

17237

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

**İNEKLERDE İNTRAUTERİN İLAÇ
UYGULAMASININ
OVARYUM FAALİYETLERİ VE UTERUS
ÜZERİNE ETKİSİ**

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Araş. Gör. **Halis ÖCAL**
Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Doğum ve Üreme Hastalıkları Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ

ELAZIĞ - 1991

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
LİTERATÜR BİLGİ	3
MATERYAL ve METOT	12
BULGULAR	16
TARTIŞMA ve SONUÇ	24
ÖZET	28
SUMMARY	29
LİTERATÜR LİSTESİ	30
TEŞEKKÜR	35
ÖZGEÇMİŞ	36

GİRİŞ

Sığır yetiştiriciliğinde, neslin devamı ve işletmenin verimliliği için, üreme fonksiyonlarının düzenli ve sürekli olması arzulanır. Üreme faaliyetlerindeki düzensizlikler, doğum ile tekrar gebe kalma arasındaki süreyi uzatarak, yavru veriminde azalmaya sebep olduğu gibi, gebelik elde etmek için hayvan başına düşen tohumlama sayısını da arttırarak, işletmeye zaman ve ekonomik kayıp yönünden yük getirirler.

Ekonomik süt sığırı yetiştiriciliğinde hedef, yüksek süt verimi ve yılda bir yavru elde etmektir. Hayvancılıkta ileri gitmiş ülkelerde uygulanan fertilitite kontrol programlarıyla bu hedefe az çok yaklaşıırken, ülkemizin bazı yörelerinde, özellikle küçük aile tipi işletmelerde bu hedefin çok uzaklarında kalınmakta, yılda bir yavru yerine, iki hatta üç yılda bir yavru elde edilmektedir. Bu durum, işletmenin ekonomik olma özelliğinin kaybolmasına sebep olmaktadır.

Sığır yetiştiriciliğinde, dövl verimi düşüklüğüne, tohumlamanın zamanında yapılamaması gibi basit, fakat önemli yetiştirme hataları ile endokrin yetersizlik ve fonksiyon bozuklukları, üreme organlarının çeşitli derecelerdeki yangıları sebep olmaktadır. Ayrıca östrüs sikluslarının düzensizliği, kızgınlığın sakın geçirilmesi ve ovaryumun siklik faaliyetlerinin tamamen durması da infertilite sebepleri arasında sayılabilir. Bununla beraber birçok vakada, klinik olarak belirgin bir bozukluk bulunmamasına, östrüs sikluslarının düzenli olmasına ve dışının defalarca fertil bir boğa ile tohumlanmasına rağmen gebe kalamadığı gözlenir. Infertilite veya repeat breeder olarak adlandırılan bu durum, yetiştiricilikte önemli bir problemdir.

Dövl verimi düşüklüğü bahsinde, genital organ enfeksiyonlarının önemli bir yeri vardır. Bunlar arasında özellikle uterusun kronik ve subklinik yangıları, birçok infertilite olayından sorumlu tutulmaktadır.

Üterusun kronik yangılarının tedavisinde, etkili antibakteriyel ilaç ve hormon preparatları, tek başlarına veya kombine olarak, uygun doz, hacim ve yeterli sürede, lokal olarak (intrauterin) uygulanmaktadır. Son yıllarda luteolitik etkiye sahip prostaglandinler de kronik ve subklinik

endometritislerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Prostaglandinler (Prostaglandin F2 alfa), luteolitik etkileri sayesinde, luteal fazı kısaltarak, genital kanalın daha kısa periyotlar halinde, östrojen hormonu etkisi altına girmesini sağlarlar. Bununla beraber uterusu irin birikmesiyle karakterize pyometra vakalarında da siklik faaliyetlerin yeniden başlatılması ve uterusun boşaltılmasını stimüle ederler.

Birçok araştırmacı, intrauterin tedavinin, hastalığın gidişine, gebe kalma oranına etkisini, kullanılan antibakteriyel ilacın uterusu emilimini, süt ve ette kalıntı bırakıp bırakmadığını araştırmışlardır. Araştırmacıların bazıları (5,22,32,49,50,51), siklusun farklı safhalarında intrauterin olarak uygulanan, antibiyotik ve bazı kimyasal solüsyonların, siklus süresi ve luteolizise etkilerini, klinik gözlem, rektal palpasyon ve progesteron konsantrasyonlarına bakarak incelemişler, özellikle irritan özellikteki antibiyotik ve kimyasal solüsyonların, intrauterin enfüzyonunun, siklus süresini ve luteolitik mekanizmayı etkilediğini ortaya koymuşlardır.

Bu çalışmada, intrauterin enfüzyonun, ovaryumun siklik faaliyetleri ile kan serumu progesteron seviyesi ve uterus endometriyumunda meydana getirdiği histopatolojik değişiklikleri tespit etme amaçlandı. Bu maksatla, uterus içerisine irritan özelliği olmayan Gentamisin sülfat (Gentasol, Eczacıbaşı-T.A.Ş.) verildi.

LİTERATÜR BİLGİ

Dişilerde üreme faaliyetleri, hormon ve sinir sisteminin uyumlu çalışması ile meydana gelmektedir. İnekler yılboyu poliöstrik hayvanlar olup, 18-24 gün (ort.21 gün) aralıklarla kızgınlık gösterirler. İki östrüs arası süre, ineklerde (22.3 ± 4 gün), düvelerden (21.4 ± 4 gün) daha uzundur. Gebelikle sonuçlanmayan çiftleşmelerin, östrüs siklusu uzunluğuna etkisi yoktur (2,10,35).

Fizyolojik olarak, infantil çağ ve gebelik periyodu boyunca siklik faaliyetler ve kızgınlık belirtileri görülmemekle beraber, nadiren de olsa ineklerde gebeliğin ilk dönemlerinde, ovaryumda folliküler gelişme ve kızgınlığın görüldüğü belirtilmiştir (2). Uterus patolojisine (pyometra, yavrunun maserasyonu ve mumifikasyonu) bağlı veya bağlı olmaksızın, ovaryum üzerinde, patolojik luteal yapıların geliştiği, kongenital ovaryum hipoplazisi ve çeşitli sebeplere bağlı olarak, ovaryumların inaktif olduğu durumlarda da kızgınlık görülmez (14).

İneklerde östrüs siklusu, proöstrüs, östrüs, metaöstrüs ve diöstrüs olmak üzere 4 devreye ayrılır (2,6,7,23,38,40,46).

Proöstrüs: Diöstrüs dönemi sonunda, endometriyumdan salgılanan prostaglandinlerin etkisiyle, korpus luteum regrese olmaya başlar. Regresyona bağlı olarak, kan progesteron seviyesinin düşmesi sonucu, progesteronun, FSH üzerindeki baskılayıcı etkisi kalkar. Böylece FSH, ovaryumdaki folliküllerin gelişmesini uyarır. İlkel folliküllerden Graaf follikülü şekillenir. Bu dönem, sığırlarda 3-4 gün sürer. Folliküler gelişme, siklusun sadece proöstrüs devresine özgü olmayıp, siklusun her döneminde değişen ölçülerde görülür.

Östrüs: Dişinin kızgınlık belirtileri gösterdiği ve çiftleşmeyi kabul ettiği dönemdir. İneklerde 8-12 saat sürer. Östrüsten yaklaşık 12 saat sonra LH ve diğer faktörlerin etkisiyle ovulasyon şekillenir.

Metaöstrüs: Östrüsü müteakip ovulasyonun olduğu ve ovulasyon çukurluğundaki granuloza hücrelerinin LH ve LTH etkisiyle luteinleşmeye başlayıp, korpus luteumun teşekkül ettiği dönemdir. Bu dönem sığırlarda 3-4 gün sürer.

Diöstrüs: Metaöstrüste teşekkül eden korpus luteumun aktif olarak

progesteron salgıladığı, en uzun siklus dönemidir. Bu dönemin sonlarında, gebelik oluşmamışsa, uterustan salgılanan prostaglandinlerin etkisiyle, korpus luteum regrese olmaya başlar ve tekrar ovaryumlarda folliküler gelişme hızlanır (proöstrüs). Sığırlarda östrüs siklusunun bu safhası 10-15 gün sürer.

Östrüs siklusunun safhalarına bağlı olarak, ovaryumlarda meydana gelen siklik değişimler sonucu, kan serumunda miktarları değişen ovaryum steroidleri (östrojen ve progesteron) ile, genital kanalın siklik seyrine özđü fizyolojik ve histolojik değişimleri arasında sıkı bir ilişki vardır.

Folliküler gelişmenin oluştuğu proöstrüs ve kızgınlık belirtilerinin görüldüğu, östrüsten ovulasyona kadar olan dönemde, genital kanal östrojen hormonu etkisi altındadır. *Östral devrede*, yumurta kanalı epitellerinin hareketlerinde, üreme kanalının tonusunda, uterus ve vaginanın vaskülarizasyonunda belirgin bir artış gözlenir. Östrojenik etkinin en yüksek olduğu östrüs safhasında bu değişiklikler doruğa ulaşır. Uterus mukozası kalınlaşarak, uterus gergin bir hal alır, lökosit infiltrasyonu, su ve elektrolit retensiyonu artar (2,6,38,46).

Ovaryum üzerinde korpus luteumun şekillenmeye başladığı metaöstrüs dönemi ile, korpus luteumun aktif olarak progesteron salgıladığı, diöstrüs dönemini içine alan siklus bölümüne, *luteal devre* denir. Uterusun endometriyal bezlerinde gelişme gözlenir ve sekretorik faaliyetler artar. Bu dönemde, uterus, folliküler (östral) fazdaki tonus ve gerginliğini yitirerek gevşer ve eski yumuşak halini alır (2,6,18,23,38).

