

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

99 142

**İNEKLERDE OKSİTOSİN  
ENJEKSİYONLARININ LUTEAL REGRESYON  
ÜZERİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM BAKANLIĞI  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Arş. Gör. Hamit YILDIZ

F.Ü. VETERİNER FAKÜLTESİ  
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ  
ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Halis ÖCAL

ELAZIĞ-2000

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>1. ÖNSÖZ</b> .....	I
<b>2. GİRİŞ</b> .....	1
2.1. Kızgınlık Siklusu ve Evreleri .....	1
2.2. Korpus Luteum ve Fonksiyonu.....	2
2.3. Oksitosinin Yapısı, Sentezi ve Metabolizması .....	4
2.4. Oksitosinin Fizyolojik Etkileri .....	4
2.5. Oksitosinin Klinik Kullanımı, Uygulama Yolları ve Dozu .....	5
2.6. Luteal Regresyonu Sağlamada Oksitosinin Rolü .....	7
2.6.1. Luteal Regresyonu Sağlamak Amacıyla Siklusun Erken Luteal Döneminde Yapılan Uygulamalar.....	8
2.6.2. Luteal Regresyonu Sağlamak Amacıyla Siklusun Orta ve Geç Luteal Döneminde Yapılan Uygulamalar .....	.10
2.6.3. Kısmi veya Tam Histerektomi Sonrası Yapılan Uygulamalar.....	11
2.7. Lutealizisi Etkileyen Faktörler .....	11
2.8. Kızgınlık Siklusu Boyunca Oksitosin ve Oksitosin Reseptör Seviyeleri .....	12
<b>3. MATERYAL VE METOT</b> .....	14
<b>4. BULGULAR</b> .....	17
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	24
<b>6. ÖZET</b> .....	28
<b>7. SUMMARY</b> .....	29
<b>8. KAYNAKLAR</b> .....	30
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	40
<b>10. TEŞEKKÜR</b> .....	41

## 1. ÖNSÖZ

Süt sığırcılığı yapılan işletmelerde, yüksek süt verimi ve yılda bir yavru elde edilmesi amaçlanır. Hayvancılığı gelişmiş ülkelerde uygulanan fertilité kontrol programları ile bu hedefe az çok ulaşılrken, ülkemizin de içinde yer aldığı gelişmekte olan ülkelerde, bilimsel olmayan yöntemlerle yapılan yetiştirmeler sebebiyle, bu hedefe çoğu zaman ulaşılammaktadır.

Hayvan yetiştiriciliğinde, bakım, besleme, tohumlamanın zamanında yapılmaması gibi yetiştirme hataları ile doğum sonrası dönemden kaynaklanan rahatsızlıklar (involusyonun gecikmesi, kistik ovaryumlar, pyometra, metritis gibi) sebebiyle üreme faaliyetlerinde aksamalar meydana gelmekte ve döl verimi düşmektedir. Ayrıca, kızgınlığın tespit edilememesi ve doğumu takiben suböstrüs rastlantılarının fazla olması döl verimi düşüklüğüne sebep olmaktadır. Bu sebeple, ineklerde siklik faaliyetin kontrol altına alınmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Siklik hayvanlarda seksüel sikluslar, farklı yol ve formlarda uygulanan progestagenler ile ya da PGF<sub>2</sub> alfa ve analogları kullanılarak denetlenebilmektedir

Son yıllarda, siklik luteolizis üzerine, ovaryum kökenli oksitosinin, endometrial oksitosin reseptörleri aracılığı ile etkisini göstererek, uterustan PGF<sub>2</sub> alfa'nın sentez ve salınımını uyardığı ileri sürülmektedir. Kızgınlık siklusunun farklı dönemlerinde (siklusun erken ve geç dönemi), değişik gün ve dozlarda yapılan oksitosin uygulamalarının, luteal regresyon üzerine ve dolayısıyla siklus uzunluğuna etkileri farklı bildirilmektedir.

Bu çalışmada, ineklere, kızgınlık siklusunun erken (4, 5 ve 6. günlerinde) ve geç (14, 15 ve 16. günlerinde) luteal döneminde, uygulanan oksitosin enjeksiyonlarının, luteal regresyon ve kan serumu progesteron seviyeleri üzerine olan etkilerini araştırmak amaçlandı.

## 2. GİRİŞ

### 2.1. Kızgınlık Siklusu ve Evreleri

İnekler yıl boyu poliöstrik hayvanlar olup, 18-24 gün (ort. 21 gün) aralıklarla kızgınlık gösterirler. Bir östrüsten diğer östrüse kadar geçen süre, kızgınlık siklusu ya da seksüel siklus olarak tanımlanır. İki kızgınlık arası süre ineklerde ( $21 \pm 4$  gün), düvelerden ( $20 \pm 3$  gün) daha uzundur (12,34,59,72).

Fizyolojik olarak pubertas öncesi, gebelik dönemi ve doğum sonrası kısa bir süre siklik aktivite ve kızgınlık belirtileri görülmemesine rağmen, nadiren de olsa ineklerde gebeliğin ilk dönemlerinde, ovaryumlarda folliküler gelişme ve kızgınlık görülebilir (17). Pyometra, metritis, ovaryum üzerinde kalıcı luteal yapıların gelişmesi, doğumsal ovaryum hipoplazisi gibi durumlarda siklik aktivite durur veya aksar (27,77).

İneklerde kızgınlık siklusu proöstrüs, östrüs, metöstrüs ve diöstrüs olmak üzere 4 döneme ayrılır (6,34,52,59,66,72,77).

Proöstrüs, kızgınlıktan hemen önceki dönem olup, süresi 2-3 gün arasında değişir. Diöstrüs sonlarında endometriyum tarafından salgılanan PGF<sub>2</sub> alfa'nın etkisiyle, fonksiyonel olan korpus luteum regrese olmaya başlar. Luteal regresyona bağlı olarak, progesteron seviyesinin düşmesi sonucu, hipotalamus ve hipofiz ön lobu üzerindeki negatif geri etki kalkar ve hipotalamustan GnRH salgılanır. GnRH, hipofiz ön lobunda FSH ve LH'nin salgılanmasına sebep olarak, folliküllerin gelişmesini uyarır. Gelişen bu folliküllerden çoğu zaman sadece bir tanesi Graaf follikülü haline gelir, diğerleri gelişmenin değişik aşamalarında regrese olur. Siklusun bu dönemi ovaryumlarda belirgin folliküler gelişme ve genital kanalda vaskülarizasyonun artması ile karakterizedir.

Östrüs, kızgınlık belirtilerinin görüldüğü ve çiftleşme için dişinin erkeği kabul ettiği dönemdir. Bu süre ineklerde 12-18 saat arasında değişir. FSH'nin etkisiyle, gelişen folliküllerin granuloza ve teka interna hücreleri östrojen hormonunu salgılar. Kanda düzeyi yükselen östrojen, negatif geri etki ile adenohipofizden FSH salgısını durdururken; pozitif geri etki ile LH'nin salgılanmasına sebep olur.

Siklusun proöstrüs ve östrüs döneminde genital kanal östrojen hormonunun etkisi altındadır. Folliküler ya da östral dönem olarak da bilinen bu dönemde, genital kanalın tonusunda, serviksin gevşemesinde, vagina ve uterusun vaskülarizasyonunda belirgin bir artış görülür. Uterusa olan fazla kan akımı sebebiyle, lökosit infiltrasyonu, su ve elektrolit retensiyonu sonucu, endometriyum kalınlaşarak gergin bir hal alır.

Metöstrüs, ovulasyonun meydana geldiği, korpus luteumun teşekkül ettiği ve progesteron salgılamaya başladığı dönemdir. Ovulasyondan sonra östrojenin kanda aniden düşmesi, endometriyumdaki kapillar damarlarda diapedesiz şeklinde kanamaya sebep olur. Bu kanama, metöstrüs ya da postöstral kanama olarak bilinir. Bu dönem ineklerde 2-4 gün sürer.

Diöstrüs, korpus luteumun aktif olarak progesteron salgıladığı en uzun siklus dönemidir. Salgılanan progesteronun etkisiyle endometriyum bezleri hipertrofiye olur ve salgı yaparlar. Uterus sütü olarak da bilinen bu salgı, implantasyon öncesi dönemde embriyonun uterusu yaşaması ve beslenmesi için önemlidir.

Bu dönemin sonunda, gebelik oluşmamış ise, endometriyumdaki salgılanan PGF<sub>2</sub> alfa etkisi ile korpus luteum regrese olur ve kan progesteron seviyesi düşer. Böylece hipotalamus ve hipofiz bezi üzerindeki negatif geri etki ortadan kalkar ve ovaryumlardaki folliküler gelişme tekrar başlar. Eğer uterusu canlı bir embriyo varsa, siklusun 16. gününde embriyonun salgıladığı antiluteolitik bir madde (interferon- $\tau$ ), PGF<sub>2</sub> alfa'nın salınımını durdurur. İneklerde siklusun bu dönemi 12-16 gün kadar sürer.

Ovulasyonun olduğu ve korpus luteumun teşekkül ettiği metöstrüs dönemi ile korpus luteumun aktif olarak progesteron salgıladığı diöstrüs dönemini içine alan siklusun bu bölümü, luteal ya da progestatif faz olarak tanımlanır. Bu dönemde, endometrial bezlerde gelişme görülür ve salgı faaliyetleri artarak, uterus gebelik için hazır hale gelir. Ayrıca, uterus östral dönemde gözlenen tonus ve gerginliğini kaybeder.

## **2. 2. Korpus Luteum ve Fonksiyonu**

Korpus luteum, siklusun diöstrüs dönemi ve gebelik süresince progesteron salgılayan geçici endokrin bir bez olup, ovulasyon çukurluğundaki granuloza ve teka interna hücrelerinin luteinleşmesi sonucu meydana gelir. Korpus luteumun

fonksiyonu, bütün memeli türlerinde embriyo canlılığı, gebeliğin anne tarafından kabul edilmesi, kızgınlık siklusunun uzunluğu ve üremenin birçok aşaması ile yakından ilgilidir (58,64,87).

Siklik ineklerde, tohumlama sonrası gebelik oluşmadığı durumlarda, korpus luteum diöstrüs sonlarında morfolojik ve fonksiyonel olarak regresyona uğramaktadır. Luteolizis veya luteal regresyon olarak tanımlanan bu süreçte; luteal hücrelerin dejenerasyonu ve fagositozisi, hücre organizasyonunda bozulmanın artması, bağ doku proliferasyonu, mevcut damarlaşmanın azalması, hücre birimlerinin bozulması ve sonuçta progesteron üretiminin kesilmesi ile karakterize olaylar şekillenir (58,64).

Morfolojik olarak korpus luteum, büyük ve küçük steroidogenik hücreler, kapillar endotelial hücreler ve fibroblast hücreler olmak üzere 4 değişik tip hücre ihtiva eder. İneklerde, büyük luteal hücreler granuloza hücrelerinden; küçük luteal hücreler ise, teka hücrelerinden orjin alırlar. Korpus luteum hacminin % 40'ını büyük steroidogenik hücreler, % 28'ini küçük steroidogenik hücreler, % 13'ünü kapillar endotelial hücreler ve % 6'sını fibroblast hücreler oluştururken; total hücre sayısının yüzde dağılımı ise, % 10 büyük steroidogenik hücreler, % 27 küçük steroidogenik hücreler, % 52 kapillar endotelial hücreler ve % 10 fibroblast hücreleri şeklindedir. Endotelial hücreler, korpus luteuma yeterli kan akımının sağlanması, luteal dokunun oluşumu ve fonksiyonu için gereklidir. Büyük luteal hücrelerde bulunan sekretör granüllerin, oksitosin, relaksin, progesteron ve oksitosin-neurofizin (OT-NP) içerdiği tespit edilmiştir. Siklusun erken ve orta luteal fazı boyunca korpus luteumdan oksitosin, neurofizin ve progesteronun birlikte salgılandığı görülür (35,36,64,86,87,105).

LH'nın varlığı ya da yokluğunda büyük ve küçük luteal hücrelerin progesteron salgısında önemli farklılıklar meydana gelmektedir. İneklerde, progesteron sekresyonu büyük luteal hücrelerde, küçük luteal hücrelere göre 20 kat daha fazladır. Bununla beraber, LH ile progesteron sekresyonunun uyarılmasında, küçük luteal hücreler, büyük hücrelere göre LH'ya karşı cevapta, 6 kat daha fazla duyarlıdır. Küçük luteal hücreler, büyük luteal hücrelerden daha fazla LH reseptörü ve daha az sayıda PGF<sub>2</sub> alfa ve PGE<sub>2</sub> reseptörü bulundurlar (64,87,105).

### 2. 3. Oksitosinin Yapısı, Sentezi ve Metabolizması

Oksitosin, 9 amino asite sahip, molekül ağırlığı 1000-1100 dalton arasında değişen, oktapeptit yapıda bir hormondur (9,32). Oksitosin daha çok hipotalamusun paraventricular nükleusundaki neuronlar tarafından sentezlenirken, az miktarda da supraoptik neuron hücrelerince sentez edilir. Oksitosin sentezinden sonra aynı hücreler neurofizinin adı verilen ve molekül ağırlığı 10.000 dalton olan taşıyıcı bir proteini salgılar. Salgılanan oksitosinin bu proteinlere bağlanması sonucu, OT-NP olarak bilinen ve 106 amino asite sahip, kompleks bir protein meydana gelir (14,32,42).

