

## KOYUNLARDA AZALTILMIŞ DOZ CLOPROSTENOL UYGULAMALARI

Tevfik Tekeli<sup>1</sup> Melih Aksoy<sup>2</sup> Semin Özsar<sup>3</sup> Bülent Güven<sup>3</sup>  
Kenan Çoyan<sup>4</sup> Ahmet Semacan<sup>2</sup> Muhammet Alan<sup>5</sup> Ali Ayar<sup>6</sup>

### Applications of Reduced Cloprostenol Doses in Ewes.

**Summary:** *Estrus response rates of ewes applicated reduced doses of cloprostenol by different methods were evaluated by clinical estrus observations and in some groups by plasma progesterone levels.*

*Sixtyeight healthy and cycling ewes were used. In the first group (n:18), ewes were divided into two subgroups, each, containing 12 and 6 ewes. Nine days after the intramuscular injection of 125 mcg cloprostenol, a second injection of 15.6 mcg cloprostenol was administered to ewes by intrauterine injections in subgroup I and by intraluteal injections in subgroup II. In the second group (n:20) ewes were divided into two subgroups containing 10 ewes each and injected 125 mcg cloprostenol intramuscularly. After an interval of 9 days, 50 mcg cloprostenol was administered by intravulvo - submucosal injections in subgroup I and intravaginal deposition in subgroupII. Blood samples were also collected on the day of second administration of cloprestenol and four days thereafter to determine plasma progesterone levels. In the third group (control, n:30) 125 mcg cloprostenol was injected intramuscularly two times with a 9 days interval. In all groups estrous ewes were detected by teaser rams after second applications.*

*Estrus response rates in subgroups I and II in the first and second groups and in the third group were 41.7, 50% and 80,0 % and 86.7%, respectively. Although plasma progesterone levels in the ewes receiving cloprostenol by intravulvo - submucosal route decreased below 0.5 ng/ml after 72 hours, only a*

---

1:Prof..Dr., Selçuk Üniversitesi , Veteriner Fakültesi, Doğum ve Reprodüksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya - TÜRKİYE

2 Yrd.Doç.Dr.,Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum Ve Reprodüksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya -TÜRKİYE

3.Doç.Dr., Lalahan Hayvan Sağlığı Nükleer Araştırma Merkezi, Lalahan,Ankara- TÜRKİYE

4: Doç.Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Reprodüksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya - TÜRKİYE

5:Yrd.Doç.Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Reprodüksiyon Anabilim Dalı, Van - TÜRKİYE

6:Dr., Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü, Lalahan,Ankara - TÜRKİYE

*partial luteolysis was detected in the ewes receiving cloprostenol intravaginally. There was a correlation between declining plasma progesterone levels and clinical estrus signs.*

*As a results, It was concluded that intra vulvo-submucosal injection of reduced cloprostenol doses provided high estrus response rate. It is also believed that satisfactory results may be obtained by other methods using the higher doses than that of used in this study.*

**Özet:** *Koyunlarda çeşitli yöntemlerle uygulanan azaltılmış cloprostenol dozlarının oluşturduğu östrüs oranları klinik östrüs belirtileri ve bazı gruplarda plazma progesteron düzeyleri yardımıyla araştırıldı.*

*Çalışmada sağlıklı ve siklik aktivite gösteren 68 koyun kullanıldı. Birinci gruptaki koyunlar (n: 18) 12 ve 6 koyun içeren iki alt gruba ayrıldı. İlk 125 mcg'lik kas içi cloprostenol enjeksiyonundan 9 gün sonra I.alt gruptaki koyunlara intrauterin ve II.alt gruptaki koyunlara intraluteal olarak 15.6 mcg cloprostenol enjekte edildi. İkinci gruptaki hayvanlar (n: 20) 10'ar koyunluk iki alt gruba ayrılarak 125 mcg cloprostenol kas içi yola enjekte edildi . Enjeksiyondan 9 gün sonra I.alt gruptaki koyunlara intravulvo-submucosal yolla, II.alt gruptaki koyunlara ise intravaginal olarak 50 mcg cloprostenol uygulandı. Bu grupta enjeksiyon günü ve izleyen 4 gün süresince 24 saat aralıklarla kan örnekleri toplanarak plazma progesteron düzeyleri belirlendi. Üçüncü gruptaki hayvanlara (Kontrol grubu, n:30) ise sekiz gün arayla 125 mcg cloprostenol enjeksiyonları kas içi yolla iki kez tekrarlandı. Tüm gruplarda ikinci cloprostenol uygulamaları sonrasında östrüs gösteren koyunlar arama koçlarıyla belirlendi.*