Ovaryumun siklik faaliyetlerine bağlı olarak değişen hormonal durum, uterusun enfeksiyonlara karşı direnç ve savunma gücünü etkiler. Carson ve ark. (12), östrojen etkisi altındaki uterusun savunma gücünün ve iyileşme kabiliyetinin, progesteron etkisi altındaki uterusu göre, çok daha güçlü olduğunu bildirmektedir. Aynı araştırmacılar, uterusta bakteri varlığının, lökositlerin fagosite etme faaliyetlerini güçlü bir şekilde uyardığını, östrojen etkisi altındaki uterusta bakteri temizlenmesinin; progesteron etkisi altında bulunan uterusu göre, çok daha hızlı olduğunu vurgulamaktadırlar. Apaydın (4), parenteral östrojen hormonu enjeksiyonlarının, bazı riskleri olmakla birlikte, uterus yangılarının iyileşmesine olumlu etki yaptığını bildirmektedir.

Sığırlarda Östrüs Siklusu Progesteron Değerleri

Sığırlarda östrüs siklusu boyunca kan serumu progesteron seviyesinde meydana gelen değişiklikler, korpus luteumun fiziki değişikliklerini takip eder (6). Östrüs siklusu esnasında progesteron seviyesindeki artış, yerinde sayma veya düşüş; korpus luteumun gelişmekte olduğunu, yerinde saydığını veya gerilediğini ifade eder (54).

Siklusun östrüs devresinde, progesteron miktarı (1.0 ng/ml'den az) en düşüktür. Siklusun ilerleyen günlerinde korpus luteumun gelişmesine paralel olarak bu miktar artar. Gebeliğin şekillenmediği durumlarda, diöstrüs sonlarında, korpus luteumun regresyonuna bağlı olarak da miktarı hızla düşer (26,32,38).

Henricks ve Dickey (26), progesteron miktarının gebe olmayanlarda 14. güne kadar arttığını, gebe ve gebe olmayanlarda siklusun 16. günü miktarın benzer olduğunu, 16. günden sonra gebe olmayanlarda yoğunluk hızla düşerken, gebelerde artışına devam ettiğini bildirmektedirler. Aynı araştırmacılar, gebe olmayan hayvanlarda siklusun 8-14. günleri arasında ortalama progesteron artışının 0.15 ng/gün olduğunu belirtmektedirler. Lukaszewska ve Hansel (34) ise, gebe sığırlardaki plasma progesteron düzeyinin, östrüsten sonraki 10-18. günler arasında, gebe olmayan sığırlardan önemli derecede yüksek olduğunu, gebe olmayan sığırların plasma progesteron seviyesinin, siklusun 17-18. günlerinde düştüğünü kaydetmektedirler. Kim (30), Yerli Kore sığırlarında, kan serumu progesteron düzeyinin, luteal faz sırasında 6.72 ± 1.82 - 8.24 ± 1.76 ng/ml, östrüste ise 2.75 ± 0.78 ng/ml olduğunu bildirmektedir.

Kalkan (29), düzenli östrüs gösteren döl tutmayan düveler üzerinde yaptığı bir çalışmada, bu tip düvelerin kan serumu progesteron değerlerinin düzensiz olduğunu, klitorisın çıkarılması ve bilhassa klitorisın dağlanması müteakip, siklus progesteron profilinin muntazamlaştığını, işlemler öncesi ve sonrası progesteron değerlerinin 1.39 ± 0.24 - 1.67 ± 0.53 ve 1.80 ± 0.43 - 2.40 ± 0.62 ng/ml olarak değiştiğini bildirmektedir.

Agarwall ve ark. (1), döl tutmayan hayvanlarda, siklusun 0,2,7,9,17 ve 20. günleri, ortalama kan serumu progesteron değerlerini 0.28 ± 0.03 , 0.17 ± 0.01 , 0.65 ± 0.02 , 1.50 ± 0.07 , 2.00 ± 0.50 ve 0.40 ± 0.06 ng/ml olarak bildirmektedirler.

Christensen ve ark. (13), östrüs siklusu düzenli olan ineklerde, progesteron değerinin östrüste en düşük (1.31 ± 0.84 ng/ml), östrüsten sonraki 4. güne kadar 2.0 ng/ml'nin altında olduğunu, progesteron seviyesindeki artışın, siklusun 15. gününe kadar sürdüğünü, Roche ve ark. (47), sığırlarda progesteron seviyesinin, siklusun 17-20. günlerinde düştüğünü bildirmektedir.

Kimura ve ark. (31), normal progesteron profiline sahip ineklerde, östrüsten sonraki 5. güne kadar, süt progesteron düzeyinin 1.0 ng/ml veya daha yüksek olduğunu, süt progesteron miktarının, luteal fazın ortalarına kadar muntazam bir artış göstererek, 2.0 ng/ml veya daha yüksek düzeylere ulaştığını; döl tutmayan ineklerin, anormal progesteron profiline sahip olduğu ve süt progesteron seviyesi artışında bir gecikme, düzensizlik ve siklus boyu progesteron değerlerinde bir azalmanın bulunduğunu belirtmektedirler.

İneklerde Döl Tutmamanın Sebepleri Arasında Subklinik Endometritislerin Yeri

Genital organlarında klinik olarak herhangi bir bozukluk bulunmayan, düzenli siklus gösteren, fertil bir boğa veya spermasyyla en az üç defa tohumlandığı halde gebe kalamayan inekler, döl tutmayan (repeat breeder) olarak tanımlanırlar. Doğum ile yeniden gebe kalma aralığının uzaması, gebelik için hayvan başına düşen tohumlama sayısının artması yönüyle bu tip hayvanlar, işletme için daima problem teşkil ederler (2,3,6,9,20,33,37,40,41,46).

Kızgınlığın zamanında tespit edilememesi, zamanında tohumlamanın yapılamaması, ovulasyonun mekanik veya hormonal olarak engellenmesi, anovulasyon, ovumdaki yapısal anomaliler, endokrin yetersizlik veya bozukluklar, genetik faktörler, genital organların subklinik yangı ve bozuklukları (ovaritis, salpingitis, endometritis, servisitisi, ovabursal yapışmalar ve ovidukt tıkanıklıkları), döl tutmamanın önemli sebeplerindendir. Uterus ortamının embriyonun yaşaması, gelişme ve implantasyonuna uygun olmaması sonucu şekillenen erken embriyonik ölümler, boğanın infertil olması, suni tohumlama için spermanın alınması, hazırlanması ve saklanması esnasında yapılan teknik hatalar, bakım,

besleme, yaş, mevsim ve süt verimi gibi faktörler direk veya dolaylı olarak döl tutmamaya sebep olurlar (2,6,9,14,27,33,35,36,37,40,41,44,46).

Subklinik endometritisler, döl tutmamanın önemli sebeplerinden biridir. Uterusta yangıya sebep olan faktörler, doğrudan doğruya uterus ortamını değiştirerek, endometritis veya endometriyumda kronik histolojik bozukluklara sebep olarak, gamet veyahutta embriyonun ölümüne yol açmak suretiyle fertilitiyi etkilerler (2).

Subklinik endometritisler, belirgin bir klinik belirti göstermemeleri ve siklusları etkilememeleri sebebiyle, klinik olarak tespit edilemezler. Ancak biyopsi ve diğer laboratuvar metotları ile varlıkları ortaya konulabilir (3,6,25,39). Döl tutmayan ineklerde subklinik endometritislere yüksek oranda rastlanılmaktadır. Apaydın (3), döl tutmama problemi olan ineklerin % 81'inde, Sagartz ve Hardenbrook (48) ise, % 76'sında uterus biyopsisi yardımıyla, subklinik seyreden, uterus enfeksiyonu tespit etmişlerdir.

İneklerde Luteolizis ve Bunu Etkileyen Faktörler

Östrüs siklusunun, diöstrüs dönemi sonlarında, uterus endometriyumundan salgılanan, luteolitik maddelerin, utero-ovaryen venalar vasıtasıyla ovaryuma ulaşp, ovaryum üzerindeki siklik korpus luteumu regrese etme olayına luteolizis denir. Siklusun sonlandırılması ve siklik faaliyetlerin devamlılığı, büyük ölçüde, luteolitik mekanizmanın düzenli çalışmasına bağlıdır. Siklusun diöstrüs safhası sonlarında, korpus luteumun dejenerasyonunu sağlayan ve progesteron salgılama faaliyetini sonlandıran, luteolitik maddeler uterus kaynaklıdır. Bu maddelerin uterus venalarından ovaryum arterlerine geçerek, luteal yapılar üzerinde, luteolitik etkilerini gösterdiği bilinmektedir. Diöstrüs sonlarında, luteolitik mekanizmanın harekete geçmesinde, uterusta embriyonun bulunmamasına bağlı olarak, LTH salgısındaki azalmanın etkili olduğu bildirilmektedir (6,8,38,40,46,47,54).

Fertilizasyonu takiben embriyonun uterusu inmesi, yaşama ve gelişmesini sürdürmesi, büyük ölçüde korpus luteumun fonksiyonunu devam ettirmesi ile ilgilidir. Fertilizasyonun oluştuğu durumlarda, siklik korpus luteum regrese olmayıp, gebelik korpus luteumu olarak

fonksiyonunu devam ettirir. Buna bağlı olarak, gebe hayvanlarda, siklusun sonlarında, progesteron konsantrasyonu düşmeyip artarak devam eder (26).

Lukaszewska ve Hansel (34), embriyonun, fertilizasyonun 10. gününden itibaren, korpus luteumun progesteron salgısını sitimüle eden bir veya birden fazla madde salgıladığını, Plante ve ark. (43), sığırlarda gebeliğin oluşumunda ve devam etmesinde korpus luteumun progesteron salgısının devam etmesi için embriyonik sinyallerin gerekli olduğunu, Sreenan ve Diskin (54), gebeliğin erken dönemlerinde prostaglandinlerin sentezinin inhibe edilmesi suretiyle, korpus luteumun faaliyetine devam ettiğini bildirmektedirler.

