülen pik değerlerinden daha küçük sekonder pik değerleri görülebilir (5,26).

Agarwal ve ark.(1), repeat breeder ineklerde siklusun 0, 2, 5, 9, 17 ve 20. günleri kan serumu estradiol düzeyini sırası ile 5.7 ± 0.08 , 3.60 ± 0.30 , 5.90 ± 0.40 , 3.60 ± 0.5 , 3.50 ± 0.06 ve 3.40 ± 0.24 pg/ml olarak bildirmektedirler.

Maurer ve Echternkamp (24), Lukaszewska ve Hansel (22), siklusun 6-16. günleri arası östrogen seviyesinin gebelerde gebe olmayanlardan daha yüksek olduğunu açıklamışlardır.

Çalışmada, belirgin irritan özelliği olmayan ve subklinik endometritislerde başarı ile kullanılan Gentamisin sülfat'ın, siklusun farklı dönemlerinde intrauterin enfüzyonlarının, siklus süresince, ovaryum faaliyetleri ve endometriyum üzerine olan etkilerini, kandaki ovaryum steroidlerinin düzeylerini tespit ederek ve endometriyumdaki histolojik değişikliklere bakarak ortaya koyma amaçlandı.

Materyal ve Metod

Çalışmada yaşları 3-8 arasında değişen, 16'sı Mantofon, 4'ü Holştayn toplam 20 inek kullanıldı. Materyaller F.Ü. Araştırma ve Uygulama Çiftliği ile Elazığ ve yöresinde bulunan aile tipi işletmelerdeki döl tutmama problemi olan ve düzenli siklus gösteren hayvanlar arasından seçildi.

Hayvanlara 11 gün ara ile iki defa Cloprostenol sodium (Estrumate, D.İ.F. A.Ş) enjekte edilerek, siklusları sinkronize edildi. İkinci PGF₂ alfa enjeksiyonunu müteakip, hayvanlar klinik olarak gözlenerek ve düzenli rektal kontrollerle östrüsleri tespit edildi.

Kızgınlık belirtisi gösteren hayvanlardan, kızgınlığın görüldüğü günden başlanarak, iki östrüs siklusu boyunca, haftada üç defa ikişer gün aralıklarla, V.Jugularisten kan alma kanülleri yardımıyla, steril kan alma tüplerine, her defasında yaklaşık 10 ml. kan alındı. Alınan kan örnekleri derhal laboratuvara nakledilerek, pıhtı teşekkül edinceye kadar (yaklaşık 1 saat) oda ısısında bekletildi. Pıhtı teşekkül eden örnekler, steril ince metal bir çubukla, tüpün iç yüzeyine teğet çepeçevre çizilerek, oda ısısında, serum vermesi için iki saat kadar bekletildi. Bu süre sonunda tüpün üst kısmında biriken serumlar steril santrifüj tüpüne aktararak, soğutmalı santrifüjde, +4 °C, 3000 devir/dak'da, 20 dakika süre ile santrifüje edildi. Santrifüje edilen serumlar, plastaik serum saklama tüplerine aktarıldı ve derin dondurucuda -20°C'de stoklandı.

Hayvanlara, 1. östrüs siklusu boyunca kan alma esnasında herhangi bir uygulama yapılmadı, bu siklus kontrol siklusu olarak değerlendirildi.

Birinci östrüs siklusu sonunda tekrar kızgınlık belirtilerinin görülmesiyle, hayvanlar 5'erli 4 gruba (A,B,C ve D) ayrıldı ve kan örnekleri toplama işlemine devam edildi.