*Östrüs oranları 1 ve 2. gruplara ait I ve II. alt gruplarda ve 3. grupta sırasıyla % 41.7, 50 ve %80,0 ve %86.7 olarak tespit edildi. Intravulvo-submucosal cloprostenol uygulanan koyunlarda plazma progesteron düzeyleri 72. saate 0.5 ng/ml düzeyinin altına düşerken intravaginal yolla cloprostenol uygulanan koyunlarda parsiyal luteolizis belirlendi. Plazma progesteron ve klinik östrüs bulguları arasında tam bir korelasyon saptandı.*

*Sonuç olarak, çalışmada azaltılmış cloprostenol dozlarının uygulanması için denenen metotlardan intravulvo- submucosal enjeksiyon yöntemi ile yüksek östrüs oranlarına ulaşabileceği belirlenmiş, diğer yöntemlerin ise cloprostenol dozlarının artırılması ile başarılı sonuçlar verebileceği kanısına varılmıştır.*

## Giriş

İlk kez 1970'li yıllarda luteolitik bir etkiye sahip olduğu ortaya konan ve uygulama alanı bulan doğal ve sentetik prostaglandinler inek ve mandalarda intramuskuler (1,2), intravenöz (13), intrauterin (9), intravulvo-submucosal (10,11) ve intraovarian (12) enjeksiyonlar şeklinde uygulanmış ve luteolitik etkileri gösterilmiştir. Ancak, koyunlarda prostaglandinlerin değişik yöntemlerle uygulanmalarıyla ilgili olarak daha az sayıda araştırma ve bilgi bulunmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde prostaglandinler hala rutin ve yaygın olarak

kullanılamayacak kadar pahalı bulunmaktadır. Bu nedenle ekonomik yönden prostaglandinleri daha düşük dozlarda, aynı luteolitik etkiyi oluşturabilen değişik yollarla uygulamak avantajlı görülmektedir. Ancak, bu değişik yöntemler prostaglandin dozunu normal kas içi uygulamalar için önerilen dozlardan bir kaç kat daha düşük olacak şekilde azaltabilmektedir.

Bu çalışmada bir prostaglandin F2 $\alpha$  analogu olan cloprostenol'ün değişik oranlarda azaltılmış dozlarının intrauterin, intraluteal, intravulvo-submucosal ve intravaginal uygulama sonrası luteolitik etkinliklerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması olarak östrüs belirtileriyle, intravulvo-submucosal ve intravaginal uygulamalarda ise klinik östrüs belirtilerine ek olarak enjeksiyonu izleyen günlerde plazma progesteron düzeyleri yardımıyla araştırılması amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metot

Bu çalışma Konya Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsü'ne ait sağlıklı, en az bir doğum yapmış ve siklik aktivite gösteren toplam 68 Konya Merinosu koyun üzerinde gerçekleştirildi. Deneme hayvanlarına yetiştirmenin olağan bakım ve beslenme koşulları dışında ayrı bir özen gösterilmedi.

Çalışma 3 ayrı grup ve 1 ve 2. gruplara ait ikişer alt grup halinde yürütüldü.

**Birinci grup:** Bu gruptaki 18 koyun, 12 (I.alt grup) ve 6 (II.alt grup) koyun içeren iki alt gruba ayrıldı. Her iki alt grupta bulunan koyunlara önce normal doz olan 125 mcg cloprostenol kas içi yolla enjekte edildi. İlk enjeksiyondan 9 gün sonra I.alt grupta bulunan her bir koyuna 15.6 mcg cloprostenol (normal dozun 1/8'i) laparoskopi cihazı yardımıyla ovaryumlarda aktif corpus luteum'un bulunduğu taraftaki cornu uteri'ye enjekte edildi. İkinci alt grupta bulunan 6 koyuna ise 15.6 mcg cloprostenol (normal dozun 1/8'i) yine laparoskopi cihazı yardımıyla bu kez doğrudan corpus luteum'a enjekte edildi. Uygulamalar sırasında cloprostenol 0.25 ml'lik payetlere çekilerek doze edilmesi sağlandı. Payetler koyunlarda intrauterin tohumlama amacıyla kullanılan kateterlere yerleştirilerek enjeksiyonlar gerçekleştirildi.

**İkinci grup:** Bu grupta bulunan 20 koyun 10'ar koyunluk 2 ayrı alt gruba ayrıldı. Her iki alt grupta bulunan koyunlara önce 125 mcg cloprostenol kas içi olarak enjekte edildi. İlk enjeksiyondan 9 gün sonra I. alt gruptaki koyunlara 50 mcg cloprostenol (normal dozun 1/2.5'i) vulva'nın dorsal commissura'sına intravulvo-submucosal olarak enjekte edildi. İkinci alt grupta bulunan koyunlara ise 50 mcg cloprostenol (normal dozun 1/2.5'i) vagina'nın anteriorunda, cervix'e yakın olarak mukoza üzerine depo edildi. Bu işlem sırasında payetler içerisine çekilen cloprostenol'ün depo edilmesi amacıyla sun'i tohumlama kateteri kullanıldı.

**Üçüncü Grup (Kontrol Grubu):** Bu gruptaki 30 koyuna 8 gün arayla iki kez 125 mcg cloprostenol kas içi yolla enjekte edildi.

Tüm gruplarda ikinci cloprostenol uygulamasını izleyen 5 gün süresince günde iki kez arama koçları kullanılarak östrüs gösteren koyunlar tespit edildi. İkinci gruptaki tüm koyunlardan ikinci cloprostenol uygulaması öncesi ve izleyen

dört gün boyunca 24 saat aralıklarla vena jugularis'ten kan örnekleri toplandı. Plazma örnekleri hormon analizleri yapıncaya kadar -20 °C'de saklandı. Plazma progesteron düzeylerinin belirlenmesi amacıyla RIA tekniğinden yararlanıldı.

### Bulgular

Birinci grupta intrauterin (I.alt grup ) ve intraluteal (II.alt grup) enjeksiyonlar sonrasında 12 ve 6 koyundan sırasıyla 5 ve 3'ü östrüs göstermiş, östrüs oranları bu alt gruplar için sırasıyla % 41.7 ve 50 olarak tespit edilmiştir (Tablo 1).

İkinci grupta intravulvo-submucosal enjeksiyon sonrası 10 koyundan 8'inde (%80) klinik olarak östrüs gözlenmiş, buna karşılık intravaginal uygulama sonrası 10 koyunun hiç birisinde (% 0) östrüs belirtileri gözlenememiştir (Tablo1).

Üçüncü grupta (kontrol grubu ) ise 8 gün arayla iki kez 125 mcg cloprostenol enjeksiyonu sonrasında 30 koyundan 26'sının (% 86.7) östrüs gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 1).

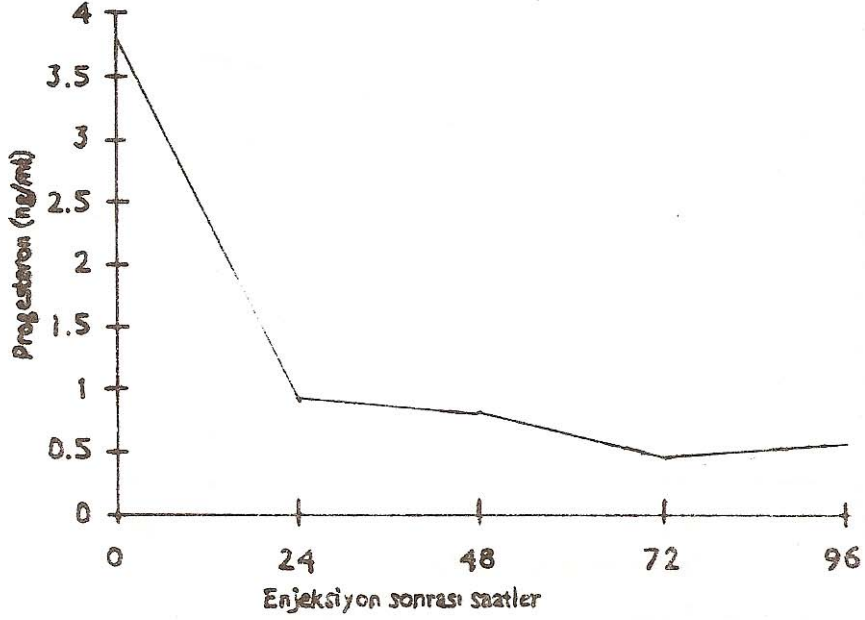
Tablo 1. Çalışmada kullanılan hayvanlarda cloprostenol uygulama yöntemleri ve elde edilen östrüs oranları.

Grup	Alt Grup	Uygulama Yöntemi	Koyun Sayısı	
			Tedavi Uygulanan(n)	Östrüs gösteren (%)
Birinci grup	I	İntrauterine* 15.6 mcg Cloprostenol	12	5(41.7)
	II	İntraluteal* 15.6 mcg Cloprostenol	6	3(50.0)
İkinci grup	I	İntravulvo -Submucosal 50 mcg Cloprostenol	10	8(80.0)
	II	İntravaginal 50 mcg Cloprostenol	10	0(0.0)
Üçüncü grup	I	İntramuscular 125 mcg Cloprostenol	30	26(86.7)

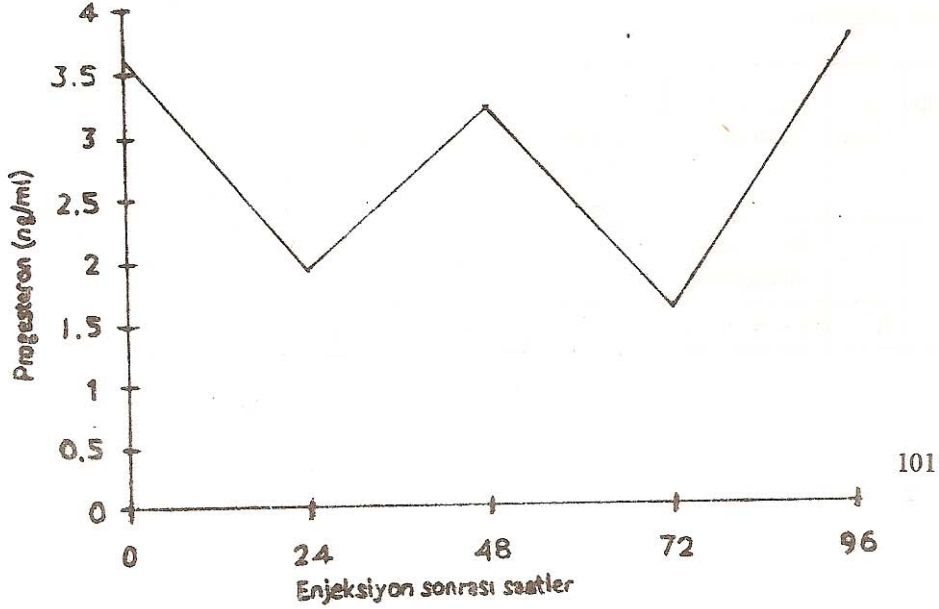
\* Enjeksiyonlar laparoskopi cihazı yardımıyla uygulanmıştır.

İkinci gruba ait I ve II. alt gruplarda bulunan koyunlarda enjeksiyon sonrası tespit edilen ortalama plazma progesteron düzeyleri Grafik 1,2 ve 3'te sunulmuştur.

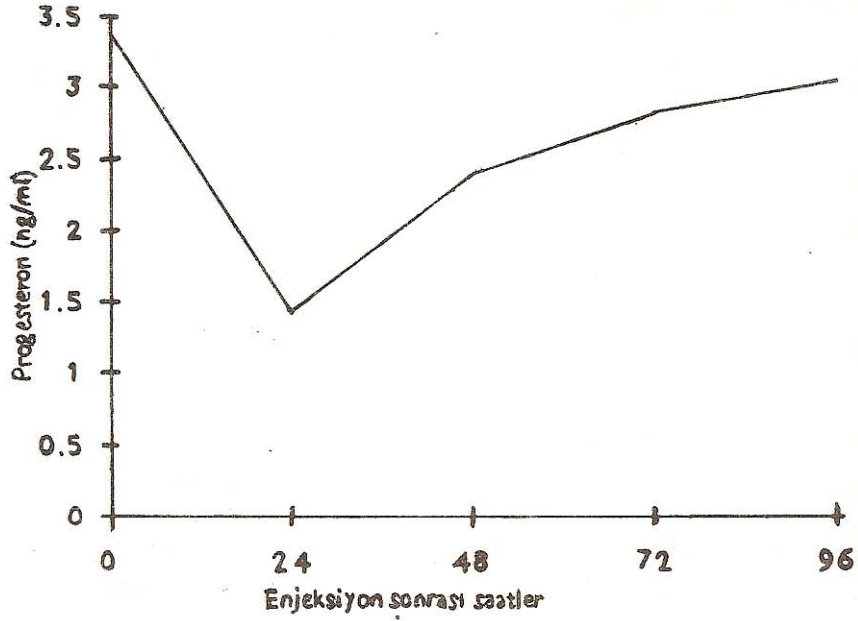
Grafik 1. İkinci gruba ait I. alt grupta 50 mcg cloprostenol'ün intravulvo-submucosal enjeksiyonu sonrasında östrüs gösteren koyunlarda ortalama plazma progesteron düzeyleri (n:8).



Grafik 2. İkinci gruba ait I. alt grupta 50 mcg cloprostenol'ün intravulvo-submucosal enjeksiyonu sonrasında östrüs göstermeyen koyunlarda ortalama plazma progesteron düzeyleri (n:2).



Grafik 3. İkinci gruba ait II. alt gruptaki koyunlarda intravaginal yolla 50 mcg cloprostenol uygulamasını izleyen dönemde ortalama plazma progesteron düzeyleri (n:10).



İkinci gruptaki koyunlarda plazma progesteron düzeyleri ve klinik östrüs bulguları arasındaki korelasyon Tablo 2.'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Cloprostenol enjeksiyonları sonrasında klinik östrüs bulguları ve plazma progesteron düzeyleri arasındaki ilişki.

Grup	Alt Grup	Uygulama Yöntemi	Koyun Sayısı			(a) ve (b) arasında pozitif korelasyon
			Uygulama yapılan koyun	Düşük Progesteron <1.0 ng/ml (a)	Klinik östrüs (b)	
2	I	İntra vulvo-submucosal	10	8	8	8/8
	II	İntravaginal	10	0	0	0/0

## Tartışma ve Sonuç

Mandalarda ve diüvelerde azaltılmış dozdaki prostaglandin F2 analoglarının çeşitli yöntemlerle uygulanması ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir (5,10). Koyunlar üzerinde yürütölen bu çalışmada klinik gözlemlere dayanılarak elde edilen östrüs oranları gruplar arasında farklılıklar göstermiştir. Azaltılmış cloprostenol dozları uygulanan deneme grupları içerisinde en yüksek östrüs oranına (%80) 50 mcg cloprostenol 'ün intravulvo-submucosal olarak enjekte edilmesi sonucunda ulaşılmış, intravaginal yolla cloprostenol uygulanan hayvanlarda ise (% 0) östrüse ilişkin hiç bir belirti tespit edilememiştir (Tablo 1).

Louis ve ark. (9) ineklerde prostaglandinlerin intrauterin yolla uygulanması ile östrüs ve ovulasyonun uyarılabildiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada intrauterin cloprostenal uygulanan koyunlarda elde edilen düşük östrüs oranlarının (%41.7) muhtemelen kullanılan cloprostenol dozunun yetersiz olmasından kaynaklandığı düşünölebilir.

Rayos ve ark. (12) ineklerde östrüslerin uyarılması amacıyla prostaglandin F2 $\alpha$  analoglarının intraovarian yolla uygulanmasının kullanılan dozları 1/10 - 1/20 oranında azaltılabileceğini bildirmişlerdir. Ancak koyunlarda prostaglandinlerin normal veya azaltılmış dozlarda intraluteal olarak enjekte edilmesinin çoğunlukla luteal regresyon oluşturmadığı bildirilmektedir. Chamley ve O'shea (3) 60 ve 240 mcg prostaglandin F2 $\alpha$ 'nın intraluteal olarak enjekte edilmesinin koyunların sırasıyla 1/4 ve 1/7'sinde luteal regresyon oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada intraluteal olarak cloprostenol enjekte edilen koyunlardan elde edilen %50'lik östrüs oranı anılan araştırmacıların bildirdikleri oranlardan daha yüksek olarak elde edilmiştir.

Intravulvo-submucosal olarak, azaltılmış dozdaki prostaglandin F2 $\alpha$  ve analoglarının enjeksiyonu ile düve (5), inek (4) ve mandalarda (10, 11) östrüs ve ovulasyonun uyarılması mümkün olmaktadır. Bu çalışmada 50 mcg'lik azaltılmış cloprostenol dozunun intravulvo-submucosal enjeksiyonu ile koyunlarda %80'lik bir östrüs oranına ulaşılmıştır. Elde edilen bu oran kontrol grubunda 8 gün arayla iki kez 125mcg cloprostenol enjeksiyonu sonrası elde edilen %86.7'lik östrüs oranına yakın bulunmuştur. Bu grupta intravulvo-submucosal cloprostenol enjeksiyonu sonrasında östrüs gösteren 8 koyunda ortalama plazma progesteron düzeyleri 72. saatte 0.5 ng/ml düzeyinin altına düşerken (Grafik 1) östrüs göstermeyen 2 koyunda progesteron düzeyleri 1 ng/ml'nin üzerinde kalmış ve düzensiz bir seyir göstermiştir (Grafik 2). Bu gruptaki koyunlarda plazma progesteron ve klinik östrüs bulguları arasında tam bir korelasyon olduğu belirlenmiş (Tablo 2) ve ineklerde azaltılmış dozda prostaglandinlerin enjekte edilmesini izleyen dönemde ortaya çıkabilen suböstrüs sorununun (4,11) koyunlarda herhangi bir probleme yol açmadığı kanısına varılmıştır.

İkinci gruba ait II. alt grupta yer alan ve intravaginal yolla 50 mcg cloprostenol uygulanan koyunların hiç birinde uygulama sonrası dönemde östrüs gözlenmemiştir (Tablo 1). Bu gruptaki koyunlarda ortalama plazma progesteron

düzeylerinde 24. saate belirgin bir düşüş tespit edilmesine rağmen daha sonraki saatlerde progesteron düzeyleri düzenli bir artış göstermiştir (Grafik 3). Bu olayın muhtemelen yetersiz cloprostenol dozuna bağlı olarak şekillenen parsiyal luteolizis olgusundan kaynaklandığı (4,7) düşünülmektedir. Parsiyal luteolizis olgusu ineklerde genellikle ovulasyonsuz bir östrüse neden olmasına rağmen (7) bu çalışmada parsiyal luteolizis saptanan koyunların hiç birisinde klinik östrüs belirtileri tespit edilmemiştir.

Üçüncü gruptaki (Kontrol grubu) koyunlardan elde edilen %86.7'lik östrüs oranı Hackett ve Robertson (8)un bildirdiği % 95'lik orandan düşük, Gordon (6) un bildirdiği %80'lik orandan yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak , çalışmada azaltılmış cloprostenol dozlarının uygulanması için denenen metotlardan intravulvo - submucosal enjeksiyon yönteminin pratik olmasının yanısıra başarılı sonuçlar verebileceği belirlenmiş, intrauterin , intraluteal ve intravaginal uygulama yöntemlerinin ise kullanılan prostaglandin dozunun artırılması ile daha yüksek östrüs oranları oluşturabilecekleri kanısına varılmıştır.

#### Kaynaklar

1. Alaçam, E., Tekeli, T., Dinç, D.A., Aksoy, M., İzgi, N. ve Sezer, N. (1991): *Mandalarda PGF2α kontrolü sun'i tohumlama sonuçları ve gebelik tanısı şanslarının araştırılması. Doğa Türk.Vet. Hay. Derg.*, 16, 153-162.
2. Alan, M., Çoyan, K., Aksoy, M., Tekeli, T., Işık, K. ve Sezen, S. (1991): *İnek ve düvelerde diöstrüsün erken ve geç döneminde uygulanan luprostiöl'ün enjeksiyon-östrüs aralığı ve gebelik oranları üzerine etkisi. L.H.A.E.D.*, 31, 1-2, 42-51.
3. Chamley, W.A. and O'shea, J.D. (1973): *Luteal function in the ewe after injection of prostaglandin F2α directly in to the corpus luteum. J.Reprod, Fertil.*, 43, 401-402.
4. Chauhan, F.S., Mgongo, F.O.K., Kessy, B.M. and Gombe, S. (1986): *Effect of cloprostenol through intravulvo-submucosal injections on progesterone profile and fertility in suboestrus cattle. Theriogenology*, 26, 69-75.
5. Çoyan, K., Aksoy M., Alan, M., Işık, K. ve Tekeli, T. (1990): *Düvelerde düşük cloprostenol dozlarının luteolitik etkisinin vaginal direnç değişimleri ve klinik östrüs belirtileri ile izlenmesi . L.H.A.E.D.*, 30, 1-4, 31-39.
6. Gordon, I. (1983): *Controlled Breeding in Farm Animals. Pergamon Press. First Edition. England .*
7. Grunert, E. (1987): *Über die Beeinflussung der Gelbkörperfunktion und die Brunstinduktion beim Rind durch PGF2α Dtsch. tierarztl. Wschr.*, 94, 466-470.
8. Hackett, A.J. and Robertson, H.A. (1980): *Effect of dose and time of injection of prostaglandin F2α in cycling ewes. Theriogenology*, 13, 347-351.
9. Louis, T.M., Hafs, H.D. and Morrow, D.A. (1972): *Estrus and ovulation after uterine PGF2α in cows. J.Anim. Sci.*, 35, 247-248.



10. Narasimha, Rao, A.V. and Venkatramiah, P. (1989): *Luteolytic effect of a low dose of cloprostenol monitored by changes in vaginal resistance in suboestrus buffaloes*. Anim. Reprod. Sci., 21,149-152.

11. Narasimha Rao, A.V. and Venkatramiah,P. (1990): *Studies on the effectiveness of smaller dose of prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  in increasing the reproductive efficiency of Ongole cattle*. Indian vet. J., 67, 528-530 .

12. Rayos,A.A., Abalos, J.A., Cruz, S.F. and Kanagawa, H. (1990): *Induction of estrus in cattle by intraovarian injection of PGF<sub>2</sub> $\alpha$*  Theriogenology, 34,511-521.

13. Steiner,H. (1983): *Die intravenöse anwendung von prostaglandin F<sub>2</sub> zur behandlung von genitalkatorrou und zur verkürzung der zwischen kalbezeit beim rind*. Der. Praktische Tierarzt., 11,1008-1013.