Hipofiz arka lobu hipotalamo-hipofizial kanal aracılığıyla hipotalamus ile direkt bağlantılıdır. Neurosecretorial materyal olarak da bilinen bu kompleks protein (OT-NP), hipotalamo-neurohipofizial sinir kanallarının aksonları boyunca hipofiz arka lobuna taşınır ve burada kapiller damarlara yakın sinir uçlarında depo edilir. Oksitosin salgılanmasını sağlayan uyarımlar sonucu, sinir uçlarından diffüzyonla, kapiller damarlara geçerek, sistemik dolaşıma katılır ve kendine özgü fizyolojik etkilerin ortaya çıkmasına sebep olur. İneklerin hipofiz arka lobu yaklaşık 40-50 IU, keçilerin ise 10-15 IU oksitosin ihtiva etmektedir. (14,32,34,77).

Oksitosin ve OT-NP; inek, koyun, keçi, insan, maymun, kısrak ve ratların korpus luteumu, testis dokusu ve adrenal bezleri tarafından da salgılanır. Bu dokular tarafından üretilen oksitosinin fonksiyonu henüz açıklanamamakla birlikte, steroidogenesisin düzenlenmesinde rolü olduğu ile ilgili çeşitli varsayımlar bulunmaktadır. Ayrıca oksitosin, domuz, kısrak ve ratların endometriyum ve myometriyumundan da salgılanır. Dolaşımda bulunan oksitosin, oksitosinaz enzimi tarafından hızlı bir şekilde yıkılır. Bu sebeple vücutta oksitosinin yarılanma ömrü çok kısa olup, sadece 1-2 dakikadır. Kan dolaşımında neurofizine bağlanmamış şekilde bulunan oksitosin, dolaşımdan hızlı bir şekilde elimine edilmektedir. Oksitosinin büyük bir kısmı böbrekler yoluyla yıkılırken, az miktarda karaciğer ve beyin vasıtasıyla da yıkım gerçekleşmektedir (7,9,26,32,58,77,101).

### 2. 4. Oksitosinin Fizyolojik Etkileri

Hipofiz arka lobu tarafından salgılanan oksitosinin başlıca etkileri meme, uterus, idrar kesesi ve yumurta kanalları üzerindedir (14,34,42,72).

Oksitosinin başlıca etkileri;

1. Meme derisi ve meme başındaki reseptörlerin emme ve sağım gibi mekanik uyarımlarla uyarılması sonucu, hipofiz arka lobu tarafından salgılanan oksitosin, memelerdeki düz kasların kontraksiyonunu sağlayarak, sütün büyük süt kanallarına ve süt boşluklarına indirilmesine sebep olur.

2. Doğum öncesi kanda düşük düzeyde bulunan oksitosin, doğumun ikinci aşamasında yavrunun kanala girmesiyle yükselir ve myometriyumda meydana getirdiği kasılmalarla doğumun gerçekleşmesini sağlar.

3. Yumurta kanalında meydana getirdiği kasılmalarla, zigot, erkek ve dişi gametlerin (ovum, spermatozoit) ilerlemesini sağlar. Ayrıca kanatlı hayvanlarda yumurta kanalı hareketleri üzerinde de etkilidir.

4. Birçok hayvanda, korpus luteum tarafından salgılanan oksitosin luteal regresyonda rol oynamaktadır (42,101).

Oksitosinin salgılanmasında, meme başının uyarılması (emme, sağım ve memelerin yıkanması) en büyük etkidir. Ayrıca, serviks uteri ve vaginaya yapılan fiziki uyarımlar, rektal muayene, çiftleşme, yavrunun ve sağımcının görülmesi, yemleme, süt sağım kovası ve yavru seslerinin duyulması gibi uyarılar, oksitosin salınımına sebep olur (42,72,75,76,101).

## 2. 5. Oksitosinin Klinik Kullanımı, Uygulama Yolları ve Dozu

Oksitosin, mastitislerin tedavisi sırasında, memelerin tam boşaltılmasını sağlamak, böylece meme içi verilecek ilacın alveollere ulaşmasını kolaylaştırmak amacıyla kullanılır. Ayrıca memede yapılacak operasyonlardan ve meme bölümlerinin sistemik muayenesinden önce, memeleri tam olarak boşaltmak amacıyla kullanılabilir (14,32,42,72,101).

Oksitosinin düşük dozdaki uygulamaları bile (0.5 IU), ineklerde sütün indirilmesi için, meme içi basınçta yeterli bir artışa sebep olmaktadır. Laktasyondaki ineklere, yüksek dozda yapılan oksitosin enjeksiyonu, süt veriminde azalmaya sebep olmakta, ancak uygulama bitiminden sonraki iki gün içinde verim normal düzeye dönmektedir (37). Dışarıdan verilen oksitosinin organizmadaki etkisi, 15-20 dakika gibi kısa bir süre olmasından dolayı, memelerin tamamen boşaltılması için, sağımın bu süre içinde yapılması gerekir (31,77).



Aynı zamanda oksitosin, uterus tembelliğine bağılı güç doğumlarda, östrojen hormonu etkisi altında olan uterus kaslarının uyarılıp harekete geçirilmesi amacıyla enjekte edilebilir. Östrojen hormonu, oksitosin enjeksiyonlarına karşı uterusu daha duyarlı hale getirmesi ve servikal gevşemeye sebep olmasından dolayı oksitosin ile beraber kullanılır. (72,77). Gebeliğin 278-290. günlerinde bulunan ineklere, 5 mg dozda uzun süre etkili oksitosin analogunun uygulanması sonucu, doğumun ortalama 16.3 saat (1.5-34 saat) sonra gerçekleştiği bildirilmektedir (95).

Erken teşhis edilen primer uterus tembelliğine bağılı güç doğumlarda, tedavi amacıyla büyük hayvanlar için 20-100 IU, küçükbaş hayvanlarda ise 10-20 IU dozda oksitosin kas içi olarak uygulanır. Bu dozlar, serum fizyolojik içinde enfüzyon tarzında damar içi de verilebilir (77).

Doğumda, yaygın olarak kullanılan oksitosinin, yeni doğan yavrular üzerinde belirgin bir yan etkisi görülmemesine rağmen, göbek damarlarında oluşturduğu vazokontraksiyona bağılı olarak, yavruda oksijen yetmezliğine (fötal hipoksi) sebep olabileceği bildirilmektedir (66).

Oksitosin, retensio sekundinarum rastlantısını azaltmak amacıyla, bir çok hayvan türünde doğumdan hemen sonra enjekte edilmektedir (34,66,77). Doğum sonrası oksitosin uygulamalarının, retensio sekundinarum ihtimalini azalttığı birçok araştırmacı (23,65,98) tarafından bildirilirken, uygulamanın retensio sekundinarum üzerine etkisi olmadığını iddia eden araştırmacılar da (40,61) vardır.

Sezaryan operasyonu ve prolapsus uteri vakalarında, kas içi olarak 30-50 IU dozda oksitosin uygulanması, uterus involusyonunun hızlanmasına sebep olmaktadır. Ancak prolapsus uteride oksitosin enjeksiyonu, uterus yerine yerleştirildikten sonra yapılmalıdır (77).

Prolapsus uteri ve doğum sonrası meydana gelen küçük çaptaki kanamaları kontrol etmek için, 20-50 IU dozda oksitosin uygulamaları damar ve uterusu meydana getirdiği kontraksiyonlarla kanamanın kontrol edilmesine yardım eder (9).

Oksitosin hormonu, deri altı, kas içi, damar içi (serum fizyolojik içinde damla tarzında), burun spreyi ya da epidural yolla verildiğinde dahi etkisini gösterir (14).

## 2. 6. Luteal Regresyonu Sağlamada Oksitosinin Rolü

Luteolizis, östrojen hormonu tarafından uyarılan endometrial oksitosin reseptörlerinin, luteal doku kaynaklı oksitosin ile etkileşmesi sonucu, uterustan salgılanan PGF<sub>2</sub> alfa'nın etkisiyle, korpus luteumun regrese olma sürecidir. (42,80,85,87,101).

İneklerde, tabii luteolizis sırasında, ovaryum kaynaklı oksitosin ve uterusta sentezlenen prostaglandinin eş zamanlı olarak salgılandığı ileri sürülmektedir (58,85,96). Tabii luteoliziste oksitosinin, prostaglandin sentez ve salınmasını uyarabilmesi için, endometriyumda yeterli sayıda oksitosin reseptörüne ihtiyaç vardır (58,42). Luteal dönem boyunca, ovaryumda şekillenen folliküler gelişmedeki dalgalanmaya bağlı olarak salgılanan östrojen, endometriyumdaki oksitosin reseptör sayısında artışa sebep olur. (42,45,57,70,73). Diöstrüs sonlarında seviyesi düşen progesteron ile oksitosin reseptör konsantrasyonları arasında negatif bir ilişki bulunurken, kanda seviyesi artan östrojenle ise pozitif bir ilişki vardır. Ayrıca luteolizisin meydana gelmesinde, endometrial oksitosin reseptörleri anahtar bir rol oynamaktadır (41,45,71). Ovaryum venalarına verilen luteal kökenli oksitosin, endometriyumdaki oksitosin reseptörleri ile birleşerek, endometriyumdan PGF<sub>2</sub> alfa sentez ve salgılanmasını uyarmaktadır (10,42,45,57,79,87,99).

Lafrance ve Goff (51), ovariektomi yapılan düvelerde östrojen ve oksitosin uygulamalarının, 13,14-dihydro-15-keto PGF<sub>2</sub> alfa (PGFM) düzeyinde herhangi bir artışa sebep olmadığını, ancak 14 veya 21 gün süre ile progesteron uygulanan, ovariektomili düvelere enjekte edilen östrojen ve oksitosinin, PGFM seviyesini arttırdığını bildirmektedirler. Ayrıca oksitosinin luteolitik maddelerin salgılanmasını uyarılmasında, östrojen ve progesteron arasındaki sinerjik etkinin, önemli bir faktör olduğu ileri sürülmektedir. Östrojen ve progesteron, oksitosin reseptör seviyeleri üzerinde etkin bir kontrole sahip olup, düşük plazma progesteron düzeyi, güçlü luteolitik bir işaretin oluşumunda rol oynamaktadır (41,56,58,101).

Koyunlarda, oksitosine karşı yapılan aktif ve pasif immunizasyon, keçilerde de aktif immunizasyon, luteolizisi engelleyerek siklus süresinin uzamasına sebep olurken, ineklerde benzeri bir etki görülmemektedir (16,36,84,102).

Oksitosinin luteolitik etkisini ortaya koymaya yönelik yapılan ilk çalışmalarda (5,13,37), siklusun erken dönemi boyunca dışarıdan verilen oksitosinin, LH'nın salınımını inhibe ederek, hipotalamus-hipofiz-ovaryum dengesini bozması sonucu meydana geldiği iddia edilmiştir. Daha sonraları yapılan çalışmalarda (58,62,68,94,101) ise, siklusun bu döneminde yapılan oksitosin uygulamalarının, uterus oksitosin reseptörleri aracılığı ile etkisini gösterdiği ve endometriyumdan PGF<sub>2</sub> alfa salgısını uyarmak suretiyle luteolitik etki yaptığı ortaya konulmuştur.

### **2. 6. 1. Luteal Regresyonu Sağlamak Amacıyla Siklusun Erken Luteal Döneminde Yapılan Uygulamalar**

Oksitosinin her bir enjeksiyonu, 4-5 saat süre ile PGF<sub>2</sub> alfa salgısına sebep olduğundan dolayı, erken luteal dönemde luteolitik etki gösterebilmesi için oksitosinin bölünmüş dozlar halinde günde en az 5 defa enjekte edilmesi gerektiği bildirilmektedir (3,42).

Milvae ve Hansel (62), düvelere siklusun 2-6. günlerinde günde 1 defa; siklusun 4-6. günlerinde günde 2 defa ve siklusun 5-6. günlerinde günde 1 ya da 2 defa, 0.33 IU/kg dozda deri altı oksitosin enjeksiyonu sonucunda, sırası ile 6 düvenin 5'inde, 5 düvenin 4'ünde ve 9 düvenin sadece 3'ünde, siklusun 8-12. günleri arasında kızgınlığın görüldüğünü, diğer hayvanlarda ise, siklus uzunluğunun 18-23 gün sürdüğünü bildirmektedirler. Plazma progesteron seviyeleri yönüyle, siklusun 0-4. günlerinde, kontrol ve uygulama grupları arasında farklılık olmadığı bildirilirken, 5-6. günlerde progesteron düzeyinin uygulama grubunda daha düşük olduğu belirtilmektedir. Aynı araştırmacılar başka bir çalışmalarında (63), siklusun 4-6. günlerinde, iki bölünmüş doz halinde günlük 150 IU deri altı oksitosin uygulamalarında, ortalama siklus uzunluğunun  $10 \pm 1.2$  gün olduğunu ve plazma progesteron düzeylerinin kontrol grubuna göre siklusun 6. gününde daha düşük bulunduğunu bildirmektedirler. Kotwica ve ark. (48) ise, düvelere siklusun 2-6. günlerinde, günlük 0.33 IU/kg dozda deri altı oksitosin enjeksiyonunun, siklus uzunluğunda 7-9 günlük bir kısalmaya sebep olduğunu bildirmektedirler.

Siklusun 2-6. günlerinde, günlük 230 IU dozda oksitosin bölünmüş iki doz halinde, deri altı yolla verilmesi şeklinde yapılan başka bir çalışmada (68), 6 inekten 2'sinde siklusun 10-12 gün kısaldığı, geriye kalan 4 inekten 2'sinde siklusun 20-22 gün sürdüğü, diğer 2 inekte kistik korpus luteumun şekillendiği bildirilmektedir.

Siklusu kısalan ineklerde 6-8. gün progesteron düzeyinin kontrollere göre önemli ölçüde düşük olduğu da görülmüştür.

Düvelere siklusun 2-6. günlerinde, günde 1 defa, 100 IU dozda deri altı uygulanan oksitosin, siklusun 6, 7 ve 8. günleri, plazma progesteron düzeylerinde azalmaya sebep olurken, siklusun 2-5. günlerinde, aynı dozda deri altı uygulanan oksitosinin plazma progesteron düzeylerini etkilemediği görülmüştür (94). Siklusun 2-6. günlerinde, günde 1 defa 150 IU dozda deri altı oksitosin yapılan bir başka çalışmada (104) ise, uygulama ve kontrol grubunda, luteal doku progesteron seviyeleri ve korpus luteum ağırlığında bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir.

İnek ve düvelere, siklusun 3-6. günlerinde, günlük 100 IU oksitosinin tek doz halinde deri altı enjeksiyonunda, siklusun 8-12. günlerinde kızgınlık görüldüğü ve siklus süresinin kontrol grubuna göre önemli oranda (8-10 gün) kısaldığı bildirilmektedir (8,13,30,37)

Hansel ve Wagner (37), laktasyondaki 6 Holştayn ineğe, siklusun 1-6. günlerinde, sabah sağımından sonra günlük 100-200 IU, siklusun aynı günlerinde, 12 ineğe sabah ve akşam sağımından sonra 200 IU dozda deri altı oksitosin uygulanması sonrasında, tek doz oksitosin uygulanan 6 inekten sadece 1'inde siklusun kısaldığını, sabah akşam uygulanan 12 ineğin 8'inde ise, siklusun 9-11. günleri arasında kızgınlığın meydana geldiğini bildirmektedirler. Ayrıca, laktasyondaki ineklerde, oksitosin uygulamaları ile kızgınlığı uyarmak için, düvelere göre daha yüksek dozların gerektiği, düşük dozların kistik korpus luteum oluşumuna sebep olduğu belirtilmektedir.

Armstrong ve Hansel (5), 12 düveye, kızgınlık gününden itibaren 7-10 gün süresince, günde bir defa 50-100 IU; 6 düveye, siklusun 1-7. günlerinde günlük 100-150 IU dozda oksitosinin deri altı uygulamalarında, 12 düvenin 9'unda ve 6 düvenin 2'sinde, siklusun 8-9. günlerinde kızgınlığın görüldüğünü, geriye kalan 7 düvede ise kızgınlığın 17-20. güne kadar görülmediğini tespit etmişlerdir. Siklusun 1-7. günlerinde, (1. gün= östrüs) günlük 0,476 IU/kg tek doz deri altı oksitosin enjeksiyonu şeklinde yapılan bir başka çalışmada (4), uygulamanın erken luteolizise yol açarak siklus süresini kısalttığı bildirilmektedir.

Luteal kist ve kalıcı korpus luteumlu ineklerde oksitosin uygulamaları luteal regresyonu sağlayarak, uygulamayı izleyen 24 saat sonrasında progesteron düzeyinde

belirgin düşüşe sebep olmakta ve hayvanlarda sikluslar yeniden başlamaktadır. Ancak burada oksitosinin luteolitik etkisi PGF<sub>2</sub> alfa'ya göre daha yavaştır (20,21).

Siklusun erken döneminde oksitosin uygulamasına bağlı olarak kızgınlık gösteren hayvanlarda, ovulasyon öncesi LH miktarında ani bir artış olmakta ve ovulasyon kızgınlık bitiminden yaklaşık 10 saat sonra meydana gelmektedir (5,62).

Siklusun erken döneminde yapılan oksitosin uygulamalarının luteal regresyon üzerine olan etkisi, günlük oksitosin enjeksiyonlarının sıklığı, süresi ve dozu ile ilişkilidir. Oksitosinin yüksek dozda ve kısa aralıklarla enjeksiyonu, lutealizisi olumlu yönde etkilerken; düşük dozda, tek enjeksiyon tarzında yapılan uygulamalar luteal regresyonu sağlamada yetersiz kalmaktadır. (19,62). Benzer şekilde, in vitro olarak, kadın ve inek korpus luteumlarının, düşük miktardaki oksitosin ile inkübasyonu progesteron sentezini uyarırken, yüksek miktarlarının ise, progesteron sentezini yavaşlattığı bildirilmektedir (91,92).

### **2. 6. 2. Luteal Regresyonu Sağlamak Amacıyla Siklusun Orta ve Geç Luteal Döneminde Yapılan Uygulamalar**

Düvelerde, siklusun 14-22, 15-18 ve 16-19. günlerinde, 30 IU/100 kg/gün dozda, yine siklusun 15. gününden kızgınlık belirtileri görülünceye kadar 6 IU /100 kg/gün dozda damar içi oksitosin uygulamaları, siklus süresi ve progesteron düzeylerini etkilememektedir (47). Yapılan başka bir çalışmada da (37), siklusun 7-13 ve 15-22. günlerinde, günlük 100 IU dozda oksitosin, tek bir doz halinde, deri altı yolla uygulanmış ve siklus süresini etkilemediği görülmüştür. Buna karşılık yapılan bazı çalışmalarda (28,54,55), düvelere siklusun 10-22 ve 10-23. günlerinde, farklı dozlarda deri altı ya da damar içi yolla oksitosin enjeksiyonunun, siklus süresinde uzamaya sebep olduğu ve progesteron düzeylerinin siklusun 23. gününe kadar yüksek seyrettiği bildirilmektedir. Ayrıca, uygulama boyunca PGF<sub>2</sub> alfa salınımında bir değişikliğin olmadığı ve sürekli tarzda verilen oksitosinin luteal dokunun ömrünü uzatabileceği ileri sürülmektedir.

Howard ve ark. (43), ineklere kızgınlık siklusunun 13-20. ve 13-25. günlerinde, 20 IU/saat dozda oksitosinin damar içi uygulamalarında, siklus süresinin uzadığını ve siklusun 16-24. günleri arasında progesteron düzeyinin yüksek seyrettiğini, 26-27. günlerde ise, 2 ng/ml'nin altına düştüğünü bildirmektedirler

### 2. 6. 3. Kısmi veya Tam Histerektomi Sonrası Yapılan Uygulamalar

Siklusun 2. gününde, her iki kornu uterusun ön yarımını yerinde kalacak şekilde, kısmi histerektomi yapılan düvelere, siklusun 1-7. günlerinde 0.476 IU/kg dozda uygulanan oksitosin, siklus süresini kısaltırken; aynı uygulama siklusun 1-3. günlerinde yapıldığında, siklus süresini etkilemediği görülmüştür (4). Kızgınlık siklusunun 1 veya 2. gününde histerektomi uygulanan düvelerde, 7 gün süresince, deri altı oksitosin enjeksiyonlarının luteal regresyonu sağlamada etkisiz kaldığı, bu hayvanlarda kızgınlığın şekillenmediği görülmüştür (4,5).

Korpus luteumu taşıyan ovaryum ile bitişik kornu uteri kalacak şekilde, siklusun 3. gününde histerektomi yapılan düvelere, siklusun 3-8. günlerinde, günlük 150 IU dozda oksitosinin deri altı tek bir enjeksiyonu, siklus uzunluğunu kısaltırken, buna karşılık korpus luteumu taşıyan ovaryum ile karşı taraftaki kornu uteri kalacak şekilde tek taraflı histerektomi yapılan düvelerde, oksitosin uygulamalarının luteolizisi başlatmada etkisiz kaldığı görülmüştür. (30).

Yukarıda aktarılan çalışmalarda (4,5,30), oksitosinin siklus üzerine olan bu etkisinde uterusun önemli bir rolü bulunduğu ve en azından bir kısmını lokal utero-ovarian yol vasıtasıyla oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

### 2. 7. Luteolizisi Etkileyen Faktörler

Siklusun sonlarına doğru korpus luteumun regresyonunu sağlayan ve progesteron salgısını ortadan kaldıran luteolitik maddenin uterus kaynaklı olduğu bilinmektedir. Seksüel siklusların düzenli bir şekilde devam etmesi ve siklusun sona ermesi büyük ölçüde luteolitik mekanizmanın düzenli çalışmasına bağlıdır (35,59,64).

Luteal dönemin sonuna doğru, luteolitik mekanizmanın harekete geçmesinde, uterusu embriyonun varlığı etkilidir. Dllenmeyi takiben uterusu inen embriyonun salgıladığı antiluteolitik etkili bovine interferon- $\tau$ , uterusu PGF<sub>2</sub> alfa'nın salınımını durdurarak, korpus luteum fonksiyonunun devamını sağlar. Ayrıca, embriyonun salgıladığı PGE<sub>2</sub> de korpus luteum fonksiyonunun devamı üzerine etkili olmaktadır (34,38,60,67).

İneklerde, hormonların salgılanmasındaki yetersizlik veya dengesizlik, uterus yangıları ve bazı bakterilerin salgıladığı endotoksinler ile değişik yollardan verilen bazı ilaç ve kimyasal solusyonlar, hormon ve hormon benzeri maddeler, korpus

luteumun faaliyetini durdurmak veya uyarmak suretiyle, kızgınlık siklus süresini değiştirebilirler (29,33,50,66,81,82).

Birçok türde luteolitik bir etkiye sahip olan PGF<sub>2</sub> alfa ve analogları, siklusun 5-16. günlerinde verildiği zaman, 3-4 gün içinde kızgınlık ve ovulasyona sebep olmaktadır (11,35,74).

Östrojenler, luteal faz ortalarında, farmakolojik dozlarda verildiği zaman, inek ve koyunlarda luteolitik etki göstermekte ve uygulamadan 3-7 gün sonra kızgınlık şekillenmektedir (24,44,46,59,93).

Kızgınlık siklusunun erken ve orta diöstrüs dönemlerinde (5, 9, 10 ve 11. gün) HCG, siklusun 11-14. günlerinde GnRH ve siklusun 13-17. günlerinde, kas içi, dexamethason ya da betamethason uygulamalarının siklus süresini uzattığı bildirilmektedir (18,22,83,90,97,100).

### **2. 8. Kızgınlık Siklusu Boyunca Oksitosin ve Oksitosin Reseptör Seviyeleri**

Oksitosin miktarı, siklusun erken luteal fazı süresince artmaya başlar, orta luteal fazda en üst seviyeye ulaşır ve daha sonra progesteron ile birlikte paralel bir şekilde azalır. Siklusun orta döneminde, ovaryumdan oksitosin ve progesteron eş zamanlı olarak salgılanır (58,64,99). Kızgınlık siklusunun 1-4 ve 5-10. günleri arasında korpus luteumdaki, oksitosin ve progesteron düzeyleri arasında pozitif bir korrelasyon bulunduğu ve 11-17. günlerde ise korrelasyonun olmadığı bildirilmektedir (103).

İneklerin plazma ve luteal doku oksitosin miktarının, siklusun 16. gününde 14. güne göre daha yüksek olduğu, 18-19. günlerde ise orta seviyede bulunduğu ve korpus luteumun kızgınlıktan sonra da düşük düzeyde oksitosin salgıladığı bildirilmektedir. Kan dolaşımı oksitosin miktarı ile korpus luteum oksitosin miktarı birbirine paralel değildir (1,58,71,103).

Siklusun farklı günlerinde alınan uterus dokusu örneklerinde, membran proteinlerine bağlı oksitosin miktarının, luteal fazda en az ve kızgınlığa yakın zamanda ise en fazla olduğu, siklusun 21. gününde, 7. güne göre, myometriyal membranlara bağlı oksitosinin 10 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. (88)

Siklik ineklerde, oksitosin reseptör miktarı, luteolizise yakın günlerde ve kızgınlıkta en yüksek düzeydedir. Geç diöstrüs dönemi boyunca, endometriyal doku

reseptör miktarı 500 kat artmakta ve endometriyum oksitosine karşı daha duyarlı hale gelmektedir Ayrıca, kızgınlık siklusu boyunca oksitosine karşı oluşan uterus duyarlılığını, oksitosin miktarından ziyade, reseptör miktarının düzenlediği ileri sürülmektedir (58,64,88). Siklusun 15. gününde endometriyal doku reseptör sayısı artmaya başlar ve izleyen siklusun 5. gününe kadar yüksek düzeyde bulunur. Myometriyal dokuda ise, siklusun 17. güne kadar oksitosin reseptör sayısında, bir artış görülmezken, 17. günden izleyen siklusun 3. gününe kadar yüksek bir düzeyde kalır (45,58).

Oksitosin reseptör sayısını uyarmada ovaryum steroidlerinin önemli bir rolü vardır. Dışarıdan uygulanan oksitosinin ise, endometriyal oksitosin reseptör sayısı üzerine herhangi bir etkisi yoktur. (45,47,58). Siklik ineklerde, oksitosin reseptör miktarı, siklusun 18. gününde oldukça yüksek iken ( $563.4 \pm 117$  fmol/mg), gebe ineklerde ise aynı gün yoğunluğun düşük olduğu ( $18.1 \pm 4.6$  fmol/mg) ve gebelik boyunca reseptörlerin progesteron tarafından baskılandığı bildirilmektedir (45). Gebelikte progesteronun, oksitosin reseptör sayısı üzerine olan bu olumsuz etkisi, gebeliğin anne tarafından kabul edilmesi ve devamında önemli bir rol oynamaktadır (10,45,70).



### 3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada materyal olarak, yaşları 3-8 arasında değişen, 18'i Esmer, 2'si Holştayn olmak üzere, toplam 20 inek kullanıldı. Hayvanlar, Fırat Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Çiftliği'nden temin edildi. Çalışmaya alınan inekler, düzenli aralıklarla kızgınlık gösteren ve herhangi bir klinik bozukluğu bulunmayan hayvanlar arasından seçildi.

Hayvanlara düzenli aralıklarla rektal muayene yapılarak, uterus ve ovaryumların durumu, değişik zamanlarda birkaç defa kontrol edildi. Daha sonra östrüsleri senkronize etmek için, 11 gün ara ile iki defa, 25 mg Dinoprost trometamin (Dinolytic, 10 ml, Eczacıbaşı T.A.Ş.), kas içi uygulandı. İkinci PGF<sub>2</sub> alfa enjeksiyonunu izleyen 24 saat sonrasında başlanarak, hayvanlar kızgınlık belirtileri yönünden günde iki defa klinik olarak gözlemlendi ve günlük rektal muayene yapıldı. Kızgınlığa gelen hayvanlardan, östrüs belirtilerinin görüldüğü günden başlanarak, iki kızgınlık siklusu boyunca, gün aşırı vena jugularis'ten her defasında yaklaşık 10 ml kan örneği alındı.

Kızgınlık belirtilerinin görüldüğü gün, 0. gün olarak kabul edildi ve hayvanlar A ve B olmak üzere rastgele 10'arlı 2 gruba ayrıldı. A grubundaki 10 ineğe, 1. kızgınlık siklusunun 4, 5 ve 6. günlerinde, günde iki defa, 12 saat ara ile deri altı olarak, her defasında 10 ml serum fizyolojik (% 0.9 NaCl); 2. kızgınlık siklusunun 4, 5 ve 6. günlerinde ise, günlük 100 IU oksitosin (Oksitosin, 10 ml, Vetaş A.Ş.) bölünmüş iki doz halinde 12 saat ara ile deri altı olarak uygulandı. Aynı uygulamalar, B grubu hayvanlara 1. ve 2. kızgınlık sikluslarının 14, 15 ve 16. günlerinde yapıldı.

Oksitosin uygulamalarının luteal regresyona, dolayısıyla siklus uzunluğu üzerine etkileri, klinik gözlem, rektal palpasyon ve progesteron seviyelerinin izlenmesi ile ortaya konuldu.

Hayvanlardan alınan kan örnekleri 3000 devir/dk.'da, 20 dakika süre ile santrifüje edilerek, serumları ayrıldı. Serumlar, 1 ml'lik serum saklama tüplerine aktarılıp, analizler yapılncaya kadar derin dondurucuda -20°C'de muhafaza edildi.

Kan serumu progesteron düzeyleri double RIA ile, Coured Tüp Methodu (DSL<sup>®</sup>, Diagnostic Systems Laboratories Inc. Ithaca, USA) kullanılarak ölçüldü

(2,49). Progesteron ölçümlerinde, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi, Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan Gamma Counter cihazı kullanıldı.

Couted tüp metodu ile progesteron ölçümlerinde aşağıdaki prosedür izlendi.

İlk olarak iki adet 12x75 mm polypropylen tüp üzerine NSB (Nonspecific Binding) yazılarak spora yerleştirildi. Daha sonra progesteron kitiyle gelen, yüzeyi tavşan antiprogesteron immunoglobulinleri ile kaplı tüplere çift olmak üzere, sıra ile A, B, C, D, E, ve F yazılarak spora konuldu. Bundan sonraki numunelerin bakılacağı tüplere yine çift olmak üzere, 1, 2, 3, 4, 5, ..... yazılarak spora yerleştirildi ve daha sonra pipetleme işlemine geçildi.

Pipetleme işleminde sırasıyla;

NSB	tüplerine	25µl	A	kalibratörü,
A	“	“	A	“ ,
B	“	“	B	“ ,
C	“	“	C	“ ,
D	“	“	D	“ ,
E	“	“	E	“ ,
F	“	“	F	“ ,

ve 1, 2, 3, 4....yazılı tüplere, kan serum örnekleri, her bir tüpe mikropipet yardımıyla 25 µl konuldu.

Kalibratör ve serum örnekleri tüplere konmadan önce oda ısısında çözdürüldü ve homojenliği sağlamak amacıyla vortexte karıştırıldı. Pipetleme işleminin bu safhasında her kalibratör ve her kan serumu örneği için ayrı mikropipet ucu kullanıldı. Daha sonra tamamının pipetleme işlemi, azami 10 dakikada bitecek şekilde, her tüpe 500 µl I<sup>125</sup> işaretli radyoaktif progesteron ilave edildi ve tüpler vortexte karıştırıldı. Tüplerin ağızları parafilm ile kapatılarak, benmaride 37 ± 2°C'de 60 dakika. süre ile inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüplerin ağızlarındaki parafilmeler alınarak, tüp içindeki sıvıların birbirine karışmasını önlemek için, spor ani hareketle ters çevrildi ve tüp içindeki sıvıların boşalması sağlandı. Spor ters haliyle, tüplerin ağızı kurutma kağıdının üzerine gelecek şekilde, kalan sıvının akması için 5 dakika bekletildi. Daha sonra tüpler 10'arlı olarak, 1'er dakikada gamma sayacında toplam cpm (total counts

per minute = bir dakikada sayılan toplam bağlanma değeri) olarak okundu. Progesteron değerleri, gamma sayacından ng/ml olarak alındı.

İstatistiki hesaplamalarda, t testi Feldman ve Gagnon'un (25) belirttikleri metotlarla, Macintosh bilgisayar Stat View<sup>TM</sup> programı ile yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada, 1. kızgınlık siklusları kontrol siklusu olarak değerlendirilen A ve B grubu hayvanların, ortalama siklus uzunluklarının sırasıyla  $21.40 \pm 0.52$  gün (20-24 gün) ve  $21.00 \pm 0.68$  gün (18-24 gün) olduğu tespit edildi. Uygulamaların yapıldığı 2. kızgınlık sikluslarında ise; A grubu ineklerden 2 no'lu hayvanın siklus süresi kısalmışken (10 gün), 8 no'lu hayvanın, 32. güne kadar yapılan klinik takipte kızgınlığa gelmediği, geri kalan 8 inekte ise, ortalama siklus uzunluğunun  $21.50 \pm 0.50$  gün (20-24 gün) olduğu belirlendi. B grubu ineklerden 10 no'lu hayvanda, 32. güne kadar yapılan klinik gözlemlerde kızgınlığın görülmediği, 5 no'lu hayvanın da siklusun 26. gününde kızgınlık gösterdiği ve geri kalan 8 hayvanda siklusların ortalama  $22.25 \pm 0.45$  gün (20-24 gün) sürdüğü tespit edildi (Tablo 1,2).

A ve B grubunda siklusları uzayan veya kısalan toplam 4 ineğe ait değerler (uç değerler olması yönüyle) istatistiki hesaplamayı olumsuz yönde etkileyebileceğinden gerek siklus süreleri ile ilgili ve gerekse progesteron değerleriyle ilgili hesaplamalar yapılırken değerlendirmeye dahil edilmedi

A ve B grubu hayvanların kontrol ve uygulama siklus uzunlukları arasında ( $21.40 \pm 0.52 - 21.50 \pm 0.50$ ,  $21.00 \pm 0.68 - 22.25 \pm 0.45$  gün), istatistiki yönden bir farkın olmadığı ( $P > 0.05$ ) tespit edildi (Tablo 1,2).

A grubunda, 2. kızgınlık siklusunda yapılan oksitosin uygulamaları sonucu 2 no'lu hayvanın siklusun 10. gününde kızgınlığa geldiği ve uygulama öncesi (1. kızgınlık siklusu), uygulama sırası (2. kızgınlık siklusu) kızgınlık siklus uzunluğunun sırasıyla, 20 ve 10 gün olduğu tespit edildi. Yine bu grupta bulunan 8 no'lu hayvanın 32. güne kadar yapılan klinik takip ve alınan kan serumu progesteron sonuçlarına göre kızgınlığa gelmediği tespit edildi.

B grubunda 10 no'lu hayvan 32. güne kadar yapılan klinik gözlem ve rektal palpasyonlarda kızgınlığa gelmediği görüldü. Ayrıca, bu hayvanda 32. güne kadar alınan kan serumu örneklerinde, progesteron seviyelerinin yüksek olduğu tespit edildi. Bu gruptaki 5 no'lu hayvanın da siklusun 26. gününde kızgınlığa geldiği belirlendi.

A grubu hayvanların 1 ve 2. kızgınlık siklusu ortalama progesteron değerleri karşılaştırıldığında; 2. kızgınlık siklusunun 4, 6, 10 ve 12. günleri ortalama

progesteron düzeylerinin, 1. östrüs siklusunun aynı günlerine göre önemli ölçüde düşük olduğu ( $P<0.05$ ), tespit edildi (Tablo 3).

B grubu hayvanlarda ise, 2. kızgınlık siklusunun 8 ve 18. günleri ortalama progesteron seviyelerinin 1. kızgınlık siklusunun aynı günlerine göre yüksek olduğu ( $P<0.05$ ) belirlendi (Tablo 4).

Ortalama kan serumu progesteron konsantrasyonunun A grubu hayvanlarda, 1. kızgınlık siklusunun 12. ( $3.05 \pm 0.33$  ng/ml), 2. kızgınlık siklusunun 16. ( $2.81 \pm 0.61$  ng/ml); B grubu hayvanlarda ise, 1. kızgınlık siklusunun 12. ( $2.94 \pm 0.32$  ng/ml) ve 2. kızgınlık siklusunun 14. gününde ( $3.25 \pm 0.86$  ng/ml) en yüksek düzeye ulaştığı tespit edildi (Tablo 3, 4).

A ve B grubu hayvanların 1. ve 2. kızgınlık siklusu progesteron profilleri şekil 1 ve 2 de; siklus süresi etkilenen hayvanlara ait progesteron profilleri ise, şekil 3,4,5 ve 6 da gösterildi.



26/02/2018  
10:30:00  
2018/02/26 10:30:00  
2018/02/26 10:30:00

**Tablo 1:** A grubu hayvanların 1. ve 2. kızgınlık siklus uzunlukları (gün).

Hayvan No	1. kızgınlık siklusu	2. kızgınlık siklusu	t
1	22	22	
2	20	10	
3	24	22	
4	20	22	
5	20	24	
6	22	20	
7	20	20	
8*	22	32	
9	20	20	
10	24	22	
Ortalama	21.40 ± 0.52	21.50 ± 0.50**	P>0.05

(\*): 32. güne kadar yapılan takipte kızgınlığa gelmedi.

(\*\*): 2 ve 8 nolu hayvanlar ortalamaya dahil edilmedi.

**Tablo 2:** B grubu hayvanların 1. ve 2. kızgınlık siklus uzunlukları (gün).

Hayvan No	1. kızgınlık siklusu	2. kızgınlık siklusu	t
1	22	24	
2	18	22	
3	22	22	
4	20	22	
5	20	26	
6	24	20	
7	20	24	
8	18	22	
9	22	22	
10*	24	32	
Ortalama	21.00 ± 0.68	22.25 ± 0.45**	P>0.05

(\*) : 32. güne kadar yapılan takipte kızgınlığa gelmedi.

(\*\*): 5 ve 10 nolu hayvanlar ortalamaya dahil edilmedi.

**Tablo 3:** A grubu 1. ve 2. kızgınlık siklusu ortalama progesteron değerleri (ng/ml).

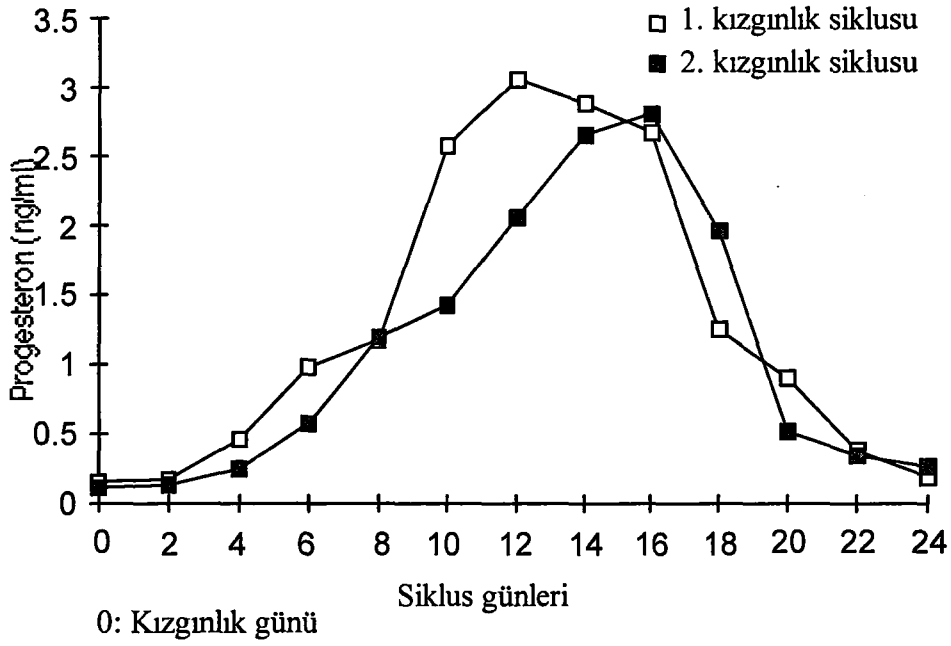
Günler	1. kızgınlık siklusu (n=10)			2. kızgınlık siklusu (n=8)			t
	X	SE	V	X	SE	V	
0	0.14 ± 0.04		0.01	0.11 ± 0.04		0.01	
2	0.16 ± 0.02		0.00	0.12 ± 0.02		0.00	
4	0.46 ± 0.08		0.07	0.26 ± 0.06		0.03	P<0.05
6	0.98 ± 0.11		0.13	0.55 ± 0.11		0.01	P<0.05
8	1.17 ± 0.14		0.22	1.32 ± 0.14		0.17	
10	2.57 ± 0.42		1.78	1.56 ± 0.13		0.14	P<0.05
12	3.05 ± 0.33		1.20	2.06 ± 0.29		0.71	P<0.05
14	2.88 ± 0.37		1.41	2.66 ± 0.49		1.97	
16	2.67 ± 0.21		0.47	2.81 ± 0.61		2.98	
18	1.25 ± 0.20		0.43	1.95 ± 0.58		2.75	
20	0.90 ± 0.41		1.74	0.50 ± 0.14		0.17	
22	0.37 ± 0.11		0.07 (n=5)	0.33 ± 0.21		0.22 (n=5)	
24	0.19 ± 0.00		0.05 (n=2)	0.25 ± 0.00		0.00 (n=1)	

V: Varyasyon katsayısı      t: t değeri

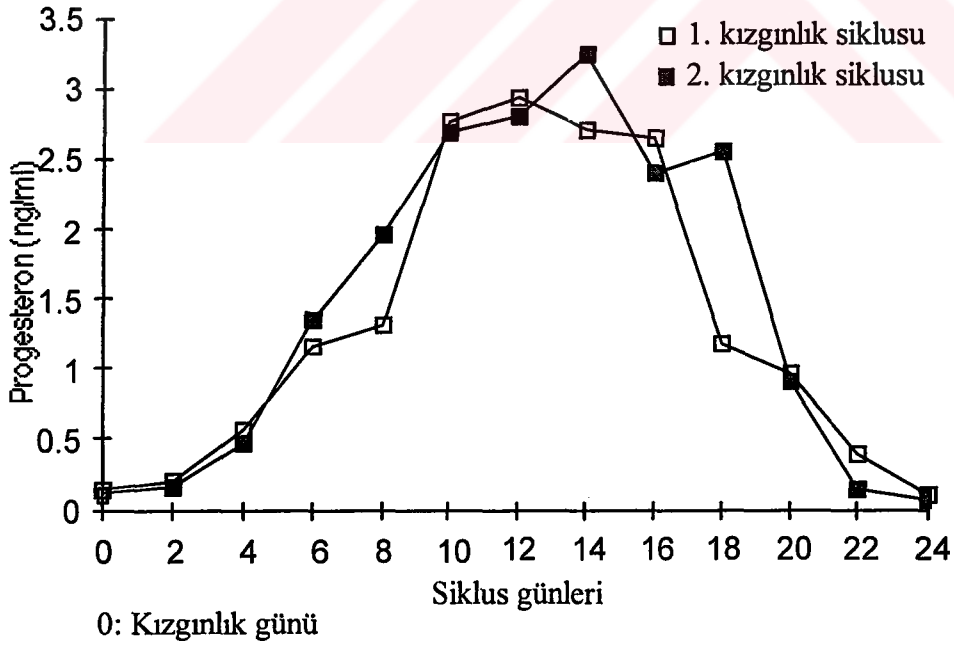
**Tablo 4:** B grubu 1. ve 2. kızgınlık siklusu ortalama progesteron değerleri (ng/ml).

Günler	1. kızgınlık siklusu (n=10)			2. kızgınlık siklusu (n=8)			t
	X	SE	V	X	SE	V	
0	0.14 ± 0.03		0.01	0.13 ± 0.03		0.01	
2	0.21 ± 0.04		0.01	0.17 ± 0.05		0.02	
4	0.56 ± 0.06		0.03	0.47 ± 0.10		0.08	
6	1.16 ± 0.08		0.07	1.36 ± 0.17		0.24	
8	1.31 ± 0.14		0.10	1.97 ± 0.31		0.77	P<0.05
10	2.77 ± 0.41		1.71	2.69 ± 0.64		3.29	
12	2.94 ± 0.32		1.07	2.81 ± 0.64		3.34	
14	2.71 ± 0.45		2.04	3.25 ± 0.86		5.91	
16	2.66 ± 0.34		1.17	2.41 ± 0.40		1.33	
18	1.18 ± 0.32		1.03	2.55 ± 0.58		2.70	P<0.05
20	0.97 ± 0.49		1.98 (n=8)	0.91 ± 0.42		1.44	
22	0.41 ± 0.17		0.15 (n=5)	0.14 ± 0.03		0.00 (n=7)	
24	0.11 ± 0.01		0.00 (n=2)	0.07 ± 0.02		0.00 (n=2)	

V: Varyasyon katsayısı      t: t değeri

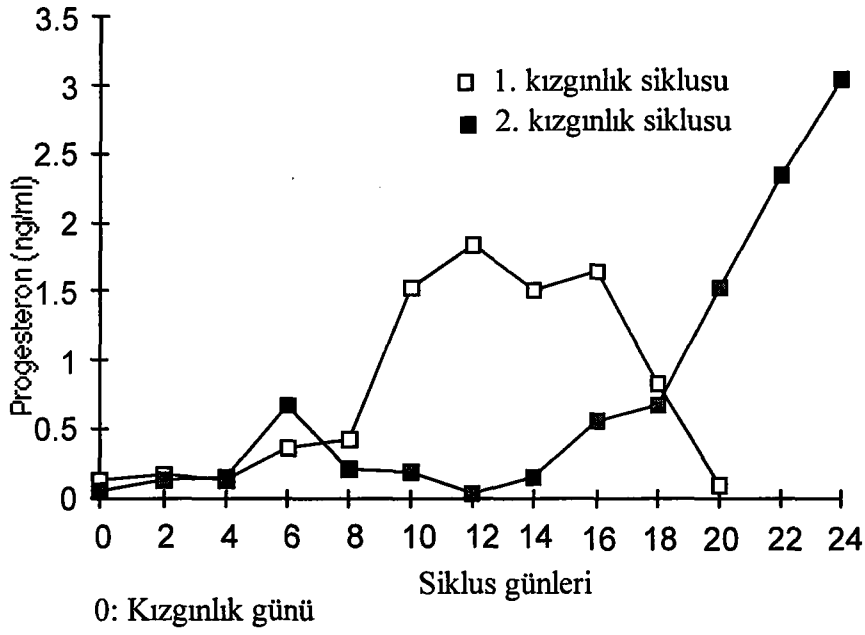


Şekil 1 : A grubu hayvanların 1. ve 2. kızgınlık siklusu ortalama progesteron eğrisi.

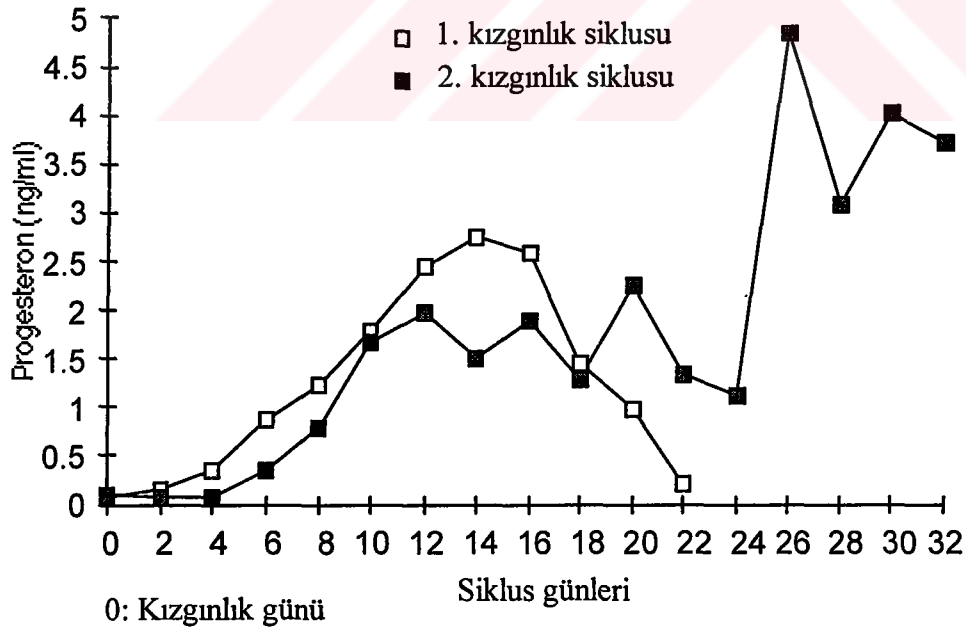


Şekil 2 : B grubu hayvanların 1. ve 2. kızgınlık siklusu ortalama progesteron eğrisi.

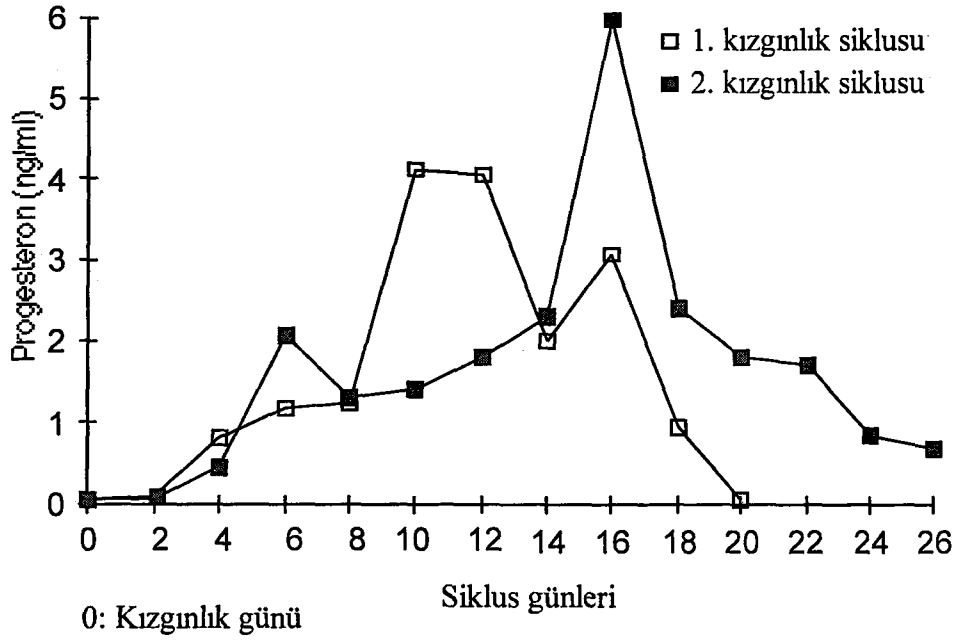




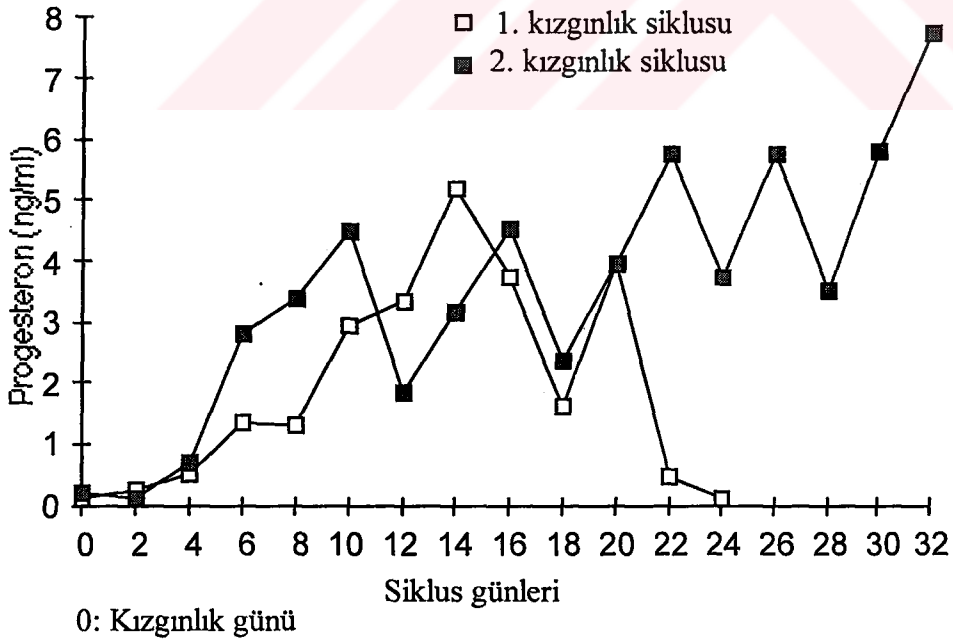
**Şekil 3 :** A grubunda, siklusu kısalan 2 no'lu hayvanın 1. ve 2. kızgınlık siklusu progesteron eğrisi.



**Şekil 4 :** A grubunda, siklusu uzayan 8 no'lu hayvanın 1. ve 2. kızgınlık siklusu progesteron eğrisi.



Şekil 5: B grubunda, siklusu uzayan 5 no'lu hayvanın 1. ve 2. kızgınlık siklusu progesteron eğrisi.



Şekil 6 : B grubunda, siklusu uzayan 10 no'lu hayvanın 1. ve 2. kızgınlık siklusu progesteron eğrisi.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İneklerde kızgınlığın belirli aralıklarla tekrarlanması, östrojen, oksitosin ve oksitosin reseptörlerinin etkileşmesi sonucu, luteal dönem sonlarında endometriyundan luteolitik maddelerin düzenli salınmasına bağlıdır. İnek ve düvelerde, kızgınlık siklusunun erken döneminde, farklı doz ve sürelerde dışarıdan verilen oksitosinin, uterustan PGF<sub>2</sub> alfa salgısına sebep olarak, luteal regresyonu başlattığı (5,8,13,62,63) veya etkisinin olmadığı (68,94,104), yine siklusun geç döneminde yapılan uygulamalarda, siklus süresinin etkilenmediği (37,47) veya uzadığı yapılan değişik çalışmalarda (28,43,54,55) bildirilmektedir.

Araştırmacılar (12,34,59,72), ineklerde kızgınlık siklusu uzunluğunun 18-24 gün (ort. 21 ± 4 gün) arasında değiştiğini bildirmektedirler. Bu çalışmada 1. kızgınlık siklusları, kontrol siklusu olarak değerlendirilen A grubu hayvanlarda, kızgınlık siklus uzunluğu 20-24 gün (ort. 21.40 ± 0.52 gün), B grubu hayvanlarda ise, 18-24 gün (ort. 21.00 ± 0.68 gün) olarak belirlendi. Tespit edilen bu siklus sürelerinin, bildirilen sınırlar içinde olduğu görülmektedir.

Oyedipe ve ark. (68) tarafından, siklusun 2-6. günlerinde, günde 230 IU dozda oksitosin uygulanan 6 inekten 2'sinde siklusun etkilenmediği, geriye kalan 4 inekten 2'sinde siklusun 10-12 gün kısalacağı ve diğer 2 inekte ise, oksitosinin kistik korpus luteuma sebep olduğu bildirilmektedir. Bir başka çalışmada ise (37), siklusun 1-6. günlerinde, 100-200 IU arasında değişen dozlarda deri altı uygulanan oksitosinin, laktasyondaki 6 ineğin sadece 1'inde siklusun kısalmasına sebep olduğu ve laktasyondaki ineklerde oksitosin ile kızgınlığı uyarmak için, düvelere göre daha yüksek dozların gerektiği, düşük dozda verilen oksitosinin kistik korpus luteuma sebep olduğu ileri sürülmektedir. Tsang ve ark. (94), siklusun 2-6. günlerinde, günde bir defa 100 IU dozda deri altı oksitosin uygulanan düvelerde, plazma progesteron düzeylerinin 5. günde azalmaya başladığını ve 8. güne kadar bu azalmanın devam ettiğini bildirmelerine rağmen, siklusun 2-5. günlerinde, aynı doz ve yolla yapılan oksitosinin, progesteron değerleri üzerinde etkili olmadığını belirtmektedirler. Auletta ve ark. (8), inek ve düvelere, siklusun 3-6. günlerinde, günde 100 IU dozda oksitosinin deri altı enjeksiyonlarında, siklus süresinin 8.7 ± 0.68 gün kısalacağını ve siklusun 4-6. günleri arasında progesteron seviyelerinin etkilenmediğini, 7. günde

azalmaya başladığını ve 8. günde ise, 1 ng/ml'den daha düşük olduğunu bildirmektedirler. Yapılan diğer çalışmalarda (48,62,63) ise, siklusun 2-6. günlerinde, günde 1 defa; siklusun 4-6. günlerinde günde 2 defa farklı dozlarda deri altı oksitosin uygulanan düvelerde, siklus süresinde 8-10 günlük bir kısılmanın olduğu ve plazma progesteron seviyelerinin siklusun 6 ve 7. günlerinde düştüğü belirtilmektedir. Yapılan bu çalışmada ise, A grubu ineklerden, 2 no'lu hayvanın siklusu kısılarken, 8 no'lu hayvanın da 32. güne kadar yapılan klinik takipte kızgınlığa gelmediği, geriye kalan 8 inekte kızgınlık siklus sürelerinin etkilenmediği ve ortalama  $21.50 \pm 0.50$  gün (20-24 gün) sürdüğü tespit edildi. Ayrıca, yapılan serum progesteron ölçümlerinde; 2 no'lu hayvanın (10. günde) kızgınlığa geldiği, 10. günde progesteron seviyesinin azaldığı; 8 no'lu hayvanda ise, takip edilen 32. güne kadar progesteron düzeyinin yüksek olduğu görüldü. Uygulama yapılan diğer hayvanlarda, oksitosinin siklus progesteron profilini etkilemediği tespit edildi. Çalışmada elde edilen bu bulguların, Hansel ve Wagner (37) ve Oyedipe ve ark. (68)'nin, siklusun erken döneminde, farklı gün ve dozlarda uygulanan oksitosin sonuçları ile benzer olduğu, ancak Auletta ve ark. (8), Kotwica ve ark. (48) ve Milvae ve Hansel (62,63)'in, yaptıkları değişik çalışmalarda, tespit ettikleri bulgular ile uyum içinde olmadığı görülmektedir. Bu uyumsuzluğun sebebi, oksitosin uygulama günleri ve süresinin yukarıdaki çalışmalarla benzer olmasına rağmen, dozun düşük olmasından kaynaklanabilir.

Düvelere siklusun 10-22 ve 10-23. günlerinde, farklı dozlarda oksitosinin sürekli olarak deri altı ya da damar içi uygulanması sonucu, siklus süresinin 5 gün uzadığı ve diöstrüs sonlarında progesteron seviyelerinin kontrol grubuna göre 4-5 gün süre ile azalmadan devam ettiği bildirilmektedir (28,54,55). Ayrıca, oksitosinin bu etkisinin uygulama yolundan ziyade, uygulama tarzıyla ilgili olduğu vurgulanmaktadır. Laktasyonda olmayan ineklere, siklusun 13-20 veya 13-25. günlerinde, 20 IU/saat dozda oksitosinin damar içi uygulamalarında, siklus süresinde 1.6-5.6 günlük bir uzamaya yol açtığı, buna bağlı olarak progesteron düzeyinin siklusu uzayan hayvanlarda 16-24. güne kadar yüksek seyrettiği, 26. günde 2 ng/ml'nin altına düştüğü bildirilmektedir (43). Buna karşılık bazı araştırmacılar da (37,47), düvelere, siklusun 14-22, 15-18, 16-19, 7-13 ve 15-22. günlerinde ya da siklusun 15. gününden kızgınlık belirtilerinin görüldüğü güne kadar, farklı dozlarda oksitosinin damar içi ya da deri altı uygulamalarında, siklus süresinin ve progesteron

düzeylerinin etkilenmediğini bildirmektedirler. Sunulan çalışmada ise, siklusun 14, 15 ve 16. günlerinde, oksitosin uygulanan B grubu hayvanlardan, 1'inde 32. güne kadar yapılan klinik gözlem ve serum progesteron ölçümlerinde kızgınlığın şekillenmediği, 1 hayvanda ise, siklusun 26 güne kadar uzadığı, geriye kalan 8 hayvanda ise, siklus sürelerinin etkilenmediği ( $22.25 \pm 0.45$ ) görüldü. Elde edilen bu sonuçlar, Hansel ve Wagner (37) ve Kotwica ve ark. (47)'nin bulguları ile paralellik gösterirken, Gilbert ve ark. (28), Howard ve ark. (43) ve Lutz ve ark. (54,55)'nin yaptıkları çalışmaların sonuçlarıyla farklılık göstermektedir. Bu farklılığın sebebi, uygulama süresi ve oksitosinin verilmiş tarzıyla ilgili olabilir.

İneklerde, siklus boyu, serum progesteron seviyelerindeki değişimler, korpus luteum fonksiyonuyla paralellik göstermektedir. Siklusun kızgınlık devresinde progesteron miktarı düşük iken, ilerleyen günlerde korpus luteumun gelişmesine bağlı olarak miktarı yükselmekte, diöstrüs sonlarında luteal regresyondan dolayı hızla düşmektedir (6,15,53,89). Bu çalışmada da, her iki gruptaki hayvanların 1. ve 2. (uygulama sonucu siklusları etkilenen toplam 4 hayvan hariç) östrüs siklusu boyunca serum progesteron düzeylerinin kızgınlık döneminde düşük olduğu, siklusun ilerleyen günlerinde düzenli olarak artış gösterdiği ve beklenen kızgınlıkta tekrar azaldığı belirlendi.

Christensen ve ark. (15), progesteron düzeylerinin, siklusun 15. günü, Henricks ve ark. (39), bu miktarın siklusun 14. günü, Parkinson ve Lamming (69) ise, siklusun 16. gününde maksimum seviyeye ulaştığını bildirmektedirler. Bu çalışmada, 1. kızgınlık siklusu ortalama progesteron değerlerinin, A ve B grubunda siklusun 12. günü; 2. kızgınlık siklusunda ise, A grubunda siklusun 16. günü ve B grubunda 14. günde en yüksek seviyeye ulaştığı ve daha sonraki günlerde yavaş yavaş düştüğü tespit edildi.

Sreenan ve Diskin (89), siklik ineklerde, siklusun 18. günü, Lukaszewska ve Hansel (53), siklusun 17-18. günlerinde, Roche ve ark. (78), siklusun 17-20. günlerinde, kan serumu progesteron düzeylerinin hızlı bir düşüş gösterdiğini bildirmektedirler. Bu çalışmada da, A grubu hayvanlarda 1. ve 2. kızgınlık siklusu ile B grubu hayvanların 1. kızgınlık siklusu progesteron düzeyinin siklusun 17-18. günlerinde, B grubu 2. kızgınlık siklusunun 19-20. günleri ve sonrasında hızlı bir düşüş gösterdiği belirlendi. Ancak, A grubunda siklusu kısalan hayvanda ise,

progesteron düzeyinin 6. günden sonra düşüŖe geçtiği, B grubunda siklusu uzayan hayvanda da siklusun 18. gününde azaldığı tespit edildi. Ayrıca, rektal muayene ile kalıcı luteal yapı tespit edilen ve 32. güne kadar yapılan klinik takipte kızgınlık göstermeyen A ve B grubundaki birer hayvanda, progesteron düzeyinin yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak, ineklere siklusun erken (4-6. günlerinde) ve geç (14-16. günlerinde) luteal döneminde, günlük 100 IU bölünmüş iki doz halinde deri altı oksitosin uygulamasının, kızgınlık siklus süresi ve serum progesteron düzeyleri üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı görüldü.



## 6. ÖZET

Bu çalışmada, ineklere kızgınlık siklusunun erken (4, 5 ve 6. günlerinde) ve geç (14, 15 ve 16. günlerinde) luteal döneminde, deri altı uygulanan oksitosinin luteal regresyon üzerine olan etkilerini ortaya koyma amaçlandı.

Çalışmada materyal olarak, toplam 20 inek kullanıldı. Hayvanların östrüsleri 11 gün ara ile iki defa 25 mg Dinoprost trometamin kas içi enjekte edilerek senkronize edildi. Daha sonra hayvanlar, A ve B olmak üzere, rastgele 10'arlı 2 gruba ayrıldı. A grubundaki 10 ineğe, 1. kızgınlık siklusunun 4, 5 ve 6. günlerinde, bölünmüş iki doz halinde, 12 saat ara ile deri altı 20 ml % 0.9 NaCl; 2. kızgınlık siklusunun aynı günlerinde, günlük 100 IU oksitosin, bölünmüş iki doz halinde, 12 saat ara ile deri altı enjekte edildi. Aynı uygulamalar, B grubu hayvanlara 1. ve 2. kızgınlık sikluslarının 14, 15 ve 16. günlerinde yapıldı. Her iki grup hayvandan, iki kızgınlık siklusu boyunca gün aşırı kan örnekleri alındı. Kan serumu progesteron değerleri double RIA ile tayin edildi.

Siklusun erken döneminde oksitosin uygulanan A grubu hayvanlardan birinde siklus kısalırken, bir hayvanda da 32. güne kadar yapılan klinik gözlemlerde kızgınlığa gelmediği, diğer 8 inekte ise siklus sürelerinin oksitosin uygulamalarından etkilenmediği görüldü. Geç luteal dönemde oksitosin uygulaması yapılan B grubunda, bir hayvanın siklusu uzarken, bir hayvanın da 32. güne kadar yapılan takipte kızgınlığa gelmediği, diğer 8 inekte ise, siklus sürelerinin uygulamadan etkilenmediği belirlendi.

Progesteron yönüyle, A grubu hayvanların, 2. kızgınlık siklusunun 4, 6, 10 ve 12. günlerindeki progesteron düzeyinin, 1. kızgınlık siklusuna göre düşük olduğu; B grubunda ise, 2. kızgınlık siklusunun 8 ve 18. günlerindeki progesteron değerlerinin 1. siklusun aynı günlerine göre yüksek olduğu belirlendi.

Sonuç olarak, ineklere kızgınlık siklusunun erken ve geç luteal döneminde, belirtilen doz ve süre ile uygulanan oksitosinin, kızgınlık siklus süresi ve kan serumu progesteron düzeyleri üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı tespit edildi.

## 7. SUMMARY

### **The Effect of Oxytocin Administration on Luteal Regression in Cows.**

The present study was undertaken to investigate effects of oxytocin administered subcutaneously at early (days 4, 5 and 6) and late (days 14, 15 and 16) luteal phase of the oestrous cycle, on luteal regression.

A total of 20 cows were used in this study. Their oestrous cycles were synchronised by twice intramuscular administration of 25 mg Dinoprost trometamin at 11 day intervals. Then the animals were randomly divided into two groups, groups A and B. In the group A, on the days 4, 5 and 6 of the first oestrous cycle, 20 ml physiological saline was subcutaneously injected to the animals at two divided doses with 12 hours interval. Oxytocin (100 IU) at two divided doses (12 hours interval) on the same days of the second oestrous cycle was administered subcutaneously. The same treatments were applied to the animals in the group B on the days 14, 15 and 16 of the oestrous cycle. Blood samples were obtained from all animals at two daily intervals during the two oestrous cycles. Serum progesterone levels were measured by double RIA.

One animal in the group A had a shortened oestrous cycle following administration of oxytocin at the early stage. Another cow in this group did not show symptoms of heat on the day 32. The length of the oestrous cycles in the remaining eight animals were not affected by oxytocin injections. In the group B which received oxytocin at late luteal phase, one animal had a prolonged oestrous cycle. Another cow in this group did not show symptoms of heat even on the day 32. Length of the oestrous cycles in the remaining eight animals was not affected by oxytocin.

In the group A, on the days 4, 6, 10 and 12 of the second oestrous cycle, serum progesterone levels were significantly lower than those of the first cycle. In the group B, on the days 8 and 18 of the second oestrous cycle, serum progesterone concentrations were higher than the same respective days during the first oestrous cycle.

In summary, it is concluded from the present study that administration of oxytocin at doses and duration indicated above does not significantly influence length of the oestrous cycle and serum progesterone levels in cows.



## 8. KAYNAKLAR

1. **Abdelgadir, S.E., Swanson, L.V., Oldfield, J.E. and Stromshak, F.** (1987). Prostaglandin PGF<sub>2</sub> alfa-Induced Release of Oxytocin from Bovine Corpora Lutea in Vitro. *Biol. Reprod.*, 37, 550-555.
2. **Abraham, G.E.** (1981). The Application of Natural Steroid Radioimmunoassay to Gynecologic Endocrinology. 475-529. Ed. G.E. Abraham. In: "Radioassay System in Clinical Endocrinology". Marcel Dekker, Basel.
3. **Alaçam, E. (Ed.)** (1997). Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. Birinci Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara.
4. **Anderson, L.L., Bowerman, A.M. and Melampy, R.M.** (1965). Oxytocin on Ovarian Function in Cycling and Hysterectomized Heifers. *J. Anim. Sci.*, 24, 964-968.
5. **Armstrong, D.T. and Hansel, W.** (1959). Alteration of the Bovine Estrous Cycle with Oxytocin. *J. Dairy Sci.*, 42, 533-542.
6. **Arthur, G.H., Noakes, D.E. and Pearson, H.** (1982). *Veterinary Reproduction and Obstetrics (Theriogenology)*. 5<sup>th</sup> ed., Bailliere Tindall, London.
7. **Auletta, F.J. and Flint, A.P.F.** (1988). Mechanisms Controlling Corpus Luteum Function in Sheep, Cows, Nonhuman Primates and Women Especially in Relation to the Time of Luteolysis. *Endocr. Rev.*, 9, 88-105.
8. **Auletta, F.J., Currie, G.N. and Black, D.L.** (1972). Effect of Oxytocin and Adrenergic Drugs on Bovine Reproduction. *Acta Endocrinol.*, 69, 241-248.
9. **Austin, C.R. and Short, R.V.** (1978). *Reproduction in Mammals: Hormones in Reproduction*. Cambridge University Press. Cambridge.
10. **Bazer, F.W., Thatcher, W.W., Hansen, P.J., Mirando, M.A., Ott, T.L. and Plante, C.** (1991). Physiological Mechanismus of Pregnancy Recognition in Ruminants. *J. Reprod. Fert.*, 43, Suppl, 39-47.
11. **Beal, W.E., Milvae, R.A. and Hansel, W.** (1980). Oestrous Cycle Length and Plasma Progesterone Concentrations Following Administration of Prostaglandin F-2 alfa Early in the Bovine Oestrous Cycle. *J. Reprod. Fert.*, 59, 393-396.

12. **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.
13. **Carlson, J. and Black, D.L.** (1969). Oxytocin-Produced Changes in the Bovine Ovary before and after Unilateral Ovarectomy. *J. Reprod. Fert.*, 20, 39-43.
14. **Chastain, C.B. and Ganjam, V.K.** (1986). *Clinical Endocrinology of Companion Animals.* Lea and Febiger, Philadelphia.
15. **Christensen, D.S., Hopwood, M.L. and Wiltbank, J.N.** (1974). Levels of Hormones in the Serum of Cycling Beef Cows. *J. Anim. Sci.*, 38 (3), 577-583.
16. **Cooke, R.G. and Homedia, A.M.** (1985). Suppression of Prostaglandin F-2 alfa Release and Delay of Luteolysis after Active Immunization Against Oxytocin in the Goat. *J. Reprod. Fert.*, 75, 63-68.
17. **Deveci, H.** (1986). Dişilerde Döl Verimi Düşüklüğü (Dişilerde İnfertilite). *Elazığ Böl. Vet. Hek. Odası Derg.*, 2 (1), 8-36.
18. **Dobson, H., Alam, M.G.S. and Kanchev, L.N.** (1987). Effect of Betamethasone Treatment on Luteal Lifespan and the LH Response to GnRH in Dairy Cows. *J. Reprod. Fert.*, 80, 25-30.
19. **Donaldson, L.E. and Takken, A.** (1968). The Effect of Exogenous Oxytocin on Corpus Luteum Function in the Cow. *J. Reprod. Fert.*, 17, 373-383.
20. **Duan, E.K.** (1986). Oxytocin Therapy of Persistent Corpus Luteum and Luteal Cyst in Dairy Cows: A Preliminary Report. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 17 (1), 68-73.
21. **Duan, E.K., Liu, Z.X. and Wang, J.C.** (1987). Changes in the Levels of Milk Progesterone in Cows with Persistent Corpus Luteal Cyst During Oxytocin Therapy. *Acta Agriculturae Nucleatae Sinica*, 1 (1), 38-42.
22. **Eduvie, L.O. and Seguin, B.E.** (1982). Corpus Luteum Function and Pregnancy Rate in Lactating Dairy Cows Given Human Chorionic Gonadotrophin at Middiestrus. *Theriogenology*, 17 (4), 415-422.
23. **El-Azab, E.A., El-Azab, M.A., Sharawy, S.M. and Labib, F.M.** (1988). Evaluation of Various Uterotonic Single Treatments for Prophylaxis of Retained Placenta in Dairy Cows. *Assiut Veterinary Medical Journal*, 19 (38), 165-172.

24. **Eley, R.M., Thatcher, W.W. and Bazer, F.W.** (1979). Luteolytic Effect of Oestrone Sulphate on Cyclic Beef Heifers. *J. Reprod. Fert.*, 55, 191-193.
25. **Feldman, D. and Gagon, J.** (1985). StatView, Brain Power, Inc., Calabasas, C.A.
26. **Flint, A.P.F. and Sheldrick, E.L.** (1983). Evidence for a Systemic Role for Ovarian Oxytocin in Luteal Regression in Sheep. *J. Reprod. Fert.*, 67, 215-225.
27. **Foley, G.L.** (1996). Pathology of the Corpus Luteum of Cows. *Theriogenology*, 45 (7), 1413-1428.
28. **Gilbert, C.L., Lamming, G.E., Parkinson, T.J., Flint, A.P.F. and Wathes, D.C.** (1989). Oxytocin Infusion from day 10 after Oestrus Extends the Luteal in Non-Pregnant Cattle. *J. Reprod. Fert.*, 86, 203-210.
29. **Gilbert, R.O., Bosu, W.T.K. and Peter, A.T.** (1990). The Effect of Escherichia Coli Endotoxin on Luteal Function in Holstein Heifers. *Theriogenology*, 33 (3), 654-651.
30. **Ginther, O.J., Woody, C.O., Mahajan, S., Janakiraman, K. and Casida, L.E.** (1967). Effect of Oxytocin Administration on the Oestrous Cycle of Unilaterally Hysterectomized Heifers. *J. Reprod. Fert.*, 14, 225-229.
31. **Graf, G.C., Elliott, C.S. and Randy, H.A.** (1973). Inhibitory Effect of Continuous Infusion of Oxytocin on Lactation in Cows. *J. Dairy Sci.*, 56, 2, 181-183.
32. **Griffin, J.E. and Ojeda, S.R.** (1992). *Textbook of Endocrine Physiology*. Oxford University Press, London.
33. **Gustafsson, B.K.** (1984). Therapeutic Strategies Involving Antimicrobial Treatment of the Uterus in Large Animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 185 (10), 1194-1198.
34. **Hafez, E.S.E.** (1993). *Reproduction in Farm Animals*. 4<sup>th</sup> ed., Lea and Febiger, Philadelphia.
35. **Hansel, W. and Blair, R.M.** (1996). Bovine Corpus luteum Historic Overview and Implications for Future Research. *Theriogenology*, 45 (7), 1267-1293.
36. **Hansel, W. and Dowd, J.P.** (1986). New Concepts of the Control of Corpus Luteum Function. *J. Reprod. Fert.*, 78, 755-768.

37. **Hansel, W. and Wagner, W.C.** (1960). Luteal Inhibition in the Bovine as a Result of Oxytocin Injections, Uterine Dilatation and Intrauterine Infusions of Seminal and Preputial Fluids. *J. Dairy Sci.*, 43, 796-805.

38. **Helmer, S.D., Hansen, P.J. Thatcher, W.W., Johnson, J.W. and Bazer, F.W.** (1989). Intrauterine Infusion of Highly Enriched Bovine Trophoblast Protein-1 Complex Exerts an Antiluteolytic Effect to Extend Corpus luteum Lifespan in Cyclic Cattle. *J. Reprod. Fert.*, 87, 89-101.

39. **Henricks, D.M., Dickey, J.F. and Niswender, G.D.** (1970). Serum Luteinizing Hormone and Plasma Progesterone Levels During the Estrous Cycle and Early Pregnancy in Cows. *Biol. Reprod.*, 2, 346-351.

40. **Hickey, G.L., White, M.E., Weckenden, R.P. and Armstrong, D.A.** (1984). Effects of Oxytocin on Placental Retention Following Dystocia. *Vet. Rec.*, 118 (8), 189-190.

41. **Hixon, J.E., and Flint, A.P.F.** (1987). Effect of a Luteolytic Dose of Oestradiol Benzoate on Uterine Oxytocin Receptor Concentrations, Phosphoinositide Turnover and Prostaglandin F-2a Secretion in Sheep. *J. Reprod. Fert.*, 79, 457-467.

42. **Homedia, A.M.** (1986). Role of Oxytocin During the Oestrous Cycle of Ruminants with Particular to the Goats. *Anim. Breed. Abstr.*, 54 (4), 263-268.

43. **Howard, H.J., Morbeck, D.E., and Britt, J.H.** (1990). Extension of Oestrous Cycle and Prolonged Secretion of Progesterone in Non-Pregnant Cattle Infused Continuously with Oxytocin. *J. Reprod. Fert.*, 90, 493-502.

44. **Jacobs, A.L., Edgerton, L.A., Silvia, W.J. and Schillo, K.K.** (1988). Effect of an Estrogen Antagonist (tamoxifen) on Cloprostenol-Induced Luteolysis in Heifers. *J. Anim. Sci.*, 66, 735-742.

45. **Jenner, L.J., Parkinson, T.J., and Lamming, G.E.** (1991). Uterine Oxytocin Receptors in Cyclic and Pregnant Cows. *J. Reprod. Fert.*, 91, 49-58.

46. **Kalkan, C. ve Öcal, H.** (1997). İneklerde Luteal Dönemde Uygulanan Östradiol Valerat veya Dietilstilbestrol'ün Luteolisis Üzerine Etkisi. *Tr. J. of Vet. and Anim. Sci.*, 21, 9-11.

47. **Kotwica, J., Schams, D., Meyer, H.H.D. and Mittermeier, T.** (1988). Effect of Continuous Infusion of Oxytocin on Length of the Oestrous Cycle and Luteolysis in Cattle. *J. Reprod. Fert.*, 83, 287-294.
48. **Kotwica, J., Skarzynski, D. and Jaroszewski, J.** (1991). Involvement of Beta-Adrenoceptors in the Regulation of Luteal Function in Cattle. *Br. Vet. J.*, 147 (3), 189-196.
49. **Kubasik, N.P., Hallauer, G.D. and Brodows, R.G.** (1984). Evaluation of Direct Solid-Phase Radioimmunoassay for Progesterone Useful for Monitoring Luteal Function. *Clin. Chem.*, 30 (2), 284-286.
50. **Küplülü, Ş.** (1987). Kronik Endometritisli İneklerde İntrauterin Uygulamaların Seksüel Sikluslar ile Luteolizis Olgusuna Etkisi Üzerinde Çalışmalar. Doktora Tezi, Ankara.
51. **Lafrance, M. and Goff, A.K.** (1988). Effect of Progesterone and Oestradiol-17 beta on Oxytocin-Induced Release of Prostaglandin F-2 alfa in Heifers. *J. Reprod. Fert.*, 82, 429-436.
52. **Laing, J.A., Morgan, W.J.B. and Wagner, W.C.** (1988). Fertility and Infertility in Veterinary Practice. 4<sup>th</sup> ed., Bailliere Tindall, London.
53. **Lukaszewska, J. and Hansel, W.** (1980). Corpus Luteum Maintenance During Early Pregnancy in the Cow. *J. Reprod. Fert.*, 59, 485-493.
54. **Lutz, S.L., Smith, M.F., Keisler, D.H. and Garverick, H.A.** (1990). Constant Infusion of Oxytocin Extends Luteal Lifespan in Heifers. *J. Anim. Sci.*, 68, Suppl. 454-455.
55. **Lutz, S.L., Smith, M.F., Keisler, D.H. and Garverick, H.A.** (1991). Effect of Constant Infusion of Oxytocin on Luteal Lifespan and Oxytocin-Induced Release of Prostaglandin F-2 alfa in Heifers. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 8 (4), 573-585.
56. **Mann, G.E. and Lamming, G.E.** (1995). Progesterone Inhibition of the Development of the Luteolytic Signal in Cows. *J. Reprod. Fert.*, 104 (1), 1-5.
57. **Mann, G.E. and Lamming, G.E.** (1992). Steroid Hormone Manipulation in the Control of Luteolysis in Cattle. *J. Reprod. Fert.*, 9, Abst. 32.

58. **McCracken, J.A., Custer, E.E. and Lamsa, J.C.** (1999). Luteolysis: A Neuroendocrine-Mediated Event. *Physiol. Rev.*, 79 (2), 263-323.

59. **McDonald, L.E.** (1989). *Veterinary Endocrinology and Reproduction*. 4<sup>th</sup> ed., Lea and Febiger, Philadelphia.

60. **Meyer, M.D., Hansen, P.J., Thatcher, W.W., Drost, M., Badinga, L., Roberts, R.M., Li, J., Ott, T.L. and Bazer, F.W.** (1995). Extension of Corpus Luteum Lifespan and Reduction of Uterine Secretion of Prostaglandin F<sub>2</sub> alpha of Cows in Response to Recombinant Interferon-r. *J. Dairy Sci.*, 78 (9), 1921-1931.

61. **Miller, B.J. and Lodge, J.R.** (1984). Postpartum Oxytocin Treatment for Prevention of Retained Placentas. *Theriogenology*, 22 (4), 385-388.

62. **Milvae, R.A. and Hansel, W.** (1980). Concurrent Uterine Venous and Ovarian Arterial Prostaglandin F Concentrations in Heifers Treated with Oxytocin. *J. Reprod. Fert.*, 60, 7-15.

63. **Milvae, R.A. and Hansel, W.** (1985). Inhibition of Bovine Luteal Function by Indomethacin. *J. Anim. Sci.*, 60 (2), 528-531.

64. **Milvae, S.T., Hinckley, J.C. and Carlson, J.C.** (1996). Luteotropic and Luteolytic Mechanism in the Bovine Corpus Luteum. *Theriogenology*, 45 (7), 1327-1349.

65. **Mollo, A., Veronesi, M.C., Cairoli, F. and Soldano, F.** (1997). The Use of Oxytocin for the Reduction of Cow Placental Retention and Subsequent Endometritis. *Anim. Reprod. Sci.*, 48, 47-51.

66. **Morrow, D.A.** (1980). *Current Therapy in Theriogenology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia.

67. **Northey, D.L. and French, L.R.** (1980). Effect of Embryo Removal and Intrauterine Infusion of Embryonic Homogenates on the Lifespan of the Bovine Corpus Luteum. *J. Anim. Sci.*, 50 (2), 298-302.

68. **Oyedipe, E.O., Gustafsson, B. and Kindahl, H.** (1984). Blood Levels of Progesterone and 15-keto-13, 14-dihydro Prostaglandin F<sub>2</sub> alpha During the Estrous Cycle of Oxytocin-Treated Cows. *Theriogenology*, 22 (4), 329-339.

69. **Parkinson, T.J. and Lamming, G.E.** (1990). Interrelationship Between Progesterone, 13, 14-dihydro-15-keto PGF-2a (PGFM) and LH in Cyclic and Early Pregnant Cows. *J. Reprod. Fert.*, 90, 221-223.

70. **Parkinson, T.J., Jenner, L.J. and Lamming, G.E.** (1990). Comparison of Oxytocin/Prostaglandin F-2 alfa Interrelationships in Cyclic and Pregnant Cows. *J. Reprod. Fert.*, 90, 337-345.

71. **Parkinson, T.J., Wathes, D.C., Jenner, L.J. and Lamming, G.E.** (1992). Plasma and Luteal Concentrations of Oxytocin in Cyclic and Early-Pregnant Cattle. *J. Reprod. Fert.*, 94, 161-167.

72. **Peter, A.R. and Ball, P.J.H.** (1987). *Reproduction in Cattle*. 1<sup>st</sup> ed., Butterworth and Co. Ltd., London.

73. **Peters, A.R., Drew, S.B., Mann, G.E., Lamming, G.E. and Beck, N.F.** (1992). Experimental and Practical Approaches to the Establishment and Maintenance of Pregnancy. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 43 (4), Suppl 1, 143-152.

74. **Rayos, A.A., Abalos, J.A., Cruz, S.F. and Kanagawa, H.** (1990). Induced of Estrus in Cattle by Intraovarian Injection of Prostaglandin F2 alfa. *Theriogenology*, 34 (3), 511-521.

75. **Roberts, J.S. and Share, L.** (1969). Effect of Progesterone and Estrogen on Blood Levels of Oxytocin During Vaginal Distention. *Endocrinology*, 84, 1076-1081.

76. **Roberts, J.S. and Share, L.** (1970). Inhibition by Progesterone of Oxytocin Secretion During Vaginal Stimulation. *Endocrinology*, 87, 812-815.

77. **Roberts, S.J.** (1971). *Veterinary Obstetrics and Genital Diseases(Theriogenology)*. 2<sup>nd</sup> ed., Ann Arbor, Michigan, Edwards Brothers. Inc.

78. **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. *Vet. Rec.*, 116, 153-155.

79. **Schams, D.** (1987). Luteal Peptides and Intercellular Communication. *J. Reprod. Fert.*, 34, Suppl, 87-99.

80. Schams, D., Walters, D.L., Schallenberger, E., Bullerman, B. and Karg, H. (1983). Ovarian Oxytocin in the Cow. *Acta Endocrinol.*, 102, Suppl., 253: 147-148.
81. Seguin, B.E., Morrow, D.A. and Louis, T.M. (1974). Luteolysis, Luteostasis, and the Effect of Prostaglandin F<sub>2a</sub> in Cows After Endometrial Irritation. *Am. J. Vet. Res.*, 35, 57-61.
82. Seguin, B.E., Morrow, D.A. and Oxender, W.D. (1974). Intrauterine Therapy in The Cow. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 164, 609-612.
83. Seguin, B.E., Oxender, W.D. and Britt, J.H. (1977). Effect of Human Chorionic Gonadotropin and Gonadotrophin Releasing Hormone on Corpus Luteum Function and Estrous Cycle Duration in Dairy Heifers. *Am. J. Vet. Res.*, 38 (8), 1153-1156.
84. Sheldrick, E.L., Mitchell, M.D. and Flint, A.P.F. (1980). Delayed Luteal Regression in Ewes Immunized Against Oxytocin. *J. Reprod. Fert.*, 59, 37-42.
85. Silva, W.J., Lewis, G.S., McCracken, J.A., Thatcher, W.W. and Wilson, L. (1991). Hormonal Regulation of Prostaglandin F<sub>2</sub> alfa During Luteolysis in Ruminants. *Biol. Reprod.*, 45, 655-663.
86. Smith, E.W., McIntush, E.W. and Smith, G.W. (1994). Mechanisms Associated with Corpus Luteum Development. *J. Anim. Sci.*, 72, 1857-1872.
87. Smith, M.F. (1986). Symposium: Ovarian Function. Recent Advances in Corpus Luteum Physiology. *J. Dairy Sci.*, 69, 911-926.
88. Soloff, M.S. and Fields, M.J. (1989). Changes in Uterine Oxytocin Receptor Concentrations throughout the Estrous Cycle of the Cow. *Biol. Reprod.*, 40, 283-287.
89. Sreenan, J.M. and Diskin, M.G. (1983). Early Embryonic Mortality in the Cow: Its Relationship with Progesterone Concentration. *Vet. Rec.*, 112, 517-521.
90. Stevenson, J.S., Phatak, A.P., Rettmer, I. and Stewart, R.E. (1993). Postinsemination Administration of Receptal: Follicular Dynamics, Duration of Cycle, Hormonal Responses, and Pregnancy Rates. *J. Dairy Sci.*, 76 (9), 2536-2547.
91. Tan, G.J.S., Tweedale, R. and Biggs, J.S.G. (1982). Effects of Oxytocin on the Bovine Corpus Luteum of Early Pregnancy. *J. Reprod. Fert.*, 66, 75-78.



92. **Tan, G.J.S., Tweedale, R. and Biggs, J.S.G.** (1982). Oxytocin may Play a Role in the Human Corpus Luteum. *J. Endocrinol.*, 95, 65-70.

93. **Thatcher, W.W., Terqui, M., Thmonier, J. Mauleon, P.** (1986). Effect of Estradiol-17 Beta on Peripheral Plasma Concentration of 15-keto-13, 14-dihydro PGF<sub>2</sub> alpha and Luteolysis in Cyclic Cattle. *Prostaglandins*, 31 (4), 745-756.

94. **Tsang, P.C.W., Walton, J.S. and Hansel, W.** (1990). Oxytocin-Specific RNA, Oxytocin and Progesterone Concentrations in Corpora Lutea of Heifers Treated with Oxytocin. *J. Reprod. Fert.*, 89, 77-84.

95. **Veznik, Z., Holub, A., Zraly, Z., Kummer, V., Holcak, V. and Rysanek, D.** (1983). Induced Parturition in Cattle. *Veterinarstvi*, 33 (3), 106-108.

96. **Vighio, G.H. and Liptrap, R.M.** (1986). Plasma Hormone Concentrations of Oxytocin, Prostaglandin and Ovarian Steroids During Spontaneous Luteolysis in the Cow. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 3 (3), 209-215.

97. **Vighio, G.H. and Liptrap, R.M.** (1990). Plasma Hormone Concentrations After Administration of Dexamethasone During the Middle of the Luteal Phase in Cows. *Am. J. Vet. Res.*, 51 (11), 1711-1714.

98. **Vucko, M.** (1979). Paranteral Injection of Oxytocin in the First 48 Hours after Calving. *Vet. Glas.*, 33 (5), 399-402.

99. **Walters, D.L., Schams. D. and Schallenberger, E.** (1984). Pulsatil Secretion of Gonadotrophins, Ovarian Steroids and Ovarian Oxytocin During the Luteal Phase of the Oestrous Cycle in the Cow. *J. Reprod. Fert.*, 71, 479-491.

100. **Walton, J.S., Halbert, G.W., Robinson, N.A. and Leslie, K.E.** (1990). Effect of Progesterone and Human Chorionic Gonadotrophin Administration Five Days Postinsemination on Plasma and Milk Concentration of Progesterone and Pregnancy Rates of Normal and Repeat Breeder Dairy Cows. *Can. J. Vet. Res.*, 54 (3), 305-308.

101. **Wathes, D.C.** (1984). Possible Actions of Gonadal Oxytocin and Vasopressin. *J. Reprod. Fert.*, 71, 315-345.

102. **Wathes, D.C., Ayad, V.J., McGoff, S.A. and Morgan, K.L.** (1989). Effect of Active Immunization Against Oxytocin on Gonadotrophin Secretion and the Establishment of Pregnancy in the Ewe. *J. Reprod. Fert.*, 86 (2), 653-664.

**103. Wathes, D.C., Swann, R.W. and Pickering, B.T. (1984).** Variations in Oxytocin, Vasopressin and Neurophysin Concentrations in the Bovine Ovary During the Oestrous Cycle and Pregnancy. *J. Reprod. Fert.*, 71, 551-557.

**104. Wilks, J.W. and Hansel, W. (1971).** Oxytocin and the Secretion of Luteinizing Hormone in Cattle. *J. Anim. Sci.*, 33, 1048-1052.

**105. Wiltbank, M.C. (1994).** Types and Hormonal Mechanisms Associated with Mid-Cycle Corpus Luteum Function. *J. Anim. Sci.*, 72, 1873-1883.



## 9. ÖZGEÇMİŞ

1967 yılında Kahramanmaraş'ın Elbistan ilçesinde doğdum. İlköğrenimi köyüm olan Keçemağra'da, ortaöğrenimi Kayseri'de, lise tahsilimi de İzmit'te tamamladım. 1986 yılında Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesini kazandım ve 1988 yılında F.Ü. Veteriner Fakültesine yatay geçiş yaparak, 1991 yılında mezun oldum. 1993 yılının Eylül ayında F.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı'nda doktora başladım. Haziran 1994'te aynı anabilim dalına Araştırma görevlisi olarak atandım. Halen aynı Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.



## 10. TEŞEKKÜR

Doktora çalışmam süresince her türlü yardım ve desteklerini gördüğüm başta doktora danışman hocam Doç. Dr. Halis Öcal olmak üzere, Anabilim Dalı'mızın öğretim üyeleri Prof. Dr. Hüseyin Deveci, Prof. Dr. Ali Mükremin Apaydın ve Prof. Dr. Cahit Kalkan ile Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Araştırma görevlisi Dr. Erdal Kaygusuzoğlu, Yaşar Akar ve diğer görevlilere, RIA ile analizlerin yapılmasında laboratuvar imkanlarını bize açan Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Necip İlhan ve bu çalışmayı 188 nolu proje ile destekleyen Fırat Üniversitesi Araştırma Fonu'na (FÜNAF) içtenlikle teşekkür ederim.



TEŞEKKÜR  
FİRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI