

İneklerde Prostaglandinlerle Çalışmalar II. Çeşitli Fertilité Sorunlarında Kullanımı

Çetin KILIÇOĞLU*
Erol ALAÇAM**
Hakkı İZGÜR***

Prostaglandins in Bovine Reproduction II. Therapeutic uses for reproductive disorders

Summary: *In this study Dinoprost tromethamine (Lutalyse^R) were given to the 9 infertile cows and heifers as a purpose of luteolysis and treatment.*

These cases were, 1 pyometra, 2 mummified foetus, 1 cystic ovarium, 3 subestrous and it was also given to 2 heifers for the aim of abortion.

We concluded that in case of luteolysis, without traumatizing the ovaries, prostaglandins were effective in the highest success.

Özet: *Bu çalışmada bir prostaglandin analogu olan Dinoprost tromethamine (Lutalyse^R) değişik fertilité sorunları bulunan 9 inekte luteolysis ve sağıtım amacı ile kullanıldı. Bu olgular 1 adet pyometra, 2 adet mumifiye fötüs, 1 adet ovaryum kisti, 3 adet suböstrüs olup, ayrıca 2 düvede abortus amacıyla uygulama yapıldı.*

Bulgulara dayanarak prostaglandinlerle, endike buldukları olgularda uygun doz ve zamanlama ile, ovaryumları traumatize etmeden luteolysis sağlanarak başarılı bir sağıtım yapılabileceği kanısına vardık.

GİRİŞ

Prostaglandinler (PG) evcil hayvanlarda östral siklusun 14, 15. günlerinde doğal olarak uterustan salgılanarak corpus luteumun morfolojik ve işlevsel regresyonuna neden olurlar (luteolysis) ^{1,7,19,22}. Araştırmalar ekzogen olarak enjekte edilen PG'lerin de aynı işlevi yaptığını ortaya koymuştur ^{8,15}. Özellikle son yıllarda luteolitik etkilerinden yararlanılarak gerek östral siklusun sinkronizasyonu için gerekse infertiliteye neden olan bazı reproduktif sorunlarda doğal ve sentetik PG'ler yaygın olarak kullanılmaktadır ^{4,19}.

* Prof. Dr.; A.Ü. Vet. Fak. Doğum ve Jinekoloji Bilim Dalı Ankara / TURKEY

** Doç. Dr.; A.Ü. Vet. Fak. Doğum ve Jinekoloji Bilim Dalı Ankara / TURKEY

*** Dr., A.Ü. Vet. Fak. Doğum ve Jinekoloji Bilim Dalı Ankara / TURKEY

Uterusta klinik olarak belirgin miktarda purulent veya mukopurulent bir içeriğin toplanması, ovaryumda kalıcı corpus luteumun yer alması ve bunun sonucu olarak anöstris semptomu ile seyreden kronik purulent endometritis (pyometra), PG'lerin endike olduğu olgulardan bir tanesidir ^{3.10.18}.

Araştırmacılar damar içi veya kas içi yollarla, 5-25 mg dozlarda PGF₂α analogları olan dinoprost tromethamine ya da cloprostenol uyguladıkları olgularda, 1-9 gün içinde cervix uterinin açılarak uterus içeriğinin dışarıya atılacağını bildirmektedirler ^{1.7.22}. Gustafsson et al ⁶, Dinoprost tromethamine enjekte ettiği pyometralı 22 inekten % 85'inin 24 saat içinde uteruslarını temizlemeye başladığını ve uterusun kısa zamanla involte olarak, sağıtımı izleyen 3-4. günlerde östrüslerin görüldüğünü ileri sürmektedirler. Araştırmacılar 11-130. (ort. 43 gün) günlerde tohumladıkları bu hayvanlardan % 65'inin gebe kaldığını eklemekte ve gebelik başına tohumlama sayısını 2.2 olarak bildirmektedirler.

Jackson ve Cooper ¹¹ ve Talbot ve Hafs ²⁵, ovaryumlarda corpus luteum persistent ile seyreden mumifiye fötüs olgularında PG'lerin kullanılmasını önermekte ve fötüsün 96-120 saat içinde atılabileceğini bildirerek, bazı olgularda vaginal yolla yardımın yararlı olacağını eklemektedirler.

Seguin ²², kahn bir luteal doku ile çevrili luteal kistlerde PG'lerin etkili olabileceğini bildirmektedir. Kesler et al ¹³, ise ovaryumlarında folliküler kistler bulunan ineklerde GnRH veya HCG hormonlarını ayrı grup hayvanlarda yalnız başına veya PG'lerle kombine olarak kullanmışlar ve ikinci gruptaki hayvanların daha kısa sürede östrüs ve ovulasyon gösterdiğini saptamışlardır.

Ineklerde doğumu izleyen 90. güne kadar sık olarak görülebilen Suböstris (sakin kızgınlık) olgularında, ovaryumlarında fonksiyonel corpus luteum bulunan hayvanların PG'lerle sinkronize edilmesi çok başarılı sonuçlar vermektedir. Çoğunlukla PG enjeksiyonunu izleyen 3-4. günlerde ovulasyonlu bir östrüs şekillenmektedir ^{4.22.23}.

Doğal olarak doğumun başlamasından kısa bir süre önce periferik dolaşımdaki progesteron yoğunluğunun düşmesini ve PGF₂α salgısının artmasını göz önünde tutan araştırmacılar istenmeyen gebeliklerde abortus veya erken doğumları şekillendirmek için PG'leri ekzogen olarak kullanmışlar ve bazı koşullarla başarılı sonuçlar almışlardır ^{9.14.15}. Schultz ve Copeland ²¹, ineklerde PG'lerin, gebeliğin devamının corpus luteumun salgıladığı progesterona önemli oranda bağımlı olduğu, 150. güne kadar abortif etkili olabileceğini ileri sürmektedirler. Araştırmacılar daha ileri gebeliklerde PG'lerin kortikoidlerle kombine olarak kullanılmasını önermektedirler. Diğer bazı araştırmacıların bulguları da bu fikri doğrulamaktadır ^{2.5.16.20.24}.

Singht et al ²⁴, PG'lerin luteolitik etkilerinin yanısıra düz kaslara doğrudan etkideğini ve inekleri de kapsayan bazı türlerde güçlü uterus kontraksiyonlarına neden olarak böylece abortus ve erken doğumları şekillendirdiğini ileri sürmektedirler.

Lindell et al ¹⁶, gebeliğin 39-146. günleri arasında cloprostenol enjekte ettikleri 12 düvenin, bir tanesi dışında, 4 gün içinde abortus yaptığını gözlemişler ve gebeliği 100 günün üstünde olan hayvanlarda abortus sonrasında yüksek oranda retentio secundinarum saptamışlardır. Johnson ¹², ineklerde gebeliğin son 3 haftası içinde PG'lerin veya analoglarının enjekte edilmesiyle erken doğumların % 90 oranında şekillendirilebileceğini bildirmektedir. Araştırmacı genellikle uygulamadan 36-

48 saat sonra doğum olacağını, ancak retentio secundinarum raslantısının yüksek olduğunu, buna karşılık hayvanların genel durumunda, süt veriminde ve sonraki fertilitte de bir aksama olmayacağını eklemektedir.

Bu çalışmada ise, ineklerde değişik fertilitte sorunlarında bir prostaglandin analogu olan Dinoprost tromethamine kullanılarak sağıtıcı etkileri araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma değişik fertilitte sorunları olan 9 adet inek ve düve üzerinde yapıldı. Bu olgular yapılan muayeneler sonunda 1 adet kronik purulent endometritis (pyometra), 2 adet mumifiye fötüs, 1 adet ovaryum kisti, 3 adet suböstrüs olarak belirlendi ve ayrıca erken yaşta gebe kalan 2 düvede de abortus yaptırılması amaçlandı.

Olguların hepsinde Dinoprost tromethamine (Lutalyse^R) kas içi yolla 25 mg dozda tek veya duruma göre iki defa enjekte edildi.

Aşım sonrasında bir süre purulent akıntı gösteren ve daha sonra üç aylık anöstrüste bulunan bir ineğe yapılan rektal palpasyonla uterusun iki aylık gebeliktekinе benzer ölçüde büyüdüğü ve purulent bir içerik taşıdığı belirlendi. Aynı zamanda sağ ovaryumda büyük ve derin bir corpus luteum yer almaktaydı. Pyometra tanısı konulan bu olguda 25 mg Lutalyse kas içi yolla bir defa enjekte edildi.

Bir tanesi 2.5 ay çevresinde, diğeri ise 6 aylık mumifiye fötüs taşıyan iki inekten birincisine önce 25 mg Lutalyse, 9 gün sonra da 75 mg diethylstilbestrol enjekte edildi. Diğeri ise bir kere 25 mg Lutalyse kas içi yolla verildi.

Her iki ovaryumunda çok sayıda kalın duvarlı folliküler kistler taşıyan ve anöstrüs gösterdiği ifade edilen bir inekte ise önce 3000IU HCG+250 mg progesterone kas içine verildi. 10 gün sonra da 25 mg Lutalyse enjekte edildi.

Doğum sonrasında 3-7 ay geçtiği halde anöstrüs gösterdiği ileri sürülen ancak rektal palpasyon ile normal sikluslar gösterdiği saptanan ve suböstrüs sorunu olduğu anlaşılan 3 inekten fonksiyonel corpus luteum taşıyan iki tanesine tek, metöstrüste olduğu belirlenen bir tanesine ise onbir gün ara ile iki defa 25 mg Lutalyse enjekte edildi.

Bir yaşını doldurmadan gebe kalan biri 5, diğeri 6.5 aylık gebe iki düveye ise abortus yaptırmak amacı ile, birincisine 25 mg Lutalyse bir defa, ikincisine ise önce 25 mg Lutalyse 11 gün sonra da 25 mg Lutalyse + 25 mg Dexamethasone kas içi yolla verildi.

Yukarıdaki olguların hepsinde sağıtım süresince ovaryumlardaki ve uterustaki değişiklikler ve sağıtımın gidişi sık sık yinelenen muayenelerle, özenle izlendi.

BULGULAR

Anöstrüs gösteren pyometralı bir inekte 25 mg Lutalyse'nin kas içi yolla enjekte edilmesinden 24 saat sonra vulvadın bol miktarda purulent akıntı gelmeye başladı. Bu hayvan 3. günde östrüs gösterdi ve yapılan muayenede uterusun tamamen boşaldığı saptandı. Ancak tohumlama bir sonraki östrüse ertelendi ve 3 ay sonra yapılan muayenesinde bu hayvanın gebe olduğu belirlendi.

Mumifiye fötüs taşıyan iki inekten, 2.5 aylık olanı, Lutalyse enjeksiyonundan 24 saat sonra başlayarak, sonraki günlerde artan bir akıntı göstermesine rağmen atık yapmadı. Dokuz gün içinde cervix uteri kanalı ancak bir parmak geçecek kadar genişledi. Dokuzuncu günde yapılan 75 mg diethylstilbestrol enjeksiyonuna da 8 gün içinde cevap vermeyen bu olguda hayvan sahibinin isteği nedeniyle sağıtıma son verildi. Altı aylık mumifiye fötüs taşıyan inek ise yapılan tek bir Lutalyse enjeksiyonunu izleyen 6 günde, vaginal yoldan biraz yardım göyerek, abortus yaptı.

Ovaryumlarında çok sayıda kalın duvarlı kist taşıyan bir inek, HCG + Progesteron ve daha sonraki Lutalyse enjeksiyonlarından 5 gün sonra östrüs gösterdi ve sağ ovaryumunda olgun bir Graaf follikülü saptandığından tohumlandı.

Suböstrüs sorunu olan 3 inekten fonksiyonel corpus luteum taşıyan iki tanesi, ilki enjeksiyonu izleyen 29. saatte, ikincisi ise 94. saatte olmak üzere belirgin birer östrüs gösterdiler ve tohumlandılar. Metöstrüste olan bir inek ise ikinci enjeksiyondan 36 saat sonra östrüs gösterdi ve tohumlandı. Bu hayvanlardan ilk ikisi daha sonra izlenemedi, çift enjeksiyon yapılan hayvan ise 21 gün sonra ikinci bir defa östrüs gösterdi ve bu defaki tohumlama sonucu gebe kaldı.

Bir tanesi 5, diğeri 6 aylık gebe iki düveye abortus amacıyla yapılan Lutalyse enjeksiyonundan sonra, birinci hayvan 43. saatte kendiliğinden atık yaptı. İkinci hayvan ise ilk enjeksiyona cevap vermedi ve 10 gün sonra uygulanan Lutalyse + Dexamethasone enjeksiyonundan 50 saat sonra yavrusunu yardımsız attı. Her iki olguda da retentio secundinarum şekillendi ve uygun şekilde sağıtıldılar.

Sağıtılan hayvanlarda bu sonuncusunun dışında istenmeyen bir yan etki görülmedi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada bir PGF₂α analogu olan Dinoprost tromethamine (Lutalyse), ovaryumlarında aktif corpus luteum taşıyan ve değişik fertilitite sorunları bulunan 9 inekte luteolitik etkisinden yararlanılarak sağıtım amacıyla kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır.

Pyometralı bir inekte 25 mg'lık tek bir uygulamadan 24 saat sonra uterustan bol miktarda akıntı gelmeye başladığı, 3. günde uterusun tamamen boşaldığı ve aynı zamanda hayvanın östrüs gösterdiği saptanmıştır. Bu durum Backström et al ¹, Gustafsson et al ⁶, Günzler ve Schmalfeldt ⁷ in bulgularına tamamen uygunluk göstermektedir. Bu olgunun ek bir sağıtıma gerek kalmadan, izleyen ikinci östrüste tohumlanarak gebe kalması sadece prostaglandin uygulaması ile tam bir sağıtım elde edilebileceğini doğrulamaktadır.

Jackson ve Cooper ¹¹, Tablot ve Hafs ²⁵, mumifiye fötüs olgularında prostaglandinleri endike olarak bildirmekte ve enjeksiyonları izleyen 96-120 saat içinde uterustan atılabileceklerini ileri sürmektedirler. Bu çalışmadaki mumifiye fötüs olgularında da enjeksiyona bağlı olarak luteolysis sağlanabilmiş, ancak 2.5 aylık fötüs taşıyan hayvanda prostaglandinden 9 gün sonra diethylstilbestrol de verildiği halde cervix uteri açılmamış ve bu olgu sağıtılamamıştır. Buna karşılık 6 aylık mumifiye fötüs enjeksiyondan 6 gün sonra vaginal yoldan yapılan yardımla dışarı alınabilmiştir. Erken gebeliklerde şekillenen fötal mumifikasyonlarda fötüsün küçük olması,

yavru sularının ve zarların tamamen rezorbe ve uterusun invole olması nedeniyle cervix uterinin açılmadığı kanısındayız.

Anöstrüs gösteren ve ovaryumlarında çok sayıda küçük ve kalın duvarlı kist taşıyan bir inekte önce HCG + Progesteron ile luteinleşme sağlanmış östrüsü daha çabuk oluşturmak için seksüel siklus kendi haline bırakılmadan, 10. günde Lutalyse enjekte edilerek luteolysis ve takiben ovulasyon oluşturulmuş ve hayvan tohumlanmışır. Kessler at al ¹³ de ovaryum kistlerinin sağıtımında yalnız başına HCG yerine HCG + PG ile daha kısa zamanda ve daha olumlu sonuçlar alındığını bildirmektedir.

Suböstrüs özellikle kış aylarında devamlı kapalı yerlerde barındırılan, egzersiz noksanlığı olan ve yüksek verimli ineklerde doğum sonrasında ortaya çıkan başlıca işlevsel fertilité sorunlarından bir tanesidir. Hayvan normal sikluslar göstermekle birlikte östrüs belirtileri farkedilmediğinden anöstrüs kanısı uyandırır. Bu çalışmadaki 3 olgudan ikisine tek, bir tanesine ise onbir gün ara ile iki defa Lutalyse verilerék östrüsler başarı ile sinkronize edilmiştir.

Lindell et al ¹⁶, gebeliğın 39-146. günleri arasında cloprestenol enjekte ettikleri düvelerde yüksek oranda abortus oluşturduklarını, ancak retentio secundinarum raslantılarının fazla olduğunu bildirmektedirler. Bu çalışmada atık yaptırmak amacıyla Lutalyse verilen iki inekten 5 aylık gebe olanı ile enjeksiyonu izleyen 43. saatte abortus yapmasına rağmen 6.5 aylık gebe olanı ancak onbir gün sonra Dexamethasone ile kombine olarak yapılan ikinci enjeksiyona cevap verdi. Hayvanların genel durumunda bir bozukluk görülmemekle beraber her ikisinde de retentio secundinarum şekillendi.

Sonuç olarak endike bulunduğu olgularda, uygun dozlarda ve zamanlarda yapılan prostaglandin enjeksiyonları ile ovaryumları travmatize etmeden başarılı bir luteolysis sağlanabileceğı ve bazı fertilité sorunlarının çözülebileceğı kanısındayız.

Teşekkür

Bu çalışmalar için gerekli hormon preparatlarını sağlayan British Council'e teşekkürü bir borç biliriz.

LİTERATÜR

1. BACKSTRÖM, G., L.E. EDOVIST, B. GUSTAFSSON (1974): Prostaglandin $F_2\alpha$ ($PGF_2\alpha$) as a therapeutic agent for pyometra in cows. Proceedings 12th Nordic. Vet. Congress, Reykjavik, 277.
2. BARTTH, A.D., W.W. ADAMS, J.G. MANNS, K.D. KENNEDY, R.G. SYDENHAM, R.J. MAPLETOFT (1981): Induction of abortion in feedlot heifers with a combination of cloprostenol and dexamethasone. Can. vet. J. 22, 62.
3. BOWEN, J.M. (1979): Prostaglandins and reproductive function. Georgia vet., 31, 5.
4. COOPER, M.J. (1975): The veterinary use of prostaglandins. Vet. Rec. 97, 110.
5. EDOVIST, L.E., J.O. LINDELL, H. KINDALL (1981): Prostaglandin $F_2\alpha$ release at premature and normal term deliveries in the cow. Acta vet. scand. 77, 267.
6. GUSTAFSSON, B., G. BACKSTRÖM, L.E. EDOVIST (1976): Treatment of bovine pyometra with prostaglandin $F_2\alpha$: An evaluation of a field study.

7. GÜNZLER, O., B. SCHMALFELDT (1979): Zur Behandlung der Pyometra des Rindes mit dem Prostaglandin analog Estrumate^R. Tierärztliche Umschau, 34, 477.
8. HANSEL, W., R.J. SCHECHTER (1972): Biotechnical procedures concerning the control of the estrous cycle in domestic animals. In proceedings 7th Int. Congr. Anim Reprod. Artif. Insem., 1, 78.
9. HARKER, D.B. (1981): Treatment of a case of bovine hydrops allantois with cloprostenol. Br. vet. J., 137, 575.
10. JACKSON, P.S. (1977): Treatment of chronic post partum endometritis in cattle with cloprostenol. Vet. Rec., 101, 441.
11. JACKSON, P.S., M.J. COOPER (1977): The use of cloprostenol for the termination of pregnancy and the expulsion of mummified fetus in cattle. Vet. Rec., 100, 361.
12. JOHNSON, C.T. (1981): Induction of parturition in cattle. Acta vet. scand. 77, 311.
13. KESLER, D.J., H.A. GARVERICK, A.B. CAUDLE (1978): Clinical and endocrine responses of dairy cows with ovarian cysts to GnRH and PGF₂α. J. Anim. Sci., 46, 719.
14. LAMOND, D.R., R.V. TOMLINSON, M. DROST, D.M. HENRICKS, W. JÖHLE (1973): Studies of prostaglandin F₂α in the cow. Prostaglandins, 4, 269.
15. LAURDALE, J.W. (1972): Effects of PGF₂α on pregnancy and estrous cycles of cattle. J. Anim. Sci., 36, 246.
16. LINDELL, J.O., H. KINDAHL, L.E. EDOVIST (1981): Prostaglandin induced early abortions in the bovine. Clinical outcome and endogenous release of prostaglandin F₂α and progesterone. Animal Rep. Sci., 3, 289.
17. MCDONALD, L.E. (1977): Veterinary Endocrinology and Reproduction. Lea-Febriger, Philadelphia, 493.
18. OTT, R.S., B.K. GUSTAFSSON (1981): Therapeutic application of prostaglandins for post partum infections. Acta vet. scand., 77, 363.
19. PETERSON, A.J., R.J. FAIRCLOUGH, E. PAYNE, J.F. SMITH (1975): Hormonal changes around bovine luteolysis. Prostaglandins, 10, 675.
20. REFSAL, K.R., B.E. SEQUIN (1981): Estradiol-17B cyclopentylproprionate and prostaglandin F₂α for induction of abortion during the first trimester of pregnancy in feedlot heifers. Jour. Amer. Vet. Med. Assoc. 179, 701.
21. SCHULTS, R.H., D.D. COPELAND (1981): Induction of abortion using prostaglandins. Acta vet. scand., 77, 353.
22. SEQUIN, B.E. (1980): Role of prostaglandins in bovine reproduction. Jour. Amer. Vet. Med. Assoc., 176, 1178.
23. SEQUIN, B.E. (1981): Use of prostaglandin in cows with unobserved oestrus. Acta vet. scand., 77, 343.
24. SINGH, L.P., A. SADIKU, O.P. VERMA (1979): Prostaglandin F₂α -induced response of the bovine ovary, oviduct (uterine tube) and uterus. Amer. J. Vet. Res., 40, 1789.
25. TALBOT, A.C., H.D. HAFS (1974): Termination of a bovine pregnancy complicated by mummified foetus. Vet. Rec., 95, 512.