A grubu (n=5) hayvanlara 2. östrüs siklusunun 0. (östrüs). B grubuna (n=5) 4. (metaöstrüs). C grubuna (n=5) 14. (diöstrüs sonları) günleri intrauterin Gentasol (Eczacıbaşı,T.A.Ş.) (10 ml) + steril distile su (30 ml), D grubuna (n=5) ise, siklusun 0., 4. ve 14. günleri intrauterin serum fizyolojik (40 ml) verildi. Uygulamalar öncesi ve uygulamaları müteakip 24 saat sonrası, grupları oluşturan bütün hayvanların uterusundan biyopsi örnekleri alındı. Alınan biyopsi örnekleri % 10'luk formolde tespit edilip, bilinen usullerle parafinde bloklanıp, mikrotom-da 4-6 mikron kalınlıkta kesildi. Hazırlanan preparatlar H.E. ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi.

iki östrüs siklusu boyunca toplanan kan serumu örneklerinde östrogen (pg/ml) ve progesteron (ng/ml) seviyeleri RIA ile tayin edildi. Kan serumu östrogen ve progesteron düzeylerinin tespitinde Coated Tüp Metodu [Coat-A-Count^R.Diagnostic Products Corporation (DPC), U.S.A.] kullanıldı.

İstatistiki hesaplamalar, (t testi) Snedecor ve Cochran (37)'ın bildirdiği metotlarla yapıldı.

Bulgular

Araştırmaya alınan ineklerin uygulama öncesi (1.östrüs siklusu), östrüs siklusu uzunluklarının, A grubu hayvanlarda 20-22 gün (ort.20.6±0.36 gün).B grubu hayvanlarda 20-22 gün (ort.21.2 ±0.33 gün), C grubu hayvanlarda 21-22 gün (ort.21.2±0.18 gün) ve D grubu hayvanlarda 20-22 gün (ort.21.0 ±0.40 gün) olduğu görüldü.

Östrüs siklusunun 0. günü (östrüs) intrauterin Gentasol + steril distile su uygulanan hayvanlardan: A grubunda siklus süresi 19-21 gün (ort.20.4±0.36 gün), 4.günü (metaöstrüs) enfüzyon yapılan B grubunda 18-21 gün (ort.19.0±0.57 gün), 14. günü (diöstrüs sonları) intrauterin uygulama yapılan C grubunda 21-24 gün (ort.22.2 ±0.52 gün) ve siklusun 0., 4. ve 14. günleri intrauterin serum fiyolojik uygulanan D grubunda 21-22 gün (ort.21.2 ±0.18 gün) olarak tespit edildi.

Araştırma gruplarının, uygulama öncesi ve sonrası ovaryum faaliyetlerine bağlı olarak kan serum progesteron değerleri ve siklus süreleri tablo 1- 6'da verilmiştir.

Kontrol ve uygulama siklusları süresince toplanan kan serumu örneklerinde, stoklama hatasına (serumların plastik serum saklama tüplerinde saklanmasına bağlı olarak, kan serumundaki estradiol'ün plastik tüp yüzeyi tarafından absorbe edilmesi) bağlı olarak, östrogen (estradiol) tayini yapılamadı.

Biyopsi ile alınan uterus materyalinin histopatolojik muayenesinde, endometriyal kat ve submukozada, tedavi öncesi ve sonrası alınan numuneler arasında histolojik yapıda önemli bir değişiklik görülmedi.

Tablo 1: A grubu (n=5) iki östrüs siklusu progesteron değerleri (ng/ml).

Siklus Günleri	1. östrüs siklusu $\bar{X}$ $S\bar{x}$	2. östrüs siklusu $\bar{X}$ $S\bar{x}$	t
0	0.17 ± 0.04	0.16 ± 0.02	
2	0.25 ± 0.05	0.40 ± 0.09	
4	0.57 ± 0.04	0.79 ± 0.08	P<0.05
7	1.86 ± 0.10	1.57 ± 0.16	
9	2.50 ± 0.12	2.08 ± 0.13	P<0.05
11	2.90 ± 0.11	2.73 ± 0.45	
14	3.45 ± 0.24	3.32 ± 0.23	
16	3.15 ± 0.14	2.73 ± 0.30	
18	1.24 ± 0.12	0.76 ± 0.12	P<0.05
21	0.16 ± 0.02	0.14 ± 0.01	

Tablo 2: B grubu (n=5) iki östrüs siklusu progesteron değerleri (ng/ml).

Siklus Günleri	1. östrüs siklusu $\bar{X}$ $S\bar{x}$	2. östrüs siklusu $\bar{X}$ $S\bar{x}$	t
0	0.15 ± 0.02	0.16 ± 0.01	
2	0.32 ± 0.06	0.49 ± 0.11	
4	0.53 ± 0.08	1.16 ± 0.21	P<0.05
7	1.74 ± 0.17	2.20 ± 0.45	
9	2.79 ± 0.38	2.98 ± 0.50	
11	3.15 ± 0.30	2.58 ± 0.32	
14	3.70 ± 0.32	2.35 ± 0.46	P<0.05
16	3.38 ± 0.18	1.34 ± 0.48	P<0.01
18	1.97 ± 0.51	0.53 ± 0.23 (n=4)	P<0.05
21	0.30 ± 0.07	0.17 ± 0.05 (n=2)	

Tablo 3: C grubu (n=5) iki östrüs siklusu progesteron değerleri (ng/ml).

Siklus Günleri	1. östrüs siklusu $\bar{X}$ $S\bar{X}$	2. östrüs siklusu $\bar{X}$ $S\bar{X}$	t
0	0.15 $\pm$ 0.03	0.16 $\pm$ 0.02	
2	0.33 $\pm$ 0.03	0.28 $\pm$ 0.03	
4	0.70 $\pm$ 0.06	0.77 $\pm$ 0.05	
7	1.96 $\pm$ 0.15	1.73 $\pm$ 0.16	
9	2.86 $\pm$ 0.17	2.06 $\pm$ 0.26	P<0.05
11	3.27 $\pm$ 0.09	2.73 $\pm$ 0.22	P<0.05
14	3.75 $\pm$ 0.19	2.97 $\pm$ 0.23	P<0.05
16	3.03 $\pm$ 0.11	3.24 $\pm$ 0.16	
18	1.39 $\pm$ 0.08	2.01 $\pm$ 0.24	P<0.05
21	0.16 $\pm$ 0.01	1.06 $\pm$ 0.29	P<0.05
23	- -	0.26 $\pm$ 0.09 (n=3)	

Tablo 4: D grubu (n=5) iki östrüs siklusu progesteron değerleri (ng/ml).

Siklus Günleri	1. östrüs siklusu $\bar{X}$ $S\bar{X}$	2. östrüs siklusu $\bar{X}$ $S\bar{X}$	t
0	0.15 $\pm$ 0.02	0.20 $\pm$ 0.02	
2	0.24 $\pm$ 0.02	0.45 $\pm$ 0.08	P<0.05
4	0.79 $\pm$ 0.11	1.13 $\pm$ 0.07	P<0.05
7	1.79 $\pm$ 0.10	2.25 $\pm$ 0.20	
9	2.25 $\pm$ 0.15	2.38 $\pm$ 0.23	
11	2.51 $\pm$ 0.19	2.87 $\pm$ 0.36	
14	3.45 $\pm$ 0.34	3.15 $\pm$ 0.41	
16	2.76 $\pm$ 0.24	2.54 $\pm$ 0.29	
18	0.91 $\pm$ 0.12	0.78 $\pm$ 0.11	
21	0.26 $\pm$ 0.05	0.26 $\pm$ 0.05	

Tablo 5: Grupların 1. ve 2. östrüs siklus süreleri (gün).

Gruplar	n	1.östrüs siklusu $\bar{X}$ $S\bar{x}$	2.östrüs siklusu $\bar{X}$ $S\bar{x}$	t
A	5	20.6 $\pm$ 0.36	20.4 $\pm$ 0.36	P<0.05
B	5	21.2 $\pm$ 0.33	19.0 $\pm$ 0.57	
C	5	21.2 $\pm$ 0.18	22.2 $\pm$ 0.52	
D	5	21.0 $\pm$ 0.40	21.2 $\pm$ 0.18	

Tablo 6: Grupların iki östrüs siklusu ortalama progesteron değerleri (ng/ml).

Gruplar	n	1.östrüs siklusu $\bar{X}$ $S\bar{x}$	2.östrüs siklusu $\bar{X}$ $S\bar{x}$	t
A	50	1.62 $\pm$ 0.18	1.47 $\pm$ 0.17	(n=46) (n=53)
B	50	1.80 $\pm$ 0.21	1.50 $\pm$ 0.18	
C	50	1.76 $\pm$ 0.19	1.59 $\pm$ 0.16	
D	50	1.51 $\pm$ 0.17	1.60 $\pm$ 0.17	

Tartışma ve Sonuç

Sığırlarda, östrüs siklusunun düzenli aralıklarla devam etmesi ve siklusun sonlandırılması, büyük ölçüde uterus kaynaklı olan luteolitik mekanizmanın muntazam çalışmasına bağlıdır. Siklik faaliyetlerin düzen ve sürekliliğinde, uterus-ovaryum arasındaki ilişkinin rolü büyüktür. Endokrin yetersizlik, değişik derecedeki uterus yangıları, bazı bakteri endotoksinleri gibi endogen sebeplerle, çeşitli yollarla dışarıdan uygulanan bazı ilaç, kimyasal solüsyon, hormon ve hormon benzeri maddeler, direk olarak ovaryum üzerindeki luteal yapıyı veya endometriyumunu etkileyerek, uterus - ovaryum arasındaki ilişkinin bozulmasına ve sonuçta korpus luteumun erken regresyonuna veya regresyonunun engellenmesine sebep olabilirler.

Araştırmacılar (2,8,23,26,31), ineklerde östrüs siklusu uzunluğunun 18-24 gün (ort.21 gün) arasında değiştiğini belirtmektedirler. Araştırmada kullanılan ve 1. östrüs siklusları kontrol siklusu olarak değerlendirilen A grubunda östrüs siklusu süresi 20-22 gün (ort.20.6±0.36 gün), B grubunda 20-22 gün (ort.21.2±0.33 gün), C grubunda 21-22 gün (ort.21.2±0.40 gün) olarak tespit edildi. Gözlenen bu siklus süreleri araştırmacıların belirttiği sınırlar içindedir.

Araştırmacıların çoğu (15,21,33,34,35) , siklusun östrüs safhasında intrauterin lugol ve antibiyotik enfüzyonlarının luteolizis ve siklus süresi üzerine etkilerinin olmadığını belirtmektedirler. Siklusun östrüs safhasında intrauterin Gentasol + steril distile su enfüze edilen, A grubu hayvanların siklus süresinin 19-21 gün (ort.20.4±0.36 gün) arasında değiştiği ve kontrol siklus süresi ile aralarında istatistiki yönden bir farkın olmadığı tespit edilen bu sürenin, östrüs döneminde intrauterin lugol ve antibiyotik uygulaması yapılan çalışmaların bulguları (21,33,34,35) ve fizyolojik östrüs siklusu süreleri ile paralel olduğu görülmektedir.

Seguin ve ark.(34), siklusun 4. günü intrauterin lugol enfüzyonlarının siklusu 10-11 gün kısalttığını, Küplülü (21), siklusun ortalama 5.6 gün sürdüğünü lugol enfüzyonunda ise siklusun 7-10 gün kısalttığını. Arbeiter ve ark. 4, östrüsten sonraki 4-5. günlerde yapılan uterus içi nitrofurazon enfüzyonlarının, korpus luteumun erken regresyonuna sebep olarak, siklusu kısalttığını bildirmektedirler. Bu çalışmada ise, siklusun 4. günü intrauterin steril distile su ile sulandırılmış Gentasol enfüzyonu yapılan B grubunun 2. östrüs siklusunun 1. östrüs siklusundan ortalama 2.2 gün kısa sürdüğü ($p<0.05$) tespit edilmekle beraber bu sürenin fizyolojik siklus süresi sınırlar içinde olduğu dikkati çekmektedir. Araştırmacıların (21,34,35) belirttiği gibi siklusta 7-11 gün dolaylarında bir kısalmanın meydana gelmemesi, enfüzyonda kullanılan solüsyonun iritan olmamasına bağlanabilir.

Araştırmacılar (4,15,21,34), siklusun geç dönemlerinde ve diöstrüs sonlarında yapılan uterus içi lugol ve iritan antibiyotik solüsyonları enfüzyonunun luteolizisi engelleyerek siklus süresini uzattığını bildirmektedirler. Siklusun 14. günü intrauterin Gentasol + steril distile su enfüze edilen C grubu hayvanlarda, enfüzyonun korpus luteumun regrasyonunu engellemediği ve siklus süresinin etkilenmediği (22.2±0.52 gün) gözlemlendi.

Seguin (33), iritan özellikte olmayan solüsyonların büyük hacimlerde bile olsa , intrauterin enfüzyonunun siklusu etkilemediğini belirtmektedir. Yapılan çalışmada da siklusun 0., 4. ve 14. günleri yapılan uterus içi serum fizyolojik enfüzyonlarının siklusu etkilemediği görüldü.

Araştırmacılar (5,16,21,25), siklusun östrüs devresinde progesteron miktarının 1.0 ng/ml'den düşük seviyelerde olduğunu ilerleyen günlerde korpus luteumun gelişmesine paralel olarak konsantrasyonunun arttığını ve diöstrüs sonlarında luteolozise bağlı olarak yoğunluğun hızla düştüğünü belirtmektedirler. Henricks ve Dickey (16), progesteron miktarının siklusun 14., Chiristensen ve ark. (9), siklusun 15. gününe, Kimura ve ark.(18), luteal fazın ortalarına kadar düzenli artış gösterdiğini, Küplülü(21), Progesteron miktarının kontrol hayvanlarında siklusun ortalama 15. gününde en yüksek düzeye ulaştığını bildirmektedir. Bu çalışmada tüm gruplarda siklusun östrüs safhasında progesteron miktarının 1.0 ng/ml'den düşük olduğu siklusun ilerleyen günlerinde yoğunluğun düzenli olarak arttığı, tüm grupların 1. östrüs siklusunda ortalama progesteron değerlerinin siklusun 14. günü, 2. östrüs siklusunda ortalama progesteron değerlerinin A ve D gruplarında siklusun 14., B grubunda 9. ve C grubunda 16. günü en yüksek seviyeye ulaştığı belirtilen günlerden sonra yoğunluğun tedricen düştüğü ve beklenen östrüste tekrar 1.0 ng/ml'den düşük yoğunluklara indiği gözlemlendi.

Seguin ve ark.(34), intrauterin lugol solüsyonu enfüze edilen hayvanların, enfüzyonunda 24 saat sonra uteruslarından alınan biyopsilerinde, şiddetli nekrotik endometritisin şekillendiği ve endometriyumun harap olduğunu bildirmektedirler. Bu çalışmada ise siklusun değişik safhalarında uterus içine enfüze edilen sulandırılmış Gentasol solüsyonunun, uterusun epitel kat ve submukozasında belirgin bir histolojik değişikliğe sebep olmadığı görüldü. Bu sonucun, enfüzyonda kullanılan antibiyotik solüsyonun irritan olmamasından kaynaklandığı kanaatine varıldı.

Sonuç olarak; östrüs siklusunun hangi devresinde olursa olsun uterus içine enfüze edilen, irritan özelliği olmayan, antibiyotik ve kimyasal solüsyonların endometriyumda histolojik olarak belirgin bir değişikliğe sebep olmadığı ve buna bağlı olarak siklus süresinin, siklus süresince, kan serumu progesteron düzeylerinin etkilenmediği sonucuna varıldı.

Kaynaklar

1. Agarwal,V.K., Saini,M.S. and Agarwal, S.P. (1989): *Serum estrogen and progesterone levels in repeat breedig cows. İndian J. Dairy Sci.*, 42 (2), 373-374.
2. Alaçam, E. (Editör) (1990): *Theriogenoloji (Evcil Hayvanlarda Reprodüksiyon, Sun'i Tohumlama, Obstetrik ve İnfertilite)*. Nurol Matbaacılık A.Ş. Ankara.
3. Apaydın, A.M. (1987): *Elazığ Yöresinde Döl Tutmayan (Repeat Breeder) İneklerde Subklinik Endometritisin Teşhis ve Tedavisi Üzerinde Çalışma. Doktora Tezi, F.Ü.Sağlık Bil.Enst.,Elazığ.*
4. Arbeiter, K., Dhanani,J. und Winding, W.(1979): *Die zyklische Ovarfunktion unter dem Einfluss intrauteriner Endometritisbehandlungen (Lugol,Lotagen,Glukose) beim Rind.Tierarztl.Umschau*, 34,10,637-678.
5. Arthur,G.H., Noakes,D.E. and Pearson,H. (1989): *Veterinary Reproduction and Obstetrics (Theriogenology)*. Sixth Ed.Bailliere Tindall. London.
6. Austin. C.R. and Short,R.V. (1984): *Reproduction in Mammals: Hormonal Control of Reproduction*. Cambridge University Press, Cambridge.
7. Bosu,W.T.K. and Peter, A.T.(1987): *Evidence of a role of intrauterin infections in the pathogenesis of cystic ovaries in postpartium dairy cows. Theriogenology*, 28 (5),725-736.
8. Byerley,D.J., Staigmiller, R.B., Berardinelli, J.G. and Short, R.E. (1987): *Pregnancy rates of beef heifers bred either on puberal or third estrus.J. Anim Sci.*, 65,645-650.
9. Chiristensen,D.S., Hopwood,M.L. and Wiltbank,J.N.(1974): *Levelsof hormones in the serum of cycling beef cows. J.Anim.Sci.* 38 (3), 577-583.
10. Deveci, H. (1986): *Dişilerde döl verimi düşüklüğü (dişilerde infertilite)*.Elazığ Böl.Vet.Hek.O.Derg.,2 (1),8-36.
11. Gilbert,R.O., Bosu,W.T.K. and Peter, A.T. (1990): *The effect of Escherichia col endotoxin on luteal function in Holstein heifers. Theriogenology*, 33 (3), 645-651.
12. Giri, S.N., Emau,P., Cullor, J.S., Stabenfeldt, G.H., Bruss, M.L., Bondurant. R.H. and Osburn, B.I.(1990): *Efecct of endotoxin infusion on circulating levels of eicosanoids, progesterone, cortisol, glucose and lactic acid and abortion in pregnant cows. Vet.Microbiol.*,21 (3), 211-231.
13. Gonzalez,H.E.(1984): *Morphologic investigations of the uterus infertile cows. Diss.Abst.İnter.*,45 (4),1073-1074.

14. Ginther, O.J. and Meckley, P.E. (1972): *Effect of intrauterine infusion on length of diestrus in cows and mares. Vet. Small Anim. Clin.* 67, 751-754.
15. Gustafsson, B.K. (1984): *Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the uterus in large animals. J.A.V. M. A.*, 185 (10), 1194-1198.
16. Henricks, D.M. and Dickey, J.F. (1970): *Serum luteinising hormone and plasma progesterone levels during the estrus cycle and early pregnancy in cows. Biology of Reproduction*, 2, 346-351.
17. Howard, H.J., Morbeck, D.E. and Britt, J.H. (1990): *Exention of oestrous cycle and prolonged secretion of progesterone in non-pregnant cattle infused continuously with oxytocin. J. Reprod. Fertil.*, 90 (2), 493-502.
18. Kimura, M., Nakao, T., Moriyoshi, M. and Kawata, K. (1987): *Luteal phase deficiency as a possible cause of repeat breeding in dairy cows. Br. Vet. J.*, 143 (6), 560-566.
19. Kindahl, H., Granström, E., Edqvist, L.E., Gustafsson, B., Åström, G. and Stabenfeldt, G. (1977): *Progesterone and 15-keto 13,14- dihydroprostaglandin F2 alfa levels in peripheral circulation after intrauterine iodine infusions in cows, Acta Vet. Scand.*, 18, 274-286.
20. Komishi, I., Fujii, S., Okamura, H., Parmley, T. and Mori, T. (1986): *Development of interstitial cells and ovigerous cords in the human fetal ovary: an ultrastructural study. J. Anat.*, 148, 121-135.
21. Kiplili, Ş. (1987): *Kronik Endometritisli İneklerde İntrauterin Uygulamaların Seksüel Sikluslar ile Luteolizis olgusuna Etkisi Üzerinde Çalışmalar. Doktor Tezi, A.Ü. Sağlık Bil. Enst., Ankara.*
22. Lukaszewska, J. and Hansel, W. (1980): *Corpus luteum maintenance during early pregnancy in the cow. J. Reprod. Fert.* 59, 485-493.
23. Maurer, R.R. and Echternkamp, S.E. (1982): *Hormonal asynchrony and embryonic development. Theriogenology*, 17 (1), 11-22.
24. Maurer, R.R. and Echternkamp, S.E. (1985): *Repeat breeder females in beef cattle influences and causes. J. Anim. Sci.*, 61 (3), 624-636.
25. Mc Donald, L.E. (1989): *Veterinary Endocrinology and Reproduction. Fourth Ed., Lea and Febiger, Philadelphia.*
26. Morrow, D.A. (Editör) (1980): *Current Therapy in Theriogenology. W.B. Saunders Company, Philadelphia.*
27. Ozan, İ.E., Gezen, M.R., Özercan, M.R. ve Yecan, N. (1992): *İnsan fetal ovarium'un ışık mikroskopik gözlemleri. Birinci Histoloji ve Embriyoloji Sempozyumu, Ankara.*

28. Peter, A.T., Bosu, W.T.K. and DeDecker, R.J. (1989): Suppression of preovulatory luteinizing hormone surges in heifers after intrauterine infusions of *Escherichia coli* endotoxin. *Am. Vet. Res.*, 50 (3), 368-373.
29. Plante, C., Hansen, P.J., Martinod, S., Siegenthaler, B., Thatcher, W. W., Pollard, J.W. and Leslie, M.V. (1989): Effect of intrauterine and intramuscular administration of recombinant bovine interferon alfa-1 on luteal lifespan in cattle. *J. Dairy Sci.* 72 (7), 1859-1865.
30. Rayos, A.A., Abols, J.A., Cruz, S.F. and Kanagawa, H. (1990): Induction of estrus in cattle by intraovarian injection of prostaglandin F2 alfa. *Theriogenology*. 34(31), 511-521.
31. Roberts, J. (1986): *Veterinary Obstetrics and Genital Disease (Theriogenology)*. Third Ed. Ann Arbor, Michigan, Edwards Brothers Inc.
32. Roche, J.F., Ireland, J.J., Boland, M.P. and McGeady, T.M. (1985): Concentrations of luteinising hormone and progesterone in pregnant and non-pregnant heifers. *The Vet. Rec.*, 116, 153-155.
33. Seguin, B.E. (1980): *Altering oestrous cycle in cows by intrauterine infusion*. Edited by Morrow, D.A., "Current Therapy in Theriogenology", 177-180, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
34. Seguin, B.E., Morrow, D.A. and Louis, K.M. (1974): Luteolysis, luteos-tasis and the effect of prostaglandin F2 alfa in cows after endometrial irritation. *Am. J. Vet. Res.*, 35, 57-61.
35. Seguin, B.E., Morrow, D.A. and Oxender, W.D. (1974): Intrauterine therapy in the cow. *J. A.V.M.A.*, 164, 609-612.
36. Singh, U., Gupta, R.C., Sharma, D.N. and Sinha, A.K. (1987): Quantitative cytomorphological evaluation of the intrauterine application of iodine and tetracycline in repeat breeding cows. *Ind. Vet. J.*, 64 (8), 646-649.
37. Snedecor, G.W. and Cochran, W.G. (1980): *Statistical Methods*. Iowa State University Press Ames.
38. Sreenan, J.M. and Diskin, M.G. (1983): Early embryonic mortality in the cow: Its relationship with progesterone concentration. *The Vet. Rec.*, 112, 517-521.