Bazı iç (endokrin yetersizlik, değişik derecelerdeki uterus yangıları, bakteri endotoksinleri) faktörlerle, harici olarak çeşitli yollarla (ağızdan, kas (im.), damar (iv.), uterus (iu.), vagina içi ve deri altı (sc.)) uygulanan bazı ilaç ve kimyasal solüsyonlar, hormon ve hormon benzeri maddeler, korpus luteumun regresyonunu sitimüle veya inhibe edebilirler.

Sığırlarda subklinik seyreden uterus yangılarının, genelde siklus süresi ve luteolizise etkisi yoktur (3). Uterusta irin birikmesiyle karakterize kronik, purulent endometritislerde (piyometra), ovaryumlar üzerinde oluşan kalıcı korpus luteum sebebiyle anöstrüs görülür (14). Gebeliğin erken dönemlerine benzer tarzda, piyometra, PGF2 alfa sentez ve salınmasını durdurarak, luteolizisi engellediği bildirilmektedir. Ancak uterus içeriğinde bol miktarda PGF2 alfanın bulunması, sentezin değil, prostaglandinlerin utero-ovaryen venalar vasıtasıyla ovaryumlara iletilmesinin engellendiğini akla getirmektedir (21).

Sığırlarda doğum sonrası uterus enfeksiyonlarında, genelde sikluslar kısalmaktadır. Puerperal dönemde görülen ilk kısa siklusun sebebi, doğum sonrası dönemdeki bakteriyel enfeksiyonların uyardığı PGF2 alfa salınmasıdır. Buna bağlı olarak da erken luteolizis veya yetersiz LH salınması görülmektedir (2). Bosu ve ark. (11), postpartum uterus enfeksiyonu bulunan sığırlarda, PGF2 alfa metaboliti (PGFM) ve ACTH düzeyinin yüksek olduğunu bildirmektedirler.

Endotoksin üreten bakterilerin oluşturduğu endometritislerde, siklus süresinin kıaldığını bildiren Gilbert ve ark. (16). E. coli endotoksinlerinin

intrauterin enfüzyonunun progesteron, PGFM miktarı ve siklus uzunluğu üzerine etkisi olmadığını, buna karşılık canlı E. coli mikroorganizmalarının intrauterin enfüzyonunun, endometriyal bütünlüğü bozarak, erken luteolizise ve östrüs siklusunun kısalmasına sebep olduğunu bildirmektedirler.

Giri ve ark. (17), deneysel olarak gebe sığırlara E. coli endotoksinleri enfüzyonunun plasma prostaglandin, tromboxane B2 ve kortizol seviyelerini yükselttiğini, buna karşılık progesteron düzeyini düşürdüğünü kaydetmektedirler. Aynı araştırmacılar, E. coli endotoksinlerinin, PGF2 alfanın salınmasını stimüle ederek luteolizisi başlattığını, buna bağlı olarak, progesteron seviyesinin tedricen düştüğünü vurgulamaktadırlar.

Peter ve ark. (42), E. coli endotoksinlerinin, intrauterin enfüzyonunun, kan serumu kortizol miktarında artışa sebep olduğunu ve bu artışın ovulasyon öncesi, LH yükselmesini durdurarak ovulasyonu engellediğini ileri sürmektedirler.

Plante ve ark. (43), Recombinant Bovine Interferon Alfa-1'in, Thatcher ve ark. (55), Bovine Trophoblast Protein-1 (BTP-1)'in intrauterin enfüzyonunun, iki östrüs arası süreyi uzattığını bildirmektedirler. Howard ve ark. (28), siklusun 13-20 günleri arasında (20 IU/saat, iv.), sürekli oksitosin enfüzyonlarının luteolizisi engellediğini, kontrol grubu hayvanlarda siklusun 14. gününden sonra progesteron seviyesi düşerken, oksitosin uygulananlarda, siklusun 22. gününden sonraya kadar, progesteron düzeyinin azalmadan devam ettiğini bildirmektedirler. Dobson ve ark. (15), sentetik bir glukokortikoid olan Betamethason'un im. uygulanmasında, folliküler gelişmenin hipofiz tarafından uyarılmasının baskılandığı ve buna bağlı olarak östrojen konsantrasyonunun düştüğü veya direk olarak PGF2 alfanın salınmasını inhibe ederek, luteal fonksiyonların devamlılığına sebep olduğunu bildirmektedirler:

Östrojenler, diöstrüs sonlarında, farmakolojik dozlarda verildiği zaman, sığır ve koyunlarda luteolitik etkilidirler (38). Ovaryum üzerinde fonksiyonel korpus luteum bulunduğu dönemlerde, PGF2 alfa ve analoglarının çeşitli yollarla dışardan enjeksiyonlarının luteolizisi başlattığı bilinmektedir (2,6,40,45).

Gonzalez (19), sığırlarda birbirini takip eden uterus biyopsilerinin

östrüs siklus uzunluğunu değiştirmediğini bildirmektedir.

İntrauterin Enfüzyonların Luteolitik Mekanizmaya Etkileri

Sığırlarda, östrüs siklusunun farklı safhalarında, uterus içine enfüze edilen, irritan özellikteki antibiyotik ve kimyasal solüsyonlar, korpus luteumun regresyonunu ve siklus süresini etkiler. Irritan özellikteki antibiyotik ve kimyasal solüsyonlar, uterus endometriyumunda irritasyon ve nekroza sebep olarak, uterus-ovaryum ilişkisini etkilerler. Buna bağlı olarak luteolizis sitimüle veya inhibe edilir (5,22,32,49,50,51).

Gustafson (22), östrüs siklusunun erken safhalarında (4-5. günler), irritan solüsyonların, intrauterin enfüzyonuyla siklusun kısaltıldiğını, geç safhalarında (16-19. günler) verildiğinde, siklusun 4-5 gün uzadığını, östrüs ve siklusun ortalarında yapılan enfüzyonların siklusu değiştirmediğini bildirmektedir.

Arbeiter ve ark. (5), endometritisli sığırlarda, siklusun farklı dönemlerinde (östrüs, metaöstrüs, diöstrüs ve proöstrüs), intrauterin lugol, Lotagen ve glikoz enfüzyonlarının, hastalığın gidişine, gebe kalma oranına ve östrüs siklusu üzerine etkilerini araştırmışlar, diöstrüste (11-16. günler) lugol, Lotagen ve glikoz enfüzyonlarının belirli bir şekilde siklusu uzattiğını (23.0, 25.4, 25.5 gün), metaöstrüste (4-5. günler) lugol ve Lotagen, östrüste (21-1. günler) Lotagen uygulamalarının siklus süresini kısalttığını gözlemişlerdir. Tedavinin başarısı, proöstrüste % 64, östrüste % 40 ve metaöstrüste % 33 olarak belirtilmiştir.

Alkol ve iyot gibi irritan solüsyonların çok küçük miktarlarının (1.0 ml'den az) intrauterin enfüzyonu, uygulandığı siklus devresine bağlı olarak, östrüs sikluslarını etkilerken, serum fizyolojik gibi irritan özelliği olmayan solüsyonların, büyük hacimlerde intrauterin enfüzyonu, siklus süresini etkilememektedir. Fazla miktarda patojen bakteri ile kontamine olmuş sperma ile tohumlanan ineklerde, şekillenen endometritise bağlı olarak, sikluslar etkilenebilmektedir (49).

Seguin ve ark. (50), ineklerde siklusun 0. günü intrauterin lugol enfüzyonlarının östrüs siklusunu etkilemediğini (22.4 ± 0.1 gün), 4. gün yapılan intrauterin lugol enfüzyonunun siklus süresini kısalttığını (10.6 ± 0.2 gün), 15. gün yapılan intrauterin lugol uygulamalarının iki östrüs arası

süreyi uzattığını (25.1 ± 0.6 gün) belirtmektedirler. Enfüzyondan 24 saat sonra uterustan alınan biyopsi örneklerinde, şiddetli nekrotik endometritisin şekillendiği, yüzey epitelinde şiddetli harabiyetin ortaya çıktığı, stratum kompaktumda yaygın vakuolasyon ve ödemin görüldüğü bildirilmektedir.

Singh ve ark. (52), döl tutmayan hayvanların, östrüste, intrauterin, oksitetrasiklin ve lugol solüsyonu enfüzyonundan 24 saat sonraki, biyopsi örneklerinde, makrofaj, plasma hücreleri, polimorf nukleer lökositler, kısmi olarak eozinofillerin önemli derecede arttığını, serum fizyolojik enfüzyonunu müteakip alınan biyopsi örneklerinde ise endometriyumun hücre yapısında önemli bir değişikliğin görülmediğini bildirmektedirler.

Küplülü (32), ineklerde seksüel siklusun östrüs döneminde, intrauterin olarak uygulanan lugol ve antibiyotik solüsyonların siklus süresini etkilemediğini, diöstrüs başlarında, lugol ve taşıt maddesi alkol ve propylen glycol olan, irritan antibiyotik solüsyonların intrauterin enfüzyonunun, korpus luteumun erken regresyonuna sebep olarak, siklus süresini kısalttığını, aynı solüsyonların diöstrüs sonlarında enfüze edilmesinde, siklus süresinin uzadığını bildirmektedir.

MATERYAL ve METOT

Çalışmada yaşları 3-8 arasında değişen, 16' sını 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 rektal muayene yapılarak, uterusun durumu ve ovaryumlar kontrol edildi. Ovaryumlardaki siklik değişim ve gelişimlere bakarak, hayvanın siklus safhası tespit edilmeye çalışıldı. Hayvanlara 11 gün ara ile iki defa Cloprostenol sodium (Estrumate, D.İ.F. A.Ş.) enjekte edilerek, siklusları sinkronize edildi. Son PGF2 alfa enjeksiyonunu takip eden günlerde, hayvanların, düzenli rektal palpasyonlarla ve klinik gözlemlerle östrüsleri tespit edildi.

Östrüs belirtisi gösteren hayvanlardan, kızgınlık belirtilerinin görüldüğü günden başlanarak, iki östrüs siklusu boyunca, haftada üç defa, ikişer gün aralıklarla, v. jugularisten steril kan alma kanülleri yardımıyla, steril kan alma tüplerine, her defasında yaklaşık 10 ml kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri, derhal uygun şartlarda laboratuvara nakledildi. Pıhtı teşekkül edinceye kadar (yaklaşık 1 saat) oda ısısında bekletildi. Pıhtı teşekkül eden örnekler, ince steril bir metal çubukla, tüpün iç yüzeyine teğet olarak, çepeçevre çizilerek, oda ısısında, serum vermesi için, iki saat kadar bekletildi. 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, santrifüj tüpü dibindeki tortular bulandırılmaksızın steril, kapaklı serum saklama tüplerine aktarıldı ve derin dondurucuda (-20° C) stoklandı.

Hayvanlara, 1. östrüs siklusu boyunca kan alma esnasında herhangi bir işlem uygulanmadı. Bu östrüs siklusu (1. östrüs siklusu) kontrol siklusu olarak değerlendirildi.

Birinci östrüs siklusu sonunda, rektal palpasyonla ovaryum üzerindeki Graaf follikülünün tesbiti ve klinik olarak östrüs belirtilerinin görülmesiyle, hayvanlar 5'erli 4 gruba (A, B, C ve D) ayrıldı. Birinci östrüs siklusunda olduğu gibi 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 (10 ml) + steril distle su (30 ml), D grubuna (n=5) ise siklusun 0., 4. ve 14. günleri intrauterin serum fizyolojik (40 ml) verildi. Tüm gruplardaki hayvanların uterusundan, intrauterin uygulama öncesi ve uygulamayı takip eden 24 saat sonra, histopatolojik muayene için, biyopsi örnekleri alındı.

Uterus biyopsilerini almada Folmer-Nielsen'in modifiye edilmiş biyopsi kateteri kullanıldı. Numune alma öncesi kateter sterilize edildi. Öncelikle rektum boşaltılıp vulva ve çevresi hafif ılık antiseptik solüsyonlarla dezenfekte edildi ve steril tamponlarla kurulandı. Steril bir spekulum yardımıyla vagina açılarak, biyopsi kateteri kapalı pozisyonda serviks uterinin portio vaginalisine yerleştirildi. Bir el rektumdan sokularak, serviks uteri cepeçevre elle kavrandı ve vaginadaki spekulum dışarı alındı. Rektumdaki elin serviks uteriye yaptırdığı uygun hareketlerle, kateterin serviks uterinin sirküler dürümlerini geçmesi ve uterus lumenine ulaşması sağlandı. Biyopsi kateteri bir yardımcı tarafından dışarıdan açık hale getirildi ve rektumdaki elle yapılan basınç sayesinde, uterus duvarının kateterin kesici boşluğuna girmesi sağlandı. Yardımcı tarafından kateter kapatılıp, kendi eksenini etrafında döndürüldükten sonra dışarı alındı. Kateterin kesici ağızları arasındaki doku parçası bir pens yardımıyla alınarak, % 10'luk formol solüsyonuna bırakıldı. Yirmidört saat süre ile formolde tespit edilen doku parçaları, bilinen usullerle parafinde bloklandı, mikrotomda 4-6 mikron kalınlıkta kesildi. Hazırlanan preparatlar H.E. ile boyanıp, ışık mikroskopunda incelendi.

Gentasol + steril distle su ve serum fizyolojik solüsyonlarının, uterus içine enfüze edilmesinde, metal intrauterin tedavi kateteri, rekto-vaginal metotla kullanıldı. Her seferinde kullanılan toplam 40 ml'lik solüsyonun yarısı bir kornu uteriye, diğer yarısı da öbür kornu uteriye verildi.

Birinci (kontrol siklusu) ve 2. östrüs siklusları (intrauterin uygulama yapılan siklus) boyunca toplanan kan serumu örneklerinde progesteron düzeyleri (ng/ml) RIA ile tayin edildi.

Kan serumu progesteron seviyelerinin tespit edilmesinde Coated Tüp Metodu (Coat-A-Count®, Diagnostic Products Corporation (DPC), U.S.A.)

kullanıldı.

Önce iki adet 12x75 mm polypropylen tüp üzerine NSB (Nonspesipic binding) yazılarak spora yerleştirildi. Progesteron kitiyle birlikte hazır bulunan tüplere, çift olmak üzere, sıra ile A, B, C, D, E, F ve G yazılarak spora konuldu. Daha sonra diğer tüplere, yine çift olmak üzere, 1, 2, 3, 4,..... rakamları yazılarak spora yerleştirildi ve pipetleme işlemine geçildi. Pipetleme işleminde sıra ile :

NSB tüplerine 100 mikrolitre A kalibratörü,

A	"	"	"	A	"
B	"	"	"	B	"
C	"	"	"	C	"
D	"	"	"	D	"
E	"	"	"	E	"
F	"	"	"	F	"
G	"	"	"	G	"

1, 2, 3, 4,..... olarak numaralandırılmış herbir tüp çiftine de 100 mikrolitre, progesteron düzeyi ölçülecek kan serumu örnekleri, mikropipet yardımıyla konuldu. Serum örnekleri tüplere konmadan önce, oda ısısında çözdürüldü ve homojenliği sağlamak amacıyla vortexle karıştırıldı. Pipetleme işleminin bu safhasında her kalibratör ve her kan serum örneği için ayrı mikropipet uçları kullanıldı. Daha sonra tamamının pipetleme işlemi, azami 10 dakikada bitecek şekilde, tüm tüplerin içine 1'er ml progesteron (125) ilave edildi ve tüpler teker teker vortexte karıştırıldı. Spordaki tüplerin ağzı parafilm ile kapatılarak, oda ısısında 3 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda, spor ani hareketle, ters çevrilerek, tüp içindeki sıvının, birbirine karışmadan, dökülmesi sağlandı. Spor (tüplerin ağzı kurutma kağıdına gelecek şekilde), ters olarak, kurutma kağıdı üzerine birkılarak, tüpler içindeki sıvı kalıntısının akması için 3-5 dakika beklendi. Daha sonra tüpler gamma sayacında 1'er dakikada okundu.

Okuma işleminden sonra hesaplamaya geçildi. Gamma sayacında okunan tüp çiftleri değerlerinin ortalaması alınarak, ortalama değerlerden

NSB tüpleri ortalama değeri çıkarıldı ve net değerler elde edildi. Bundan sonra,

$$\% \text{ bağlanma} = \frac{\text{Net değer}}{\text{A kalibratörü net değeri}} \times 100$$

formülü yardımıyla tüm değerlerin % bağlanmaları hesaplandı.

Sıra ile A kalibratöründen itibaren, tüm kalibratörlerin standart değerleri (0, 0.1, 0.5, 2.0, 10.0, 20.0 ve 40.0 ng/ml) ve % bağlanma değerleri özel grafik kağıtlarına işaretlenerek, elde edilen eğri üzerinde, her numunenin % bağlanma değerinin karşılığı olan rakam bulunmak suretiyle, progesteronun kan serumu düzeyi ng/ml cinsinden tespit edildi.

İstatistiki hesaplar, (t testi) Snedecor ve Cochran (53)'in bildirdiği metotlarla yapıldı.

BULGULAR

Çiftlik kayıtları ve hayvan sahiplerinden alınan bilgilerde, araştırmaya alınan hayvanların en az üç defa tohumlanmalarına rağmen gebe kalamadıkları ve düzenli aralıklarla kızgınlık gösterdikleri tespit edildi.

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 distle 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 fizyolojik uygulanan D grubunda 21-22 gün (ort. 21.2 ± 0.18 gün) olarak tespit edildi.

Araştırma gruplarının uygulama öncesi ve uygulamanın yapıldığı östrüs siklusu süreleri karşılaştırıldığında, A, C ve D gruplarının 1. ve 2. östrüs siklusu uzunlukları arasında, istatistiki yönden bir farkın olmadığı, B grubu 2. östrüs siklusunun 1. östrüs siklusuna göre, daha kısa sürdüğü ($21.2 \pm 0.33 - 19.0 \pm 0.57$ gün) belirlendi ($P < 0.05$); (tablo 5).

Grupların hepsinde kan serumu progesteron değerlerinin, siklusun östrüs devresinde 1.0 ng/ml'den düşük miktarlarda olduğu, siklusun ilerleyen günlerinde yoğunluğun artarak devam ettiği ve tüm grupların 1. östrüs siklusunun 14. gününde maksimum düzeye ulaştığı görüldü. Bu günden (14. günden) sonra düşüş göstererek, beklenen östrüste tekrar 1.0 ng/ml'den düşük seviyelere indiği gözlemlendi (tablo 1, 2, 3, 4).

A grubunun 1. ve 2. östrüs siklusu günleri ortalama kan serumu progesteron değerleri, 2. östrüs siklusunun 4. günü ortalama progesteron miktarının ($0.57 \pm 0.04 - 0.79 \pm 0.08$ ng/ml) arttığı ($P < 0.05$), 9. ve 18. günleri progesteron değerlerinin ($2.50 \pm 0.12 - 2.08 \pm 0.13$, $1.24 \pm 0.12 - 0.76 \pm 0.12$ ng/ml) azaldığı ($P < 0.05$), aynı grup hayvanların iki siklus boyu

ortalama progesteron değerlerinin karşılaştırılmasında, 1. ve 2. östrüs siklusları arasında istatistiki yönden bir farkın olmadığı tespit edildi (tablo 1, 6).

B grubu 1. ve 2. östrüs siklusu günleri, ortalama kan serumu progesteron düzeylerinin tetkikinde, 2. östrüs siklusunun 4. günü progesteron miktarının ($0.53 \pm 0.08 - 1.16 \pm 0.21$ ng/ml) arttığı ($P<0.05$), 14., 16. ve 18. günleri ise bu değerlerin giderek ($3.70 \pm 0.32 - 2.35 \pm 0.46$, $3.38 \pm 0.18 - 1.34 \pm 0.48$, $1.97 \pm 0.51 - 0.53 \pm 0.23$ ng/ml) azaldığı tespit edildi ($P<0.05$), ($P<0.01$). B grubu ortalama progesteron değerlerinin, 1. östrüs siklusunda 14. gün (3.70 ± 0.32 ng/ml), 2. östrüs siklusunda 9. gün (2.98 ± 0.50 ng/ml) maksimum seviyeye ulaştığı belirlendi (tablo 2). B grubunun 1. ve 2. östrüs siklusları boyu ortalama progesteron değerleri karşılaştırıldığında, heriki siklus süresince, ortalama progesteron düzeyleri arasında istatistiki yönden bir farkın olmadığı tespit edildi (tablo 6).

C grubu hayvanların 1. ve 2. östrüs siklusu, ortalama kan serumu progesteron değerleri arasında, istatistiki yönden bir farkın olmadığı (tablo 6), 2. östrüs siklusunun 9., 11. ve 14. günleri progesteron değerlerinin ($2.86 \pm 0.17 - 2.06 \pm 0.26$, $3.27 \pm 0.09 - 2.73 \pm 0.22$, $3.75 \pm 0.19 - 2.97 \pm 0.23$ ng/ml) aynı grubun 1. östrüs siklusu 9., 11. ve 14. günleri progesteron değerlerinden daha düşük ($P<0.05$), 18. ve 21. günleri progesteron değerlerinin ($1.39 \pm 0.08 - 2.01 \pm 0.24$, $0.16 \pm 0.01 - 1.06 \pm 0.29$ ng/ml) ise daha yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$), (tablo 3).

D grubu hayvanların iki östrüs siklusu boyu ortalama progesteron değerleri arasında istatistiki yönden fark bulunmazken (tablo 6), 2. östrüs siklusunun 2. ve 4. günleri ortalama progesteron düzeyinin ($0.24 \pm 0.02 - 0.45 \pm 0.08$, $0.79 \pm 0.11 - 1.13 \pm 0.07$ ng/ml), 1. östrüs siklusunun aynı günlerine göre arttığı tespit edildi ($P<0.05$), (tablo 4).

Biyopsi ile alınan uterus materyalinin histopatolojik muayenesinde, mukoza ve submukozada, tedavi öncesi ve sonrası alınan numuneler arasında, histolojik yapıda kayda değer bir değişiklik görülmedi (Resim 1, 2).

Kontrollü olarak tohumlanan hayvanların (D grubundan 2 hayvan hariç) 18'inin gebe kaldığı tespit edildi.

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

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

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

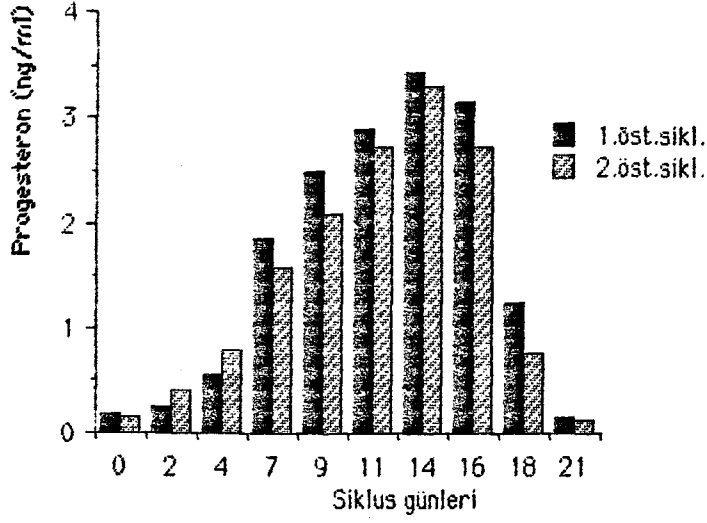
Siklus Günleri	1. östrüs siklusu		2. östrüs siklusu		t
	\bar{X}	$S\bar{X}$	\bar{X}	$S\bar{X}$	
0	0.15 ± 0.02		0.20 ± 0.02		
2	0.24 ± 0.02		0.45 ± 0.08		P<0.05
4	0.79 ± 0.11		1.13 ± 0.07		P<0.05
7	1.79 ± 0.10		2.25 ± 0.20		
9	2.25 ± 0.15		2.38 ± 0.23		
11	2.51 ± 0.19		2.87 ± 0.36		
14	3.45 ± 0.34		3.15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

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

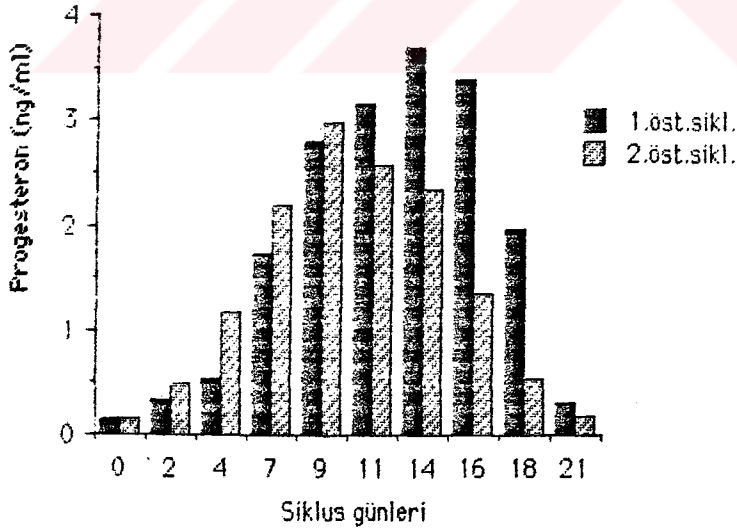
Gruplar	n	1. östrüs siklusu		2. östrüs siklusu		t
		\bar{X}	$S\bar{X}$	\bar{X}	$S\bar{X}$	
A	5	20.6 ± 0.36		20.4 ± 0.36		
B	5	21.2 ± 0.33		19.0 ± 0.57		P<0.05
C	5	21.2 ± 0.18		22.2 ± 0.52		
D	5	21.0 ± 0.40		21.2 ± 0.18		

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

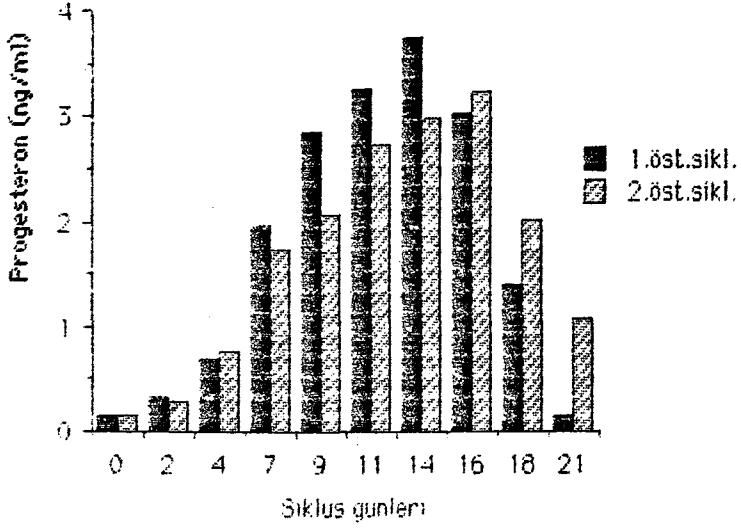
Gruplar	n	1. östrüs siklusu		2. östrüs siklusu		t
		\bar{X}	$S\bar{X}$	\bar{X}	$S\bar{X}$	
A	50	1.62 ± 0.18		1.47 ± 0.17		
B	50	1.80 ± 0.21		1.50 ± 0.18 (n=46)		
C	50	1.76 ± 0.19		1.59 ± 0.16 (n=53)		
D	50	1.51 ± 0.17		1.60 ± 0.17		



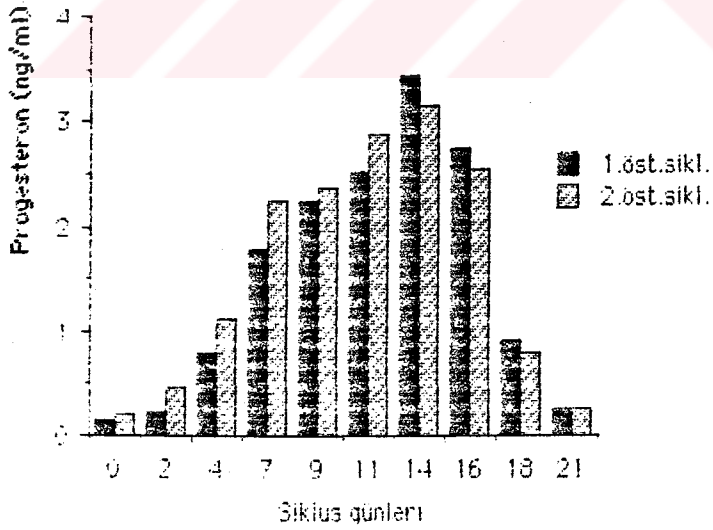
Grafik 1: A grubu 1. ve 2. östrüs siklusları progesteron profilleri.



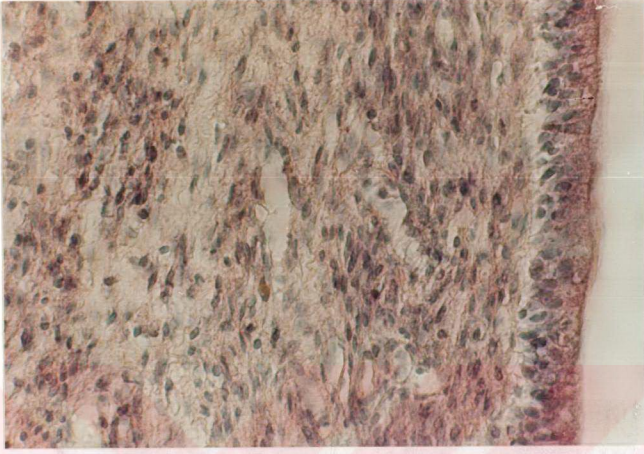
Grafik 2: B grubu 1. ve 2. östrüs siklusları progesteron profilleri.



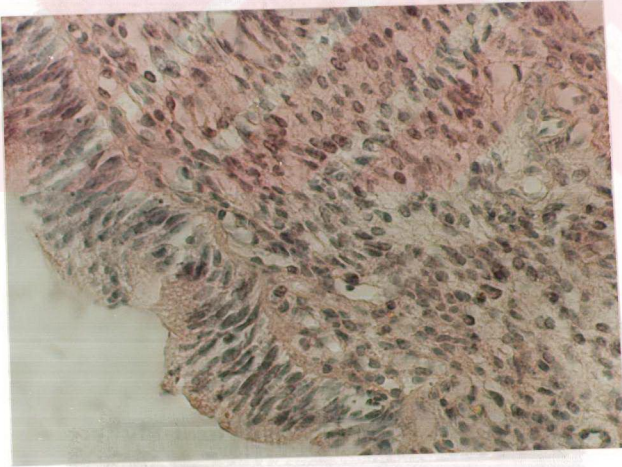
Grafik 3: C grubu 1. ve 2. östrüs siklusları progesteron profilleri.



Grafik 4: D grubu 1. ve 2. östrüs siklusları progesteron profilleri.



Resim 1. Östrüste tedavi öncesi H.E. x 132.



Resim 2. Östrüste tedavi sonrası H.E. x 132.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Sığırlarda, fizyolojik olarak, seksüel siklusun muntazam aralıklarla devam etmesi, büyük ölçüde uterus orjinli, luteolitik mekanizmanın düzenli 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 dışardan uygulanan bazı ilaç, kimyasal solüsyon, hormon ve hormon benzeri maddeler, direk olarak ovaryum üzerindeki luteal yapıyı veya uterus endometriyumunu etkileyerek, uterus-ovaryum arasındaki ilişkinin bozulmasına ve sonuçta korpus luteumun erken regresyonuna veya regresyonun engellenmesine sebep olabilirler.

Irritan özelliğe sahip antibiyotik ve kimyasal solüsyonların intrauterin enfüzyonunun, uygulandığı siklus devresine bağlı olarak, luteolizisi cabuklaştırdığı veya geciktirdiği, buna paralel olarak iki östrüs arası sürenin kısaltıldığı veya uzadığı bildirilmektedir. Serum fizyolojik gibi irritan etkisi olmayan solüsyonların ise intrauterin enfüzyonunun luteolizisi etkilemediği belirtilmektedir (5,22,32,49,50,51).

Araştırmacılar (2,10,35,40,46), ineklerde östrüs siklusu uzunluğunun 18-24 gün (ort. 21 gün) arasında değiştiğini belirtmektedirler. Araştırmada kullanılan ve 1. östrüs siklusları kontrol siklusu olarak değerlendirilen A grubu hayvanlarda 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 ± 0.18 gün) ve D grubunda 20-22 gün (ort. 21.0 ± 0.40 gün) olarak tespit edildi. Grupları oluşturan hayvanlarda gözlenen bu siklus süreleri, araştırmacıların belirttiği fizyolojik östrüs siklusu süreleri sınırları içindedir.

Siklusun östrüs safhasında, intrauterin lugol ve antibiyotik solüsyonları uygulamalarının luteolizisi ve siklus süresini etkilemediği (22,32,49,50,51), Lotagen enfüzyonunun siklusu kısalttığı belirtilmektedir (5). Siklusun östrüs devresinde intrauterin Gentasol + steril distle su enfüze edilen, A grubu hayvanların siklus uzunluğunun 19-21 gün (ort. 20.4 ± 0.36 gün) arasında değiştiği, 1. östrüs siklusu süresi ile 2. östrüs siklusu

süresi arasında istatistiki yönden bir farkın olmadığı görüldü. Tespit edilen bu sürenin, siklusun aynı dönemlerinde, intrauterin lugol ve antibiyotik uygulaması yapılan çalışmaların bulguları (32,49,50,51) ve belirtilen 18-24 günlük fizyolojik östrüs siklus süreleri ile paralel olduğu görülmektedir.

Seguin ve ark. (50), siklusun 4. günü intrauterin lugol enfüzyonlarının siklusu 10-11 gün kısalttığını, Küplülü (32), siklusun 4. günü intrauterin antibiyotik solüsyonu enfüzyonunda siklusun ortalama 15.6 gün sürdüğünü, lugol enfüzyonunda ise, siklusun 7-10 gün kısalttığını, Arbeiter ve ark. (5), östrüsten sonraki 4-5. günlerde yapılan intrauterin lugol ve Lotagen enfüzyonlarının siklusu kısalttığını, Seguin (49), alkol ve iyot gibi güçlü iritan solüsyonların uterus içine verilen küçük hacimdeki miktarlarının dahi siklusu etkilediğini bildirmektedirler. Bu çalışmada ise, siklusun 4. günü uterus içi Gentasol + steril distle su enfüze edilen, B grubu hayvanlarda siklusun 18-21 gün (ort. 19.0 ± 0.57 gün) sürdüğü tespit edildi. B grubunun 1. ve 2. östrüs siklus uzunlukları karşılaştırıldığında, 2. östrüs siklusunun 1. östrüs siklusundan ortalama 2.2 gün kısa sürdüğü ($P<0.05$) görülmekle beraber, bu sürenin, 18-24 günlük fizyolojik östrüs siklus süresi sınırları içinde olduğu dikkati çekmektedir. Araştırmacıların (32,50,51) belirttiği gibi siklus süresinde 7-11 gün dolaylarında bir kısalmanın meydana gelmemesi, intrauterin enfüzyonda kullanılan antibiyotik solüsyonun iritan özelliğe sahip olmamasına bağlanabilir.

Arbeiter ve ark. (5), diöstrüs döneminde uterus içi lugol, Lotagen ve glikoz enfüzyonlarının siklusu uzattığını, Gustafson (22), siklusun gec safhalarında (16-19 günlerinde) iritan solüsyonların intrauterin enfüzyonunun siklusu 4-5 gün uzattığını, Seguin ve ark. (50), diöstrüs sonlarına doğru intrauterin lugol uygulamalarının siklusu 25 güne, Küplülü (32), aynı dönemlerde yapılan lugol uygulamalarının siklusu ortalama 25.2, antibiyotik uygulamalarının 26.2 güne uzattığını bildirmektedirler. Siklusun 14. günü intrauterin Gentasol + steril distle su uygulanan, C grubu hayvanlarda, enfüzyonun siklusu etkilemediği (22.2 ± 0.52 gün) görüldü. C grubu hayvanların 1. ve 2. östrüs siklusu süreleri arasında istatistiki yönden bir fark görülmedi.

Seguin (49), iritan olmayan solüsyonların, büyük hacimlerde bile olsa, intrauterin enfüzyonunun siklusu etkilemediğini bildirmektedir. Bu

çalışmada da siklusun 0., 4. ve 14. günleri yapılan intrauterin serum fizyolojik enfüzyonlarının siklusu etkilemediği görüldü.

Gonzalez (19), sığırlarda birbirini takip eden uterus biyopsilerinin, östrüs siklusu uzunluğunu değiştirmediğini ve arzu edilmeyen yan etkilere sebep olmadığını bildirmektedir. Yapılan çalışmada da, intrauterin enfüzyon öncesi ve intrauterin enfüzyonu izleyen 24 saat sonrası, ard arda uterustan biyopsi almanın, siklus gidişini etkilemediği gözlemlendi.

Sığırlarda östrüs siklusu boyunca, kan serumu progesteron düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin, korpus luteumun fiziki değişikliklerini takip ettiği (6), siklusun östrüs devresinde progesteron miktarının 1.0 ng/ml'den düşük seviyelerde olduğu, siklusun ilerleyen günlerinde miktarının, korpus luteumun gelişmesine paralel olarak arttığı ve diöstrüs sonlarında miktarının tekrar hızla düştüğü belirtilmektedir (26,32,38). Bu çalışmada da bütün grupların 1. ve 2. östrüs sikluslarının östrüs devresinde kan serumu progesteron düzeyinin en düşük (1.0 ng/ml'den az) olduğu, progesteron miktarının siklusun ilerleyen günlerinde düzenli olarak arttığı ve beklenen östrüste tekrar 1.0 ng/ml'den düşük yoğunluklara indiği gözlemlendi.

Henricks ve Dickey (26), progesteron miktarının, siklusun 14., Christensen ve ark. (13), bu miktarın siklusun 15. gününe. Kimura ve ark. (31), düzenli progesteron profiline sahip döl tutmayan ineklerde, progesteron miktarının luteal fazın ortalarına kadar muntazam artış gösterdiğini, Küplülü (32) de, kontrol grubu hayvanlarda siklusun 15. gününde maksimum seviyeye ulaştığını bildirmektedirler. Bu çalışmada ise, tüm grupların 1. östrüs siklusu ortalama progesteron değerlerinin, siklusun 14. günü, 2. östrüs siklusu 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 tespit edildi.

Küplülü (32), siklusun 4. günü intrauterin lugol ve antibiyotik enfüze edilen ineklerde süt progesteron miktarının, siklusun 7-10. günlerinde maksimuma ulaştığını, yoğunluğun 13-16. günlerde en düşük seviyeye indiğini belirtmektedir. Siklusun 4. günü, intrauterin Gentasol + steril distle su enfüze edilen B grubu hayvanlarda, 4. gün progesteron değeri 1.16 ±

0.21 ng/ml olup, ortalama, siklusun 9. gününde 2.98 ± 0.50 ng/ml ile maksimum düzeye ulaşmış, 18. günde de 1.0 ng/ml'nin altına inmiştir. Bulgulardaki farklılığın, enfüzyonda kullanılan solüsyonların irritan özelliğe olmamasından kaynaklandığı sonucuna varıldı.

Siklustaki sığırların, Lukaszewska ve Hansel (34), siklusun 17-18. günlerinde, Henricks ve Dickey (26), siklusun 16. gününden sonra, Roche ve ark. (47), siklusun 17-20. günlerinde plasma progesteron miktarlarının hızlı bir düşüş gösterdiğini bildirmektedirler. Araştırmaya alınan tüm grupların 1. östrüs siklusları ile, A ve D gruplarının, 2. östrüs siklusları progesteron değerlerinin, siklusun 17-18., B grubunun 2. östrüs siklusunun 16. ve C grubunun 2. östrüs siklusunun 20-21. günleri ve sonrası hızlı bir düşüş gösterdiği gözlenmiştir.

Seguin ve ark. (50), intrauterin dilue iyot solüsyonu verilen bütün hayvanlarda, tedaviden 24 saat sonra alınan uterus biyopsilerinde, şiddetli nekrotik endometritis görüldüğünü, yüzey epitelinin şiddetli harabiyetinin ortaya çıktığını, stratum kompaktumda yaygın vakuolasyon ve ödem görüldüğünü belirtmektedir. Bu çalışmada ise, epitel kat ve submukozada, tedavi öncesi ve sonrası biyopsi numunelerinde, belirgin bir değişiklik görülmedi. Intrauterin enfüze edilen antibiyotik solüsyonunun irritan olmaması sebebiyle bu sonucun alındığı kanaatine varıldı.

Sonuç olarak; siklusun hangi safhasında olursa olsun, uterus içine enfüze edilen, irritan özelliğe olmayan, antibiyotik ve solüsyonların, siklus süresi, siklus süresince kan serumu progesteron profilleri ve uterus endometriyumunda histolojik olarak belirgin bir değişikliğe sebep olmadığı neticesine varıldı.

ÖZET

Bu çalışmada, genital organ enfeksiyonlarında (kronik ve subklinik endometritis) başarıyla kullanılan ve belirgin bir iritasyon özelliği olmayan, Gentamisin sülfat (Gentasol, Eczacıbaşı A.Ş.)'in, uterus içi enfüzyonlarının, ovaryum faaliyetleri ve uterus üzerine olan etkilerini, klinik gözlem, rektal palpasyon, kan serumu progesteron değerleri ve endometriyumda meydana gelen histopatolojik değişikliklere bakarak ortaya koyma amaçlandı.

Çalışmada materyal olarak, yaşları 3-8 arasında değişen, 4'ü Holştayn, 16'sı Mantofon toplam 20 adet döl tutmama problemi olan inek kullanıldı. Hayvanlardan, östrüslerin görüldüğü günden başlamak ve haftada 3 defa olmak suretiyle, 2 östrüs siklusu boyunca kan örnekleri alındı. Birinci östrüs siklusu boyunca hayvanlara herhangi bir işlem yapılmadı. Bu siklus, kontrol siklusu 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) ve 3. gruba (C), 14. günü (diöstrüs sonları) intrauterin 10 cc Gentasol + 30 cc steril distile su enfüze edildi. Dördüncü gruba (D), siklusun 0., 4. ve 14. günleri 40 cc serum fizyolojik uygulandı. Uygulama öncesi ve uygulamayı takip eden 24 saat sonrası, uterustan biyopsi örnekleri alındı. Toplanan kan serumu örneklerinde RIA ile progesteron miktarları tayin edildi. Biyopsi ile alınan numunelerden hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda incelendi.

A, C ve D gruplarının 1. ve 2. östrüs siklusu süreleri arasında, istatistiki yönden önemli bir fark görülmezken, B grubu 2. östrüs siklusunun, 1. östrüs siklusundan daha kısa sürdüğü tespit edildi ($P < 0.05$). Bütün grupların 1. ve 2. östrüs siklusu süresince, ortalama kan serumu progesteron değerleri karşılaştırıldı. İstatistiki yönden bir farkın olmadığı, 4 grubun da iki östrüs siklusu boyunca, progesteron profillerinin düzenli şekillendiği görüldü.

Biyopsi ile alınan uterus materyalinin histopatolojik muayenesinde, mukoza ve submukozada, tedavi öncesi ve sonrası alınan numuneler arasında, histolojik yapıda belirgin bir değişikliğin olmadığı görüldü.

SUMMARY

In this study, Gentamicin sulphate (Gentasol, Eczacıbaşı A.Ş.) using in the genital tract infections and not having irritant effect was used. The effectiveness of intrauterine infusions of this drug, on the ovarian activity and uterus was investigated by the clinical observation, rectal palpation, blood serum progesterone levels and histopathological changes in the endometrium.

Four Holstein and sixteen Swiss Brown repeat breeder cows aged 3-8 years were used as a material. Blood samples were collected from the animals during 2 oestrus cycles three times in a week starting the first oestrus day. Any application was made during the first oestrus cycle and the finding in this cycle was evaluated as a control. At the end of the first oestrus cycle, animals were divided into four groups randomly. Intrauterine infusions of the combination of 10 ml Gentasol and 30 ml steril distilled water was used in the first, fourth and fourteenth days of oestrus cycle in first (A), second (B) and third (C) groups of animals respectively. Intrauterine infusion of 40 ml saline solution was used in the first, fourth and fourteenth days of oestrus cycle in the fourth group (D) of cows. Endometrial biopsy samples were taken from each animal before and 24 hours after infusions. Progesterone levels were measured by RIA in all sera samples. Preparations were made from biopsy samples and examined under light microscope.

Although an important difference was not seen between the first and second oestrus cycles length in the A, C and D groups, second oestrus cycle length was found to be shorter than the first oestrus cycle length in the B group of cows ($P < 0.05$). The mean serum progesterone levels detected during the first and second oestrus cycles were compared and statistically difference wasn't seen in all groups. The profiles of the progesterone was found to be normal during the first and second oestrus cycles in all four groups.

Any changes were seen in the histopathological feature of mucosa and submucosa before and after treatment in the examination of the biopsy samples obtained from uterus.

LİTERATÜR LİSTESİ

1. **Agarwal, V.K., Saini, M.S. and Agarwal, S.P.**, Serum estrogen and progesterone levels in repeat breeding cows. *Indian J. Dairy Sci.*, 42 (2), 373-374, 1989.

2. **Alaçam, E. (Editör)**, Theriogenoloji (Evcil Hayvanlarda Reprodüksiyon, Suni Tohumlama, Obstetrik ve İnfertilite). Nural Matbaacılık A.Ş. Ankara, 1990.

3. **Apaydın, A.M.**, Elazığ yöresinde döl tutmayan (repeat breeder) ineklerde subklinik endometritisin teşhis ve tedavisi üzerinde çalışma. Doktora Tezi, Elazığ, 1987.

4. **Apaydın, A.M.**, İneklerde II. derece endometritisin östrojenle tedavisi üzerine çalışma. *Türk Vet. Hekimliği Derg.*, 7-8, 8-10, 1990.

5. **Arbeiter, K., Dhanani, J. und Winding, W.**, Die zyklische Ovarfunktion unter dem Einfluss intrauteriner Endometritisbehandlungen (Lugol, Lotagen, Glukose) beim Rind. *Tierarztl. Umschau*, 34, 10, 673-678, 1979.

6. **Arthur, G.H., Noakes, D.E., Pearson, H.**, *Veterinary Reproduction and Obstetrics (Theriogenology)*. Sixth Ed. Bailliere Tindall, London, 1989.

7. **Austin, C.R. and Short, R.V.**, *Reproduction in Mammals: Mechanism of Hormone Action*. Cambridge University Press, Cambridge, 1979.

8. **Austin, C.R. and Short, R.V.**, *Reproduction in Mammals: Hormonal Control of Reproduction*. Cambridge University Press, Cambridge, 1984.

9. **Ayalon, N.**, The repeat breeder problem. *Wlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 53 (3), 230-239, 1984.

10. **Byerley, D.J., Staigmiller, R.B., Berardinelli, J.G. and Short, R.E.**, Pregnancy rates of beef heifers bred either on puberal or third estrus. *J. Anim. Sci.*, 65, 645-650, 1987.

11. **Bosu, W.T.K. and Peter, A.T.**, Evidence for a role of intrauterine infections in the pathogenesis of cystic ovaries in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 28 (5), 725-736, 1987.

12. **Carson, R.L., Wolfe, D.F., Klesius, P.H., Kempainen, R.J. and Scanlan, C.M.**, The effect of ovarian hormones and ACTH on uterine defense to *Corynebacterium pyogenes* in cows. *Theriogenology*, 30 (1), 91-97, 1988.
13. **Christensen, D.S., Hopwood, M.L. and Wiltbank, J.N.**, Levels of hormones in the serum of cycling beef cows. *J. Anim. Sci.*, 38 (3), 577-583, 1974.
14. **Deveci, H.**, Dişilerde döl verimi düşüklüğü (dişilerde infertilite). *Elazığ Böl. Vet. Hek. O. Derg.*, 2 (1), 8-36, 1986.
15. **Dobson, H., Alam, M.G. and Kanchev, L.N.**, Effect of betamethasone treatment on luteal lifespan and the LH response to GnRH in dairy cows. *J. Reprod. Fertil.*, 80 (1), 25-30, 1987.
16. **Gilbert, R.O., Bosu, W.T.K. and Peter, A.T.**, The effect of *Escherichia coli* endotoxin on luteal function in Holstein heifers. *Theriogenology*, 33 (3), 645-651, 1990.
17. **Giri, S.N., Emau, P., Cullor, J.S., Stabenfeldt, G.H., Bruss, M.L., Bondurant, R.H. and Osburn, B.I.**, Effect 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, 1990.
18. **Gomes, W.R. and Erb, R.E.**, Progesterone in bovine reproduction: A review. *J. Dairy Sci.*, 48, 314-330, 1965.
19. **Gonzalez, H.E.**, Morphologic investigations of the uterus infertile cows. *Diss. Abst. Inter.*, 45 (4), 1073-1074, 1984.
20. **Griffin, J.F.T., Hartigan, P.J. and Nunn, W.R.**, Nonspecific uterine infections and bovine fertility, I-II. *Theriogenology*, 1, 3, 91-114, 1974.
21. **Gustafson, B.K.**, Treatment of bovine pyometra with prostaglandins, Edited by Morrow, D.A., "Current Therapy in Theriogenology", 189-193. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1980.
22. **Gustafson, B.K.**, Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the uterus in large animals. *J.A.V.M.A.*, 185 (10), 1194-1198, 1984.
23. **Hafez, E.S.E. (Editor)**, Reproduction in Farm Animals. Lea-Febiger, Philadelphia, 1987.

24. **Hansen, T.R., Randel, R.D. and Peterson, L.A.**, Bovine corpus luteum regression and estrous response following treatment with alfaprostol. *J. Anim. Sci.*, 64 (5), 1280-1284, 1987.

25. **Hartman, R.**, Untersuchungen über die Aussagefähigkeit des Uterusabstriches zur Diagnose der Endometritis beim Rind. Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, 1980.

26. **Henricks, D.M. and Dickey, J.F.**, Serum luteinizing hormone and plasma progesterone levels during the estrus cycle and early pregnancy in cows. *Biology of Reproduction*, 2, 346-351, 1970.

27. **Hewett, C.D.**, A Survey of the incidence of the repeat breeder cow in Sweden with reference to herd size, season, age and milk yield. *Brit. Vet. J.*, 342-351, 1968.

28. **Howard, H.J., Morbeck, D.E. and Britt, J.H.**, Extention of oestrous cycle and prolonged secretion of progesterone in non-pregnant cattle infused continuously with oxytocin. *J. Reprod. Fertil.*, 90 (2), 493-502, 1990.

29. **Kalkan, C.**, Döl tutmayan düvelerde klitorisın çıkarılması ve koterizasyonunun kan progesteron ve östrojen seviyeleri ile gebe kalma üzerine etkisi. Doktora Tezi, Elazığ, 1991.

30. **Kim, S.K.**, Studies on the changes of sex hormone concentrations in serum during the estrous cycle, and before and after estrous of Korean Native Cows. *Korean J. Dairy Sci.*, 7 (1), 12-20, 1985.

31. **Kimura, M., Nakao, T., Moriyoshi, M. and Kawata, K.**, Luteal phase deficiency as a possible cause of repeat breeding in dairy cows. *Br. Vet. J.*, 143 (6), 560-566, 1987.

32. **Kuplulu, Ş.**, Kronik endometritisli ineklerde intrauterin uygulamaların seksüel sikluslar ile luteolizis olgusuna etkisi üzerinde çalışmalar. Doktora Tezi, Ankara, 1987.

33. **Lafi, S.Q. and Kaneene, J.B.**, Risk factors and associated economic effect of repeat breeder syndrome in dairy cattle. *Vet. Bulletin*, 58 (11), 891-903, 1988.

34. **Lukaszewska, J. and Hansel, W.**, Corpus luteum maintenance during early pregnancy in the cow. *J. Reprod. Fert.*, 59, 485-493, 1980.

35. **Maurer, R.R. and Echterkamp, S.E.**, Hormonal asynchrony

and embryonic development. *Theriogenology*, 17 (1), 11-22, 1982.

36. **Maurer, R.R. and Chenault, J.R.**, Fertilization failure and embryonic mortality in parous and nonparous beef cattle. *J. Anim. Sci.*, 56 (5), 1983.

37. **Maurer, R.R. and Echterkamp, S.E.**, Repeat breeder females in beef cattle influences and causes. *J. Anim. Sci.*, 61 (3), 624-636, 1985.

38. **McDonald, L.E.**, *Veterinary Endocrinology and Reproduction*. Fourth Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1989.

39. **Messier, S., Higgins, R., Couture, Y. and Morin, M.**, Comparison of swabbing and biopsy for studying the flora of bovine uterus. *Can. Vet. J.*, 25 (7), 283-288, 1984.

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

41. **O'Farrel, K.J., Langley, O.H., Hartigan, P.J. and Sreenan, J.M.**, Fertilisation and embryonic survival rates in dairy cows called as repeat breeders. *The Vet. Rec.*, 29 95-97, 1983.

42. **Peter, A.T., Bosu, W.T.K. and DeDecker, R.J.**, Suppression of preovulatory luteinizing hormone surges in heifers after intrauterine infusions of *Escherichia coli* endotoxin. *Am. J. Vet. Res.*, 50 (3), 368-373, 1989.

43. **Plante, C., Hansen P.J., Martinod, S., Siegenthaler, B., Thatcher, W.W., Pollard, J.W. and Leslie, M.V.**, Effect of intrauterine and intramuscular administration of recombinant bovine interferon alfa-1 on luteal lifespan in cattle. *J. Dairy Sci.*, 72 (7), 1859-1865, 1989.

44. **Rao, P.R., Rajya, B.S. and Parihar, N.S.**, Pathology of repeat breeding in cows. *Ind. J. Anim. Sci.*, 45 (12), 943-948, 1977.

45. **Rayos, A.A., Abalos, J.A., Cruz, S.F. and Kanagawa, H.**, Induction of estrus in cattle by intraovarian injection of prostaglandin F2 alfa. *Theriogenology*, 34 (3), 511-521, 1990.

46. **Roberts, J.**, *Veterinary Obstetrics and Genital Disease (Theriogenology)*. Thirt Ed. Ann Arbor, Michigan, Edwards Brothers Inc., 1986.

47. **Roche, J.F., Ireland, J.J., Boland, M.P. and McGeady, T.M.**, Concentrations of luteinising hormone and progesteron in pregnant and

non-pregnant heifers. *The Vet. Rec.*, 116, 153-155, 1985.

48. **Sagartz, J.W. and Hardenbrook, H.J.**, A clinical, bacteriologic and histologic survey of infertile cows. *J.A.V.M.A.*, 185 (5), 619-622, 1971.

49. **Seguin, B.E.**, Altering oestrous cycle in cows by intrauterin infusion, Edited by Morrow, D.A., "Current Therapy in Theriogenology", 177-180, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1980.

50. **Seguin, B.E., Morrow, D.A. and Louis, K.M.**, Luteolysis, luteostasis and the effect of Prostaglandin F2 alfa in cows after endometrial irritation. *Am. J. Vet. Res.*, 35, 57-61, 1974.

51. **Seguin, B.E., Morrow, D.A. and Orender, W.D.**, Intrauterine therapy in the cow. *J.A.V.M.A.*, 164, 609-612, 1974.

52. **Singh, U., Gupta, R.C., Sharma, D.N. and Sinha, A.K.**, Quantitative cytomorphological evaluation of the intrauterine application of iodine and tetracycline in repeat breeding cows. *Ind. Vet. J.*, 64 (8), 646-649, 1987.

53. **Snedecor, G.W. and Cochran, W.G.**, Statistical Methods. Iowa State University Press Ames., 1980.

54. **Sreenan, J.M. and Diskin, M.G.**, Early embriyonic mortality in the cow: Its relationship with progesteron concentration. *The Vet. Rec.*, 112, 517-521, 1983.

55. **Thatcher, W.W., Hansen, P.J., Gross, T.S., Helmer, S.D., Plante, C. and Bazer, F.W.**, Antiluteolytic effects of bovine trophoblast protein-I. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, 37, 91-99, 1989.

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım esnasında her türlü yardım ve desteklerini gördüğüm anabilim dalı başkanımız, kıymetli hocam Prof. Dr. Hüseyin DEVECİ başta olmak üzere, doktora danışman hocam Doç. Dr. Ali Mükremin APAYDIN ve anabilim dalımız elemanlarından Dr. Cahit KALKAN, bakteriyoloji laboratuvarı alet ve malzemelerinden faydalanma imkanı sağlayan Bakteriyoloji Bilim Dalı başkanı Yrd. Doç. Dr. Hasan Basri GÜLCÜ, histopatolojik muayeneler için preparatların hazırlanmasında emeği geçen Morfoloji Bilim Dalı öğretim uyesi Yrd. Doç. Dr. Aydın GİRGİN ve Dr.Sadık YILMAZ'a teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1962 yılında İzmir'in Ödemiş ilçesinde doğdum. İlköğrenimimi Ödemiş'te, orta ve lise tahsilimi İzmir'in Bayındır ilçesinde tamamladım. 1981-1982 öğrenim yılında F.Ü. Veteriner Fakültesinde öğrenime başladım. Veteriner Fakültesini 1986 yılında bitirdim. Aynı yılın aralık ayında F.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum ve Üreme Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım. Halen aynı görevde çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi