

**T.C.  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SÜT İNEKLERİNDE RENKLİ DOPPLER  
ULTRASONOGRAFİ İLE KORPUS LUTEUMUN  
KANLANMA ALANININ BELİRLENMESİ ve  $\text{PGF}_{2\alpha}$   
UYGULAMALARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Semra KAYA**  
**Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı**

**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Cihan KAÇAR**

**ORTAK TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Bülent POLAT**

**2013-KARS**

**T.C.  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SÜT İNEKLERİNDE RENKLİ DOPPLER  
ULTRASONOGRAFİ İLE KORPUS LUTEUMUN  
KANLANMA ALANININ BELİRLENMESİ ve  $PGF_{2\alpha}$   
UYGULAMALARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Semra KAYA**  
**Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı**

**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Cihan KAÇAR**

**ORTAK TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Bülent POLAT**

**2013-KARS**

**T.C.**  
**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Ortak Doktora programı çerçevesinde Araş. Gör. Semra KAYA'nın Doç. Dr. Cihan KAÇAR danışmanlığında doktora tezi olarak hazırladığı “Süt İneklerinde Renkli Doppler Ultrasonografi ile Korpus Luteumun Kanlanma Alanının Belirlenmesi ve PGF<sub>2α</sub> Uygulamaları Arasındaki İlişkinin Araştırılması” adlı bu çalışma, yapılan tez savunma sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca oy birliği ile kabul edilmiştir.

**Tez Savunma Tarihi: 20 / 12 / 2013**

**Adı-Soyadı**

**İmza**

**Başkan:** Prof. Dr. Armağan ÇOLAK

**Üye** : Prof. Dr. M. Ragıp KILIÇARSLAN

**Üye** : Doç. Dr. Cihan KAÇAR

**Üye** : Yrd. Doç. Dr. Duygu KAYA

**Üye** : Yrd. Doç. Dr. Umut Çağın ARI

*(Handwritten signatures of the jury members)*

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun ...../...../2013 tarih ve ...../..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

**Prof. Dr. Mehmet ÇİTİL**

Enstitü Müdürü

## İÇİNDEKİLER

|                                                                  | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>SİMGELER, KISALTMALAR ve BİRİMLER</b>                         | <b>I</b>               |
| <b>ŞEKİLLER</b>                                                  | <b>IV</b>              |
| <b>GRAFİKLER</b>                                                 | <b>VII</b>             |
| <b>TABLolar</b>                                                  | <b>VIII</b>            |
| <b>TEŞEKKÜRLER</b>                                               | <b>X</b>               |
| <b>1 GİRİŞ</b>                                                   | <b>1</b>               |
| <b>2 GENEL BİLGİLER</b>                                          | <b>2</b>               |
| 2.1 Ultrasonografi                                               | 2                      |
| 2.1.1. Problar                                                   | 3                      |
| 2.1.2. Frekans                                                   | 3                      |
| 2.2. Doppler Tarihçesi ve Ultrason Fiziği                        | 4                      |
| 2.2.1. Puls Gönderme ve Geri Alma                                | 7                      |
| 2.3. Doppler Cihaz Tipleri                                       | 8                      |
| 2.3.1. Spektral Doppler Sonografi                                | 8                      |
| 2.3.1.1. Kesik Dalga Doppler Sonografi                           | 9                      |
| 2.3.1.2. Sürekli Dalga Doppler Sonografi                         | 10                     |
| 2.3.2. Dupleks Doppler Sonografi                                 | 10                     |
| 2.3.3. Renkli (Color-Mod) Doppler Sonografi                      | 12                     |
| 2.3.4. Power Mod Doppler Sonografi                               | 14                     |
| 2.4. Doppler Ultrasonografide Artefaktlar                        | 16                     |
| 2.4.1. Ring Down Artefaktı                                       | 16                     |
| 2.4.2. Yankı Artefaktı                                           | 16                     |
| 2.4.3. Aliasing Artefaktı                                        | 17                     |
| 2.4.4. Blooming Artefakt                                         | 17                     |
| 2.4.5. Yön Belirsizliği Artefaktı                                | 18                     |
| 2.4.6. Kısmi Hacim Artefaktı                                     | 18                     |
| 2.4.7. Yalancı Kan Akımı Artefaktı                               | 18                     |
| 2.4.8. Parlama Artefaktı                                         | 19                     |
| 2.5. Doppler Ultrasonografinin Veteriner Jinekolojide Kullanımı  | 20                     |
| 2.5.1. Folliküllerin Yapısı ve Ultrasonografi ile Görüntülenmesi | 22                     |

|            |                                                |            |
|------------|------------------------------------------------|------------|
| 2.5.2.     | Korpus Luteum Yapısı ve Luteal Kan Akımı       | 28         |
| 2.5.3.     | Korpus Luteumun Anjiogenezi                    | 38         |
| 2.5.4.     | Luteolizis ve $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın rolü | 42         |
| 2.6.       | İneklerde Östrus Belirtileri ve Tespiti        | 47         |
| <b>3.</b>  | <b>MATERYAL ve METOT</b>                       | <b>50</b>  |
| 3.1.       | Hayvan Materyali                               | 50         |
| 3.2.       | Kullanılan Alet ve Malzemeler                  | 50         |
| 3.3.       | Sarf Malzemeler                                | 51         |
| 3.4.       | Progesteron ve Östrojen Analizleri             | 52         |
| 3.5.       | Yöntem                                         | 52         |
| 3.6.       | Bulguların İstatistiksel Değerlendirmesi       | 61         |
| <b>4.</b>  | <b>BULGULAR</b>                                | <b>62</b>  |
| <b>5.</b>  | <b>TARTIŞMA</b>                                | <b>79</b>  |
| <b>6.</b>  | <b>SONUÇ</b>                                   | <b>89</b>  |
| <b>7.</b>  | <b>ÖZET</b>                                    | <b>91</b>  |
| <b>8.</b>  | <b>SUMMARY</b>                                 | <b>93</b>  |
| <b>9.</b>  | <b>KAYNAKLAR</b>                               | <b>95</b>  |
| <b>10.</b> | <b>ÖZGEÇMİŞ</b>                                | <b>110</b> |

## SİMGELER, KISALTMALAR ve BİRİMLER

|                      |                                    |
|----------------------|------------------------------------|
| AC                   | Adenilat siklaz                    |
| ACTH                 | Adrenokortikotropik hormon         |
| Ang                  | Angiotensin                        |
| ANPT                 | Angiopoietin                       |
| AP                   | Akustik güç                        |
| ATP                  | Adenozin trifosfat                 |
| c                    | Dokudaki sesin hızı                |
| cAMP                 | Siklik adenozin monofosfat         |
| Chol                 | Kolesterol                         |
| CL                   | Korpus luteum                      |
| cm                   | Santimetre                         |
| COC                  | Kumulus oosit kompleksi            |
| Cos                  | Kosinüs                            |
| CW doppler sonografi | Devamlı dalga doppler sonografi    |
| EDN                  | Endotelin                          |
| eNOS                 | Endotelyal nitrik oksit sentetaz   |
| $f_D$                | Doppler frekans şifti              |
| $F_0$                | Ölçüm sırasındaki frekans          |
| FGF                  | Fibroblast büyüme faktörü          |
| FPr                  | Prostaglandin sentetaz F reseptörü |
| FSH                  | Folikül uyarıcı hormon             |
| GH                   | Gonadotropik hormon                |
| Hz                   | Hertz                              |
| HIF                  | Hipoksi indükleyici faktör         |

## II

|                   |                                                          |
|-------------------|----------------------------------------------------------|
| IGF               | İnsülin benzeri büyüme faktörü                           |
| iNOS              | Uyarılabilir nitrik oksit sentetaz                       |
| i.m.              | İntramusküler                                            |
| KHz               | Kilohertz                                                |
| LDL               | Düşük densiteli lipoprotein                              |
| LH                | Luteinleştirici hormon                                   |
| LLC               | Büyük luteal hücreler                                    |
| MHz               | Megahertz                                                |
| ml                | Mililitre                                                |
| mm                | Milimetre                                                |
| mRNA              | Mesajcı ribonükleik asit                                 |
| NO                | Nitrik oksit                                             |
| p                 | Önemlilik işareti                                        |
| PDGF              | Trombosit büyüme faktörü                                 |
| pg                | Pikogram                                                 |
| PGs               | Prostaglandinler                                         |
| PGF <sub>2α</sub> | Prostaglandin F <sub>2</sub> alfa                        |
| PGFM              | Prostaglandin F metaboliti                               |
| PI                | Pulsatil indeks                                          |
| PRF               | Puls tekrarlama frekansı                                 |
| Preg              | Pregnenolon                                              |
| P4                | Progesteron                                              |
| PW doppler        | Puls doppler                                             |
| Q                 | Ultrason ses dalgası demeti ile akım yönü arasındaki açı |
| r                 | Korelasyon                                               |
| RI                | Resistance indeks                                        |

### III

|                 |                                    |
|-----------------|------------------------------------|
| s <sup>-1</sup> | Ses parçacık hızı                  |
| SLC             | Küçük luteal hücreler              |
| S/D             | Sistol/Diyastol                    |
| V               | Akım hızı                          |
| VEGF            | Vasküler endotelyal büyüme faktörü |
| VKS             | Vücut kondüsyon skoru              |
| µm              | Mikrometre                         |
| °               | Derece                             |
| ±               | Artı-eksi işareti                  |
| %               | Yüzde işareti                      |
| =               | Eşittir                            |
| >               | Büyüktür                           |
| <               | Küçüktür                           |

**ŞEKİLLER**

|                 |                                                                                           | <b><u>Syf No</u></b> |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Şekil 1</b>  | Doppler etkisinin şematize edilmesi                                                       | <b>4</b>             |
| <b>Şekil 2</b>  | Doppler açısı                                                                             | <b>6</b>             |
| <b>Şekil 3</b>  | Doppler açısının kan akımının belirlenmesindeki etkisi                                    | <b>7</b>             |
| <b>Şekil 4</b>  | Spektral doppler görüntüleme                                                              | <b>9</b>             |
| <b>Şekil 5</b>  | Dubleks doppler görüntüleme                                                               | <b>12</b>            |
| <b>Şekil 6</b>  | Renkli doppler görüntülemeye renk çubuğu                                                  | <b>13</b>            |
| <b>Şekil 7</b>  | Color mod ile elde edilen ultrasonografik görüntüler                                      | <b>14</b>            |
| <b>Şekil 8</b>  | Power doppler görüntülemeye renk çubuğu                                                   | <b>15</b>            |
| <b>Şekil 9</b>  | Power doppler ile vaskülarizasyonun görüntülenmesi                                        | <b>15</b>            |
| <b>Şekil 10</b> | Yalancı kan akımına ait doppler görüntüsü                                                 | <b>19</b>            |
| <b>Şekil 11</b> | Parlama artefaktı                                                                         | <b>19</b>            |
| <b>Şekil 12</b> | İneklerde folliküler ve luteal kistlerin renkli doppler ultrasonografi ile görüntülenmesi | <b>21</b>            |
| <b>Şekil 13</b> | Ovaryumdaki temel yapıların ve siklus sırasında gelişen yapıların şematize edilmesi       | <b>23</b>            |
| <b>Şekil 14</b> | Östrojen sentezinde iki hücre iki gonadotropin teorisinin şematize edilmesi               | <b>24</b>            |
| <b>Şekil 15</b> | Follikülün ve korpus luetumun anatomik yapısı ve ultrasonografik olarak görüntülenmesi    | <b>25</b>            |
| <b>Şekil 16</b> | Preovulatör follikülde kanlanma                                                           | <b>25</b>            |

|                 |                                                                                                           |           |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Şekil 17</b> | İneklerde folliküler deviasyonun color mod doppler ultrasonografi ile görüntülenmesi                      | <b>26</b> |
| <b>Şekil 18</b> | Ovulasyona yaklaştıkça follikülde meydana gelen değişiklikler                                             | <b>27</b> |
| <b>Şekil 19</b> | Ovulasyona yakın dönemde follikül kan akımının görüntülenmesi                                             | <b>27</b> |
| <b>Şekil 20</b> | Korpus luteumun anatomik yapısı                                                                           | <b>29</b> |
| <b>Şekil 21</b> | Preovulatör follikülün yapısı, ovulasyonun gerçekleşmesi ve korpus luteumun şekillenmesi                  | <b>29</b> |
| <b>Şekil 22</b> | Korpus luteumun ultrasonografik olarak görüntülenmesi ve kaliper ile ölçülmesi                            | <b>32</b> |
| <b>Şekil 23</b> | Kaviteli korpus luteum ve ultrasonografik olarak görüntülenmesi                                           | <b>33</b> |
| <b>Şekil 24</b> | Progesteron üretiminin şematize edilmesi                                                                  | <b>34</b> |
| <b>Şekil 25</b> | Korpus luteumun B-mod, color doppler ve power doppler ile görüntülenmesi                                  | <b>37</b> |
| <b>Şekil 26</b> | Östrus siklusu süresinde ovaryum üzerindeki yapıların kanlanma oranındaki değişimlerin sembolize edilmesi | <b>41</b> |
| <b>Şekil 27</b> | İneklerde luteolizis sırasında vazoaktif moleküllerin lokal pozitif feed back mekanizmalarının modeli     | <b>42</b> |
| <b>Şekil 28</b> | Prostaglandin F <sub>2</sub> alfa yapısı                                                                  | <b>43</b> |
| <b>Şekil 29</b> | Luteolizisin başlama mekanizması                                                                          | <b>46</b> |
| <b>Şekil 30</b> | Muayeneler sırasında kullanılan ultrason cihazı                                                           | <b>51</b> |

|                 |                                                                                                          |           |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Şekil 31</b> | Pixel flux programı ile luteal sınırın çizilmesi                                                         | <b>53</b> |
| <b>Şekil 32</b> | Pixel flux programı ile korpus luteum tam sınırlarıyla çizildikten sonra sayısal verilerin elde edilmesi | <b>54</b> |
| <b>Şekil 33</b> | Doppler görüntülerinin inspektif muayanesi                                                               | <b>55</b> |
| <b>Şekil 34</b> | Çalışmanın uygulama prosedürü                                                                            | <b>57</b> |
| <b>Şekil 35</b> | Kavitesiz ve kaviteli CL'lerin pixel flux programı kullanılarak sınırların çizilmesi                     | <b>58</b> |

## GRAFİK

|                 |                                                                                                                                                                                      | <b><u>Syf No</u></b> |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Grafik 1</b> | İneklerde spontan luteolizis ve $\text{PGF}_{2\alpha}$ ile uyarılmış luteolizislerde CL büyüklüğü, kan akımı, plazma progesteron ve PGFM düzeylerindeki değişikliklerin belirlenmesi | <b>46</b>            |
| <b>Grafik 2</b> | Gruplardaki luteal kanlanma alanı                                                                                                                                                    | <b>64</b>            |
| <b>Grafik 3</b> | Gruplardaki luteal alan büyüklükleri                                                                                                                                                 | <b>65</b>            |
| <b>Grafik 4</b> | Gruplarda B mod ultrasonografi ile ölçülen CL'nin çapı                                                                                                                               | <b>65</b>            |
| <b>Grafik 5</b> | Gruplarda $\text{PGF}_{2\alpha}$ enjeksiyonu ile östrus belirtileri görülmesi arasındaki süre                                                                                        | <b>70</b>            |
| <b>Grafik 6</b> | Gruplardaki gebelik oranları                                                                                                                                                         | <b>73</b>            |
| <b>Grafik 7</b> | Kaviteli korpus luteuma sahip inekler ile kavitesiz korpus luteuma sahip ineklerde gebelik oranları                                                                                  | <b>75</b>            |
| <b>Grafik 8</b> | Primipar inekler ile multipar ineklerde gebelik oranları                                                                                                                             | <b>76</b>            |
| <b>Grafik 9</b> | Korpus luteumun lizisini takiben oluşan graaf follikülünün aynı ovaryumda yer aldığı hayvanlarda gebelik oranları                                                                    | <b>78</b>            |

## TABLOLAR

|                                                                                                                                                  | <u>Syf No</u> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Tablo 1</b> Alınan verilerin kayıt sistemi                                                                                                    | <b>60</b>     |
| <b>Tablo 2</b> Gruplardaki yaş, süt verimi, parite ve VKS ortalamaları                                                                           | <b>63</b>     |
| <b>Tablo 3</b> Gruplardaki luteal kanlanma alanının toplam luteal alandaki yüzdesi                                                               | <b>66</b>     |
| <b>Tablo 4</b> Kanlanma alanı küçük-büyük CL'ye sahip ineklerde serum progesteron düzeyi                                                         | <b>66</b>     |
| <b>Tablo 5</b> Gruplarda doppler muayenesi günü serum progesteron ve östrojen düzeyleri                                                          | <b>67</b>     |
| <b>Tablo 6</b> Tüm ineklerde luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü ve doppler muayenesi günü kan progesteron düzeyi arasındaki korelasyon | <b>68</b>     |
| <b>Tablo 7</b> Grup I'deki ineklerde; luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü ve serum progesteron düzeyi arasındaki korelasyon             | <b>68</b>     |
| <b>Tablo 8</b> Grup II'deki ineklerde; luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü ve serum progesteron düzeyi arasındaki korelasyon            | <b>69</b>     |
| <b>Tablo 9</b> Grup III'deki ineklerde; luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü ve serum progesteron düzeyi arasındaki korelasyon           | <b>69</b>     |
| <b>Tablo 10</b> Grup IV'teki ineklerde; luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü ve serum progesteron düzeyi arasındaki korelasyon           | <b>70</b>     |

|                 |                                                                                                                                                                                                                                 |           |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tablo 11</b> | Gruplardaki ineklerde östrus belirtileri gösterme yoğunlukları                                                                                                                                                                  | <b>71</b> |
| <b>Tablo 12</b> | Gruplarda östrus günü ölçülen graaf follikülü çapları                                                                                                                                                                           | <b>71</b> |
| <b>Tablo 13</b> | Tüm ineklerde luteal kanlanma alanı ile graaf follikülü çapı arasındaki korelasyon                                                                                                                                              | <b>72</b> |
| <b>Tablo 14</b> | Gruplarda östrus günü alınan kan serumunda belirlenen östrojen ve progesterone düzeyi                                                                                                                                           | <b>72</b> |
| <b>Tablo 15</b> | Östrus gösterme yoğunluklarına göre oluşturulan gruplarda doppler günü serum progesteron ve östrus günü serum östrojen düzeyi                                                                                                   | <b>73</b> |
| <b>Tablo 16</b> | Kaviteli ve kavitesiz CL'ye sahip ineklerde luteal kanlanma alanları, luteal alan büyüklüğü, doppler muayene günü serum progesteron-östrojen düzeyleri ve östrus günü serum progesteron-östrojen düzeyleri                      | <b>74</b> |
| <b>Tablo 17</b> | Primipar ve multipar ineklerin luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü, doppler muayeneleri günü serum östrojen-progesteron düzeyi, östrus günü serum östrojen-progesteron düzeyleri                                       | <b>76</b> |
| <b>Tablo 18</b> | Graaf follikülünün aynı ovaryumda bulunduğu ve farklı ovaryumda bulunduğu ineklerde luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü, doppler günü serum progesteron-östrojen düzeyi, östrus günü serum progesteron-östrojen düzeyi | <b>77</b> |

**TEŞEKKÜRLER**

Doktora öğrenimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışmam süresince katkı ve desteklerini esirgemeyerek daima bana ışık tutan ve öğrencileri olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer danışmanlarım Doç. Dr. Cihan KAÇAR ile Doç. Dr. Bülent POLAT'a ve tez izleme komitesi üyesi Prof. Dr. Armağan ÇOLAK'a saygı ve şükranlarımı sunarım. Ayrıca yardımlarından dolayı Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden emekli olan değerli hocam Prof. Dr. Selim ASLAN'a, doktoramın saha çalışmalarında yardım ve desteklerinden dolayı Akbel Süt ve Süt Ürünleri Üretim Çiftliği çalışanlarına ve Veteriner Hekim Mustafa SOMALI'ya, eğitimim süresince destek ve katkılarından dolayı Doç. Dr. Hasan Oral ve Yrd. Doç. Dr. Duygu KAYA hocalarıma ve Araştırma Görevlisi arkadaşım Mushap KURU'ya teşekkürü borç bilirim.

Doktora eğitimim süresince maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime minnettarım.

## 1. GİRİŞ

Son yıllardaki teknolojik gelişmelere paralel olarak, ultrason cihazlarının; daha yüksek çözünürlüğe sahip olması, daha rahat taşınabilir özellik kazanması ve farklı uygulamalara yönelik özel problemlerin geliştirilmesi ile yeni bir çağ başlamıştır. Böylelikle ultrason cihazlarının görüntü kaliteleri yükselirken, reproduktif alanda kendine daha geniş bir yer bulma imkanı doğmuştur.

Renkli ultrasonografik görüntüleme tekniği olan Doppler sonografi de donanımsal ve yazımsal teknolojik gelişmeler doğrultusunda büyük ilerlemeler kaydetmiştir. Böylelikle hedef dokulardaki kan akımı varlığının belirlenmesi ve ölçümlenebilmesi yüksek doğrulukta mümkün hale gelmiştir. Belirlenen kan akımı değerlerinin fizyolojik tablo ile karşılaştırılması ile başta kanser olmak üzere bir çok hastalığın erken teşhisi yüksek doğrulukta saptanabilmektedir. Reprodüksiyonda ise özellikle ovaryum ve uterusların damarsal yapılarının incelenmesinde kendine yer bulmuştur. Böylelikle follikülogenezis ve sağlıklı bir oosit için elzem olan folliküler vaskülarizasyon ve anjiogenezin takibi yapılabildiği gibi gebeliğin devamlılığı için elzem olan korpus luteumun anjiogenetik gelişiminin incelenmesi de olağan hale gelmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi; insan kulağının duyamayacağı (20 Kilohertz) ses dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri yansıyan dalgaların görüntüye dönüştürülmesi esasına dayanmaktadır (9,90). Ses dalgaları prob içerisine yerleştirilmiş olan özel kristallerin (piezoelektrik kristallerinin) hareketleri aracılığıyla oluşur. Bu ses dalgaları problemler aracılığıyla görüntülenmek istenen dokuya yönlendirilir. Dokulara çarpıp geri dönen ses dalgaları yine problemler tarafından geri alınır, elektrik enerjisine dönüştürülür ve ekranda ekolu görüntüler halinde yansıtılır. Bu görüntüler grinin tonları (siyah-beyaz) şeklinde görülür (153).

Problemler içerisindeki piezoelektrik kristalleri, elektrik yükünün polaritesinin değişmesi tarafından aktive edilmektedir. Bu kristallerin genişleyip-daralması ile ses dalgaları görüntülenmek istenen dokuya gönderilir. Kristallerin genişlemesi komşu doku parçacıklarının kontraksiyonuna neden olur. Bu kontraksiyonlar basıncı düşürürler. Bu cevap tıpkı kulak zarının hava partiküllerine olan cevabına benzemektedir. Doku partikülleri titreşim yapar ve bu titreşimler ses dalgaları yönünde uzanmaktadır (55).

Amplitüd veya dalganın maksimum değeri, ultrason ses dalgalarının gücüyle ölçülebilmektedir. Bu durum duyulabilir ses sistemlerindeki volüm ile aynıdır (55).

B-mod; dönen ekoların iki boyutlu olarak görüntülenmesidir. Geri dönen ekoların gücüne bağlı olarak parlak noktalar şeklinde görüntü elde edilir, ekoların gücü arttıkça parlaklığı artar. Noktanın parladığı yer doku kesitinin içinde ekoyu yansıtan bölge ile bağlantılıdır (61, 90). B-mod ultrasonografide elde edilen görüntü taranan alandaki doku kesitine bağlı olarak değişir. Statik B-mod görüntülemeye yalnızca bir görüntü elde edilirken, real-time B-mod ultrasonografi bir saniyede çok sayıda karenin görüntülenmesinden oluşmaktadır (61).

### 2.1.1. Problar

Uygun prob seçimi dokunun yapısına ve derinliğine göre değişir. Bu problar puro şeklindedirler ve ses dalgaları probun uzun eksenine boyunca  $90^\circ$ 'lik açı ile yayılmaktadır (61).

Kristallerin yerleşim şekline bağlı olarak linear prob, sektör prob ve konveks prob olmak üzere 3 çeşit prob bulunmaktadır (38). Linear prob ile aort, iliak arter, sidik kesesi, üretra, gastrointestinal sistem ve üreme kanalı görüntülenebilir. Linear probun dezavantajı; penetrasyon derinliğinin sınırlı olmasından dolayı görüntülenmek istenen dokunun üzerine yerleştirilmesinin gerekmesidir (61). Görüntü dikdörtgen şeklindedir (38). Konveks probta ise görüntü pasta dilimi şeklindedir (61). **resim**

### 2.1.2. Frekans

Frekans her bir saniyedeki siklus (döngü) sayısıdır. Bu mega-hertz (MHz) olarak isimlendirilmektedir. Dalga boyu bir siklustaki seyahat uzaklığıdır. Hız; belli bir zaman süresinde (genellikle 1 saniye olarak belirlenen) alınan mesafedir (9, 90).

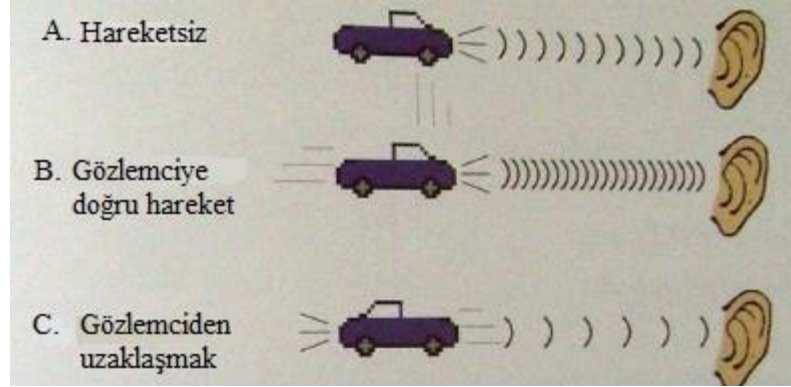
- Hız= Frekans x Dalga boyu (90).
- 1 siklus/saniye= 1Hz; 1000 siklus/saniye= 1KHz; 1000000 siklus/saniye= 1MHz (55, 90).

Birbirine yakın iki yapının ultrasonografik olarak ayırma yeteneği aksiyal çözünürlük olarak isimlendirilmektedir. Kısa dalga boyuna sahip görüntülemelerde aksiyal çözünürlük en iyidir. Kısa dalgayı oluşturmanın tek yolu yüksek frekanslı prob kullanmaktır (35, 55). Ancak yüksek frekanslı sesler daha küçük yapılardan yansır ve güçleri daha hızlı azalır. Bu nedenle yüksek ses frekansına sahip ses dalgaları, süperfisyal yapıların görüntülenmesinde kullanılmaktadır (61, 90). Örneğin; 3,5 MHz 10-15 cm veya 5 MHz 8-10 cm derinliğe kadar penetre olabilirken 7,5 MHz ses dalgalarının penetrasyon derinliği sadece 4-5 cm dir (35, 76).

Ses dalgalarının hızı, verilen noktadan geçmesi amacıyla dalga uzunluğu için gereken süredir. Yumuşak bir dokuda yaklaşık olarak saniyede 1,5 mm yol almaktadır. Dalga uzunluğu 1 mm'den daha kısadır (55).

## 2.2. Doppler Ultrasonografi Tarihçesi ve Ultrason Fiziği

Christian Doppler tarafından 1842 yılında, sabit ortam şartlarında enerji üreten kaynağın hareket ederek algılayıcı sisteme göre pozisyonunu değiştirmesi ile enerjinin yapısında ortaya çıkan değişikliklerin algılanması Doppler olarak tanımlanmıştır (38, 80, 119, 134, 135). Ses kaynağının hareketine ve gözlemcinin hareketine bağlı olarak sesin dalga boyu değişmektedir. Kaynak ve gözlemci birbirlerine doğru hareket ederlerse geri alınan ses dalgası daha yüksek frekansta gözlemciye ulaşacaktır. Şayet zıt yönlerde hareket ederlerse alınan ses daha düşük olacaktır (Şekil 1). Bu durum tıpkı siren çalan arabaların gözlemciye yaklaştığında ses frekansının artması, uzaklaştığında ise ses frekansının azalması olayına benzemektedir (9, 139).



Şekil 1: Doppler etkisinin şematize edilmesi (55).

Doppler etkisinin keşfedilmesinden yaklaşık 40 yıl sonra ultrason sinyallerinin üretimi ve belirlenmesi için gerekli ilk bileşenler ortaya çıkarılmıştır. Piezoelektrik etkisinin keşfi ve bunu takiben bu özellikleri barındıran kristallerin araştırılması ve keşfi 1880 yılında Pierre ve Jacques Curie tarafından sağlanmıştır. Ultrasonun ilk

pratik uygulaması 1916 yılında Lanqueuin tarafından yapılmıştır. Deniz altı araçların belirlenmesinde yararlanılan puls-eko tekniği kullanılmış ve 2. Dünya Savaşında kullanılan SONAR'lar temel alınarak şekillendirilmiştir (61, 139). Medikal tanı işlemlerinde ilk olarak 1959 yılında Satumora tarafından kullanılmıştır (134). Günümüzde abdominal, pelvik ve obstetrik görüntülemeye yaygın olarak kullanılmaktadır (61).

Doppler ultrasonografi; kan damarları içerisindeki kanın, akım yönünü ve akım hızını belirlemek için kullanılan tanı aracıdır (94, 119). Doppler ultrasonografide, gönderilen ses dalgası ile alınan ses dalgası frekansı arasındaki fark doppler kayması (doppler şifti) olarak isimlendirilmektedir (56, 66, 145). Eritrositler proba yaklaştığında ses dalgası frekansında artma (pozitif doppler kayması), uzaklaştığında ise ses dalgası frekansında azalma (negatif doppler kayması) olduğu bildirilmiştir. Ses dalgalarının frekansındaki bu değişimlerin kan akım hızının değerlendirilmesinde kullanıldığı belirtilmiştir (1, 55, 61, 94, 139).

Doppler şifti frekansı= Alınan frekans- Gönderilen frekans (55).

- Doppler frekansından şift frekansı aşağıdaki gibi elde edilmektedir (61).

$$f_D = 2f_0 v \cos.\theta / c$$

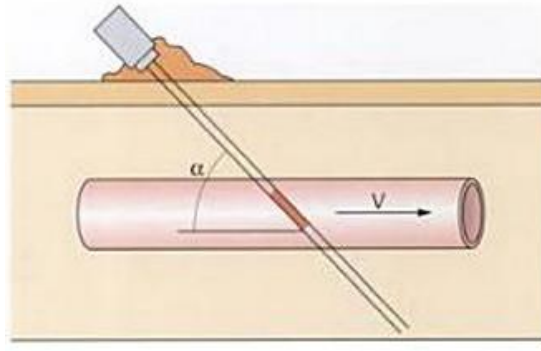
- $f_D$ = Doppler frekans şifti;  $f_0$ = Ölçüm sırasındaki frekans;  $v$ : akım hızı;  $c$ = Dokudaki sesin hızı;  $\theta$ = Ultrason ses dalgası demeti ile akım yönü arasındaki açı.

Örneğin, 5MHz prob kullanarak kan akım hızı  $20\text{ cm s}^{-1}$  sahip bir damarın  $60^\circ$  veya  $45^\circ$ 'lik açı ile muayenesinde elde edilen doppler şiftini hesaplayacak olursak (39);

$$f_D = 2 (5 \times 10^6) \times 20 \times 0,5 / 15,7 \times 10^4 = 637 \text{ Hz, } 60^\circ \text{ açı ile,}$$

$$f_D = 2 (5 \times 10^6) \times 20 \times 0,7 / 15,7 \times 10^4 = 900 \text{ Hz, } 45^\circ \text{ açı ile görüntüleme yapıldığında elde edilen değerlerdir. Bu durum doppler açısının önemini vurgulamaktadır.}$$

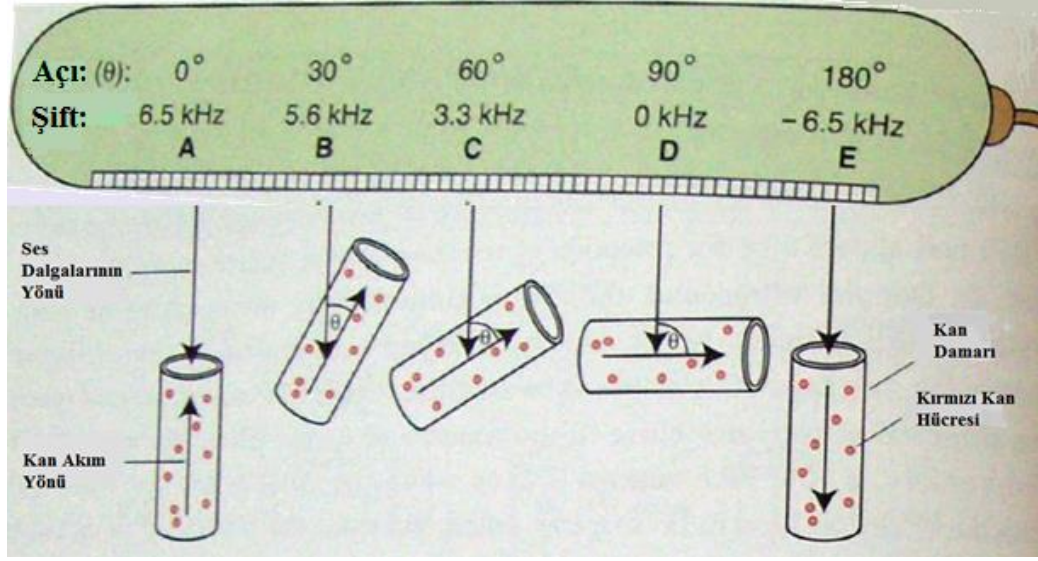
Doppler açısı; kan damarları ile ses dalgası demeti arasındaki açıdır (Şekil 2; 134).



**Şekil 2:** Doppler açısı ( $v$ : kan akım hızı,  $\alpha$ : kan damarı- ses dalgaları arasındaki açı; (134).

B-mod ultrasonografide en iyi görüntü  $90^\circ$ 'lik açı ile elde edilir. Doppler sonografide  $90^\circ$ 'lik açı ile akıntının görüntüsü elde edilememektedir. Çünkü frekans şifti direkt olarak proba geri dönememektedir. Bu durum formül içinde kullanıldığı zaman ultrason ses demetinin damar duvarına dik olduğu zaman ( $\cos 90^\circ = 0$ ) doppler şifti frekansı otomatik olarak sıfır (0) olmaktadır ve sinyal elde edilememektedir (Şekil 3; D sütunu). Ayrıca büyük doppler açısında hata olasılığı daha yüksektir. Bu sebeple doppler açısını düşük tutmak gerekmektedir. İdeal olanı  $60^\circ$ 'den düşük olmasıdır. Yetmiş dereceden düşük açılar kullanıldığında yüksek doppler açılarına göre hata oranı %20-30 oranında düşürülebilmektedir. Prob kan damarına paralel olduğunda ( $\cos 0^\circ = 1$ ) en yüksek doppler şifti elde edilir ve açı belirsizliğinin en az düzeyde etkilemesi sağlanır (61).

Şekil 3'te (A sütunu) gösterildiği gibi 5 MHz ultrason probu ile ses dalgaları gönderildiğinde kan akımı direkt olarak proba doğru olursa doppler açısı  $0^\circ$  olur. Geri dönen ses dalgaları 5,006,490 HZ (5,0065 MHz) olduğu için pozitif doppler şifti 6,490 HZ yapar. Bu durum (Şekil 3, A sütunu) dönen ses dalgaları frekansının gönderilen ses dalga frekansından biraz daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle gönderilen ses dalgası ile alınan ses dalgası arasındaki fark en yüksek doppler açısı  $0^\circ$  olduğu zaman elde edilir. Doppler açısı  $30^\circ$  veya  $60^\circ$  olduğu zaman doppler şifti frekansı daha düşük olur (Şekil 3, B ve C sütunu). Ses dalgalarına paralel şekilde kan akımı varsa fakat kan akım yönü probtan uzaklaşacak şekilde ise negatif doppler şifti ( $180^\circ$ ; Şekil 3, E sütunu) söz konusu olur (55).



Şekil 3: Doppler açısının kan akımının belirlenmesindeki etkisi (55).

### 2.2.1. Puls Gönderme ve Geri Alma

Bazı modellerde problar tarafından geri alınan ses dalgalarının gücü veya enerjisi çeşitli duyarlılığa sahip tarayıcılar ve operatörler tarafından kontrol edilebilmektedir. Bu kontrol akustik güç (AP) olarak isimlendirilmektedir. Güç artışı zayıf yansımalar olduğunda daha enerjik sinyaller vermek için gerekli olabilir. Pulslarda dönen ses dalgalarının problar tarafından alınması için yeni bir ses dalgası gönderilmeden önce zaman tanınır. İki puls arasındaki aralık puls tekrarlama frekansı (PRF) olarak isimlendirilmektedir. Pek çok cihazda PRF, akım hızındaki artma veya azalma tarafından kontrol edilmektedir. Puls tekrarlama frekansı, hız göstergesi ile bağlantılıdır ve uygun renklerin oluşumuna izin verir. Düşük PRF, pulsar arasında bilginin kaybolmasına neden olabilir. Fakat düşük PRF, kan damarı proba çok uzaksa veya kan akımı yavaşsa gerekli olabilir. Büyükbaş hayvanlarda transrektal uygulamalar sırasında prob ilgilenilen dokuya yakın olacağı için yüksek PRF tercih edilmektedir (55).

Ultrasonda gain (elde edilen görüntü ayarı) kontrolü duyulabilir seslerde volümün kontrolüne benzemektedir. Color-mod ultrasonografide gain kontrolü tıpkı B-mod ultrasonlardaki gibidir. Yetersiz gain renk sinyallerinde kayıpla sonuçlanır. Gainin çok fazla olması durumunda dışarıdan başka sinyallerin monitör üzerinde görüntülenmesi sebebiyle görüntü olması gerekenden daha koyu görünür (55).

Kanın sıvı plazma kısmı alyuvarlar dışında beyaz kan hücreleri ve trombositleri de içermektedir. Fakat doppler sonografide dönen ekolardan sorumlu olan temel hücreler kırmızı kan hücreleridir. Çünkü beyaz kan hücrelerinin sayısı düşüktür ve trombositlerin de çapı küçüktür. Kırmızı kan hücrelerin yüzeyi (7  $\mu$ m) ultrason ses dalgaları demetinden (yaklaşık 2 mm) daha dardır (55).

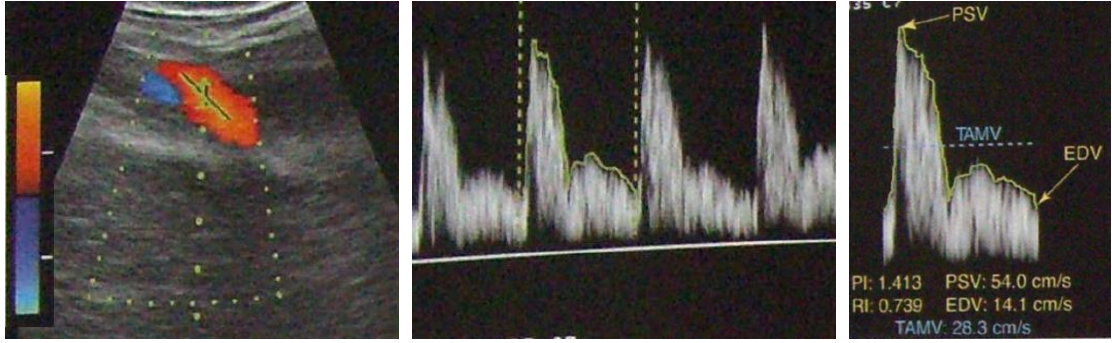
### **2.3. Doppler Cihazı Tipleri**

Doppler ultrasonografi spektral mod, renkli mod ve kesik ve devamlı dalga dopplerlerinden oluşan spektral mod ve power modu da içeren color moddan oluşmaktadır (61).

#### **2.3.1. Spektral Doppler Sonografi**

Spektral doppler sonografi ile geri dönen tüm ses dalgaları ve maksimum kan akımının olduğu damar bölgelerinden en yüksek ses sinyalleri doppler birimleri tarafından alınarak, duyulabilir ses dalgalarına dönüştürülmektedir. Duyulan ses dalgalarındaki değişiklikten arteriyel veya venöz akım olduğu ayırt edilebilir. Venöz akımında ses uğultu şeklindedir. Arteriyel dolaşımda sistolik bileşim yüksek olduğu için daha fazla değişkene sahiptir. Kan akım hızının belirlenmesinde kullanılan elverişli yöntemlerden biridir. Kan akım hızı, doppler çifti frekans bilgisinin kullanılmasıyla belirlenebilir (139).

Spektral doppler ile kırmızı kan hücrelerinin maksimum hızları çizilerek (Şekil 4) ekran üzerinde direkt olarak belirlenebilmektedir. Birim zamanda kırmızı kan hücrelerinin hareketlerindeki değişimler spektrum görünümünde değişikliğe sebep olabilmektedir (139).



Şekil 4: Spektral doppler görüntüleme (55).

#### 2.3.1.1. Kesik Dalga Doppler Sonografi (PW Doppler)

Kesik dalga dopplerde düzenli aralıklarla ses dalgaları gönderilir. Bu dopplerde hem ses dalgalarını gönderebilme hem de geri dönen ses dalgalarını alabilme yeteneğine sahip bir adet prob bulunmaktadır. Belli bir derinlikten gelen ses dalgaları arasındaki zaman farkı ile yapıların derinlikleri belirlenebilmektedir. Böylece kan akımı ölçülecek bölge başka damarlarla kaplı olsa bile istenilen bölgedeki kan akımı saptanabilmektedir (61, 139).

Kesik dalga doppler sonografi real-time ultrasonografik görüntülerle birlikte kullanılarak spesifik kan damarlarının belirlenmesi daha kolay hale getirilebilir (139).

Kesik dalga doppler sonografi ile akım hızını doğru ölçmek için; puls tekrarlama frekansı, dönen en yüksek frekansa sahip ekonun iki katı olmalıdır. Bu ‘‘Nyquist sınırı’’ olarak ta bilinmektedir. Bu sınır aşıldığında aliasing olarak da isimlendirilen artefaktlar sonucu, yorumlanamayan kan akım hızları meydana gelmektedir. Akım hızı yüksek olduğu zaman puls tekrarlama frekansı düşük olursa aliasing denilen

artefakt meydana gelmektedir. Benzer şekilde çapı büyük olan damarlarda veya derinliği çok fazla olan damarlarda da bu durum söz konusu olmaktadır. Bu gibi durumlarda sürekli dalga doppleri kullanılmalıdır (61).

### **2.3.1.2. Sürekli Dalga Doppler Sonografi (CW Doppler)**

Sürekli dalga dopplerde ses dalgalarının gönderilmesi ve geri dönen ses dalgalarının alınması sürekli dir. Bunun için iki elemente ihtiyaç vardır. Bu elementlerden biri sürekli ses dalgası gönderirken, diğeri geri dönen ses dalgaları sürekli almaktadır (38, 134, 139). Ses dalgalarının gönderilmesi ile dönen ses ekolarının alınması sürekli olduğu için gönderilen ses dalgası ile alınan eko arasındaki zamanın ölçülmesi mümkün değildir. Ses dalgalarının bulunduğu alandaki tüm kan damarları görüntülendiğı için bireysel olarak tek bir kan damarının görüntülenmesi mümkün değildir. Sürekli dalga doppleri yüzeysel kan damarlarının görüntülenmesine uygundur (134). Ayrıca bu görüntüleme yöntemi derinlik hakkında bilgi vermemektedir. Bu nedenle büyük damarlardaki kan akımının görüntülenmesinde tercih edilmektedir (38, 139).

### **2.3.2. Dupleks Doppler**

Puls doppler yönteminin M veya B-mod ile birleştirilerek görüntülenmesi yöntemidir (38, 39). Bu yöntem ile gri renkli görüntünün üzerinde kan akım hızı ve yönü iki boyutlu olarak görüntülenmektedir (39). Doppler görüntüleme; real-time görüntüleme ile görüntülenmek istenen bölge seçilir ve daha sonra tarayıcı doppler moduna geçilir (139). Görüntüleme ve doppler moduna geçiş çok hızlı değildir bu sebeple doppler moduna geçerken ekrandaki görüntü genellikle donmuştur (39, 139). Doppler ile kombine olarak görüntüleme tekniğinin kullanılması ile doppler sinyallerinin kaynağının bulunduğu bölge hakkında bilgi elde edilmesi mümkün hale gelir (139).

Önce B-mod görüntüleme ile doppler analizi yapılacak bölge saptanarak örnekleme alanı işaretlenir (Şekil 5) ve yankılar B-mod görüntünün yanında hız/zaman veya frekans/zaman şeklinde izlenir. Frekans tercih edilecekse frekansı hıza çevirmek için doppler açısının bilinmesi gerekir (38).

Organlarda kan akımını etkileyen hastalıklar yine dubleks doppler uygulamasıyla tespit edilebilir. Dubleks doppler sayısal olarak hemodinamiksel bilgiler vermektedir. Sayısal ultrasonografik veriler kan akım hacmi ve kan akım hızı hakkında bilgi vermektedir. Damar lumenlerinde kan akımına karşı bir direnç oluşur ve bu durum organlardaki perfüzyon hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır (74).

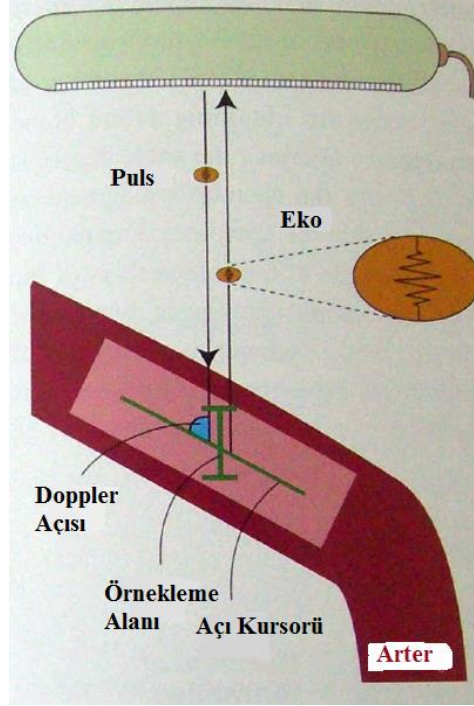
Dubleks dopplerin klinik uygulamalarında, sistol-diyastol (S/D) oranı, pulsatil indeks (PI) ve rezistans indeks (RI) olmak üzere 3 önemli parametre dikkate alınmaktadır (74).

$S/D = \text{En yüksek sistolik hız} / \text{En düşük diyastolik hız}$

$PI = (\text{En yüksek sistolik hız} - \text{En düşük diyastolik hız}) / \text{Ortalama hız}$

$RI = (\text{En yüksek sistolik hız} - \text{En düşük diyastolik hız}) / \text{En yüksek sistolik hız}$   
(74).

Rezistans indeks ve pulsatil indeks gibi doppler indeksleri spektrumlar üzerindeki çeşitli noktalardan hesaplanır. Bu indekslerin artması distal dokularda perfüzyonun azaldığını göstermektedir (56).



Şekil 5: Dupleks doppler görüntüleme (55).

### 2.3.3. Renkli (Color-Mod) Doppler Sonografi

Renkli doppler; uterus ve ovaryum arterleri gibi büyük kan damarlarındaki veya küçük kan damarlarındaki minimum kan akımının real-time olarak izlenmesine olanak sağlar. Renkli mod doppler sonografi, spektral mod görüntülemeye oranla daha çok tercih edilmektedir. Nedeni ilgilenilen alan taranırken kan akımındaki değişikliğin izlenebilmesidir. Böylece gözle muayene yaparak dokunun vasküler yapısı ve gelecekteki fonksiyonları hakkında tahmin yürütülebilmektedir (55).

Renkli doppler ile ultrasonografik muayenede, ilk önce B-mod ile kan akımı ölçülecek bölge belirlenir. Böylece doppler kayması miktarı azaltılarak görüntü kalitesi artırılabilir (56). Muayenelerde B mod görüntü üzerinde renkli bölgeler şeklinde kan akımı görülmektedir (55, 56). Görüntü izlenerek kan akımı ve perfüzyonu değerlendirilebilmektedir (55).

Her bir renkli görüntünün elde edilmesi için 8-10 doppler siklusu gerekmektedir ve bu paket olarak isimlendirilmektedir. Her bir siklus için bir puls gerekmektedir ve ekoyla sonuçlanır. Oysaki B-mod görüntüler için yalnızca 1 puls yeterlidir (56).

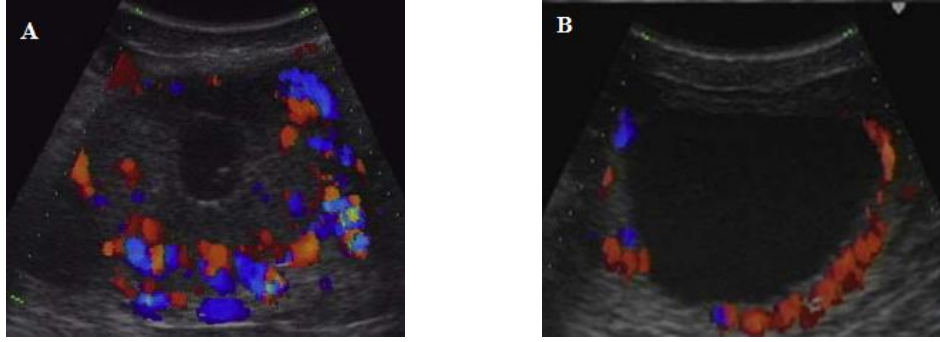
Renkli görüntülemeye ekolar hem hareketli hem de hareketsiz (doppler şifti frekansı olmayan) sinyalleri içerirler. Hareketsiz eko filtreleyicileri tarafından sabit yansıtıcılardan gelen ekolar, hareketli yansıtıcılardan gelen ekolardan filtrelenirler. Bu işlem ile iletilen pulsar arasında değişiklik olmayan sinyallerden bir kısmının eliminasyonu sağlanmaktadır (55, 56).

Hareketli yansıtıcılardan gelen ekolar otokorelatörler tarafından alınır. Otokorelatörler; kayma faz otokorelatör olarak isimlendirilen işlemler tarafından her bir paketdeki ortalama hız ve varyansı hesaplarlar. Elde edilen bu bilgiler tarama yapılan bölgede kan akım yönü ve kan akım hızına göre renk pikselinde değişikliklere yol açmaktadır (55, 56).

Renkli doppler ultrasonografide, kan akım yönüne göre renk değişimi saptanır (Şekil 6). Proba doğru olan akım kırmızı, sarı, turuncu renkte izlenirken; probtan uzaklaşan akım mavi renkte izlenir (Şekil 7; 7, 9, 38; 80, 139). Ayrıca sarı ve yeşil renk türbulans şeklindeki akımları göstermektedir (113). Kan akım hızı; farklı renk tonu, yoğunluğu ve parlaklığı tarafından belirlenir (56, 139). Renkli doppler ile nicel değil, nitel değerlendirmeler yapılır (38).



**Şekil 6:** Renkli doppler görüntülemeye renk çubuğu (55).



**Şekil 7:** Renkli doppler ultrasonografisine ait görüntüler (A: Siklusun 16. gününde korpus luteum kan akımının renkli doppler ultrasonografi ile görüntülenmesi; B: LH pikinden 24 saat sonra follikül kan akımının görüntülenmesi; 92).

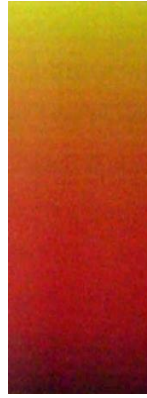
#### 2.3.4. Power Mod Doppler Sonografi

Power doppler görüntülemeye ses dalgalarının hareket şekli B-mod problara benzemektedir yani elementler tarafından gönderilen ses dalgalarından dönen ekolar yine aynı elementler tarafından alınmaktadır (134, 139).

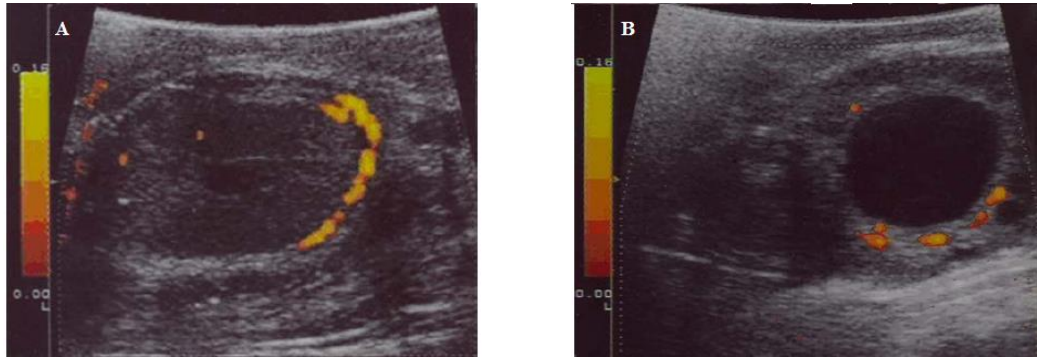
Renkli doppler görüntülemeye en iyi görüntüleme şekli power mod doppler sonografidir. Power doppler yumuşak doku içindeki kan akımının görüntülenmesine, renkli doppler sonografiden 3-5 kat daha duyarlıdır (55, 56). Duyarlılığın fazla olmasıyla geleneksel renkli doppler ile görüntülenemeyen (doppler açısı ve hız açısı uygun olmadığı için) küçük çaplı kan damarlarının ve yavaş akım hızına sahip damarların görüntülenmesine olanak sağlar (27, 56, 91). Bu nedenle iskemik alanlarda kan akımındaki azalmanın tespiti, yangısal alanlarda hipereminin belirlenmesi, tümoral oluşumlardaki düzensiz kan akımının belirlenmesi gibi durumlarda power doppler tercih edilmektedir (91).

Görüntüleme hızı renkli doppler sonografiye oranla daha yavaştır. Bu nedenle küçük alanda tarama yapmak için kullanımı daha uygundur (56). Power doppler; açıdan bağımsızdır ve aliazing artefaktı gibi yalancı görüntülerden etkilenmemektedir. Çünkü hız direkt olarak dikkate alınmamaktadır (27, 56).

Power dopplerde kan akım yönü ne olursa olsun taranan alan tek renkte görüntülenir. Power doppler muayenelerde kan akımı koyu kırmızı, turuncu ve sarının tonları olarak (Şekil 8) görüntülenmektedir (55). Doppler sinyallerinin gücüne bağlı olarak renk yoğunluğu değişir. Bu sinyallerin gücü kırmızı kan hücrelerinin hız miktarını yansıtmaktadır (55, 56, 61). Kan akım hızı düşükse kırmızı renkte belirlenir ve kan akımı arttıkça sarı ve sarının tonları olarak (Şekil 9) görüntü elde edilmektedir (55).



**Şekil 8:** Power doppler görüntülemesinde renk çubuğu (55).



**Şekil 9:** Power doppler ile vaskülarizasyonun görüntülenmesi; A: Siklusun 9. günündeki korpus luteum vaskülarizasyonu; B: Graaf follikülü aşamasında vaskülarizasyon (11).

Power dopplerin, renkli doppler ultrasonografiye göre avantajları (55, 56, 63);

1. Daha zayıf kan akımlarına daha duyarlıdır.
2. Doppler frekansı üzerine doppler açısının etkisi yoktur.
3. Aliasing artefaktı renkli görüntülemeyi etkilemez.
4. Blooming artefaktının etkisi azaltılmıştır.

Power dopplerin, renkli doppler ultrasonografiye göre dezavantajları;

1. Görüntünün daha yavaş elde edilmesi ve bu nedenle daha küçük alanların taranması gerekir (56).
2. Kan akım yönü ve hızı hakkında bilgi vermemektedir (63).

## **2.4. Doppler Ultrasonografide Artefaktlar**

Bir takım fiziksel veya mekaniksel nedenlerden dolayı anatomik ve fizyolojik olayları gerçek yapısından veya işleyişinden farklı gösteren ve yanlış yorumlamalara neden olan hatalı görüntülerdir (9, 38). B mod ultrasonografide olduğu gibi doppler görüntülemeye de artefakt oluşumu oldukça yaygındır. Doppler cihazı eritrositlerin hareketlerine duyarlıdır, aynı zamanda hayvanın veya dokunun hareketi gibi dış etkilere de cevap verirler. Bu durumda çok yaygın bir şekilde parlamalar ve renk oluşumu belirlenir (56).

### **2.4.1. Ring Down Artefaktı**

Bu artefakt hava kabarcıkları veya kolesterol gibi küçük kristallerin ses çıkarması ve geri dönen ses frekansında değişikliğe yol açması nedeniyle oluşur. Bu yapılardan yankılanan sesler probun tarafından alınır ve sanki daha derin dokulardan yankılanmış gibi algılanmasına sebep olur (9).

### **2.4.2. Yankı Artefaktı**

Yankı artefaktında bir ışık hattı boyunca eşit aralıklarla birden fazla çizgi görülür. Bu artefakt alıcıya dönen sesin doku sınırları arasında ileri ve geri sıçraması sonucu oluşmaktadır (9).

### 2.4.3. Aliasing Artefaktı

Aliasing artefaktı doppler sonografide en yaygın görülen artefaktır (61). Renk cümbüşü olarak da bilinmektedir. Bu durum tıpkı filmlerde hızlı giden bir arabanın tekerleğinin geriye doğru yavaşca dönüyormuş gibi algılanmasıdır (38). Taranacak örnekteki akım hızı, görüntüleme hızı değerini geçtiği zaman ortaya çıkmaktadır. Puls tekrarlama oranı doppler sinyallerinin en az iki katı olmalıdır (61). Derinlerde olan damarlarda kan akım hızı yüksek olduğunda, örnekleme hızı bu akım miktarını yeterince değerlendirmede için power doppler sonografide de bu artefakta rastlanabilmektedir (38).

Spektral aliasing artefaktını engellemek amacıyla çeşitli çözümler bulunmaktadır. İlk olarak puls gönderme miktarını arttırmak veya bazal seviyeye düşürmek ve/veya mevcut hız aralığını arttırmaktır. Eğer yine yetersiz ise doppler frekans şifti düşük frekanslar kullanarak veya doppler açısı artırılarak bu artefakt görülme oranı azaltılabilir. Fakat puls tekrarlama oranının arttırılması aliasing artefaktını engellemesinin yanı sıra yavaş kan akımının belirlenme oranının azalmasına da sebep olmaktadır. Power dopplerde aliasing artefaktı görülmez çünkü hız bileşeni ve yönü ile ilgili bilgi vermez (61).

### 2.4.4. Blooming Artefakt

Bu artefakt renk kanaması olarak ta bilinmektedir. Çünkü renkler damar duvarından dışarı doğru taşmıştır ve çevre dokularda görüntülenmektedir. Bu durum gri mod üzerine doppler modun görüntülenmesinden yani üst üste bindirilmiş iki görüntüden dolayı meydana gelmektedir (61).

#### **2.4.5. Yön Belirsizliği Artefaktı**

Yön belirsizliği veya akım yönünün belirlenememesi spektral mod doppler görüntülemeye meydana gelmektedir. Bu artefakt benzer amplitüde sahip ses dalgalarının bulunması durumunda geri dönen ses dalgalarının bazal seviyenin altında olması veya 90°'lik açı ile görüntü alınması durumunda söz konusudur. Genellikle küçük çaplı damarların görüntülenmesinde bu artefakt görülür (61).

#### **2.4.6. Kısmi Hacim Artefaktı**

Taranacak alanın ince olması, arada dilimler şeklinde kalınlaşmalar olması durumunda bu artefakt görülebilmektedir. Ekolar ve doppler sinyalleri kısmen bu dilimlerden, kısmen de dışarıdaki dokulardan yansımaktadır. Bu artefakt özellikle içi sıvı dolu kan damarları veya kanallar gibi anekoik yapıların gerçekte olduğundan farklı olarak kavisli görüntülenmesine neden olmaktadır (61).

#### **2.4.7. Yalancı Kan Akımı Artefaktı**

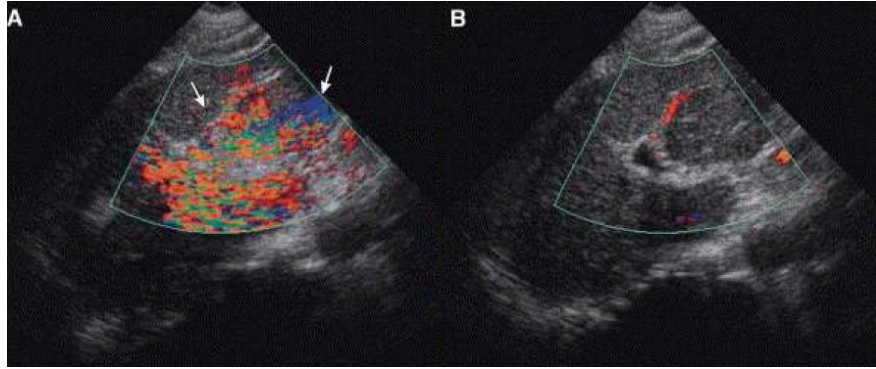
Bu artefakt kan akımı dışındaki sıvıların hareketi sırasında oluşmaktadır (Şekil 10). Renkli ve power doppler sonografide kan akımını taklit edebilmektedir. Farkı gerçek bir kan damarının olmayışıdır. Örneğin amniyon sıvısının ya da sidik kesesindeki sıvının hareketi sonucu oluşabilmektedir (61).



**Şekil 10:** Yabancı kan akımına ait doppler görüntüsü (61).

#### 2.4.8. Parlama Artefaktı

Gri görüntünün üzerinin aniden rastgele çeşitli renklerle dolu olduğu görülmektedir. Bunun nedeni ya probun hareketi ya da hayvanın hareket etmesidir (Şekil 11). Bu artefakt color mod doppler ultrasonografiye oranla power mod doppler ultrasonografide daha fazla görülmektedir. Çünkü daha uzun sürede ve daha fazla kare alınmaktadır (61).



**Şekil 11:** Parlama artefaktı A: Parlama artefaktının olduğu görüntü ;B: Artefakt olmadığı zaman dokunun kanlanması (61).

## 2.5. Doppler Ultrasonografinin Jinekolojide Kullanımı

Reproduksiyonda renkli doppler ultrasonografi, periovulatör follikül duvarındaki (29) veya CL içerisindeki kan akımının izlenmesinde ve ovaryum vasküler fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan tanı yöntemidir (99). Doppler ultrasonografi, hemodinamik çalışmalara ve tekrarlanabilir ölçüm yapılmasına olanak sağlamaktadır (3, 4, 29, 136). Ovaryumun hemodinamiksel değişimleri; folliküler gelişim, ovulasyon, korpus luteumun gelişimi-büyümesi ve regresyonundan oluşmaktadır (3, 29).

Doppler sonografi; follikül seçimi, follikül olgunluğunun değerlendirilmesi, oosit olgunluğu ve kalitesi, yapılan hormonal uygulamaların follikül ve oosit kalitesi üzerine etkisinin belirlenmesi, kısırlıklarda geçiş döneminde anovulasyonun belirlenmesi, geçiş dönemindeki ilk ovulasyon ve son ovulasyon arasındaki farkın belirlenmesinde kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir (53, 55).

Ovulasyon zamanının tahmini; follikül çeperinin yapısına ve küresel şeklini koruyup korumadığına bakılarak belirlenir. Bunun yanı sıra doppler sonografi ile kanlanma durumunun kontrol edilmesiyle de tahmin edilebilmektedir (53).

İnsan hekimliğinde yapılan çalışmalarda; folliküler kanlanmanın invitro fertilizasyon programında kaliteli bir oosit gelişimi üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir (22, 27, 33, 101). Embriyo transferi çalışmalarında kumulus oosit kompleksi (COC) seçiminde temel kriter follikül çapıdır (105, 109, 120). Fakat bazen farklı gelişim evresinde olmasına rağmen follikül çapları aynı olabilmektedir. Follikül periferindeki kanlanmanın doppler ultrasonografi ile görüntülenmesi oosit gelişiminin belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu nedenle ovum pick-up çalışmaları yapılmadan önce folikül kan akımının belirlenmesinin, daha kaliteli COC seçimi sağlanarak invitro fertilizasyonun başarısını arttırılabileceği bildirilmektedir (109, 120).

Ozaki ve ark. (105), dominant follikül kan akım hızının belirlenmesinin toplanabilir oosit sayısının ve olgun oosit sayısının tahmininde faydalı olacağını fakat embriyonun morfolojik kalitesi veya gebelik oranlarının tahmininde yardımcı olmayacağını bildirmişlerdir.

Ovaryum kistlerinin (folliküler veya luteal kist) ayrımının yapılması, uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin izlenmesinin de doppler ultrasonografi ile mümkün olduğu bildirilmektedir (11, 115). Luteal kistlerde kistin luteal bölümünde kanlanmanın folliküler kistlere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Şekil 12; 11). Rauch ve ark. (115), renkli doppler ultrasonografi (%92,3) ile kist ayrımının yapılmasının B-mod ultrasonografiye (%62,5) göre daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir.



**Şekil 12:** İneklerde folliküler (sol) ve luteal kistlerin (sağ) renkli doppler ultrasonografi ile görüntülenmesi (96).

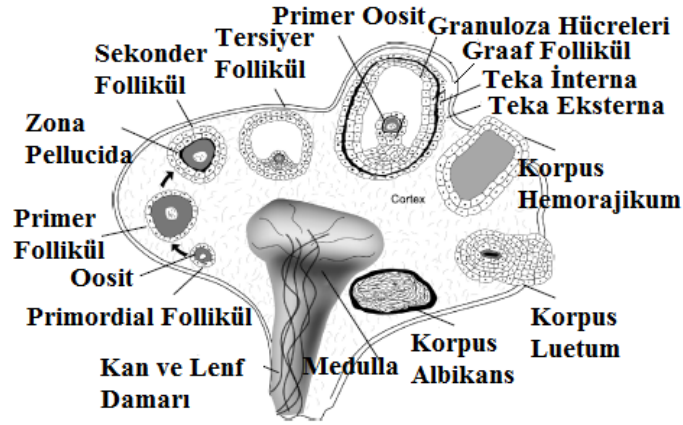
Postpartum dönemde uterus arterlerinin doppler ultrasonografisi; uterustaki değişikliklerin izlenmesi amacıyla ilave bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır (79).

Gebelik (30-270. günler arasında) süresince haftada bir defa olmak üzere transrektal yolla yapılan doppler muayenelerinin plasentada, fötusta veya her ikisinde bulunan anormalliklerin izlenmesinde faydalı olacağı bildirilmektedir (106).

### 2.5.1. Folliküllerin Yapısı ve Ultrasonografi ile Görüntülenmesi

Memelilerde folliküller ilk defa Reigner de Graaf tarafından (1641-1673) isimlendirilmiştir (70). Folliküllerin küçük bir kuş yumurtasına benzeyen kabuksuz yumurta şeklinde olduğu düşünülmüştür. Memeli yumurta hücresi ilk olarak Estonyalı doktor Karl Ernst von Baer tarafından 1827 yılında köpek ovaryumunda ovarian veziküllerin (folliküllerin) mikroskopik olarak çalışılması ile tanımlanmıştır (8).

Folliküllerin gelişim evresi 2 fazdan oluşmaktadır. Birinci evre, gonadotropinlerden bağımsız olan evredir. İkinci evre ise gonadotropinlere (luteinleştirici hormon ve follikül uyarıcı hormon) bağımlıdır. Primordial folliküller en az 10 adet pregranulozal hücre ile kaplanmış oosit ve bazal membrandan oluşmaktadır (Şekil 13). Pregranulozal hücrelerin granuloza hücrelerine dönüşmesi ile primordial folliküller (10-40 adet hücre) primer folliküllere dönüşürler. Granuloza hücre tabakasının (>2) ve granulozal hücre sayısının (40-100) artmasıyla sekonder folliküller oluşur. Bu hücrelerinin artmaya devam etmesi, teka eksterna hücrelerinin farklılaşması ve antrumun oluşmasıyla tersiyer folliküller ve daha sonra graaf follikülü (preovulatör) meydana gelir (123). İçi sıvı ile dolu olan preovulatör follikül; içten dışa doğru granuloza, teka interna ve teka eksterna tabakalarıyla kaplanmıştır (70). Granuloza tabakası avasküler yapıdadır ve bazal membran aracılığıyla teka interna hücrelerinden ayrılır. Teka interna hücreleri yoğun kan damarlarına sahip glandüler hücre tabakasıdır. Teka eksterna katmanında ise fibroz tabaka daha fazladır (44). Tersiyer ve graaf follikülünde en az 6 kat hücre ve 250'den fazla granuloza hücresi bulunmaktadır (123).

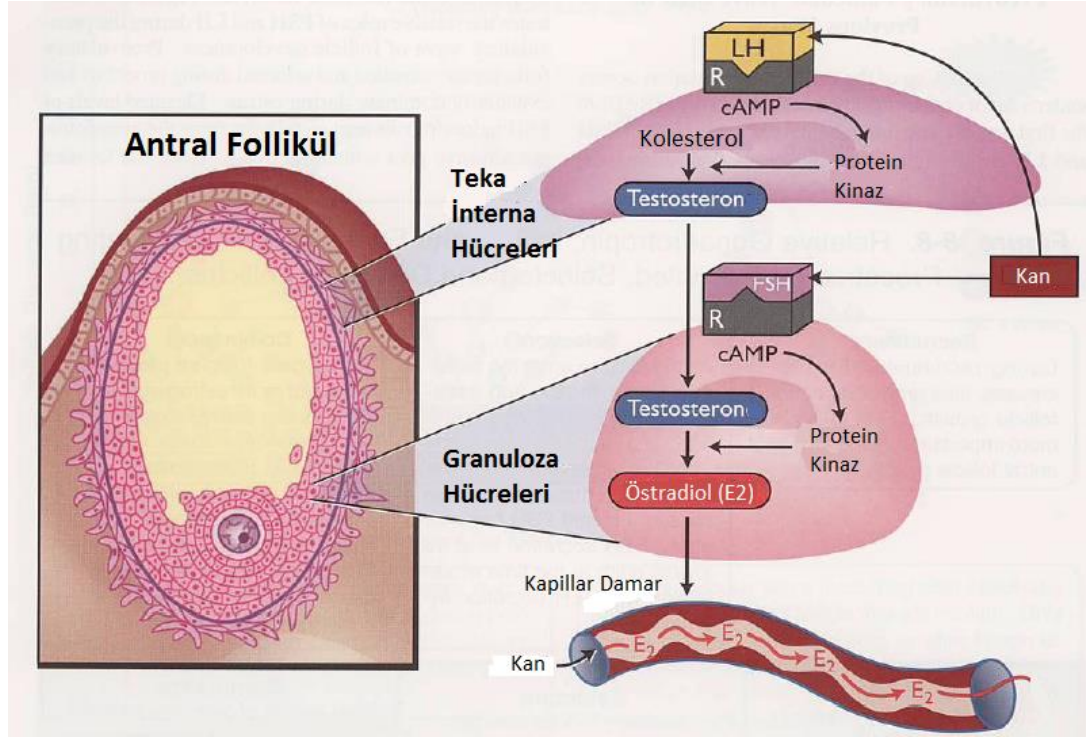


**Şekil 13:** Ovaryumdaki temel yapıların ve siklus sırasında gelişen yapıların şematize edilmesi (18).

Bir follikülün primordial evreden preovulator evreye geçmesi yaklaşık 3-4 aylık bir süreyi kapsamaktadır. Folliküllerin 300  $\mu$ m'den 5 mm çapına ulaşması yaklaşık olarak 30 günden fazla sürmektedir. Fakat daha sonra follikülün 15-20 mm çapına ulaşması oldukça hızlıdır (43). Bir östrus siklusu süresince iki veya 3 follikül dalgası oluşmaktadır. Üç follikül dalgasına sahip hayvanlarda follikül dalgaları östrusun 2, 9 ve 16. günlerinde, iki follikül dalgası gösteren hayvanlarda dalgalar siklusun 2. ve 11. günlerinde oluşmaktadır. Bir follikül dalgası yaklaşık 7-9 gün sürmektedir. Gonadotropinlere bağımlı evrede 3 mm çapında yaklaşık 24 adet follikülün bulunduğu ve gelişim evresinde 4-5 mm çapına ulaşan yaklaşık 5-10 adet follikül olduğu bildirilmektedir (123). Folliküller çaplarına göre küçük (<4mm), orta (4-7 mm) ve büyük (>7mm) folliküller olarak sınıflandırılabilirken (35), bazı çalışmalarda kategori 1 (2-5 mm), kategori 2 (6-9 mm) ve kategori 3 ( $\geq 10$  mm) olarak sınıflandırılabilir (107).

Folliküler gelişim sırasında LH, teka interna hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanarak hücre içi bazı enzimatik olayların aktivasyonunu sağlar. En temel etkisi protein kinaz aktivasyonu ile kolesterolün testosterona dönüştürülmesidir. Üretilen testosteron teka interna hücrelerinden granuloza hücrelerine difüze olur. Granuloza hücrelerinde teka hücrelerinden farklı olarak FSH reseptörleri bulunmaktadır. Follikül uyarıcı hormon granuloza hücrelerindeki bu reseptörlere bağlanarak, testosteronun östradiole dönüştürülmesini sağlar (Şekil 14). Bu durum *iki hücre-iki gonadotropin* teorisi olarak da bilinmektedir (127). Özetle; östradiol, teka hücreleri

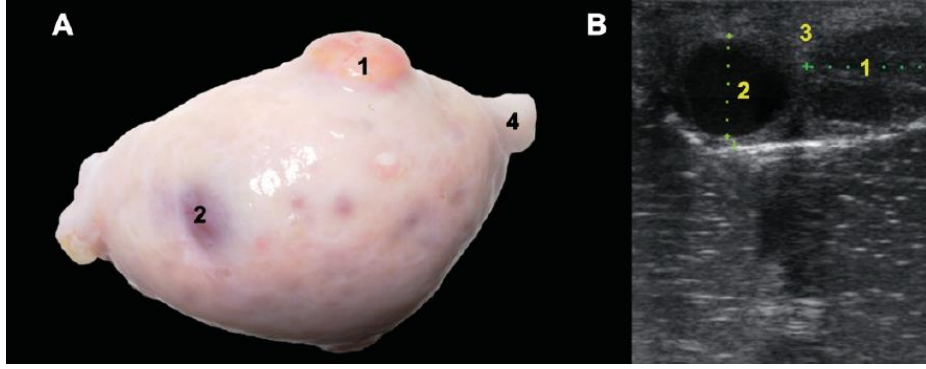
tarafından üretilen androjenlerin sadece granuloza hücrelerinde lokalize olan aromataz enzimi tarafından aromatazasyonu sonucu üretilir (8, 43).



**Şekil 14:** Östrojen sentezinde iki hücre iki gonadotropin teorisinin şematize edilmesi (127).

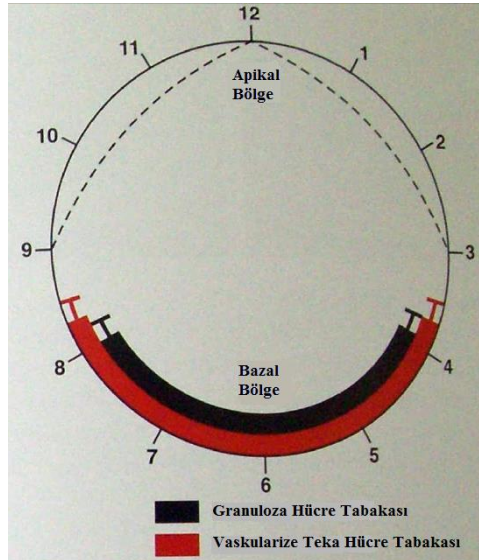
Dominant follikülde östradiol düzeyi subordinat follikülden daha yüksektir. Östradiol üretimi dominant follikülün belirleyici özelliklerinden biridir. Gelişen follikülde östradiol üretiminin FSH üretimi üzerine negatif feed back etkisi vardır. Dominant folliküldeki otokrin ve/veya parakrin değişiklikler sonucu FSH düzeyinin azalması ile follikülün yaşama yeteneği azalmaz, granuloza hücreleri üzerinde luteinleştirici hormon (LH) reseptörleri gelişir ve östradiol üretimi devam eder (43).

Ultrasonografik görüntülemelerde folliküller çeşitli büyüklükte anekoik (siyah) alanlar şeklinde belirlenir (Şekil 15). Follikül duvarı ile antrum arasındaki hat düzdür ve belirlenmesi kolaydır (35).



**Şekil 15:** Follikülün ve korpus luteumun anatomik yapısı (A); Follikülün ve korpus luteumun ultrasonografik (B) olarak görüntülenmesi. Follikül duvarı antrumdan düz bir hat olarak ayrılmaktadır. 1= Korpus luteum; 2= Follikül; 3= Ovaryum stroması; 4= Ovaryumun posterior kısmı (35).

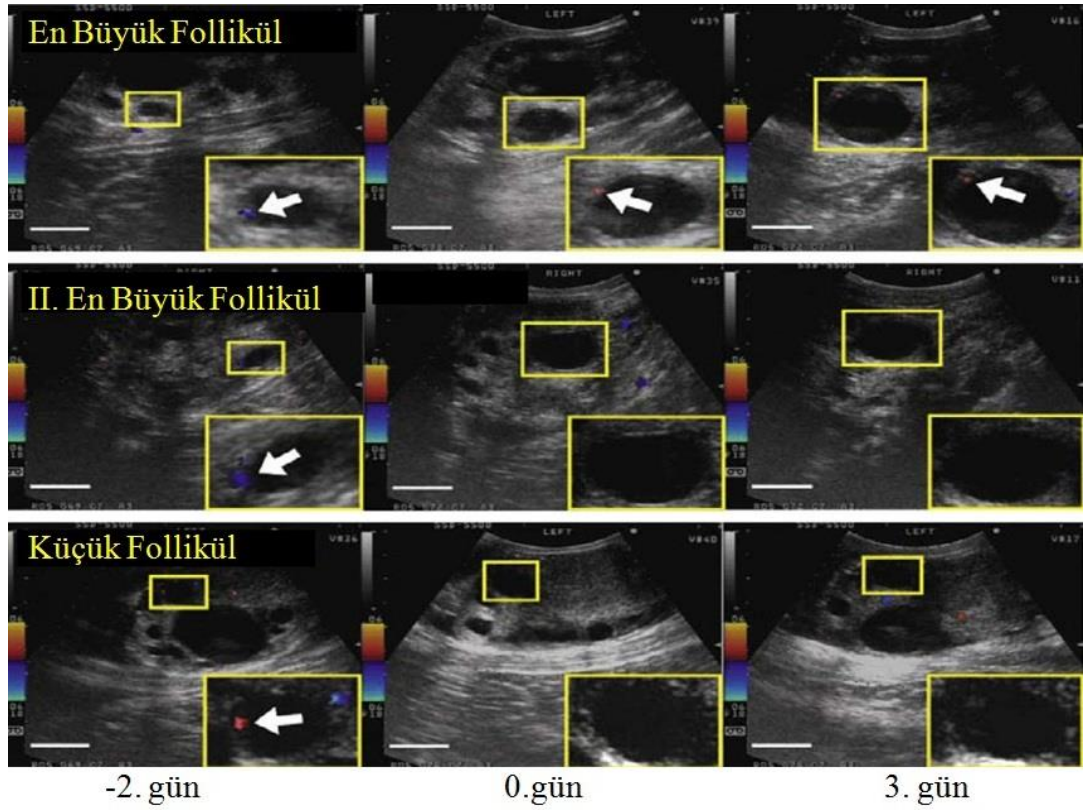
Doppler muayeneleri sırasında folliküllerde halka şeklinde kanlanmanın görüntülenmesi teka interna hücrelerinin yerleşim şekline kaynaklanmaktadır (151). Dominant follikülde kanlanmanın artması ile folliküler gelişim için gerekli olan gonadotropinlerin, hormonal ve sistemik biyokimyasal faktörlerin granuloza hücrelerine taşınmasını sağladığı bildirilmiştir (5, 47). Follikül etrafında bulunan damar ağı, ovulasyon gerçekleşinceye dek membrana propria'nın bulunduğu teka hücre tabakasında sınırlandırılmıştır (Şekil 16; 47).



**Şekil 16:** Preovulator follikülde kanlanma (55).

Büyüklikleri aynı olan folliküllerden hangisinin dominant olarak seçileceği veya hangisinin atreziye olacağını B-mod ultrason ile belirlemek mümkün değildir (96). Fakat doppler ultrasonografi kullanılarak yapılan muayeneler ile atreziye olan follikülde kanlanmanın azaldığı ve giderek yok olduğu (Şekil 17), gelişimine devam eden follikülde ise kanlanmanın devam ettiği ve LH pikini takiben kanlanma oranının daha fazla arttığını belirlemek mümkündür (4, 7, 96, 108).

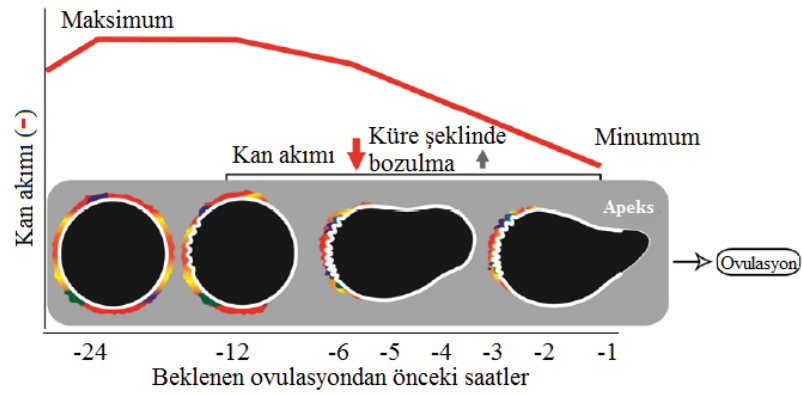
Acosta ve ark. (6) tarafından yapılan bir çalışmada, dominant follikül ile subordinat follikül gelişimlerinde ayrılmalar olmadan 1-2 gün önce kan akımlarının değiştiği doppler ultrasonografi ile tespit edilmiştir.



**Şekil 17:** İneklerde folliküler deviasyonun color mod doppler ultrasonografi ile görüntülenmesi. Folliküler deviasyon olduktan sonra (0. gün) en büyük follikülde kan akımı devam ederken, diğer folliküllerde kanlanma belirlenmemiştir (7).

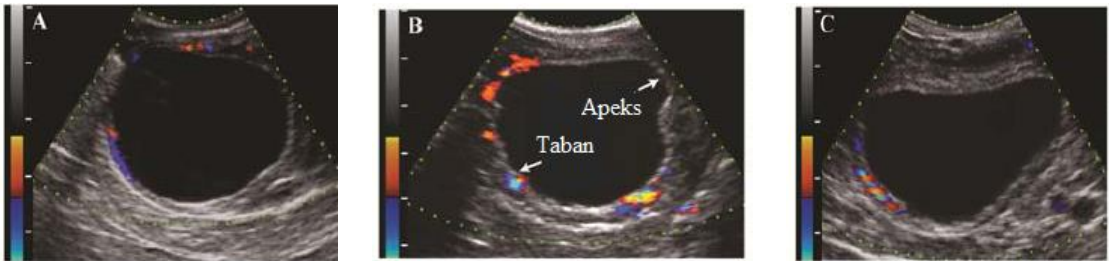
Graaf follikülünde östrojen düzeyinin artmasına ve LH pikine bağlı olarak kan akımının arttığı tespit edilmiştir (2, 4, 47, 92). Bu durumun steroidlerin ve vazoaktif maddelerin artması sonucu folliküler hücrelerdeki akut metabolik fonksiyon değişikliklerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (2).

Ovulasyona yaklaştıkça follikülün küre şekli bozulur, granuloza hücre tabakası düz yapısını (tırtıklı şekil) kaybeder. Graaf follikülü aşamasında artan kan akım miktarının ovulasyona yaklaştıkça farkedilemeyecek düzeye kadar azaldığı veya hiç gözlemlenemediği bildirilmiştir (Şekil 18; 11, 52, 53).



**Şekil 18:** Ovulasyona yaklaştıkça follikülde meydana gelen değişiklikler (53).

Preovulator follikülde, follikül duvarının taban kısmında kan akımı artarken, apeksinde kan akımı azalır (Şekil 19; 29, 52, 63).



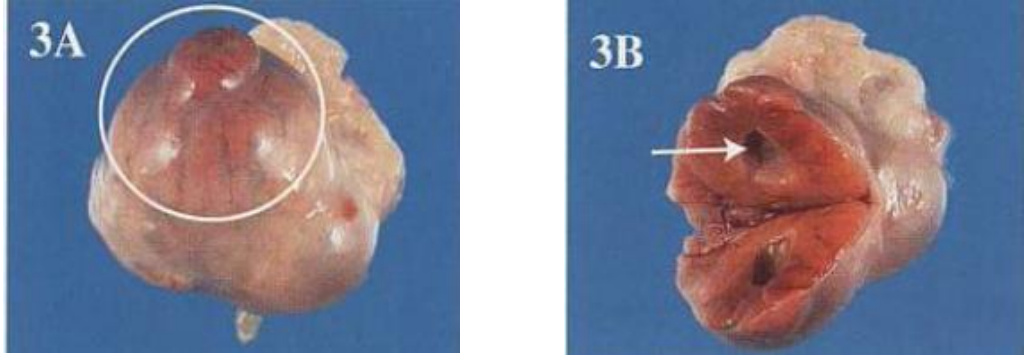
**Şekil 19:** Ovulasyona yakın dönemde follikül kan akımının görüntülenmesi (follikül yuvarlak yapısını kaybeder ve kan akımı follikül duvarının taban kısmında belirlenir; (53).

Östrojen endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) aktivasyonunu sağlayarak kan damarlarında genişlemeye neden olur. Böylece ovulasyon için gerekli olan gonadotropinlerin, besin maddelerinin, hormonların ve diğer kan bileşenlerinin artması sağlanır (2).

Van Blerkom ve ark. (143), follikül çevresindeki kan akımı ile intrafolliküler oksijen düzeyi arasında bağlantı bulunduğunu ifade etmektedirler. Ayrıca perifolliküler kan akım miktarının az olması sonucu oluşan hipoksinin çeşitli anomalilerin oluşmasına ve embriyonun implantasyon gücünün düşmesine neden olduğunu da belirtmişlerdir.

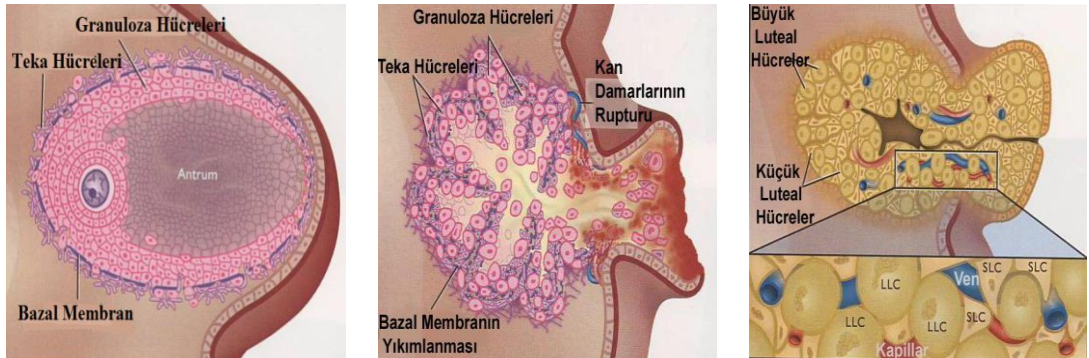
### **2.5.2. Korpus Luteumun Yapısı ve Luteal Kan Akımı**

Korpus luteum; ilk olarak Reigner de Graaf tarafından (1672), ovulasyonu takiben ovaryumun üzerinde kalan glandüler yapı olarak tanımlanmıştır (71, 102). John Beard (1897) ise gebelik süresince ovulasyonu engelleyici yapı olarak tanımlarken, Prenant (1898), CL'nin bir endokrin bez olduğunu ileri sürmüştür (133). Daha sonraki yıllarda Denamur (1968) tarafından, evcil hayvanlarda puberta sonrası şekillenen ve geçici süre aktif rol oynayan endokrin bez olarak tanımlanmıştır. Günümüzde; ovulasyonu takiben, graaf follikülü çeperindeki granuloza ve teka interna hücrelerinin hipertrofisi ve luteinizasyonunu takiben oluşan, progesteron salgılayarak gebeliğin şekillenmesinde ve devamında rol oynayan, gebelik durumu söz konusu değilse yaklaşık 17-18 günlük ömre sahip olan endokrin bez (Şekil 20) olarak tanımlanmaktadır (50, 97, 102).



**Şekil 20:** Korpus luteumun anatomik yapısı (3A: Korpus luteum; 3B: Korpus luteumun ikiye bölünmesi ve merkezindeki kavitenin belirlenmesi; (127)

Ovulasyonu takiben granuloza ve teka interna hücrelerini ayıran bazal membran bozulur (46, 55). Teka interna hücreleri kan damarları ile birlikte granuloza hücre katına geçerler (Şekil 21). Folliküler kavitede fibrin oranı yüksek olan kan ve plazma birikir. Bazı anjiojenik faktörlerin (VEGF vb.) etkisi ile tekal kan damarlarından köken alan yeni damarlar oluşur. Granuloza hücreleri, granulozal lutein hücrelerine farklılaşırlar (49). Korpus luteum, teka interna ve granuloza hücrelerinin hipertrofisine bağlı olarak büyür (46, 77). Primatlarda bazen bazal membran kaybolmaz ve granulozal luteal hücreler ile tekal luteal hücreleri birbirinden ayırır (102).



**Şekil 21:** Preovulatör follikülün yapısı, ovulasyonun gerçekleşmesi ve korpus luteumun şekillenmesi; LLC: Büyük luteal hücreler (Granuloza hücrelerinin farklılaşması); SLC: Küçük luteal hücreler (Teka hücrelerinin farklılaşması; (127).

Ovulasyonu takiben korpus luteumun çapı uzunluğuna 2 mm, enine ise 1mm artmaktadır. Siklusun 8-10. günlerinde maksimum büyüklüğü 20x30 mm'ye ulaşır (76). Eğer gebelik söz konusu değilse siklusun yalnızca 17-18. gününe kadar fonksiyonel olarak kalır (97).

Korpus luteum morfolojik ve biyokimyasal açıdan farklı hücreler içermektedir. Bu hücreler boyutlarına göre sınıflandırılmaktadır. Temelde 3 farklı hücre tanımlanmıştır. Bunlar: büyük-küçük luteal hücreler, vasküler hücreler (eritrositler, fibroblastlar, endotelyal hücreler) ve non-streoidojenik hücrelerden oluşmaktadır (102, 133, 150).

Luteal hücreler, CL hacminin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Primatlar dışında büyük luteal hücreler granuloza hücrelerinden, küçük luteal hücreler ise teka interna hücrelerinden köken almaktadır. Primatlarda ise büyük luteal hücreler teka hücrelerinden, küçük luteal hücreler ise granuloza hücrelerinden köken almaktadır (102). Korpus luteum yaşlandıkça küçük luteal hücreler büyük luteal hücrelere dönüşmektedirler. Büyük ve küçük luteal hücreler sadece boyutlarına göre değil, steroidojenik kapasitelerine, agonistlere karşı verdikleri cevaplara ve enzimsel aktivitelerine göre de birbirlerinden ayrılmaktadırlar. Büyük luteal hücreler, hücre sayısı bakımından CL'nin küçük bir kısmını oluşturmalarına rağmen hücre başına daha fazla progesteron salgılamaktadırlar (97) ve bu salgılama LH'dan bağımsız olmaktadır. Küçük luteal hücrelerde LH reseptörleri bulunur ve LH uyarımına bağlı olarak progesteron salgılamaktadırlar (102).

Siklusun orta dönemindeki korpus luteumun %60-70'ini endotelyal hücreler ve fibroblastlar oluşturmaktadır. Korpus luteum vasküler hücrelerini; eritrositler, lökositler, endotelyal hücreler ve eozinofiller oluşturmaktadır. Bu hücreler ve kapillar sistem CL hacminin yaklaşık %14'ünü, hücrelerinin ise yaklaşık %53'ünü oluşturmaktadır (46, 97). Vasküler ağ o kadar yaygındır ki steroidojenik hücrelerin pek çoğu bir veya daha fazla kapillar damarla bağlantılıdır (62, 102, 117). Bu nedenle korpus luteum, vücutta büyüklüğüne oranla en fazla kanlanan yapıdır (55). Örneğin; korpus luteum kan akım miktarı ~30 ml/[min/g doku] olarak belirlenirken,

CL bulunmayan ovaryumda ~3, uterusda ~5, böbrek korteksinde ise ~6 olarak belirlenmiştir (150). Korpus luteumdaki bu kanlanma oranının steroidojenik hücrelerin mitozuna bağlı olarak arttığı bildirilmektedir (118).

Orta dönem bir korpus luteumun merkezinde düz kas tabakalı damarlar ve kapillar damarlar bulunmaktadır. Tek kat endotelial tabakadan oluşan ve bazal membranla birleşen mikro-kapillar damarlar kan ile luteal hücreler arasında materyallerin geçişine izin verirken, düz kas tabakalı büyük kan damarları hormon, besin ve bazı metabolitlerin geçişi için özelleşmişlerdir (69).

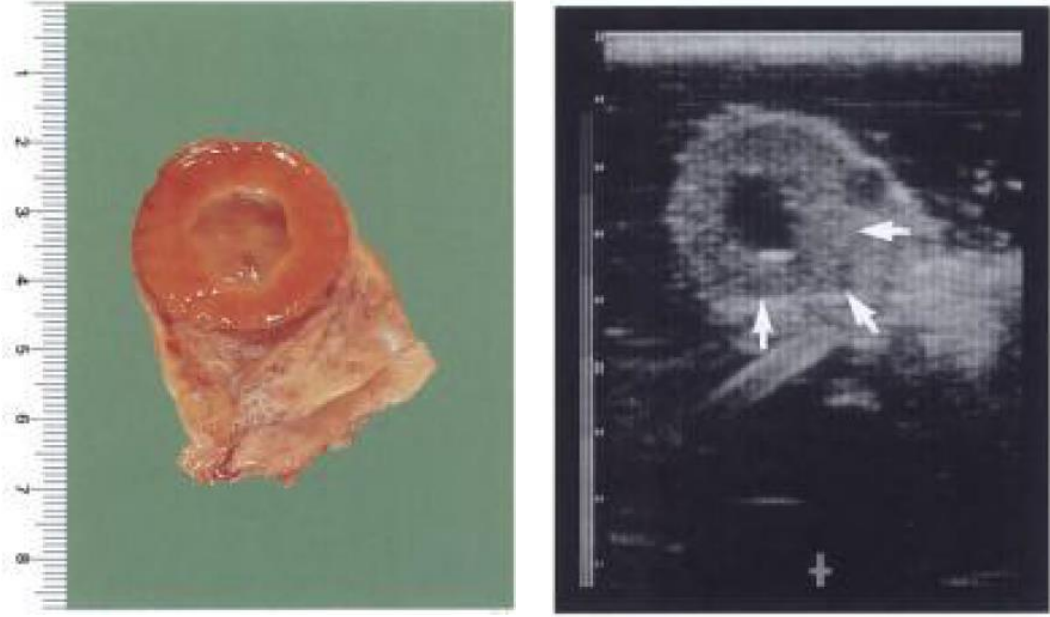
Ultrasonografik muayenede CL; stroma içerisinde, oval, pürüzlü veya granüler yapıda belirgin bir ekojen yapı olarak görülür. B-mod ultrasonografi ile erken dönemde (gelişim evresi) veya geç dönemde bulunan CL'yi (regresyon evresi) ovaryum stromasından ayırt etmek zordur. Ultrasonografik yöntemle ovaryum stroması ile luteal doku arasındaki ekojenite farkına bakılarak CL'nin ayırımı yapılmaktadır. Korpus luteum ekojen (gri), stroma ise hiperekojen (beyaz) görüntü vermektedir (Şekil 22). Orta dönemde bulunan luteal yapıyı ovaryum stromasından ayırmak çok kolaydır (38, 76).

Ultrasonografide renk yoğunluğunun; diöstrusun erken döneminde (3. gün) yüksek, orta döneminde (6-10. günler) düşük, geç döneminde (18. gün) ise yine yüksek olduğu belirtilmektedir. Korpus luteumun gelişim evresinde yüksek piksel değeri, bu dönemde yeni şekillenen anjiojenik dokuların (kan damarı ve bağ dokunun) büyük alan kaplaması, luteal hücre alanının daha küçük olmasından kaynaklanmaktadır. Orta luteal evrede daha düşük piksel değerinin oluşması ise luteal hücrelerin hipertrofiye olması ve daha fazla alan kaplamasından kaynaklanmaktadır. Regresyon evresinde piksel değerinin tekrar yükselmesinin sebebi luteal hücrelerin yine küçük alan kaplaması ve alanın büyük bir çoğunluğunu bağ dokunun kaplamasıdır (54).



**Şekil 22:** Korpus luteumun ultrasonografik olarak görüntülenmesi ve kaliper ile ölçülmesi (75).

Kaviteli CL'lerde kavite genellikle oval şekildedir ve luteal yapının merkezinde yer alır. Yalnızca birkaç vakada düzensiz yapıya sahip olduğu veya merkezde yer almadığı bildirilmiştir. Kavite genellikle birkaç mm ile 1,5 cm arasında değişmektedir. Nadiren 20 mm veya daha yüksek çapta kavite belirlenmiştir (54, 76). Luteal dokuda merkezi kavitenin bulunmasının östruslar arasındaki süreyi, progesteron düzeyini veya gebelik oranlarını etkilemediği bildirilmiştir (54). Ultrasonografik muayeneler sırasında luteal kavite, CL'nin merkezinde, yuvarlak anekojen (siyah) görüntü vermektedir (Şekil 23; 38).



**Şekil 23:** Kaviteli korpus luteum görüntüsü ve bu yapının ultrasonografik olarak görüntülenmesi (76)

Korpus luteumun şekillenmesinden 3-4 gün sonra dominant olan hormon progesterondur (72). Luteal hücreler tarafından progesteron üretimi Şekil 24'de gösterilmiştir. Buna göre;

**1)** Esterifiye kolesterol düşük densiteli lipoprotein (LDL) aracılığıyla luteal hücrelere gönderilir. LDL-kolesterol kompleksi plazma membranının dışında bulunan reseptörlerine bağlanır ve içeri alınır. Kolesterol-esterleri reseptör kompleksinden ayrılır. LDL-kolesterol kompleksi reseptöründen ayrıldıktan sonra bu reseptör bir başka LDL-kolesterol kompleksinin geçişine olanak sağlar.

**2)** LH plazma membranı üzerindeki özel LH reseptörlerine bağlanır.

**3)** LH reseptör kompleksi membrana bağlı adenilat siklaz (AC)'ı aktive eden G-proteini uyarır.

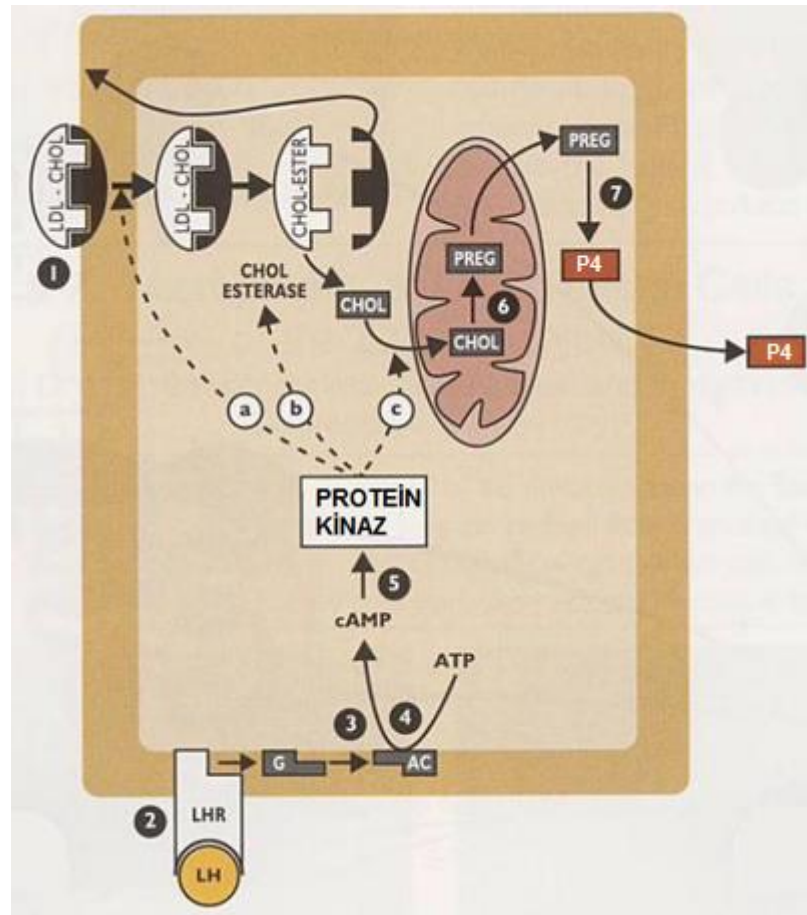
**4)** Adenilat siklaz, adenosin trifosfatın (ATP) siklik adenosin monofosfata (cAMP) dönüşümünü başlatır.

**5)** cAMP, protein kinaz enzimini uyarır. Protein kinaz: a) LDL-kolesterol reseptör kompleksinin içeriye alınmasını hızlandırır. b) Kolesterol esteraz

aktivasyonunu sağlayarak kolesterolün esterlerinden ayrılmasını uyarır. c) Kolesterolün mitokondri içerisine alınmasını sağlar.

6) Mitokondride sitokrom P450 zincirinin ayrılması ile kolesterolün pregnolona dönüşmesi sağlanır.

7) Pregنون mitokondriden ayrılır ve  $3\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi aracılığıyla progesterona dönüştürülür. Progesteron bu hücrelerden ayrılır, kan dolaşımına katılır ve hedef dokuya doğru geçer (116, 127).



**Şekil 24:** Progesteron üretiminin şematize edilmesi (AC: adenilat siklaz , cAMP: siklik AMP, CHOL: kolesterol, LHR: LH reseptörü, PREG: pregnolon, P4: progesteron; (127).

Transrektal muayeneler ile korpus luteumun regresyon veya gelişim evresinde olup olmadığı anlaşılamamaktadır. Progesteron ölçümleri CL'nin değerlendirilmesinde kullanışlı bilgi vermektedir fakat dezavantajı kısa sürede sonuç alınamamasıdır. Ultrasonografik muayene CL'nin belirlenmesine ve değerlendirilmesine olanak sağlayan yöntemlerdendir (54).

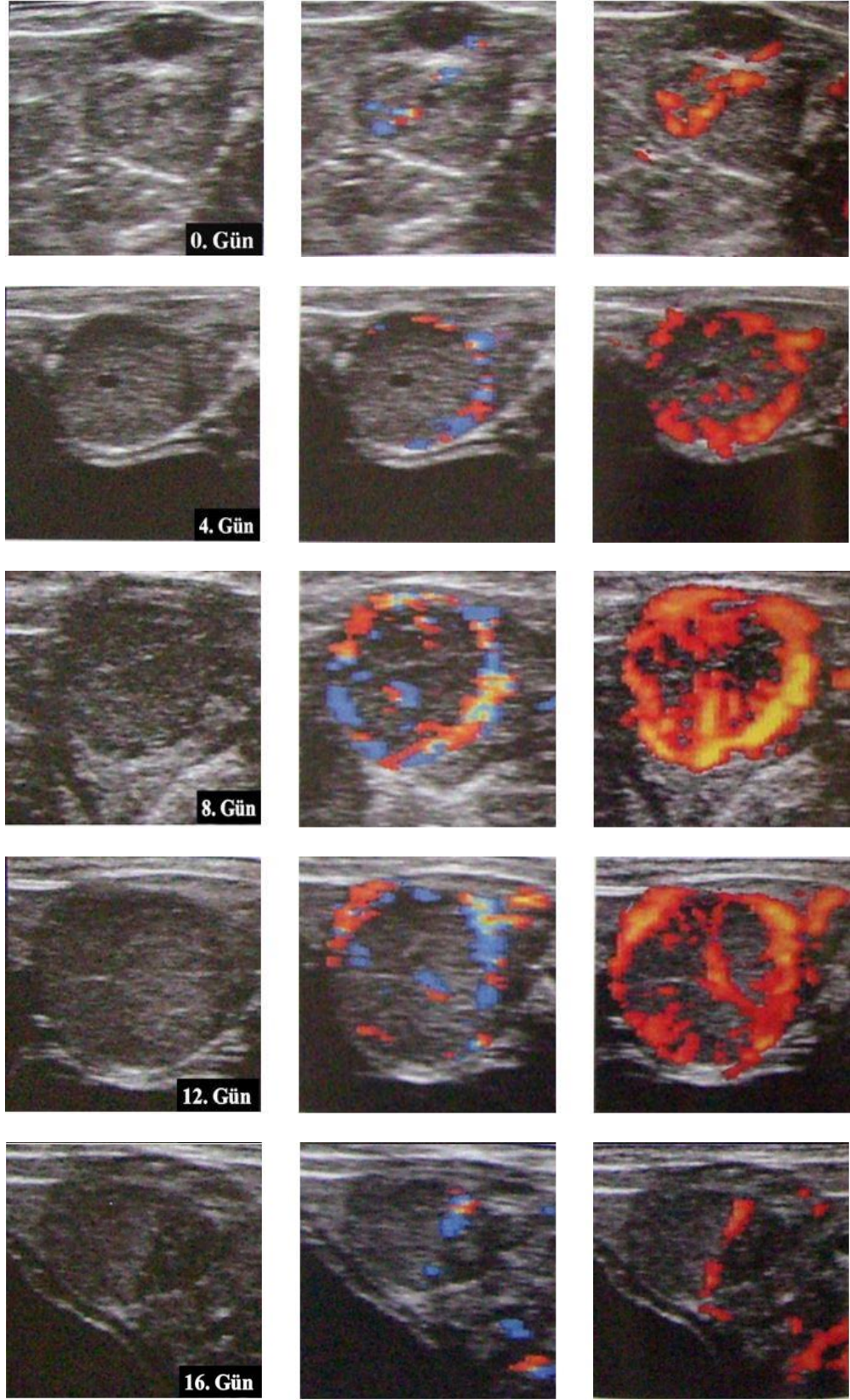
Luteal kan akım miktarı ile luteal fonksiyon arasında yakın bir ilişki olduğu bildirilmektedir (56, 66, 137). Bir başka deyişle; luteal kan akımının luteal fonksiyonu etkileyen önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir (138). Çünkü CL'da mevcut olan vasküler yapı; luteal dokuların beslenmesini, progesteron salınımı için gerekli olan hormonların ve hormonal maddelerin taşınmasını ve salınan progesteronun genel dolaşıma katılmasını sağlar (15, 49, 137, 150). Bu nedenle doppler ultrasonografi ile CL'nin kanlanma miktarı ve/veya kan akım hızı ölçülerek CL fonksiyonunun değerlendirilebileceği bildirilmektedir. Ayrıca luteal endotelyal hücreler; P4 salınımının düzenlenmesinde direkt olarak rol alan nitrik oksit (NO), endothelin I, anjiotensin II ve prostaglandinler (PGs) gibi çeşitli vazodilatör maddelerin sekresyonunu sağlamaktadırlar. Bu nedenle CL içerisindeki kan damarları ve endotelyal hücreler CL'nin luteal fonksiyonunda önemli rol oynamaktadır (97).

Yine son yıllarda yapılan diğer çalışmalarda CL büyüklüğü, CL kan akım miktarı ve progesteron düzeyinin paralel olarak değiştiği bildirilmektedir (12, 66, 137, 138). Korpus luteum büyüklüğü ile kan-süt progesteron düzeyleri arasında pozitif denge olduğu belirlenmiştir. Ovulasyonu takiben 2, 5 ve 8. günlerde luteal büyüme ile progesteron oranındaki artış birbirinden farklı değildir. Geç luteal dönemde progesteron düzeyinde luteal büyüklükten çok daha hızlı düşüş görülür. Yani luteal küçülme belirlenmeden önce progesteron düzeyinde azalma olmaktadır (54).

Pek çok hormonun CL kan akımı üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Bu hormonlar; LH, östradiol, progesteron, vazopressin, oksitosin, ACTH, prostaglandin F2 alfa, prostaglandin E2, katekolaminler, prolaktin ve histamin olarak sıralanmaktadır (150).

Herzog ve ark. (68) tarafından yapılan bir çalışmada östrusu takip eden 15. güne kadar luteal kan akımının; suni tohumlama yapılmayan, gebe olan veya erken embriyonik ölüm gerçekleşen hayvanlarda aynı olduğu belirlenmiştir. Diöstrus evresinde luteal kan akımı gebe hayvanlarda, gebe olmayanlara oranla daha yüksek olmasına rağmen bireysel farklılıklara bağlı olarak değişeceğinden gebelik tanısının yapılmasının güvenilir olmayacağı bildirilmiştir.

Renkli doppler ultrasonografi, spontan veya uyarılmış luteolizis evresinde CL çevresindeki kanlanmanın izlenmesine de olanak sağlamaktadır. Luteolizis evresinin ilk aşamasında luteal kan akımının çarpıcı şekilde arttığı (Şekil 25) ve luteolizisin son aşamasında kanlanmanın yok olduğu veya çok az olduğu bildirilmektedir (95).



**Şekil 25:** Korpus luteumun 0-4-8-12 ve 16. günlerinde B-mod, color doppler ve power doppler ile görüntülenmesi (55).

### 2.5.3. Korpus Luteumun Anjiogenezi

Anjiogenezi, var olan kan damarlarından endotelial hücrelerin migrasyonu ve proliferasyonu suretiyle yeni bir kan damar ağının gelişimi olarak tanımlanmaktadır (118).

Luteal anjiogenezi, korpus luteumun gelişiminde ve regresyonunda anahtar rol oynamaktadır (10). Korpus luteumun anjiogenezi; bazal membranın yırtılması, endotelial hücrelerin göçü, endotelial hücrelerin proliferasyonu ve kapiller lumenin oluşması aşamalarını içermektedir (133).

Graaf follikülünde fibronektin, laminin ve tip IV kollajenden oluşan bazal membran; teka hücre tabakasında var olan kan damarlarının granuloza hücre tabakasına göçmesini engellemektedir. Ovulasyon zamanı bazal membran yıkılır ve endotelial hücreler, teka interna hücreleri ve makrofajlar granulozal boşluğa göçerler (5, 21, 150). Bazal membranın yıkılması, fibroblast büyüme faktörü (FGF) tarafından uyarılan proteolitik enzimler (metalloproteinaz gibi) aracılığıyla mümkün olmaktadır. Normalde endotelial hücreler düşük mitoz oranına sahiptirler fakat CL şekillenirken mitoz oranları çarpıcı şekilde artar (150). Bu duruma hipoksinin neden olduğu ve hipoksinin luteal vaskularizasyonun başlamasında rol aldığı düşünülmektedir. Hipoksi indükleyici faktör 1 (HIF1)'in, anjiogenik faktörlerin transkripsiyonunu düzenleyerek anjiogenezi önemli rol aldığı bildirilmektedir (132).

Anjiogenezi, proanjiogenik ve antianjiogenik faktörler arasındaki dengeye bağlı olarak düzenlenmektedir (122). Temel proanjiogenik faktörler; fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF2), vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEGFA), trombosit büyüme faktörü (PDGF) ailesi ve anjiopietin (ANGPT) sistemidir (63, 122). Anjiogenik işlemler; hücre-hücre etkileşimleri, hücre dışı matriksin yıkılması ve büyüme faktörlerinin sayısı tarafından düzenlenmektedir (36). VEGF, en önemli büyüme faktörlerinden biridir (10, 36; 47,122). Ovaryumun en önemli VEGF'ü,

VEGF-A'dır. Diğer VEGF üyeleri (B, C ve D), plasental gelişim ile birlikte vasküler endotelial hücre proliferasyonunda rol alan özel uyarıcılardır (47).

Vasküler endotelial büyüme faktörünün yeni kan damarları oluşumunu uyardığı bilinmektedir (47, 77). Bu faktör endotelial hücrelerin olası mitojenidir. Özellikle anjiogenezis aşamasında önemli rollere sahiptir (45). Yeni kapillar damarların gelişimini sağlayarak folliküle besin ve besin prekürsörlerinin taşınmasını ve dominant follikülün gelişimine devam etmesini sağladığı bildirilmiştir (20). Ayrıca VEGF'nin permeabiliteyi artırma gücünün olduğu ve tam olarak gelişimini tamamlamamış olan damarlarda yaşam faktörü olarak görev yaptığı bildirilmektedir (47). VEGF-A uyarımının çeşitli yöntemler ile engellenmesinin; ovulasyonun gecikmesine, gelişecek olan CL'nin kanlanması ve tamamen baskılanmasına ve progesteron üretiminin azalmasına sebep olduğu bildirilmiştir (48).

Vasküler endotelial büyüme faktörünün en çok teka interna ve granuloza hücrelerinde yer aldığı, dominant follikülün büyümesine bağlı olarak teka interna hücreleri üzerinde fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) sayısının ve FGF2 mRNA düzeyinin arttığı bildirilmiştir (20). En önemli anjiogenik faktörlerden olan FGF2, hücrelerin büyümesi, farklılaşması ve anjiogenezinde önemli rol oynamaktadır. İneklerde CL tarafından FGF2 üretilmektedir. Bu faktör endotelial hücrelerin ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve vaskülarizasyonunu uyarmaktadır (98).

Anjiogenik faktörlerin (VEGF, FGF, EGF) yanı sıra, prostaglandinlerin ve peptid hormonların da CL'nin gelişimi, progesteron üretimi ve yaşam süresi üzerine etkili olduğu unutulmamalıdır (21, 131). Takasaki ve ark. (138) tarafından yapılan çalışmada korpus luteumun kanlanması üzerine LH hormonunun etkili olduğu belirtilmektedir. Luteinleştirici hormon etkisiyle değişime uğrayan luteal hücrelerden salgılanan hormonların anjiogenezisi düzenlendiği kanıtlanmıştır (49). Ayrıca intraluteal progesteronun da apoptozisi engelleyerek, CL'nin yaşam süresinin uzamasını sağladığı ve daha fazla progesteron üretimini uyardığı bildirilmektedir

(132). Tam olarak mekanizması bilinmemesine rağmen Rueda ve ark. (125), glikokortikoid reseptörleri aracılığıyla lutealizisi engellendiğini bildirmişlerdir.

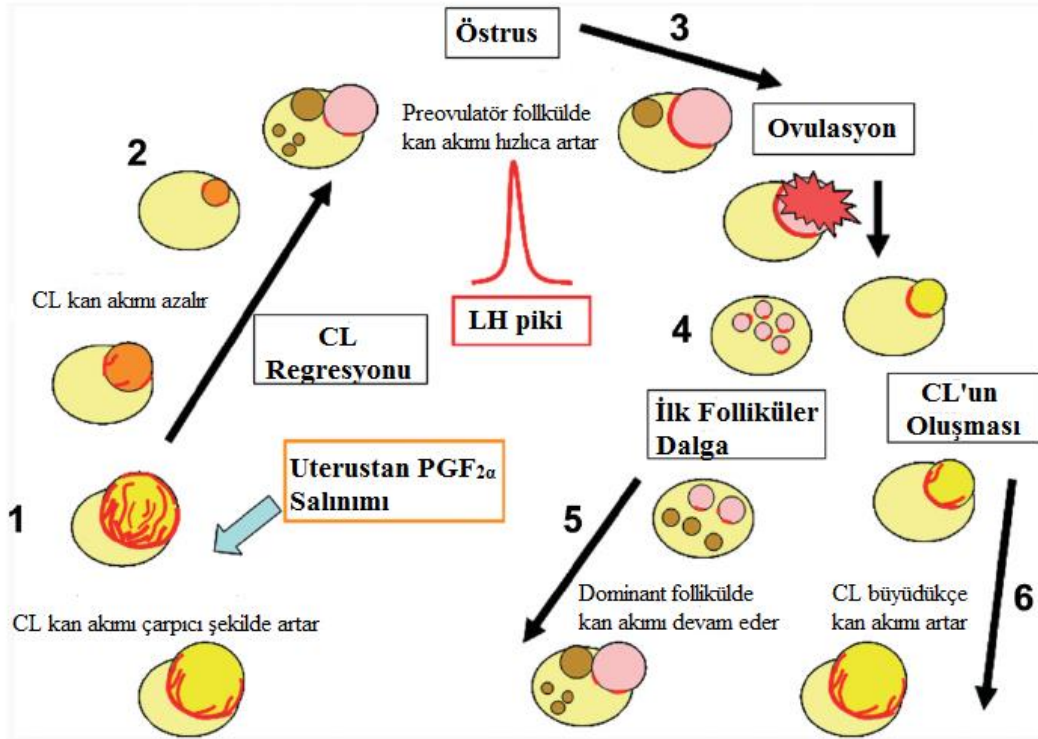
Anjiyogenezi başlatan temel faktör VEGF olmasına rağmen, damarların şekillenmesi ve fonksiyonel ve yapısal olarak farklılaşması pek çok faktör tarafından koordine edilmektedir. Bu faktörlerden bazıları tirozin kinaz reseptörleri aracılığıyla görev yapan ANPT-1 ve ANPT-2'dir. ANPT-1, yeni şekillenen kan damarlarının stabilizasyonunu ve olgunlaşmasını sağlar. ANPT-2 ise ANPT-1 aracılı reseptör fosforilasyonunu bloke etmektedir. VEGF varlığında, damar endotel hücreleri tarafından ANPT-2'nin otokrin salınımının artması anjiogenesiz ile bağlantılıdır. VEGF veya diğer proanjiojenik faktörlerin yokluğunda ANPT-2 salınımının artması damarlaşmada dejeneratif değişikliklerin oluşmasına sebep olmaktadır (47).

Anjiogenezis sonucu meydana gelen yeni kan damarları büyük kapillar damarlardır ve duvarlarında düz kas hücreleri bulunmaz, yalnızca fibröz bağ dokudan oluşur. Bazal membran azalmıştır ve permeabilite oranı yüksektir. Bu nedenle bu damarlarda kan akım hızını yansıtacak olan damar iç basıncı düşüktür (63).

Luteal kan akım miktarı, CL'nin fonksiyonel mi yoksa regresyon evresinde mi olduğunun belirlenmesinde etkili bir belirleyicidir (142). Özellikle korpus luteumun doppler ultrasonografisi ile luteal yapının fizyolojik fonksiyonlarının tahmin edilmesi sağlanarak embriyo transferinde alıcı annenin seçimi ve fertilite değerlendirilmesi yapılabileceği bildirilmektedir (97).

Aslan ve ark. (11) tarafından yapılan çalışmada, CL'de kanlanma oranının siklusun 5. gününden itibaren arttığı, 9. gününde en yüksek olduğu, 11. güne kadar yüksek düzeyde devam ettiği ve 13. günden itibaren azalmaya başladığı tespit edilmiştir. Siklusun 16-17. günlerinde CL'nin spontan luteolizisi sırasında veya luteolitik maddelerin enjeksiyonunu takiben CL'nin çevresindeki kan akımında belirgin bir artış tespit edilmiştir (Şekil 26; 3, 59, 92). Kan akımındaki bu geçici artışın  $\text{PGF}_{2\alpha}$  enjeksiyonunu takip eden 3-5. saatler arasında oldukça azaldığı ve uygulama

yapılmadan önceki kanlanma oranından çok daha düşük seviyelere indiği belirlenmiştir (59).



**Şekil 26:** Östrus siklusu süresinde ovaryum üzerindeki yapıların kanlanma oranındaki değişimlerin sembolize edilmesi. 1: Siklusun 17-18. günlerinde PGF2 alfa salınımı ile CL çevresinde kan akımı akut olarak artar. 2: Luteal regresyon sırasında CL kan akımı azalır. 3: LH artışından sonra preovulatör follikülde kan akımı çarpıcı bir şekilde artar. 4: Folliküler dalga başlaması ile gelişen follikül çeperlerinde kanlanma başlar. 5: Dominant follikülün seçilmesiyle kan akımı yalnızca dominant follikülde devam eder. 6: Korpus luteumun şekillenmesiyle progesteron üretiminin artmasına kan akımının artması da eşlik eder (35).

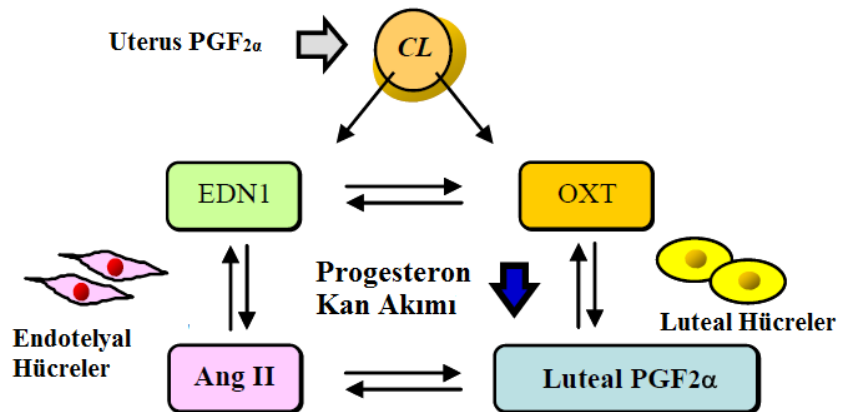
Korpus luteum çevresindeki kanlanma oranındaki ilk düşüşün progesteron düzeyinin azalmasından 1 gün sonra olduğu bildirilmiştir (57). Oysa ki; Utt ve ark. (142) CL'nin kan akımındaki azalma ile progesteron düzeyindeki düşmenin eş zamanlı olduğunu bildirmişlerdir.

#### 2.5.4. Luteolizis ve $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın Rolü

Korpus luteumun yapısal olarak ölmesi ya da lizisi luteolizis olarak tanımlanmaktadır. Luteolizis sırasında CL'yi oluşturan hücrelerin kaybını takiben progesteron sentezi ve salınım kapasitesi düşer (102).

Prostaglandin F2 alfa luteolizisin başlaması için uterustan salınan temel luteolitik faktördür (97). Ters akım ve değişim mekanizması yoluyla utero-ovarian venlerden ovaryum arterlerine geçtiği öne sürülmektedir. Prostaglandin F2 alfa akciğerlerde inaktive olduğundan, genel dolaşıma katılmadan direkt ovaryum arterlerine ulaşmaktadır (102).

Prostaglandin F2 alfa'nın uterustan salınımını veya enjeksiyonunu takiben CL kan akımı artar ve hemen sonrasında luteal hücrelerden salınan luteal  $\text{PGF}_{2\alpha}$  vasıtasıyla, endotelial hücrelerden Ang II ve EDN-1 sekresyonu uyarılır. Luteolizis sırasında  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , Ang II ve EDN-1'in lokal pozitif geri tepki mekanizması olduğu düşünülmektedir. Ayrıca salınan luteal oksitosin, luteal regresyonun başlamasından hemen sonra vazoaaktif maddelerin üretilmesini arttırmaktadır. Üstelik bu mekanizma daha sonra CL kan akımının azalmasında ve P4 düzeyinin düşmesinde önemli rol oynamaktadır (Şekil 27; 97).



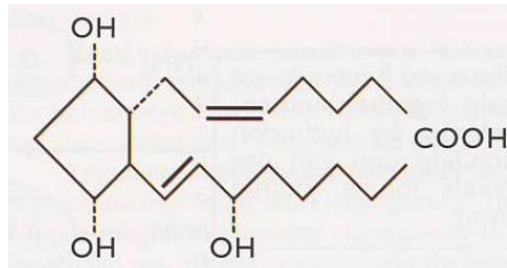
**Şekil 27:** İneklerde luteolizis sırasında vazoaaktif moleküllerin lokal pozitif feed back mekanizmalarının modeli (97).

Prostaglandinler; tam olarak hormon olmamalarına rağmen salındıkları dokularda veya çevresinde hormon benzeri etki gösteren maddelerdir (152). Araşidonik asitten üretilen prostaglandinler ilk olarak Goldblatt ve von Euler tarafından (1930 yılında) semen, prostat ve seminal sıvıdan ekstrakte edilmiştir (127, 130). Sadece prostattan salındığı düşünülen ve bu nedenle prostaglandin olarak isimlendirilen bu maddelerin daha sonra uterus, beyin, deri, bağırsak, böbrek, akciğer, pankreas, damar çeperi olmak üzere hemen hemen tüm dokulardan salındığı belirlenmiştir (127, 141, 152). Bergstrom ve meslektaşları tarafından 1950-1960 yılları arasında ilk defa prostaglandin izomerleri belirlenmiştir (130).

En önemli prostaglandin kaynağı araşidonik asittir (130, 152) ve biyosentezinin 3 enzim adımıyla gerçekleştiği ilk defa Vance ve Vance (1991) tarafında ortaya konmuştur (141).

Prostaglandinler 5 karbonludurlar (141). Bu beş karbonlu halka üzerinde yer alan gruplara ve çift bağ sayısı ile konumlarına göre isimlendirilmektedirler. Hidroksil grubu 5 karbonlu halka düzleminin üstünde ise alfa izomeri adını alır. Vücutta sadece alfa izomerleri oluşmaktadır. Halka yapısındaki farklılığa göre A, B, C, D, E, F ve I gibi isimler almaktadır. En önemli prostaglandin sınıfı ise E ve F grubudur. Her gruptaki prostaglandinler doymamış çift bağ sayılarına göre harflerin alt kısmına konulan 1, 2, 3 gibi rakamlarla simgelenir (Şekil 28; 152).

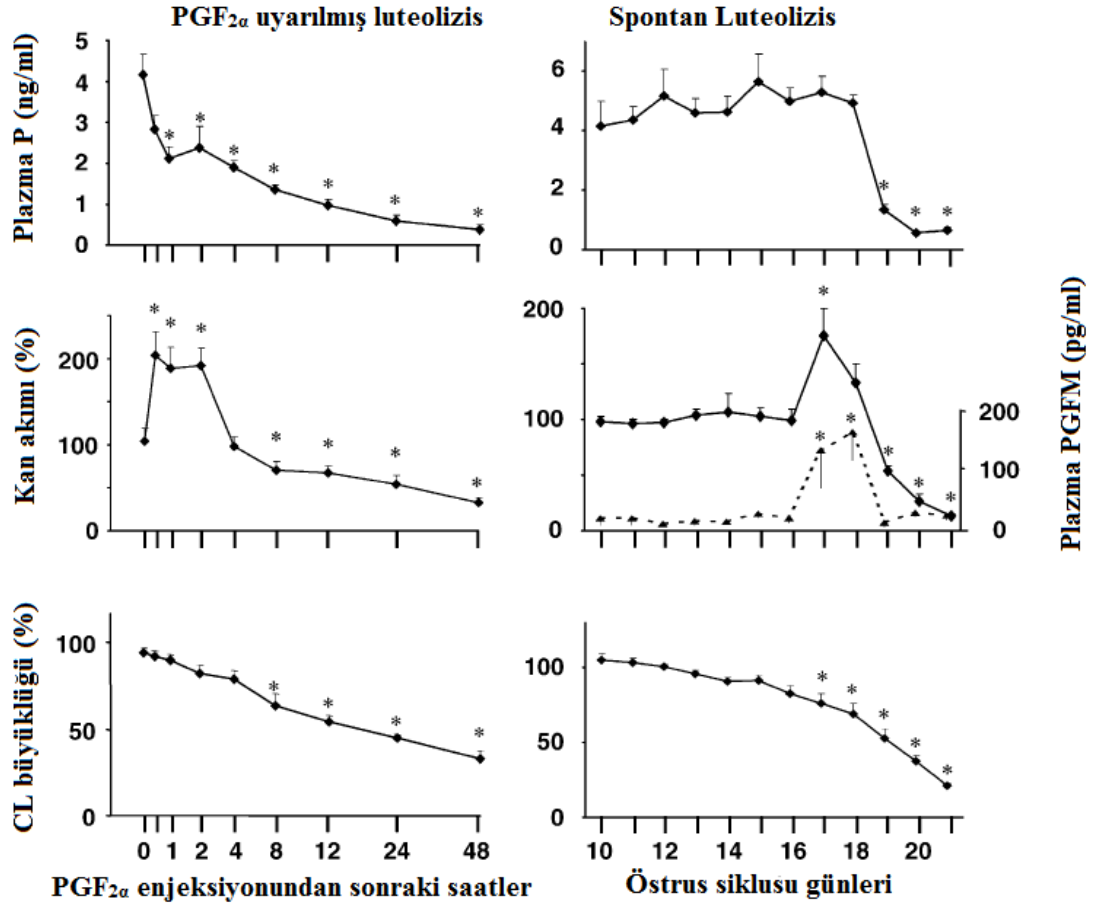
Prostaglandin F<sub>2</sub> alfa doğum, luteolizis ve ovulasyon gibi üreme ile ilgili işlevlerde görev almaktadır (130).



Şekil 28: Prostaglandin F<sub>2</sub> alfa yapısı (127).

Prostaglandin  $F_2$  alfa enjeksiyonu veya spontan luteolizis sırasında  $P_4$  düzeyi azalmadan hemen önce kan akımının akut bir şekilde arttığı tespit edilmiştir. Spontan luteoliziste prostaglandin metaboliti (PGFM) artmasından hemen sonra kan akımının arttığı ve uyarılmış luteolizislerde ise  $PGF_{2\alpha}$  enjeksiyonundan yarım saat sonra kan akımının çarpıcı şekilde (%170-200) arttığı, takip eden 2 saat boyunca yüksek olduğu daha sonra kan akımının azaldığı belirlenmiştir (Grafik 1; 95).

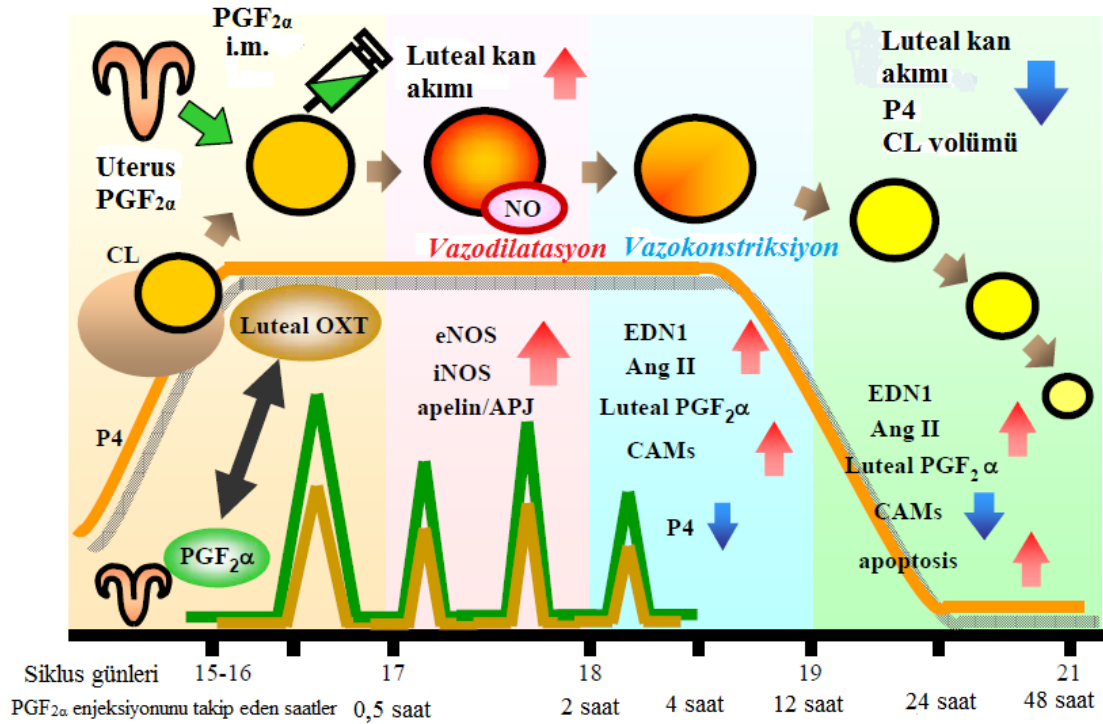
Kan akımının azalması, CL'nin luteotropik destekten, besinlerden ve steroidojenik maddelerden mahrum kalmasına sebep olur. Endotelyal hücreler üzerinde  $PGF_{2\alpha}$  reseptörleri bulunduğu için  $PGF_{2\alpha}$  direkt olarak bu hücreler üzerine etki eder (81, 87, 102). Prostaglandin  $F_2$  alfa, anjiotensin II salınımını uyarmaktadır. Anjiotensin II luteal hücrelerden LH aracılı progesteron salınımını baskılamaktadır. Luteolizis süresince seviyesi yüksektir. Prostaglandin  $F_2$  alfa ile anjiotensin II birbirlerinin salınımını uyarmaktadırlar (97).



**Grafik 1:** İneklerde spontan luteolizis ve PGF<sub>2α</sub> ile uyarılmış luteolizislerde CL büyüklüğü, kan akımı, plazma progesteron ve PGFM düzeylerindeki değişikliklerin belirlenmesi (95).

Luteolizisin başlamasıyla luteal yapı içerisinde üretimi artan ve luteolizis süresince yüksek düzeyde salınımı devam eden faktörlerden biri de endotelinir (EDN). Endotelin, ilk olarak domuz vasküler endotelyal hücrelerinden izole edilmiştir. Damar endotelyal hücreleri tarafından üretilen 21 aminoasitli peptittir. Luteal dönemde PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonunu takiben uyarılan EDN-1'in korpus luteumun hem yapısal hem de fonksiyonel luteolizisinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (97).

Luteoliziste rol alan bir diğer faktör nitrik oksittir (NO). Luteal endotelyal hücrelerin NO salınımında rol oynadıkları bildirilmektedir (81, 97). İnek korpus luteumunda uyarılabilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) ve eNOS izoformları tespit edilmiştir. Prostaglandin F2 alfa endotelyal hücrelerden NO salınımını uyarmaktadır (81). Nitrik oksit luteal hücrelerde apoptozisi uyarak yapısal luteolizisin düzenlenmesinde çok önemli rol oynamaktadır (Şekil 29; 78).



**Şekil 29:** Luteolizisin başlama mekanizması. Endojen veya eksojen kaynaklı PGF<sub>2α</sub> mikrodamarlar ile luteal hücrelere taşınır. Prostaglandinler direkt olarak eNOS'u uyarır. NO vazodilatasyon oluşturarak CL çevresinde kan akımını artırır. Luteolizis başladıktan sonra endometrial PGF<sub>2α</sub> ve luteal oksitosin arasında pozitif geri tepki oluşur ve bu CL regresyonunu hızlandırır. PGF<sub>2α</sub>'nın CL çevresinde kan akımını artırmasından sonra luteal endotelial hücrelerden EDN-1 ve ANG II üretimi ve luteal hücrelerden luteal PGF<sub>2α</sub> salınımı uyarılır. Fonksiyonel luteolizis sırasında, hücre aracılı adezyon molekülleri (CAMs) luteal hücreler ve luteal endotelial hücreler arasında luteolitik sinyallerin taşınmasında oluşan hücre-hücre etkileşiminin sağlanması devam eder. Luteolizis sırasında vazokonstriksiyona sebep olan vazoaktif moleküllerin miktarı artar. Bu aşamada CAMs miktarı düşer ve apoptozis başlar (97).

İnvitro olarak yapılan bir çalışmada endotelial hücre yokluğunda PGF<sub>2α</sub> tedavisinin olgun bir CL'deki steroidojenik hücrelerde apoptozise yol açmadığı belirlenmiştir (28). Bu durum luteolizis sırasında endotelial hücrelerin önemini vurgulamaktadır ve PGF<sub>2α</sub>'nın luteolitik etkisine aracılık ettiğini düşündürmektedir (69). PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonu CL'nin lizisine neden olur fakat folliküler dinamiğin seyrini değiştirmez. Bu nedenle prostaglandin enjeksiyonu zamanı folliküler dinamiğin gününe bağlı olmak üzere östruslar 1 haftalık bir süreye yayılmaktadır (37, 100).

## 2.6. İneklerde Östrus Belirtileri ve Tespiti

Östrus; seksüel olgunluğa ulaşmış ve gebe olmayan ineklerin ortalama üç haftada bir gösterdikleri, boğa veya ineklerin kendi üzerine atlamasına ve çiftleşmeye izin verdiği dönemdir (40). Bu dönemde östrojen hormonu baskındır ve bu hormonun etkisiyle östrus belirtileri ortaya çıkar. Östrus süresinin hayvan ırklarına göre değişmek üzere 8-30 saat arasında olduğu ve ortalama 12-18 saat sürdüğü kabul edilmektedir. Ovulasyon östrusun sona ermesinden 6-10 saat sonra spontan olarak gerçekleşmektedir (40, 104).

Östrus tespitinde gözlem, kızgınlık dedektörü, pedometre, vajinal mukusun elektriksel geçirgenliği, vücut ısısının ölçülmesi, vazektomize edilmiş boğaların kullanılması gibi pek çok yöntemden yararlanılmaktadır. Gözlem östrusun tespitinde kullanılan en klasik ve en yaygın yöntemdir. Gözlem zamanı, süresi ve sıklığı çiftçiler tarafından belirlenmektedir. Yeterli sıklıkta ve sürede gözlem yapılarak, östrus belirtileri takip edilerek yüksek doğrulukta östrus tespiti yapılabilir (148). Deneyimli kişiler tarafından gözlem yapılarak östrusların yaklaşık %60'ı veya daha az düzeyi tespit edilebilmektedir (154).

Sürü yönetiminin değişmesi ve süt veriminin artmasına bağlı olarak östrus süreleri zamanla değişmiştir. Örneğin; 1970' li yıllarda östrus süresi 15 saat olarak belirlenirken son yıllarda yapılan çalışmalar bu süreyi 9 saat olarak bildirmektedirler (31). Östrus davranışlarının yoğunluğu ve süresi östrus gösteren hayvan sayısından etkilenmektedir. Günde iki defa yarım saat gözlem yapılarak östrusların büyük oranda tespit edildiği bildirilmektedir (148).

Gözlem yapılarak belirlenebilecek östrus dış belirtileri şunlardır;

- Başka bir hayvanın üzerine atlamasına izin verir. En tipik östrus bulgusudur. Östrus gösteren hayvanların yaklaşık %79'unda bu belirti görülür.
- Homoseksüel davranışlar gösterir ve başka hayvanların üzerine atlar.
- Kuyruk kökü ve sağrı bölgesindeki kıllar karışmıştır ve yaralar mevcut olabilir.

- Yağışlı alanlarda çamur olması sebebiyle hayvanların sağrı veya kaburga bölgesinde ön tırnakların izi belirlenebilir.
- Proöstrus ve östrus evresinde bulunan inekler genellikle küçük gruplar (3-5 baş inek) halinde bir araya gelirler.
- Östrustaki inek huzursuzdur, diğer hayvanlar yatarken sürekli gezer.
- Östrustaki ineğin vulvası gevşek, ödemli ve hiperemiktir.
- Genellikle çara akıntısı bir başka hayvanın üzerine atladığı zaman veya yattığı yerde farkedilir.
- Flehmen duruşu sergilerler, vulvayı koklama ve yalama gibi belirtiler gözlemlenebilir.
- Sık sık idrar yapma görülebilir (40, 104, 144, 110).

Rektal palpasyonla ve vajinal muayene yapılarak belirlenebilecek östrus belirtileri ise;

Vajina mukozası ödemli ve parlaktır. Vajina tabanında çara birikmiştir. Serviks uteri bir katater geçecek kadar açıktır. Uterus tonusu artmıştır. Rektal muayenede genital kanal rahatlıkla hissedilebilir. Ovaryumlar üzerinde graaf follikülü bulunur (73).

Sunulan bu tez çalışmasında; renkli doppler görüntülemeye inspektif muayeneye elde edilen kan akım alanı yoğunluğunun sonuçları ile bu görüntülerin pixel fluks programı kullanılarak elde edilen sonuçları arasında bağlantı olup olmadığı belirlenmeye çalışıldı. Pek çok araştırmada; kan akım yoğunluğu ile progesteron düzeyleri arasında pozitif denge olduğu bildirilmektedir. Bu iki değerlendirme şeklinde pozitif bağlantı belirlenirse; doppler görüntülerin yalnızca inspektif muayenesi progesteron salınım miktarının tahmininde pratik bir yöntem olarak kullanılabilecektir. Ayrıca inspeksiyonla belirlenen luteal kan akım yoğunluğu ile  $PGF_{2\alpha}$  enjeksiyonlarına verilen cevap arasında bağlantı olup olmadığı araştırılmak istenmektedir. Kan akım yoğunluğuna göre sınıflandırılan hayvanlarda,  $PGF_{2\alpha}$  enjeksiyonu ile östrus arasında geçen süre, kızgınlık belirtilerinin yoğunluğu, oluşan dominant follikülün büyüklüğü, serum östrojen düzeyi ve suni tohumlamayı takiben elde edilen gebelik oranları arasında farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmaktadır. Senkronizasyon protokollerine başlamadan önce CL'nin varlığının

ve fonksiyonel evresinin bilinmesi oldukça önemlidir. Orta luteal dönemde yapılan senkronizasyonlarda başarı şansının arttığı bilinmektedir. Yapılması planlanan bu çalışmada şayet böyle bir korelasyon olduğu belirlenirse CL'nin doppler ultrasonografisinin yalnızca inspektif muayenesi yapılarak senkronizasyon protokollerine başlama zamanları değiştirilebilir ve bu protokollerin etkinliği artırılabilir.

### **3. MATERYAL ve METOT**

#### **3.1. Hayvan Materyali**

Bu çalışmanın hayvan materyalini Konya'nın Ereğli ilçesinde bulunan Akbel Süt ve Süt Ürünleri'ne ait işletmede, yarı açık ahır sisteminde barındırılan ve bir örnek miks rasyonla (mısır silajı, yonca kuru otu, fiğ-tritikale kuru otu, buğday samanı, mısır fleksi, soya küspesi, pelet süt yemi) beslenen inekler oluşturdu. Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurul'undan alınan onayı (SÜVF EK 2013-004) sonrasında (Şubat 2013-Haziran 2013 tarihleri arasında) yapıldı.

Sunulan çalışmada toplam 150 baş inek muayenesi yapıldı. Fakat 90 baş inek çeşitli sebeplerden (ovaryum kisti, metritis, endometritis, mastitis, topallık vs.) dolayı çalışmadan çıkarıldı. Vücut kondüsyon skorları (VKS) 2,50-3,75 arasında bulunan 60 baş Holştayn inek ile çalışmaya devam edildi. Vücut kondüsyon skorları Edmonson ve ark. (42) tarafından belirtilen 0,25'lik artış gösteren puanlamaya (1=kaşektik-5=obez) göre yapıldı. Bu ineklerin bir laktasyondaki süt verimlerinin ortalama  $27,5 \pm 5,5$  litre olduğu belirlendi.

#### **3.2. Kullanılan Alet ve Malzemeler**

Çalışmada B-mod ve doppler ultrasonografik muayeneler için taşınabilir LOGIQ Book XP (General Electric Healthcare®, Solingen, Almanya) cihazı kullanıldı. Luteal çap büyüklüğünün ve luteal kanlanma alanının muayenesi 6-10 MHz linear prob ile yapıldı (Şekil 30).



**Şekil 30:** Muayeneler sırasında kullanılan ultrason cihazı (General Electric Healthcare, Solingen, Almanya)

Alınan kan örneklerinden serumların çıkarılması için işletmeye ait laboratuvarında bulunan santrifüj cihazı (Serico 80-2/TD-3A, Çin) kullanıldı.

### 3.3. Sarf Malzemeler

Kan örneklerinin alınması için 10 ml'lik, kırmızı kapaklı, vakumlu, antikoagulan içermeyen kan tüpleri kullanıldı. Serumlar çıkarıldıktan sonra 2 ml'lik eppendorf tüplere konularak ölçümler yapılncaya kadar dondurucuda depolandı. Korpus luteumun lizisini sağlamak amacıyla 25 mg Dinoprost (Enzaprost<sup>®</sup>, CEVA-DİF, Türkiye) uygulandı. Rektal muayeneler sırasında tek kullanımlık rektal ve lateks muayene eldivenleri kullanıldı.

### 3.4. Progesteron ve Östrojen Analizleri

Alınan kanlar 1200 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar eppendorf tüplere aktararak hormon ölçümleri yapılncaya kadar işletmede ve anabilim dalımıza ait laboratuvarında bulunan derin dondurucularda -20°C'de saklandı, serum örnekleri işletmeden anabilim dalı laboratuvarına soğuk zincirde nakledildi.

Serumlardaki progesteron ve östrojen hormonu ölçümleri uluslararası akreditasyon (TÜRKAK) belgesine sahip özel bir laboratuvarında (Ankalab Laboratuvarları) Electrochemiluminescent Immunoassay (ECLIA) yöntemi ile Test Roche E170 analizatöründe gerçekleştirildi.

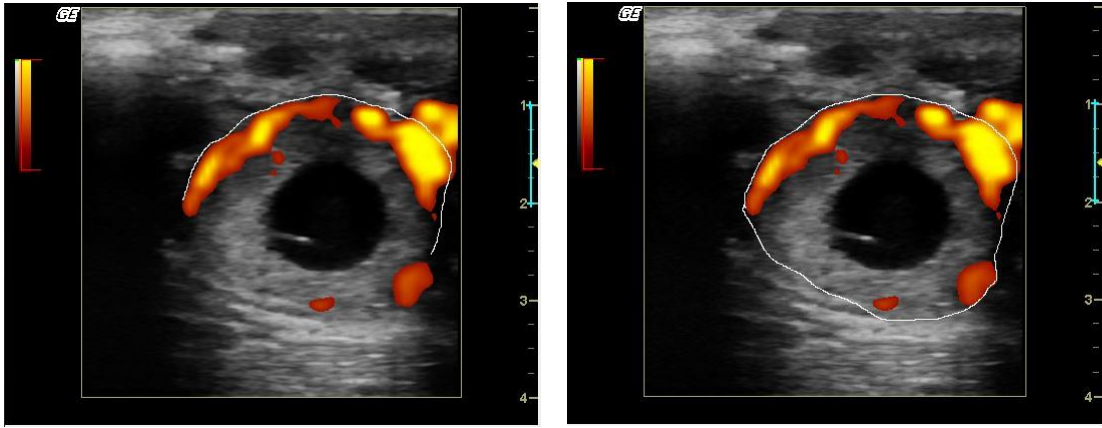
### 3.5. Yöntem

Çalışmada kullanılan hayvanlar doğumdan itibaren takip edildi. Postpartum 3, 5, 7 ve 10. günlerde tüm hayvanların vücut sıcaklıkları ölçüldü. Vücut sıcaklığı 39°C'den yüksek olan ve retensiyo sekundinarum, hipokalsemi, ketozis, metritis, klinik endometritis, ovaryum kisti vb. hastalıklar belirlenen hayvanlar çalışmaya alınmadı. Doğumu izleyen 15 ve 25. günlerde uterus involusyonu ve ovaryumdaki folliküler gelişim rektal muayene ile takip edildi ve elde edilen bulgular kaydedildi.

Postpartum 35. günde yapılan muayenelerde CL'ye sahip hayvanlara PGF<sub>2α</sub> yapıldı (1. enjeksiyon) ve bu hayvanların östrus gösterip göstermediği takip edildi. Östrus bulguları belirlenmeyen hayvanlar PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonunu takip eden 14. günde, östrus belirlenen hayvanlar ise östrusu takip eden 10. günde CL varlığı bakımından kontrol edildi.

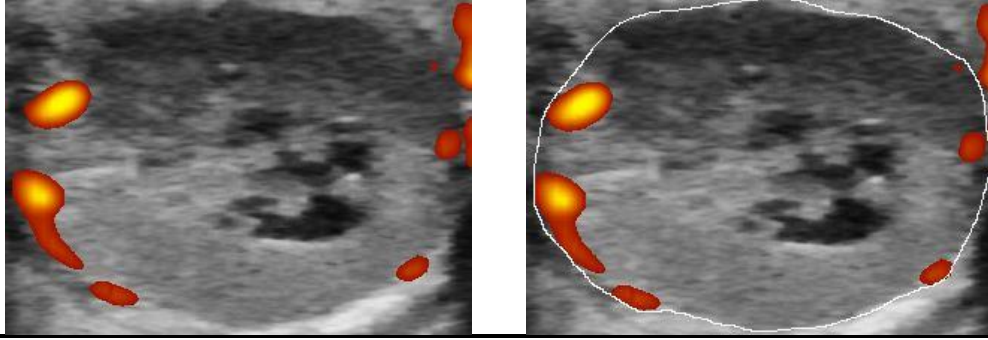
Korpus luteum belirlenen hayvanlarda transrektal B-mod ultrasonografi ile CL görüntüleri elde edildi. Elde edilen görüntülerde CL'nin enine ve boyuna çapları ölçülerek kaydedildi. Daha sonra cihazın power doppler moduna geçilerek CL kanlanmasına ait görüntüler elde edildi. Görüntü elde edilmesi esnasında artefakt

oluşmasından kaçınmak amacıyla ovaryumun olabildiğince probun altında sabit tutulmasına, CL'nin en geniş ve hatlarının en belirgin olduğu konumda kanlanma görüntülerinin elde edilmesine özen gösterildi. Korpus luteum çapı ve kanlanmasını gösteren görüntüler cihazın kendi hafızasına (çap için en az bir adet, kanlanma için en az 5 adet görüntü) DICOM formatında kaydedildi. Doppler muayeneleri sırasında kaydedilen görüntülerin analizi Pixel flux, version 1.0 görüntü işleme yazılımında (Chameleon-Software, Leipzig, Almanya) yapıldı (Şekil 31), elde edilen veriler gözle yapılan muayenelerle karşılaştırılmak üzere kullanıldı.



**Şekil 31:** Pixel flux programı ile luteal sınırın çizilmesi

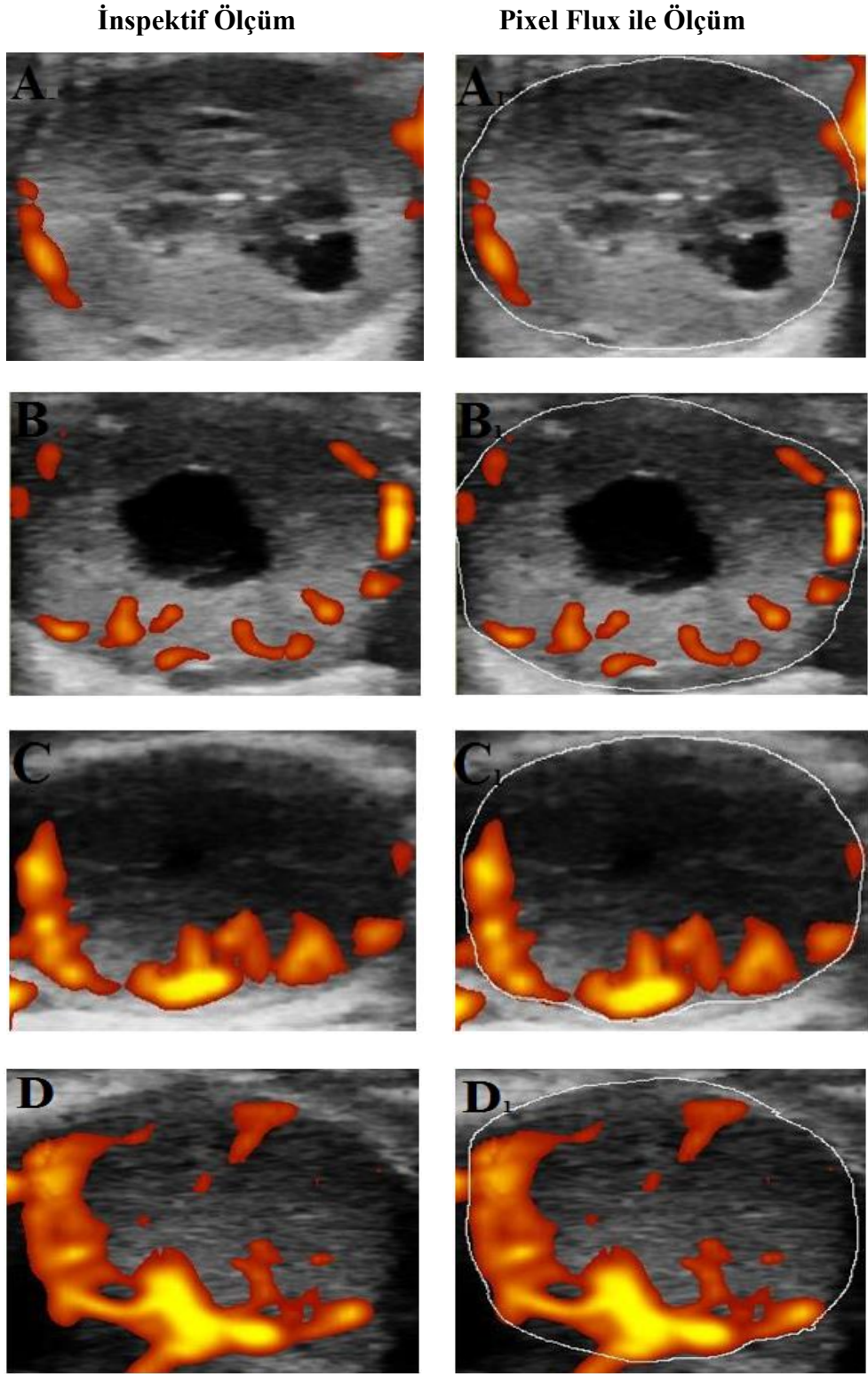
Bu program ile CL sınırları çizildi. Şekil 32'de gösterildiği gibi çizilen luteal dokuların sınırı içerisindeki kan akım alanları ve luteal alan büyüklüğü, pixel flux programı tarafından otomatik olarak hesaplanmaktadır. Bu program luteal kanlanma alanı ve luteal alan büyüklüğü ile ilgili sayısal değeri vermektedir.



| Tasma no | Organ adı | Muayene tarihi | Kanlanma alanı<br>[cm <sup>2</sup> ] | Luteal alan büyüklüğü<br>[cm <sup>2</sup> ] |
|----------|-----------|----------------|--------------------------------------|---------------------------------------------|
| 500      | CL        | 09.04.2013     | 0,358                                | 5,6683                                      |

**Şekil 32:** Pixel flux programı ile korpus luteum tam sınırlarıyla çizildikten sonra sayısal verilerin elde edilmesi.

Korpus luteum kan akım miktarı görsel olarak + (Grup I), ++ (Grup II), +++ (Grup III) ve ++++ (Grup IV) olarak sınıflandırıldı. Sınıflandırma kan akımının belirlendiği alanın büyüklüğüne ve rengin parlaklığına bakılarak yapıldı (Şekil 33).



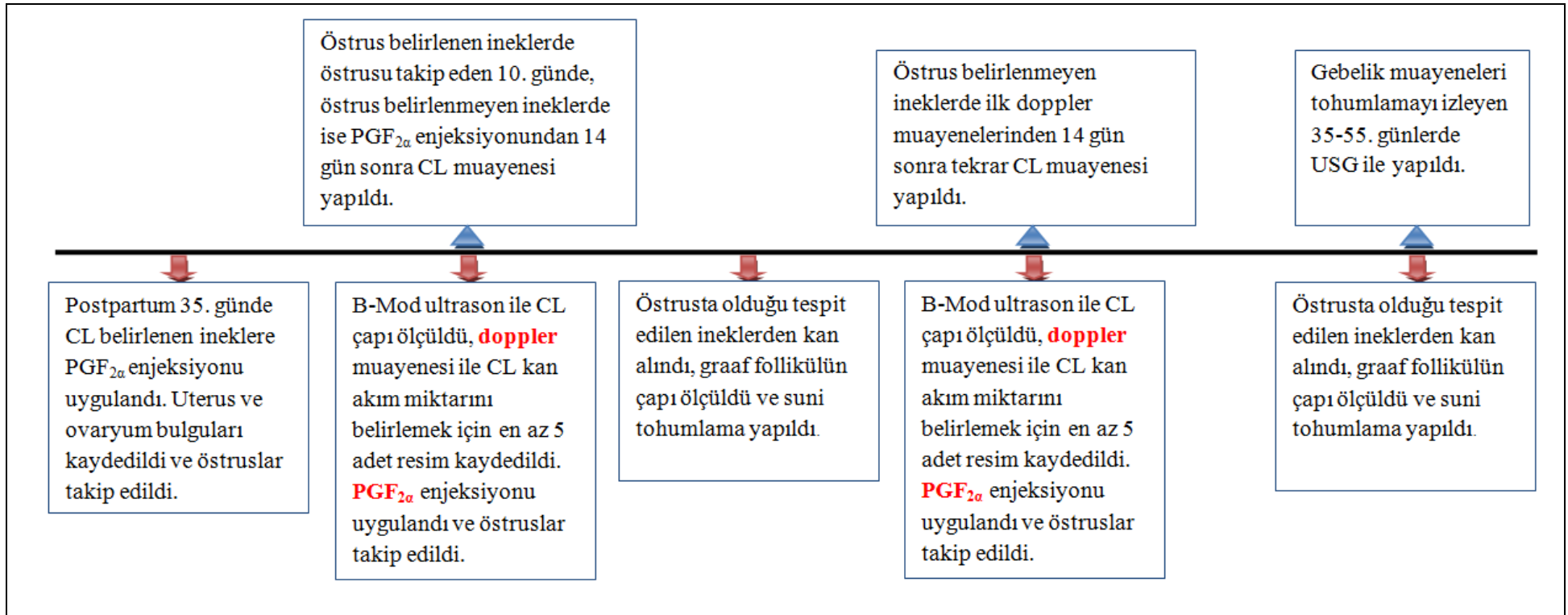
**Şekil 33:** Doppler görüntülerinin inspektif muayenesi. A: İnspektif muayeneye göre + kanlanma, A<sub>1</sub>: Pixel flux programı ile kanlanma miktarının belirlenmesi, B: İnspektif muayeneye göre ++ kanlanma, B<sub>1</sub>: Pixel flux programı ile kanlanma miktarının belirlenmesi, C: İnspektif muayeneye göre +++ kanlanma, C<sub>1</sub>: Pixel flux programı ile kanlanma miktarının belirlenmesi, D: İnspektif muayeneye göre ++++ kanlanma, D<sub>1</sub>: Pixel flux programı ile kanlanma miktarının belirlenmesi

Doppler muayaneleri yapıldıktan hemen sonra bu ineklerden vena coccygeadan kan alındı ve daha sonra PGF<sub>2α</sub> (25 mg dinoprost) i.m. enjeksiyonu (2. enjeksiyon) yapıldı. Alınan kanlar en az 6 saat bekletildikten sonra santrifüj edildi ve serumları çıkarıldı.

Enjeksiyonu takiben günde 3 defa (yarım saat boyunca) östruslar takip edildi. Östrusun belirlendiği tarih ve saat kaydedildi (Tablo 1). Östrus belirlenen hayvanlarda; başka hayvanların üzerine atlama, kendi üzerine atlayan hayvanın altında hareketsiz durma, başka hayvan üzerine başını dayama, flehmen refleksi, diğer hayvanların vulvasını koklama, çara akıntısı ve kornularda kontraktilite bulunma durumuna göre östrus belirtileri yoğunluğu +, ++ ve +++ olarak değerlendirildi. Herhangi bir dış östrus belirtisi göstermeyen fakat yapılan rektal muayenede çara akıntısı, uterusu ton ve graaf follikülü belirlenen ineklerde östrus yoğunluğu "+" olarak değerlendirildi. Başka hayvan üzerine atlama ve kendi üzerine atlatma gibi dış östrus bulguları gözlemlenmeyen fakat başka hayvanların vulvasını koklama davranışı gösteren, sürekli ayakta ve huzursuz olduğu belirlenen ineklerde yapılan rektal muayenede; çara, uterusu tonus artışı ve ovaryum üzerinde graaf follikülü tespit edildi. Bu ineklerde östrus belirtileri yoğunluğu "++" olarak değerlendirildi. Gruplarda geriye kalan tüm ineklerde östrusa ait tüm klinik bulgular tespit edildi ve östrus gösterme yoğunlukları "+++" olarak değerlendirildi. Yapılan muayenelerde graaf follikülün çapı, B-mod ultrasonografi ile ölçüldü ve graaf follikülün bulunduğu ovaryum kaydedildi. Bu ineklerden kan alındı ve suni tohumlama yapıldı.

Östrus tespit edilmeyen hayvanlara ise 2. PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonundan 14 gün sonra yukarıdaki gibi kontroller (CL çapının ölçümü ve CL kan alanının doppler ultrasonografi ile görüntülenmesi) yapıldı, östruslar takip edildi ve östrus belirlenen hayvanlara suni tohumlama yapıldı.

Suni tohumlama yapılan hayvanlarda gebelik muayenesi suni tohumlamayı izleyen 35 ve 55. günlerde B-mod ultrasonografi ile yapıldı (Şekil 33).

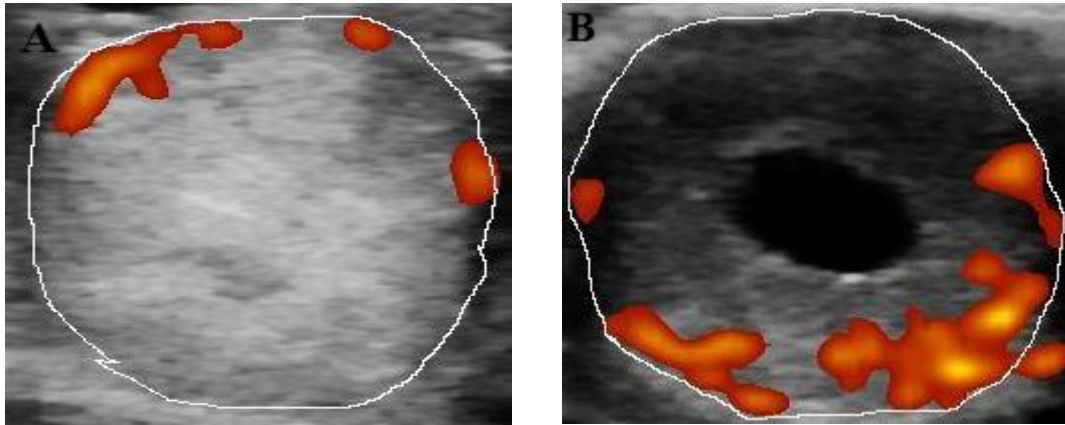


Şekil 34: Çalışmanın uygulama prosedürü

Korpus luteum çapı; luteal yapının en büyük boyuna ve enine çaplarının toplanıp ikiye bölünmesiyle elde edildi (Pancarcı, 1999). Luteal kanlanmanın CL alanı üzerinde kapladığı alan yüzde olarak hesaplandı. Tüm ineklerdeki toplam luteal alan büyüklükleri ve kanlanma alanları ayrı ayrı toplandı. Toplam luteal alandaki luteal kanlanma alanının yüzdesi belirlendi. Daha sonra her bir grup kendi içinde değerlendirildi. Gruplardaki luteal kanlanma alanları toplandı ve bu kanlanma alanının luteal alandaki yüzdesi hesaplandı.

Çift CL'ye sahip inek sayısı belirlenirken yalnızca aynı ovaryumda bulunan çift korpus luteuma sahip inekler kaydedildi. Aynı ovaryumda tek CL veya çift CL bulunan inekler luteal kanlanma, serum progesteron düzeyi, luteal alan büyüklüğü ve gebelik oranları yönünden karşılaştırıldı.

Çalışmadaki inekler (n=60) kaviteli veya kavitesiz CL'ye sahip inekler olarak iki gruba ayrıldı. Kaviteli CL'lerde luteal büyüklük hesaplanırken kavitenin büyüklüğü dikkate alınmadı. Kavite varlığının luteal kanlanma, luteal alan büyüklüğü ve serum progesteron düzeyini değiştirip değiştirmediği araştırıldı.



**Şekil 35:** Kavitesiz (A) ve kaviteli (B) CL'lerin pixel flux programı kullanılarak sınırların çizilmesi.

Doğum sayısının luteal kanlanma üzerine olan etkisini belirlemek amacıyla çalışmadaki inekler (n=60) primipar ve multipar inekler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Luteal kanlanma, luteal alan büyüklüğü, serum progesteron-östrojen düzeyi ve gebelik oranları karşılaştırıldı.

Luteolizisi takiben gelişecek olan graaf follikülünün CL'nin olduğu ovaryumda bulunmasının serum östrojen düzeyi ve gebelik oranları üzerine olan etkisini belirlemek amacıyla çalışmadaki inekler (n=60) iki gruba ayrıldı.

Graaf follikülünün çapı ise; follikülün en büyük boyuna ve enine çapları toplanıp ikiye bölünmesiyle belirlendi (Atkins ve ark., 2010).

Doppler muayenesi günü ve östrus günü alınan kanlarda, ECLIA yöntemi ile hem serum östrojen hem de serum progesteron düzeylerinin analizleri gerçekleştirildi.

**Tablo 1:** Alınan verilerin kayıt sistemi

[illegible]

### 3.6. Bulguların İstatistiksel Değerlendirmesi

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 16.00 istatistik programında yapıldı. Gruplar arasındaki luteal kanlanma alanları, luteal alan büyüklükleri, serum progesteron ve serum östrojen düzeylerinin karşılaştırılması Oneway ANOVA, Tukey testi ile analiz edildi.

Aynı grup içinde kan akım miktarı, luteal alan büyüklüğü ve kan serumu progesteron düzeyi arasındaki bağlantı Pearson correlation test ile karşılaştırıldı. İnspeksiyon yapılmaksızın tüm hayvanlarda kan akım miktarı, luteal alan büyüklüğü ve kan serumu progesteron düzeyi arasındaki bağlantı Pearson correlation test ile karşılaştırıldı.

Primipar ve multipar hayvanlarda luteal kanlanma alanları, luteal alan büyüklükleri, serum progesteron ve serum östrojen düzeyleri Independent T Test ile karşılaştırıldı. Korpus luteumlar ve bu luteal yapıların luteolizisini takiben graaf follikülleri aynı ovaryumda gelişen ineklerle farklı ovaryumunda bulunan inekler arasındaki luteal kanlanma alanları, luteal alan büyüklükleri, serum progesteron ve serum östrojen düzeyleri Independent T Test ile karşılaştırıldı.

Kaviteli ve kavitesiz CL'lerde luteal kanlanma alanları, luteal alan büyüklükleri, serum progesteron ve serum östrojen düzeyleri Independent T Test testi ile karşılaştırıldı.

Gruplardaki gebelik oranları Chi-Square testi ile analiz edildi. Kaviteli ve kavitesiz CL'ye sahip ineklerdeki gebelik oranları da Chi-Square testi ile analiz edildi.

Korpus luteum ve gelişecek olan graaf follikülünün aynı ovaryumda olup olmamasına göre gruplandırılan hayvanlar arasında gebelik oranları farkı Chi-Square testi ile analiz edildi.

#### 4. BULGULAR

Postpartum 35. günde yapılan  $\text{PGF}_{2\alpha}$  enjeksiyonunu ( $n=60$ ) takiben östrus gösteren ineklerde östrustan 10 gün sonra, östrus tespit edilemeyen ineklerde  $\text{PGF}_{2\alpha}$  enjeksiyonundan 14 gün sonra yapılan muayenelerde ve ilk doppler muayenesini takiben östrus göstermeyen ineklerde doppler muayene tarihinden 14 gün sonra yapılan muayenelerde 19 inekte (%31,7) CL'nin sol ovaryumda olduğu, 41 inekte (%68,3) ise sağ ovaryumda olduğu belirlendi. Çalışmaya alınan ineklerin 5 tanesinde çift CL, 28 inekte ise kaviteli CL olduğu tespit edildi.

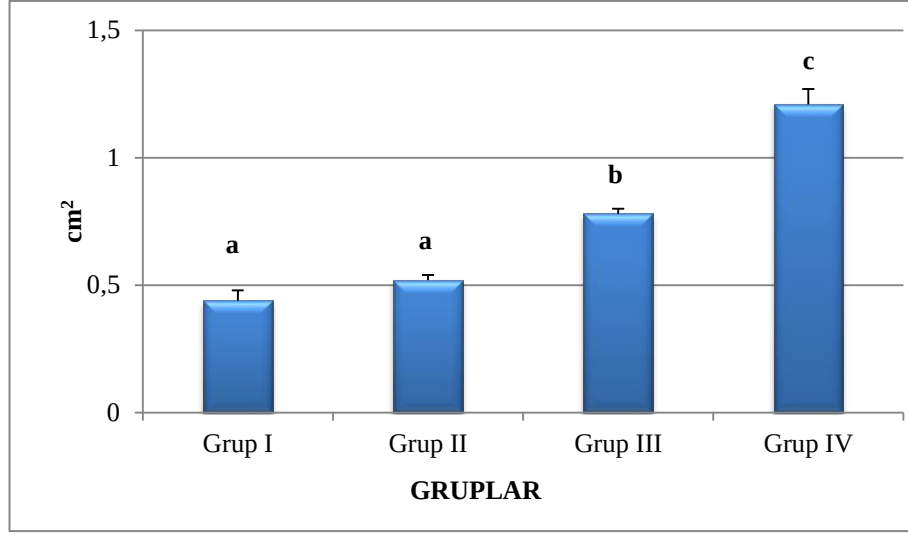
Korpus luteumun doppler muayenelerinde elde edilen görüntülerin inspektif muayenesinde; 8 inekte az (+, Grup I), 13 inekte orta (++ , Grup II), 23 inekte iyi (+++, Grup III) ve 16 inekte çok iyi (++++, Grup IV) kanlanmanın olduğu belirlendi.

Doppler muayenelerine başlanıldığı gün (östrus belirlenen ineklere östrustan 10 gün sonra veya östrus tespit edilemeyen ineklere  $\text{PGF}_{2\alpha}$  enjeksiyonlarından 14 gün sonra) ineklerin yaş, süt verimi, parite ve vücut kondüsyon skorları (VKS) kaydedildi. Kan akımının inspektif muayenesine göre gruplandırılan inekler, bu parametreler yönünden karşılaştırıldı (Tablo 2). Grup II ile Grup III arasında hem yaş ( $p=0,029$ ) ve hem de parite yönünden istatistiksel olarak önemli bir fark belirlendi ( $p=0,012$ ). Fakat süt verimi ve VKS değerleri açısından bu gruplar arasında ve bu gruplar ile diğer gruplar arasında istatistiksel anlamda önemli bir fark olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 2:** Gruplardaki yaş, süt verimi, parite ve VKS ortalamaları

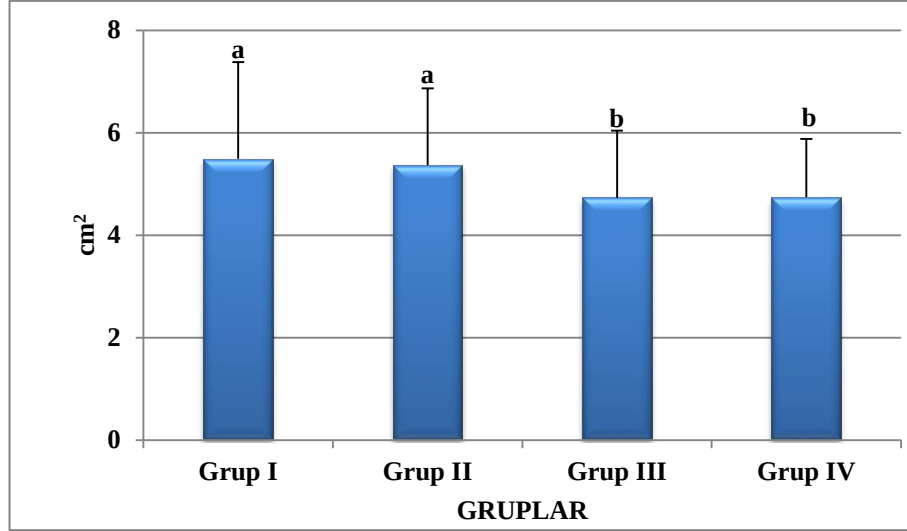
| Parametreler    | Grup I<br>(n=8) | Grup II<br>(n=13) | Grup III<br>(n=23) | Grup IV<br>(n=16) | p       |
|-----------------|-----------------|-------------------|--------------------|-------------------|---------|
| Yaş             | 4,1±0,8         | 2,5±0,2*          | 4,3±0,4*           | 3,4±0,5           | *p<0,05 |
| Süt verimi (lt) | 27,9±4,6        | 26,438±4,7        | 26,3±5,3           | 29,8±6,3          | p>0,05  |
| Parite          | 2,9±0,6         | 1,4±0,2*          | 3,3±0,4*           | 2,4±0,4           | *p<0,05 |
| VKS             | 2,9±0,3         | 2,9±0,2           | 3,0±0,2            | 2,9±0,3           | p>0,05  |

Pixel flux programı ile luteal kanlanma alanlarının Grup I'de  $0,44\pm0,04\text{ cm}^2$ ; Grup II'de  $0,52\pm0,02\text{ cm}^2$ ; Grup III'te  $0,78\pm0,02\text{ cm}^2$  ve Grup IV'te  $1,21\pm0,06\text{ cm}^2$  olduğu tespit edildi (Grafik 2). Grup I'deki luteal kanlanma alanının Grup II'den az olduğu fakat bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı saptandı ( $p=0,64$ ). Grup I'deki luteal kanlanma alanının hem Grup III'ten hem de Grup IV'ten daha az olduğu belirlendi. Luteal kanlanma alanları arasındaki bu farkın istatistiksel olarak çok önemli olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Benzer şekilde Grup II'deki ineklerin luteal kanlanma alanlarının da Grup III ve Grup IV'ten az olduğu belirlendi. Bu farkın istatistiksel olarak oldukça önemli olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ). Grup III ile Grup IV'teki inekler arasında luteal kanlanma alanları yönünden karşılaştırıldığında yine bu iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu saptandı ( $p<0,001$ ).



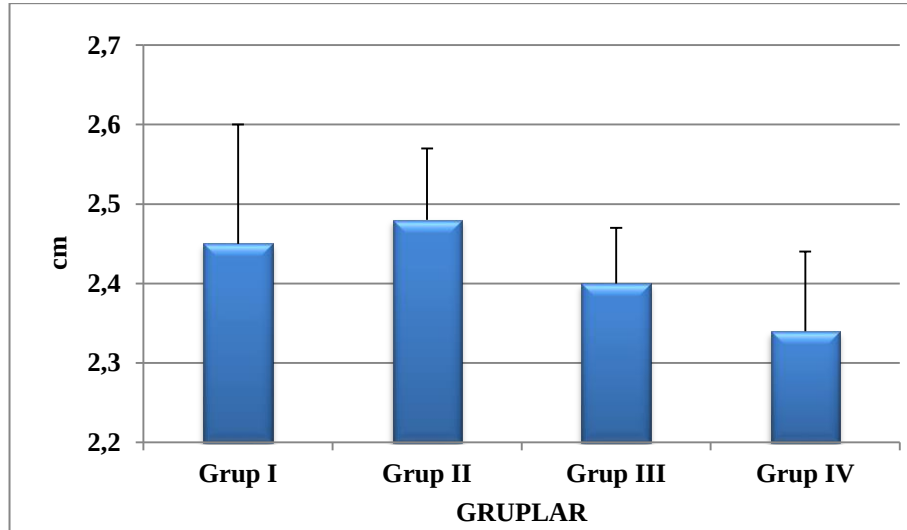
**Grafik 2:** Grupların korpus luteum kanlanma alanları (a:b:  $p<0,001$ ; a:c:  $p<0,001$ ; b:c: $p<0,001$ )

Pixel flux programı tarafından CL alan büyüklüğü sırasıyla ortalama Grup I'de  $5,49 \pm 1,89 \text{ cm}^2$ ; Grup II'de  $5,37 \pm 1,50 \text{ cm}^2$ ; Grup III'te  $4,73 \pm 1,31 \text{ cm}^2$  ve Grup IV'te  $4,75 \pm 1,14 \text{ cm}^2$  olarak hesaplandı (Grafik 3). Luteal alan büyüklüğü yönünden gruplar karşılaştırıldığında, Grup I ile Grup II arasında istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenmedi ( $p=0,97$ ). Grup I ile Grup III ( $p=0,02$ ) arasında ve Grup I ile Grup IV ( $p=0,03$ ) arasında luteal alan büyüklükleri yönünden istatistiksel olarak önemli bir fark belirlendi. Grup II ile Grup III ( $p=0,02$ ) arasında ve Grup II ile Grup IV ( $p=0,04$ ) arasında luteal alan büyüklükleri yönünden istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edildi. Grup III ile Grup IV luteal alan büyüklüğü açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenmedi ( $p=1,00$ ).



**Grafik 3:** Gruptaki luteal alan büyüklükleri (a:b:  $p<0,05$ )

Doppler muayenesi yapıldığı gün (östrüstan 10 gün sonra veya  $\text{PGF}_{2\alpha}$  enjeksiyonundan 14 gün sonra) ortalama CL çapları; Grup I'de  $2,5\pm 0,15$  cm; Grup II'de  $2,5\pm 0,09$  cm; Grup III' te  $2,4\pm 0,07$  cm ve Grup IV'te  $2,3\pm 0,1$  cm olarak belirlendi. Gruplar arasında CL çapı açısından istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenmedi ( $p>0,05$ ; Grafik 4).



**Grafik 4:** Grupta B mod ultrasonografi ile ölçülen CL'nin çapı ( $p>0,05$ )

Luteal kanlanma alanının luteal alan büyüklüğün Grup I’de %8,01’ini; Grup II’de %9,68’ini, Grup III’te %16,49’unu ve Grup IV’te ise %25,47’sini oluşturduğu tespit edildi (Tablo 3).

**Tablo 3:** Gruplardaki luteal kanlanma alanının toplam luteal alandaki yüzdesi

| Gruplar  | %     |
|----------|-------|
| Grup I   | 8,01  |
| Grup II  | 9,68  |
| Grup III | 16,49 |
| Grup IV  | 25,47 |

Doppler görüntülerinin inspektif muayenesine göre az ve orta kanlanmaya sahip inekler luteal kanlanma alanı küçük olan inekler olarak bir grup altında toplanırken, iyi ve çok iyi kanlanmaya sahip inekler kanlanma alanı büyük inekler olarak toplandı. Kanlanma alanı büyük ve küçük olarak sınıflandırılan bu ineklerde serum progesteron düzeyleri karşılaştırıldı. Kanlanma alanı az olan ineklerde serum progesteron düzeyi ortalama  $5,65 \pm 0,56$  ng/ml; kanlanma alanı iyi olan gruptaki ineklerde ise  $6,72 \pm 0,44$  ng/ml olarak tespit edildi. Bu iki grupta serum progesteron düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı saptandı ( $p=0,15$ ; Tablo 4).

**Tablo 4:** Kanlanma alanı küçük-büyük CL'ye sahip ineklerde serum progesteron düzeyi

|                      | Doppler muayene günü<br>serum P4 düzeyi (ng/ml) | Standart Sapma | p    |
|----------------------|-------------------------------------------------|----------------|------|
| Kanlanma alanı küçük | 5,65                                            | 0,56           | 0,15 |
| Kanlanma alanı büyük | 6,72                                            | 0,44           |      |

Doppler muayenesinin yapıldığı gün (östrus tespit edilen ineklerde östrustan 10 gün sonra, östrus belirlenemeyen ineklere PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonundan 14 gün sonra) alınan kan serumlarındaki progesteron değerleri ise sırasıyla ortalama; Grup I'de 5,06±0,98 ng/ml; Grup II'de 5,97±0,69 ng/ml; Grup III'te 6,35±0,71 ng/ml ve Grup IV'te 7,22±0,42 ng/ml olarak tespit edildi. Gruplar arasında progesteron düzeyleri bakımından istatistiksel anlamda önemli bir fark belirlenmedi ( $p>0,05$ ). Aynı gün alınan kan serumlarındaki östrojen düzeyleri ölçüldü. Grup I'de 17,2±2,8 pg/ml; Grup II'de 25,4±6,6 pg/ml; Grup III'te 21,1±4,0 pg/ml ve Grup IV'te 17,5±3,1 pg/ml olarak belirlendi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ( $p>0,05$ ; Tablo 5).

**Tablo 5:** Gruplarda doppler muayenesi günü serum progesteron ve östrojen düzeyleri

|                                  | Grup I    | Grup II   | Grup III  | Grup IV   | p     |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Serum progesteron düzeyi (ng/ml) | 5,06±0,98 | 5,97±0,69 | 6,35±0,71 | 7,22±0,42 | >0,05 |
| Serum östrojen düzeyi (pg/ml)    | 17,2±2,8  | 25,4±6,6  | 21,1±4,0  | 17,5±3,1  | >0,05 |

İnspektif muayene sonuçlarına göre gruplandırma yapılmaksızın tüm ineklerde (n=60) luteal kanlanma alanları, luteal alan büyüklükleri ve serum progesteron düzeyleri karşılaştırıldı. Bu parametreler arasında önemli oranda korelasyon olup olmadığı belirlenmeye çalışıldı (Tablo 6). Çalışmaya alınan tüm ineklerde bu parametreler arasındaki korelasyonlar önemli bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6:** Tüm ineklerde luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü ve doppler muayenesi günü kan progesteron düzeyi arasındaki korelasyon

|            |                     | <b>LKA</b> | <b>LB</b> | <b>P4</b> |
|------------|---------------------|------------|-----------|-----------|
| <b>LKA</b> | Pearson Correlation | 1          | 0,081     | 0,126     |
|            | Önemlilik           |            | 0,540     | 0,337     |
|            | N                   | 60         | 60        | 60        |
| <b>LB</b>  | Pearson Correlation | 1          | 1         | 0,141     |
|            | Önemlilik           |            |           | 0,284     |
|            | N                   | 60         | 60        | 60        |

LKA= Luteal kanlanma alanı; LB= Luteal alan büyüklüğü; P4: Progesteron düzeyi; N= Hayvan sayısı

Doppler ultrasonografi görüntülerinin inspektif muayenesine göre sınıflandırılan gruplarda; luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü ve doppler muayeneleri günü alınan kan serumlarındaki progesteron düzeyleri arasında bağlantı olup olmadığını belirlemek amacıyla grup içinde bu parametreler karşılaştırıldı. Grup I'deki ineklerde luteal kanlanma alanı ile luteal alan büyüklüğü ve serum progesteron düzeyi arasındaki korelasyon önemli bulunmadı ( $p>0,05$ ). Yine bu gruptaki ineklerde luteal alan büyüklüğü ile serum progesteron düzeyi arasındaki korelasyonun önemsiz olduğu saptandı ( $p>0,05$ ; Tablo 7).

**Tablo 7:** Grup I'deki ineklerde; luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü ve serum progesteron düzeyi arasındaki korelasyon

| <b>GRUP I</b> |                     | <b>LKA</b> | <b>LB</b> | <b>P4</b> |
|---------------|---------------------|------------|-----------|-----------|
| <b>LKA</b>    | Pearson Correlation | 1          | 0,541     | 0,478     |
|               | Önemlilik           |            | 0,166     | 0,231     |
|               | Hayvan Sayısı       | 8          | 8         | 8         |
| <b>LB</b>     | Pearson Correlation | 1          | 1         | 0,578     |
|               | Önemlilik           |            |           | 0,133     |
|               | Hayvan Sayısı       | 8          | 8         | 8         |

LKA= Luteal kanlanma alanı; LB= Luteal alan büyüklüğü; P4: Progesteron düzeyi; N= Hayvan sayısı

Grup II'deki ineklerde; luteal kanlanma alanı ile luteal alan büyüklüğü ve serum progesteron düzeyi arasında önemli bir korelasyon belirlenmedi ( $p>0,05$ ). Luteal alan büyüklüğü ile serum progesteron düzeyi arasındaki korelasyon da önemsiz bulundu ( $p>0,05$ ; Tablo 8).

**Tablo 8:** Grup II'deki ineklerde; luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü ve serum progesteron düzeyi arasındaki korelasyon

| GRUP II |                     | LKA | LB     | P4    |
|---------|---------------------|-----|--------|-------|
| LKA     | Pearson Correlation | 1   | -0,080 | 0,139 |
|         | Önemlilik           |     | 0,795  | 0,650 |
|         | Hayvan Sayısı       | 13  | 13     | 13    |
| LB      | Pearson Correlation | 1   | 1      | 0,253 |
|         | Önemlilik           |     |        | 0,404 |
|         | Hayvan Sayısı       | 13  | 13     | 13    |

LKA= Luteal kanlanma alanı; LB= Luteal alan büyüklüğü; P4: Progesteron düzeyi; N= Hayvan sayısı

Grup III'teki ineklerde Grup I ve Grup II'deki ineklere benzer şekilde bu parametreler yönünden karşılaştırıldı. Luteal kanlanma alanı ile luteal alan büyüklüğü ve serum progesteron düzeyleri arasında önemli korelasyon tespit edilmedi. Luteal alan büyüklüğü ile serum progesteron düzeyi arasında da önemli bir korelasyon belirlenemedi ( $p>0,05$ ; Tablo 9).

**Tablo 9:** Grup III'deki ineklerde; luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü ve serum progesteron düzeyi arasındaki korelasyon

| GRUP III |                     | LKM | LB    | P4    |
|----------|---------------------|-----|-------|-------|
| LKA      | Pearson Correlation | 1   | 0,076 | 0,340 |
|          | Önemlilik           |     | 0,730 | 0,112 |
|          | N                   | 23  | 23    | 23    |
| LB       | Pearson Correlation | 1   | 1     | 0,159 |
|          | Önemlilik           |     |       | 0,468 |
|          | N                   | 23  | 23    | 23    |

LKA= Luteal kanlanma alanı; LB= Luteal alan büyüklüğü; P4: Progesteron düzeyi; N= Hayvan sayısı

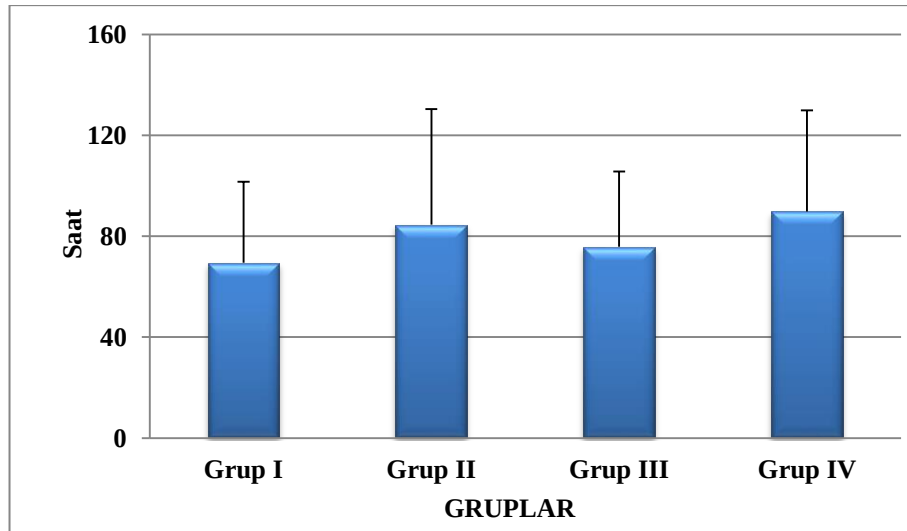
Grup IV'teki ineklerde de luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü ve doppler muayeneleri günü alınan kan serumlarındaki progesteron düzeyleri karşılaştırıldı. Luteal kanlanma alanı ile luteal alan büyüklüğü ve serum progesteron düzeyleri arasında önemli korelasyonlar tespit edilemedi ( $p>0,05$ ; Tablo 10).

**Tablo 10:** Grup IV'teki ineklerde; luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü ve serum progesteron düzeyi arasındaki korelasyon

| GRUP IV |                     | LKA | LB    | P4     |
|---------|---------------------|-----|-------|--------|
| LKA     | Pearson Correlation | 1   | 0,289 | -0,299 |
|         | Önemlilik           |     | 0,278 | 0,261  |
|         | N                   | 16  | 16    | 16     |
| LB      | Pearson Correlation | 1   | 1     | 0,096  |
|         | Önemlilik)          |     |       | 0,724  |
|         | N                   | 16  | 16    | 16     |

LKA= Luteal kanlanma alanı; LB= Luteal alan büyüklüğü; P4: Progesteron düzeyi; N= Hayvan sayısı

Prostaglandin enjeksiyonu ile östrus belirtilerinin görülmesi arasındaki süre Grup I, Grup II, Grup III ve Grup IV'de sırasıyla;  $64,4\pm32,12$ ;  $84,62\pm45,73$ ;  $75,83\pm29,87$  ve  $89,81\pm40,02$  saat olarak belirlendi (Grafik 5). Östrus süreleri bakımından gruplar arasında önemli bir fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).



**Grafik 5:** Gruplarda  $PGF_{2\alpha}$  enjeksiyonu ile östrus belirtileri görülmesi arasındaki süre ( $p>0,05$ )

Östrus belirtileri "+++" olarak belirlenen inek oranının Grup I'de %87,5; Grup II'de %84,6; Grup III'te %100 ve Grup IV'te %93,6 olduğu saptandı (Tablo 11).

**Tablo 11:** Gruplardaki ineklerde östrus belirtileri gösterme yoğunlukları

| GRUPLAR         | Östrus Belirtileri Gösterme Yoğunluğu |              |             |
|-----------------|---------------------------------------|--------------|-------------|
|                 | +++<br>(n; %)                         | ++<br>(n; %) | +<br>(n; %) |
| Grup I (n=8)    | 7 (87,5)                              | 1 (12,5)     | -           |
| Grup II (n=13)  | 11 (84,6)                             | 2 (15,4)     | -           |
| Grup III (n=23) | 23 (100)                              | -            | -           |
| Grup IV (n=16)  | 15 (93,8)                             | 1 (6,2)      | -           |

Östrusu tespit edilen hayvanlarda östrus belirlendikten 8-13 saat sonra (suni tohumlama yapmadan hemen önce) graaf follikül çapı ölçüldü. B mod ultrason ile kaydedilen follikül çapları Grup I, Grup II, Grup III ve Grup IV'te sırasıyla ortalama;  $1,77 \pm 0,06$  cm;  $1,81 \pm 0,06$  cm;  $1,85 \pm 0,04$  cm ve  $1,78 \pm 0,06$  cm olarak belirlendi (Tablo 12). Yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında dominant follikül büyüklüğü bakımından istatistiksel bir fark tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 12:** Gruplarda östrus günü ölçülen graaf follikülü çapları

|                       | Grup I          | Grup II         | Grup III        | Grup IV         | p        |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|
| Follikül çapları (cm) | $1,77 \pm 0,06$ | $1,81 \pm 0,06$ | $1,85 \pm 0,04$ | $1,78 \pm 0,06$ | $> 0,05$ |

Korpus luteum kanlanma alanı ile graaf follikülü çapı arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı (Tablo 13). Bu iki parametre arasında önemli bir korelasyon olmadığı saptandı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 13:** Tüm ineklerde luteal kanlanma alanı ile graaf follikülü çapı arasındaki korelasyon

| Tüm İnekler |                     | LKA | FÇ    |
|-------------|---------------------|-----|-------|
| LKA         | Pearson Correlation | 1   | -0,27 |
|             | Önemlilik           |     | 0,840 |
|             | N                   | 60  | 60    |

LKA= Luteal kanlanma alanı, FÇ= Follikül çapı, N= Hayvan sayısı

Östrus belirlendiği gün alınan kan serumlarındaki östrojen düzeyleri Grup I, Grup II, Grup III ve Grup IV'te sırasıyla ortalama;  $18,3 \pm 2,46$  pg/ml;  $25,7 \pm 5,32$  pg/ml;  $22,9 \pm 4,84$  pg/ml ve  $21,3 \pm 3,89$  pg/ml olarak belirlendi. Gruplar arasında serum östrojen düzeyleri yönünden önemli bir fark tespit edilemedi ( $p > 0,05$ ). Bu gruplar serum progesteron düzeyleri açısından da karşılaştırıldı. Grup I'de  $0,05 \pm 0,01$  ng/ml; Grup II'de  $0,15 \pm 0,04$  ng/ml; Grup III'te  $0,10 \pm 0,02$  ng/ml ve Grup IV'te  $0,14 \pm 0,02$  ng/ml olarak belirlendi (Tablo 14). Gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 14:** Gruplarda östrus günü alınan kan serumunda belirlenen östrojen ve progesterone düzeyi

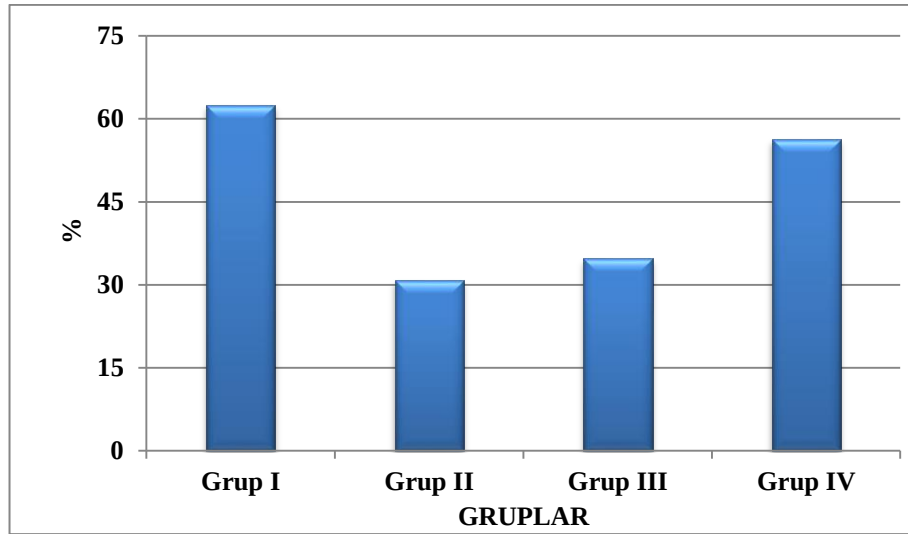
|                                              | Grup I          | Grup II         | Grup III        | Grup IV         | p        |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|
| Östrus günü serum östrojen düzeyi (pg/ml)    | $18,3 \pm 2,46$ | $25,7 \pm 5,32$ | $22,9 \pm 4,84$ | $21,3 \pm 3,89$ | $> 0,05$ |
| Östrus günü serum progesteron düzeyi (ng/ml) | $0,05 \pm 0,01$ | $0,15 \pm 0,04$ | $0,10 \pm 0,02$ | $0,14 \pm 0,02$ | $> 0,05$ |

Östrus belirtilerini gösterme yoğunluklarına göre "+++" ve "++" olarak sınıflandırılan ineklerin doppler muayene günü (östrüstan 10 gün sonra veya PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonundan 14 gün sonra) serum progesteron düzeyleri ve östrus günü serum östrojen düzeyleri karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında serum progesteron düzeyleri ve serum östrojen düzeyleri bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ; Tablo 15).

**Tablo 15:** Östrus gösterme yoğunluklarına göre oluşturulan gruplarda doppler günü serum progesteron ve östrus günü serum östrojen düzeyi

| Gruplar                                        | +++       | ++         | p    |
|------------------------------------------------|-----------|------------|------|
| Doppler günü serum progesterone düzeyi (ng/ml) | 6,26±0,36 | 6,81±1,94  | 0,69 |
| Östrus günü serum östrojen düzeyi (pg/ml)      | 22,39±2,5 | 22,86±6,78 | 0,96 |

Suni tohumlamadan 35 gün sonra yapılan gebelik muayenesinde gebelik oranları Grup I'de %62,5 (5/8), Grup II'de % 30,76 (4/13), Grup III'te %34,78 (8/23) ve Grup IV'te %56,3 (9/16) olarak tespit edildi (Grafik 6). Gebe olduğu tespit edilen ineklerin suni tohumlamadan 55 gün sonra yapılan ikinci gebelik muayenesinde gebelik oranlarının değişmediği, embriyonik veya fetal ölümün gerçekleşmediği görüldü.



**Grafik 6:** Gruplardaki gebelik oranları (p>0,05)

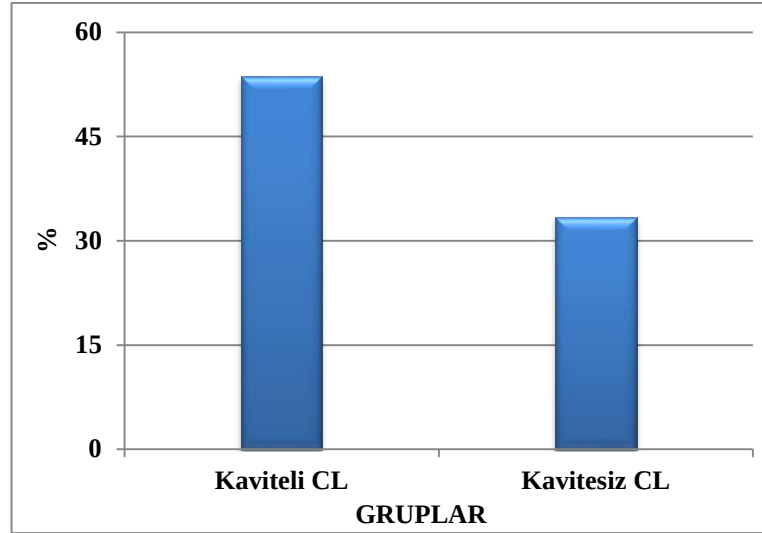
Kaviteli ve kavitesiz CL yönünden yapılan karşılaştırmada 28 baş ineğin kaviteli CL'ye, 32 baş ineğin ise kavitesiz CL'ye sahip olduğu saptandı. Kaviteli ve kavitesiz CL'ye sahip bu inekler luteal kanlanma alanları, luteal alan büyüklükleri, doppler muayene günü serum progesteron ve östrojen düzeyleri ve östrus günü serum progesteron ve serum östrojen düzeyleri yönünden karşılaştırıldı. Luteal kanlanma alanları bakımından gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak çok önemli olduğu

belirlendi ( $p<0,01$ ). Gruplar arasında luteal alan büyüklüğü yönünden ise oldukça önemli bir fark olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Doppler muayene günü serum progesteron ve serum östrojen düzeyleri bakımından gruplar arasında önemli bir fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Benzer şekilde östrus günü alınan serum progesteron ve serum östrojen düzeyleri bakımından önemli bir fark olmadığı belirlendi ( $p>0,05$ ; Tablo 16).

**Tablo 16:** Kaviteli ve kavitesiz CL'ye sahip ineklerde luteal kanlanma alanları, luteal alan büyüklüğü, doppler muayene günü serum progesteron-östrojen düzeyleri ve östrus günü serum progesteron-östrojen düzeyleri (a:b:p<0,05,\*p<0,0001)

| Parametreler                                          | Gruplar      | Ortalama          | Standart Hata | p                   |
|-------------------------------------------------------|--------------|-------------------|---------------|---------------------|
| Luteal kanlanma alanı (cm <sup>2</sup> )              | Kaviteli CL  | 0,71 <sup>a</sup> | 0,026         | <sup>ab</sup> 0,002 |
|                                                       | Kavitesiz CL | 0,86 <sup>b</sup> | 0,041         |                     |
| Luteal alan büyüklüğü (cm <sup>2</sup> )              | Kaviteli CL  | 5,44*             | 0,119         | *0,0001             |
|                                                       | Kavitesiz CL | 4,56*             | 0,105         |                     |
| Doppler muayene günü serum progesteron düzeyi (ng/ml) | Kaviteli CL  | 6,11              | 0,536         | 0,510               |
|                                                       | Kavitesiz CL | 6,58              | 0,473         |                     |
| Doppler muayene günü serum östrojen düzeyi (pg/ml)    | Kaviteli CL  | 21,76             | 3,569         | 0,566               |
|                                                       | Kavitesiz CL | 19,16             | 2,739         |                     |
| Östrus günü serum progesteron düzeyi (ng/ml)          | Kaviteli CL  | 0,13              | 0,024         | 0,236               |
|                                                       | Kavitesiz CL | 0,09              | 0,014         |                     |
| Östrus günü serum östrojen düzeyi (pg/ml)             | Kaviteli CL  | 25,19             | 4,005         | 0,294               |
|                                                       | Kavitesiz CL | 20,08             | 2,843         |                     |

Kaviteli CL'ye sahip hayvanlarda gebelik oranı %53,6 (15/28) olarak belirlenirken, kavitesiz CL'ye sahip hayvanlarda gebelik oranı %33,4 (11/32) olarak belirlendi. Kaviteli CL'ye sahip hayvanlarda gebelik oranı diğer gruptan daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak bu fark önemli bulunmadı ( $p=0,13$ ; Grafik 7).



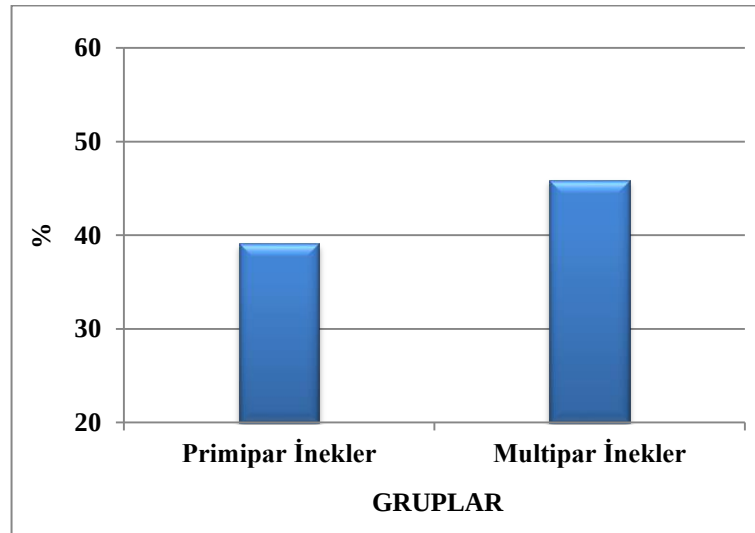
**Grafik 7:** Kaviteli korpus luteuma sahip inekler ile kavitesiz korpus luteuma sahip ineklerde gebelik oranları ( $p>0,05$ )

Çalışmaya alınan inekler, primipar inekler ( $n=23$ ) ve multipar inekler ( $n=37$ ) olarak iki gruba ayrıldı. Bu gruplar; luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü, doppler muayeneleri günü alınan kan serumlarındaki östrojen ve progesteron düzeyi, östrus günü alınan kan serumlarındaki östrojen ve progesteron düzeyi yönünden karşılaştırıldı. Karşılaştırılan bu parametrelerin sonuçları Tablo 17'de gösterilmektedir. Primipar ineklerde luteal kanlanma alanının  $0,7\pm0,03 \text{ cm}^2$  ile multipar ineklerden ( $0,8\pm0,04 \text{ cm}^2$ ) daha az olduğu tespit edildi. Primipar inekler ile multipar inekler arasında luteal kanlanma alanı yönünden istatistiksel anlamda önemli bir fark belirlendi ( $p<0,05$ ). Fakat luteal alan büyüklüğü, doppler günü serum progesteron ve serum östrojen düzeyleri açısından farkın önemsiz olduğu belirlendi ( $p>0,05$ ). Östrus günü serum östrojen düzeyleri bakımından gruplar arasında önemli bir fark belirlenmezken ( $p>0,05$ ), östrus günü serum progesteron düzeyleri arasındaki fark önemli bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 17:** Primipar ve multipar ineklerin luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü, doppler muayeneleri günü serum östrojen-progesteron düzeyi, östrus günü serum östrojen-progesteron düzeyleri (\*  $p < 0,05$ )

| Parametreler                                  | Primipar<br>(n=23) | Multipar<br>(n=37) | p     |
|-----------------------------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Luteal kanlanma alanı (cm <sup>2</sup> )      | 0,7±0,03*          | 0,8± 0,04*         | *0,02 |
| Luteal alan büyüklüğü (cm <sup>2</sup> )      | 5,0±1,3            | 4,98±0,1           | 0,94  |
| Doppler günü serum östrojen düzeyi (pg/ml)    | 22,1±3,9           | 19,4±2,7           | 0,58  |
| Doppler günü serum progesteron düzeyi (ng/ml) | 6,9±0,6            | 6,0±0,4            | 0,22  |
| Östrus günü serum östrojen düzeyi (pg/ml)     | 24,6±3,9           | 21,1±3,1           | 0,48  |
| Östrus günü serum progesteron düzeyi (ng/ml)  | 0,15±0,03*         | 0,08±0,01*         | *0,03 |

Primipar inekler ile multipar inekler gebelik oranları bakımından karşılaştırıldı. Primipar ineklerin %39,1 (9/23)'inin gebe olduğu belirlenirken, multipar ineklerde gebelik oranı %45,9 (17/37) olarak tespit edildi. Gebelik oranları arasındaki bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı saptandı ( $p > 0,05$ , Grafik 8).



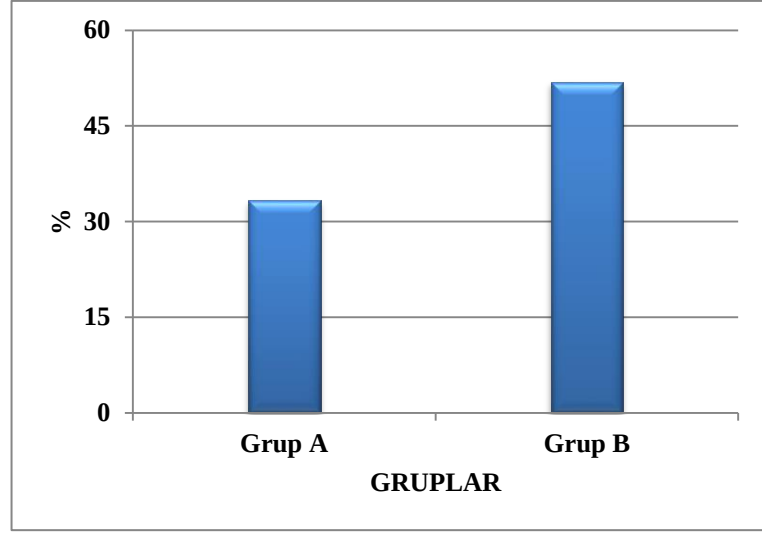
**Grafik 8:** Primipar inekler ile multipar ineklerde gebelik oranları ( $p > 0,05$ )

Çalışmada CL'nin lizisini takiben gelişen graaf follikülünün aynı ovaryumda belirlendiği inekler ile farklı ovaryumda belirlenen ineklerde luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü, doppler muayene günü serum östrojen ve progesteron düzeyi, östrus günü serum östrojen ve progesteron düzeyi karşılaştırıldı. Bu ineklerde luteal kanlanma alanları arasında önemli bir fark belirlendi ( $p=0,03$ ). Korpus luteum alanı büyüklüğü, doppler muayeneleri günü serum progesteron düzeyi ve serum östrojen düzeyi arasında fark belirlenemedi ( $p>0,05$ ). Östrus günü alınan kan serumlarındaki östrojen düzeyleri ve progesteron düzeylerinin de iki grup arasında farklı olmadığı saptandı (Tablo 18).

**Tablo 18:** Graaf follikülünün aynı ovaryumda bulunduğu ve farklı ovaryumda bulunduğu ineklerde luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü, doppler günü serum progesteron-östrojen düzeyi, östrus günü serum progesteron-östrojen düzeyi

| Parametreler                                  | Aynı ovaryum<br>(n=33) | Farklı ovaryum<br>(n=27) | p    |
|-----------------------------------------------|------------------------|--------------------------|------|
| Luteal kanlanma alanı (cm <sup>2</sup> )      | 0,84±0,03 <sup>a</sup> | 0,73± 0,04 <sup>b</sup>  | 0,03 |
| Luteal alan büyüklüğü (cm <sup>2</sup> )      | 4,91±0,1               | 5,06±0,1                 | 0,36 |
| Doppler günü serum progesteron düzeyi (ng/ml) | 6,30±0,5               | 6,41±0,5                 | 0,87 |
| Doppler günü serum östrojen düzeyi (pg/ml)    | 22,3±3,1               | 18,4±3,2                 | 0,39 |
| Östrus günü serum östrojen düzeyi (pg/ml)     | 23,3 ±3,5              | 21,4±3,4                 | 0,70 |
| Östrus günü serum progesteron düzeyi (ng/ml)  | 0,12±0,5               | 0,1±0,5                  | 0,49 |

Graaf follikülünün aynı ovaryumda yer aldığı hayvanların %33,3 (11/33)'ünün gebe olduğu (Grup A), farklı ovaryumlarda bulunan hayvanların ise %51,9 (14/27)'unun gebe olduğu (Grup B) tespit edildi. Bu iki grubun gebelik oranları arasındaki fark önemli bulunmadı ( $P=0,14$ , Grafik 9).



**Grafik 9:** Graaf follikülünün aynı (Grup A) ve farklı ovaryumda (Grup B) yer aldığı ineklerde gebelik oranları ( $p>0,05$ )

## 5. TARTIŞMA

İneklerde CL varlığı ve bu luteal yapının fonksiyonel evresinin tam ve doğru olarak tespit edilmesi önemlidir. Progesteron düzeyi ile fertilité oranı arasında önemli bağlantı bulunmaktadır (92). Bu nedenle CL'nin fizyolojik fonksiyonunun belirlenmesi; fertilitenin değerlendirilmesinde ve embriyo transferi uygulamalarında alıcı annenin seçilmesinde önemli rol oynamaktadır (92, 147).

Korpus luteumun fonksiyonel olup olmadığını belirlemede kullanılan temel kriter progesteron düzeyidir. Fonksiyonel bir CL varlığında serum-plazma progesteron düzeyi  $>1\text{ng/ml}$ 'dir (17,146). Ancak progesteron düzeyinin belirlenmesinin hem pahalı olması hem de çok zaman gerektirmesi dezavantaj oluşturmaktadır (67).

Korpus luteumun tespitinde kullanılan en önemli tanı yöntemlerinden biriside ultrasonografik muayene yöntemidir (13, 85, 92). Ultrasonografik muayene ile luteal yapının fonksiyonel olup olmadığının belirlendiği yöntemlerden biri görüntüdeki luteal yapının renk yoğunluğuna (pixel) göre değerlendirmedir. Korpus luteum görüntüsü ile plazma progesteron düzeyi arasında bağlantı olduğu ve pixel değerinin artması (ovaryum stromasına yakın açık gri renk olması) ile plazma progesteron düzeyleri arasında negatif denge bulunduğu bildirilmektedir (129).

Ultrasonografik yöntemle belirlenen CL çapı ile kan-süt progesteron düzeyleri arasında da bağlantı olduğu bildirilmektedir (17, 23, 65, 86, 107, 140, ark. 146). Bu bağlantının en iyi değerlendirme şekli korpus luteumun en büyük enine ve uzunlamasına çaplarının çarpımı yapılarak veya CL'nin en büyük enine ve boyuna çaplarının ortalaması alınarak elde edilen verilerin karşılaştırılmasıyla yapılmaktadır (107). Fakat korpus CL büyüklüğü ile plazma progesteron düzeyi arasındaki bu bağlantının süreklilik arz etmediği bildirilmektedir (13, 89, 107).

Mann (88) tarafından yapılan çalışmada, ovulasyonu takip eden 5-8. günler arasında luteal çap büyüklüğü ile progesteron düzeyi arasında güçlü bir bağlantı olduğu tespit

edilmiştir. Fakat siklusun 8-16. günleri arasında bu ilişkinin devam etmediği belirlenmiştir.

Robinson ve ark. (121), siklusun 5. gününde luteal ağırlık ile progesteron düzeyinin bağlantılı olduğu fakat bu durumun siklusun 8. gününde devam etmediğini saptamışlardır. Korpus luteum kesit alanı ile progesteron düzeyi arasındaki bağlantının araştırıldığı bir diğer çalışmada, luteal alanın progesteron piki olmadan çok daha önce küçülmeye başladığı tespit edilmiştir (58).

Luteal büyüklük ile progesteron düzeyleri arasında önemli korelasyonlarının sadece gelişim ve regresyonun ilerleyen evresinde olduğu belirtilmiştir. Korpus luteum çapına bakılarak, fonksiyonel CL'lerin en fazla %60'ının belirlenebileceği bildirilmiştir. Korpus luteum büyüklüğü  $\geq 4,5 \text{ cm}^2$  olan luteal yapılarda CL çapının ölçülmesiyle luteal yapının fonksiyonel mi non-fonksiyonel mi olduğunun tespit edilebileceği açıklanmıştır. Eğer çap yaklaşık  $3 \text{ cm}^2$  veya daha küçükse yaklaşık %13 oranında yanlış pozitif değerlendirmelere neden olacağı bildirilmiştir (67).

Battocchio ve ark. (17) tarafından yapılan bir çalışmada, ultrasonografik muayene ile orta luteal (siklusun 7-17. günleri arasında) dönemde olduğu belirlenen hayvanların %11'inde progesteron düzeyinin istenilen düzeyde yüksek olmadığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde Veronesi ve ark. (146), çapı  $\geq 2 \text{ cm}$  CL'ye sahip ineklerin %4,2'sinde progesteron düzeyinin  $1 \text{ ng/ml}$ 'den düşük olduğunu belirlemişlerdir.

Korpus luteum çapı, orta dönem ve erken regresyon evresinde benzerdir. Oysa ki regresyon fazında progesteron düzeyi luteal çapa oranla daha hızlı azalmaktadır (13, 65). Bu sebeple rektal muayene yapılarak veya ultrasonografik görüntülere bakılarak progesteron sentez miktarının tahmini, yanlış değerlendirmelere sebep olur. Yapılan muayenelerde belirlenen luteal yapıların %20'sinin regresyon fazında olduğu düşünülürse her 5 hayvandan birinde yanlış pozitif değerlendirme yapılabileceği sonucuna varılmaktadır (67).

Gomes (61) tarafından yapılan çalışmada, CL alanı ile plazma progesteron düzeyi arasındaki bağlantının önemli olmadığı tespit edilmiştir. Sunulan çalışmada ovulasyon günü bilinmediğinden dolayı luteal evrenin günü tam olarak belirlenemedi. Bu çalışma orta luteal dönemde bulunan ineklerde yapıldı. Luteal alan kanlanması az olan ineklerde ortalama korpus luetum çapının ve luteal alan büyüklüğünün, luteal alan kanlanması çok iyi olan ineklerden daha fazla olduğu belirlenmesine rağmen, serum progesteron düzeyinin daha yüksek olmadığı tespit edildi. Korpus luetum büyüklüğünün serum progesteron düzeyini değiştirmedığı görüldü.

Rosenberg ve ark. (124) tarafından yapılan çalışmada, primipar ineklerde postpartum dönemde (51,6 gün) progesteron düzeyindeki yükselmenin multipar ineklerden sonra (37,6 gün) olduğu belirlenmiştir. Paritenin CL büyüklüğü üzerine etkisinin olmadığı fakat plazma progesteron düzeyini değiştirdiği bildirilmektedir (13). Balendran (16) tarafından yapılan çalışmada, yalnızca bir doğum yapan hayvanlar ile birden fazla doğum yapmış olan hayvanlar arasında progesteron düzeylerinin aynı olduğu tespit edilmiştir. Sunulan çalışmada, luteal alan kanlanması orta olan grupta ilk doğumunu yapan inek sayısı fazla olduğu için luteal kanlanma alanı orta olan grup ile luteal kanlanma alanı iyi olan gruptaki inekler arasında parite sayısı yönünden istatistiksel fark olduğu belirlendi. Korpus luteum büyüklüğünün ve serum progesteron düzeyinin primipar ineklerde daha yüksek olduğu fakat bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı saptandı. Paritenin serum progesteron düzeyi üzerine etkisinin olmadığı görüldü. Ayrıca bu çalışmada multipar ineklerde CL kanlanma alanının primipar ineklerden daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi ( $p<0,05$ ). Multipar ineklerdeki luteal kanlanmanın primipar ineklerden daha yüksek olmasına rağmen gebelik oranları arasında önemli bir fark bulunmadı. Bu sonuç, luteal kanlanma ile gebelik oranı arasında bağlantı olmadığını göstermektedir.

İneklerde çoğunlukla tek ovulasyon söz konusudur bu sebeple çift CL'ye çok fazla rastlanmamaktadır. Laktasyon periyodunun erken döneminde (<90 gün) çift ovulasyon oranının %13 olduğu bildirilmektedir (84). Mann ve ark. (89) tarafından

yapılan çalışmada %28,3 oranında çift CL belirlenmiştir. Çift ovulasyon gerçekleşen hayvanlarda ovulasyonu takip eden 5 ve 8. günlerde CL büyüklüğünün tek ovulasyon gerçekleşen hayvanlara göre küçük olduğu fakat toplam luteal ağırlığının ve progesteron düzeyinin aynı olduğu tespit edilmiştir. Bu tez çalışmasına alınan 60 hayvandan yalnızca 5 tanesinde (%12) çift CL belirlendi. Çift CL'ye sahip ineklerde luteal büyüklüğün diğer ineklerden küçük olduğu tespit edildi. Fakat yukarıdaki araştırmacıların aksine bizim çalışmamızda önemli bir bulgu olarak çift CL'ye sahip ineklerde serum progesteron düzeyinin tek CL'ye sahip ineklerden daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Tek veya çift CL'nin kanlanma alanlarının karşılaştırılması yönünde yapılan literatür taramasında bu konuyla ilgili makalelere rastlanmadı. Sunulan çalışmada; çift CL bulunan ineklerde luteal kanlanmanın daha büyük olduğu saptandı.

Aynı ovaryumda çift ovulasyon görülmesinin hem fertilizasyon bozukluğuna hem de erken embriyonik ölümlere yol açtığı bildirilmektedir (Hanrahan, 1983). Tek taraflı çift ovulasyonlarda gebelik oranının tek ovulasyon gerçekleşen veya bilateral ovulasyonun gerçekleştiği ineklere oranla daha düşük olduğu tespit edilmiştir (41, 84). Oysa ki; Fricke ve Wiltbank (51) tarafından yapılan çalışmada, çift ovulasyon görülen ineklerde gebelik oranının tek ovulasyonun görülen ineklerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sunulan çalışmada aynı ovaryumda çift CL'nin kanlanması daha büyük olmasına rağmen, gebelik oranlarını etkilemediği ve embriyonik-fötal ölümlere neden olmadığı belirlendi.

Kaviteli CL'lerde, kavitenin büyüklüğü ile plazma progesteron düzeyi arasında bağlantı olmadığı bildirilmektedir (13, 67). Herzog ve ark. (67) tarafından yapılan çalışmada kaviteli CL'ye sahip ineklerde hem CL çapının hem de plazma progesteron düzeyinin kavitesiz CL'ye sahip ineklerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Fakat Tom ve ark. (140), kaviteli ve kavitesiz CL'ye sahip inekler arasında plazma progesteron düzeyleri bakımından fark belirlememişlerdir. Sunulan çalışmada kaviteli CL'lerde kavitenin büyüklüğü dikkate alınmadı. Kaviteli CL çapının kavitesiz CL'lerden daha büyük olduğu belirlenmesine rağmen, serum progesteron düzeyinin kavitesiz CL'ye sahip ineklerden daha az olduğu fakat bu farkın

istatistiksel olarak önemli olmadığı saptandı. Korpus luteumda kavite bulunmasının serum progesteron düzeyi üzerine etkisi olmadığı belirlendi.

Korpus luteumun ve ovulasyonun aynı ovaryumda olması durumunda bu düvelerde serum progesteron düzeyinin, ovulasyonu farklı ovaryumlarda olan düvelere oranla daha düşük olduğu bildirilmektedir (60). Sunulan çalışmada, luteolizisi takiben gelişen graaf follikülünün aynı ovaryumda yer aldığı ineklerde gebelik oranının farklı ovaryumlarda bulunan ineklerden daha düşük olduğu tespit edildi. Bu durumun Ginther ve ark. (60) tarafından bildirildiği gibi ovulasyonu takiben oluşan CL'den progesteron üretiminin düşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Renkli doppler sonografi ile CL kan akım alanının ve kan akım hızının tespiti, luteal fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntemdir (92). Yeterli luteal kan akımının olması, progesteron üretimi için gerekli kolesterolün büyük oranda luteal hücrelere taşınmasına ve üretilen progesteronun da dolaşıma gönderilmesine olanak sağlamaktadır (26, 138). Aynı büyüklüğe sahip luteal yapıların fonksiyonel mi ya da non-fonksiyonel mi olduğunun ayırımında B-mod ultrasonografi (büyüklük ve ekojenite kontrolü) yetersiz kalmaktadır (61, 67). Böyle bir durumda CL'nin fonksiyonunun değerlendirilmesi, yalnızca doppler görüntülemeyle sağlanabilir (67). Bu teknikte CL görüntüleri dijital ortama kaydedilmektedir. Daha sonra CL'deki renkli alan veya rengin pixel yoğunluğu bilgisayar destekli yarı kantitatif görüntü analiz programları tarafından yapılmaktadır (26).

Korpus luteum kan akımındaki değişimlerin, CL çevresinde tavan, taban ve orta kısmında benzer olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle kan akımı miktarının değerlendirilmesinde en büyük CL çapının kaydedildiği görüntüler kullanılmaktadır (3). Acosta ve ark. (3), erken dönem CL'de kan akımını en fazla luteal yapının taban kısmında belirlerken, orta dönemde luteal yapının tüm çevresinde tespit etmişlerdir. Bu renkli alanın CL'nin yaklaşık %20'sini oluşturduğu bildirilmektedir. Sunulan tez çalışmasında orta luteal dönemde luteal kanlanma alanının CL'nin toplam luteal alanının %11,17'sini oluşturduğu tespit edildi.

Lei ve ark. (82) tarafından yapılan histolojik çalışmada, orta luteal dönemde luteal hücre sayısının artarak devam ettiği fakat luteal olmayan hücre oranının (endotelial hücreler ve düz kas hücreleri) azaldığı belirlenmiştir. Bu dönemde kan akımında artış belirlemenin temel sebebi, kan damarlarında vazodilatasyonun meydana gelmesi olarak düşünülmektedir (26).

Maksimum luteal kan akımı; düvelerde siklusun 13. gününde (57) belirlenirken, ineklerde siklusun 9-11. günlerinde olduğu belirlenmiştir (11). Bu nedenle çalışmamızda luteal kan akımına ait ölçümler aktif CL'ye sahip ineklere yapılan prostaglandin  $F_{2\alpha}$  enjeksiyonunu takiben belirlenen östrüstan 10 gün sonra, östrus tespit edilemeyen ineklerde ise prostaglandin enjeksiyonundan 14 gün sonra yapıldı. Miyazaki ve ark. (99), progesteron düzeyi ile luteal kan akımı arasında bağlantı olduğunu bildirmişlerdir. Bollwein ve ark. (26), siklusun 6-12. günleri arasında luteal büyüklüğün değişmediğini fakat progesteron üretiminin ve luteal kan akımının arttığını bildirmişlerdir. Lüttgenau ve ark. (85), siklusun 7-15. günlerinde küçük luteal çapa sahip ineklerde plazma progesteron düzeyinin ve luteal kan akımının, büyük luteal çapa sahip ineklerden daha az olduğunu tespit etmişlerdir.

Herzog ve ark. (67) ise CL'nin statik fazında (orta luteal dönem) luteal çapta önemli bir değişiklik belirlemezken, luteal kanlanmanın ve progesteron düzeyinin önemli oranda arttığını tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada siklusun 7-14. günleri arasında %25 oranında luteal çapta büyüme tespit edilirken, luteal kanlanmanın iki kat arttığı ve progesteron düzeyinin ise luteal kanlanmadan biraz daha düşük oranda arttığı belirlenmiştir.

Yapılan çalışmalar kan akımı ile progesteron düzeyleri arasındaki bağlantının değişiklik gösterdiğini bildirmektedir. Örneğin; Bollwein ve ark. (24), atlarda luteal kan akımı ile plazma progesteron düzeyleri arasında kuvvetli bir bağlantı ( $r=0,58$ ;  $P<0,0001$ ) olduğunu ancak maksimum luteal kan akımını progesteron pikinden iki gün sonra belirlediklerini ve kan akımındaki düşüşün progesteron düzeyinin azalmasından daha önce olduğunu bildirmişlerdir.

Ginther ve ark. (58), maksimum luteal kan akımını progesteron pikinden sonraki günlerde belirlemişlerdir. Benzer şekilde düvelerde yapılan bir çalışmada maksimum luteal kan akımına progesteron pikinden sonra ulaşıldığı tespit edilmiştir (57).

Luteal faz periyodunun büyük bir kısmında CL kanlanma oranı ile progesteron düzeyleri arasında önemli bağlantı olduğu bildirilmektedir (67). Fakat araştırmacılar siklusun 7. gününde hayvanlara hCG enjeksiyonu yapmış ve progesteron üretimi üzerine olan etkisini belirlemeye çalışmışlardır. Bu enjeksiyonları takip eden ilk bir saatte kan akımı oranının (%81) yükseldiği fakat sonra tekrar eski seviyesine geri döndüğünü belirlemişler, progesteron üretiminin çok daha uzun süreler artarak devam ettiğini tespit etmişlerdir (19).

Lüttgenau ve ark. (86), plazma progesteron düzeyinin kan akımından bağımsız olduğunu bildirmişlerdir. Bollwein ve ark. (25) yaptıkları çalışmada plazma progesteron düzeyi ile luteal kanlanma oranı arasında önemli bir bağlantı belirlememişlerdir. Sunulan çalışmada, grup içinde yapılan karşılaştırmada luteal kanlanma alanı ile progesteron düzeyi arasında önemli bir korelasyon belirlenmedi. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada luteal kanlanma alanının en yüksek olduğu belirlenen ineklerde serum progesteron düzeyinin diğer ineklerden daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi. Bu durum luteal kanlanma alanı ile serum progesteron düzeyi arasında bağlantı olmadığını göstermektedir.

Miyazaki ve ark. (99), CL çapı ile luteal kan akımının bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir. Bollwein ve ark. (25) tarafından yapılan çalışmada ise CL büyüklüğü ile kanlanma arasında önemli bir bağlantı tespit edilmemiştir. Sunulan çalışmada luteal büyüklük ile CL kanlanma alanı arasında önemli bir korelasyon belirlenmedi. Korpus luteum büyüklüğünün luteal kanlanma alanı üzerine etkili olmadığı görüldü.

Herzog ve ark. (67), kaviteli CL'lerde kanlanma alanının kavitesiz CL'lerden daha büyük olduğunu belirlemişlerdir. Utt ve ark. (142) ise kaviteli CL'lerde kan akımının kavitesiz luteal yapılardan daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. Sunulan çalışmada,

kavitesiz CL'lerde kan akım alanının kaviteli CL'lerden daha fazla olduğu belirlendi ( $p<0,05$ ). Serum progesteron düzeyleri yönünden bu iki grup arasında önemli bir fark belirlenmedi. Bu sonuçlar, luteal kanlanma alanı ile serum progesteron düzeyi arasındaki bağlantının güçlü olmadığını göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda östrusların büyük bir çoğunluğu prostaglandin  $F_{2\alpha}$  enjeksiyonundan 3-4 gün sonra belirlenirken, bu sürenin 2-6 gün arasında değiştiği bildirilmektedir (13, 103, 114). Purwantara ve ark. (114), prostaglandin enjeksiyonundan yaklaşık 64-126 saat sonra ovulasyon belirlemişlerdir. Brewster ve ark. (30), östrusun başlaması ile ovulasyon arasındaki süreyi  $13,57\pm0,63$  saat olarak belirlemişlerdir. Walker ve ark. (149) ise ilk atlama ile ovulasyon arasında geçen süreyi  $27,6\pm5,4$  saat olarak tespit etmişlerdir. Sunulan çalışmada östruslar prostaglandin  $F_{2\alpha}$  enjeksiyonunu takip eden ortalama 81. saatte tespit edildi. Luteal kanlanma alanı büyüklüğünün prostaglandin  $F_{2\alpha}$  enjeksiyonu ile östrus belirtilerinin görülmesi arasındaki süreyi etkilemediği saptandı. Bu tez çalışmasında follikül çapları ise östrus belirtilerinin gözlemlenmesinden 8-12 saat sonra (suni tohumlama yapılmasından hemen önce) B mod ultrasonografi ile belirlendi. Luteal kanlanma alanı büyüklüğünün follikül büyüklüğü üzerine etkili olmadığı saptandı.

Yapılan çalışmalar; ovulasyonların sağ ve sol ovaryumda eşit düzeyde olduğunu göstermektedir (30, 114). Bir önceki siklustaki CL yerinin, ovulatör follikülün bulunacağı ovaryumu etkilemediği (8, 114), sadece CL'nin bulunduğu ovaryumda ovulasyon oranının biraz daha yüksek olduğu bildirilmektedir (114). Sunulan çalışmada, daha önce yapılan araştırmalara benzer şekilde CL belirlenen ovaryumlarda daha fazla ovulatör follikülün şekillendiği belirlendi.

Sağlıklı bir CL oluşumu iyi gelişime sahip folliküllere bağlıdır. İyi gelişmiş bir follikül; yeterli sayıda granuloza hücrelerine, luteinizasyon sonrası progesteron salgılama yeteneği olan granuloza ve teka hücrelerine ve yeterli sayıda LH reseptörüne sahip folliküldür (93). Spontan ovulasyonlarda; folliküllerin fizyolojik olgunluğa ulaştığı ve dolaşımında yeterli östrojen olduğu, bu sebeple ovulasyon zamanı follikül büyüklüğünün gebelik oranları üzerine etkili olmadığı

bildirilmektedir (111, 112). Bunun aksine uyarılmış ovulasyonlarda follikül büyüklüğünün önem arz ettiği bildirilmektedir. Ovulasyon uyarıldığı zaman follikül yeterli olgunluğa erişmemişse, dolaşımdaki östrojen düzeyinin düşük olacağı, tohumlama sonrası progesteron düzeyinde yeterli artış sağlanamayacağı ve dolaşımdaki progesteron düzeyinin az olması sebebiyle geç embriyonik/ fotal ölümlerin ortaya çıkacağı ve gebelik oranının düşeceği bildirilmektedir (32, 111). Sunulan tez çalışmasında luteal kanlanma alanına göre sınıflandırılan ineklerde serum östrojen düzeyleri bakımından fark belirlenmedi. Bu çalışmada gebe olduğu tespit edilen ineklerde embriyonik veya fotal ölüm şekillenmediği tespit edildi. Sartori ve ark. (126), ovulasyona yakın dönemde graaf follikülü çapını  $15 \pm 0,4$  mm olarak belirtmişlerdir. Lopes ve ark. (83) senkronize ettikleri hayvanlarda tohumlama zamanı follikül büyüklüğü ve serum östradiol düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu belirlemişlerdir. Büyük çaplı folliküle sahip olan hayvanlarda gebelik oranlarının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer şekilde yapılan bir diğer çalışmada follikül çapının büyük olduğu hayvanlarda gebelik oranlarının diğer hayvanlara oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (128). Uyarılmış luteolizislerde, prostaglandin enjeksiyonu zamanı CL çapının ve plazma progesteron düzeyinin ovulasyondan önceki dominant follikül büyüklüğünü etkilemediği bildirilmiştir (13). Sunulan tez çalışmasında; CL kanlanma alanının, luteolizis sonrası gelişecek olan graaf follikülü çapı üzerine ve serum östrojen düzeyi üzerine etkili olmadığı saptandı. Benzer şekilde CL alan büyüklüğünün ve serum progesteron düzeyinin de graaf follikül çapı ve serum östrojen düzeyi üzerinde etkili olmadığı belirlendi.

Daha önceki çalışmalarda bir önceki sıklusa ait korpus luteumdaki luteal kanlanma alanı ile gebelik oranları arasında herhangi bir araştırma makalesine rastlanmadı. Sunulan çalışmada; en yüksek gebelik oranları  $PGF_{2\alpha}$  enjeksiyonu zamanı luteal kanlanmanın az ve çok iyi olduğu ineklerde tespit edildi. Luteal kanlanmanın az olduğu ineklerde gebelik oranını bu kadar yüksek belirlememizin nedeninin gruptaki inek sayısının az ve bu durumun tesadüf olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Diğer gruplarda kan akım oranının artmasına bağlı olarak gebelik oranının arttığı saptandı (orta luteal kanlanmaya sahip ineklerde %30,8; iyi luteal

kanlanmaya sahip ineklerde %34,8 ve çok iyi luteal kanlanmaya sahip ineklerde 56,3). Yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında gebelik oranları bakımından önemli bir fark belirlenemedi.

## 6. SONUÇ

- Power doppler görüntülerinin inspektif muayenesi ile pixel flux programından elde edilen luteal kanlanma alanı sonuçlarının paralel olduğu tespit edildi.
- Gebelik öncesi siklusa ait, luteal kanlanma alanı iyi ve çok iyi olan ineklerde serum progesteron düzeyinin luteal kanlanma alanı kötü ve orta olan ineklerden istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlendi ( $p>0,05$ ). Luteal kanlanma alanı ile serum progesteron düzeyi arasında önemli bir bağlantı olmadığı saptandı.
- Prostaglandin F2 alfa enjeksiyonu zamanı luteal kanlanma alanının en büyük olduğu grupta luteal alan büyüklüğünün, diğer gruplardan daha küçük olduğu tespit edildi. Luteal kanlanma alanı ile luteal büyüklük arasında bağlantı olmadığı görüldü.
- İneklerin tümünde ( $n=60$ ) inspektif muayeneye göre sınıflandırma yapılmaksızın CL kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü ve serum progesteron düzeyi arasında önemli korelasyonun olmadığı saptandı.
- Kaviteli CL çaplarının kavitesiz CL'lerden daha büyük olduğu tespit edildi. Luteal kanlanma alanının ise kavitesiz CL'lere sahip ineklerde önemli oranda büyük olduğu belirlendi ( $p<0,0001$ ). Kavitesiz CL'ye sahip ineklerde serum progesteron düzeyinin daha yüksek olduğu fakat istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi. Bu durum luteal kanlanma alanı ile serum progesteron düzeyleri arasında önemli bir bağlantı olmadığının bir diğer kanıtıdır.
- Multipar ineklerde luteal kanlanma alanı primipar ineklerden daha büyük tespit edilmesine rağmen, luteal alan büyüklükleri ve serum progesteron düzeyleri arasında fark tespit edilemedi.
- Bir önceki siklusa ait, korpus luteum kanlanma alanı büyüklüğünün,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  enjeksiyonu- östrus belirtileri görülmesi arasındaki süreyi etkilemediği saptandı.

- Bir önceki siklusa ait, korpus luteum kanlanma alanı büyüklüğünün, gelişecek olan graaf follikül büyüklüğünü ve östrustaki ineklerde serum östrojen düzeyini değiştirmedeği belirlendi.
- Korpus luteum kanlanma alanı ile luteolizisi takiben östrus gözlemlenen ineklerde östrus belirtilerini gösterme yoğunluğu arasında bağlantı olmadığı belirlendi.
- Prostaglandin F2 alfa enjeksiyonu günü luteal kanlanma alanı küçük olan ineklerde en yüksek gebelik oranı belirlendi.
- Prostaglandin F2 alfa enjeksiyonu günü luteal kanlanma alanı büyüklüğünün, gebelik oranı üzerine önemli bir etkisi olmadığı görüldü.

Sonuç olarak power doppler ultrasonografik muayenede elde edilen luteal kanlanma alanı ile PGF<sub>2α</sub> uygulaması sonrası oluşan östrus yanıtı ve gebelik oranları arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı sonucuna varılmıştır.

## 7. ÖZET

Bu tez çalışmasında; renkli doppler görüntülemeye kan akım yoğunluğunun inspektif muayenesi sonuçları ile bu görüntülerin pixel flux programı kullanılarak elde edilen sonuçları arasında bağlantı olup olmadığını belirlemek amaçlandı. Ayrıca kanlanma alanı miktarına göre sınıflandırılan ineklerde,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  enjeksiyonu ile östrus arasında geçen süre, kızgınlık belirtilerinin yoğunluğu, oluşan graaf follikülün büyüklüğü, serum östrojen düzeyi ve tohumlamalarını takiben elde edilen gebelik oranları arasında farklılık olup olmadığı araştırıldı. Sunulan çalışmada 60 baş sağlıklı Holştayn ırkı süt ineği kullanıldı. Postpartum 35. günde CL belirlenen hayvanlara  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (25 mg dinoprost) yapıldı (1. enjeksiyon). Bu ineklerin östrus gösterip göstermediği takip edildi. Östrus bulguları belirlenmeyen hayvanlara  $\text{PGF}_{2\alpha}$  enjeksiyonunu takip eden 14. günde, östrus belirlenen hayvanlar ise östrusu takip eden 10. günde CL varlığı bakımından kontrol edildi. Korpus luteum belirlenen hayvanlarda transrektal B-mod ultrasonografi ile CL görüntüleri elde edildi. Elde edilen görüntülerde CL'nin enine ve boyuna çapları ölçülerek kaydedildi. Daha sonra cihazın power doppler moduna geçilerek CL kanlanmasına ait görüntüler kaydedildi. Korpus luteum kanlanma alanı görsel olarak + (Grup I; n=8), ++ (Grup II; n=13), +++ (Grup III; n=23) ve ++++ (Grup I; n=16) olarak sınıflandırıldı. Ölçümleri yapılan hayvanlardan vena coccygeadan kan alındı ve  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (25 mg dinoprost) i.m. enjeksiyonu (2. enjeksiyon) yapıldı. Enjeksiyonu takiben östruslar takip edildi. Graaf follikülünün çapı B-mod ultrasonografi ile ölçüldü ve follikülün bulunduğu ovaryum kaydedildi. Bu ineklerden kan alındı ve suni tohumlama yapıldı. Östrus tespit edilmeyen hayvanlara ise 2.  $\text{PGF}_{2\alpha}$  enjeksiyonundan 14 gün sonra yukarıdaki gibi kontroller (CL çapı ve CL kanlanma alanı) yapıldı. Östruslar takip edildi ve östrus belirlenen ineklere suni tohumlama yapıldı. Gebelik muayenesi suni tohumlamayı izleyen 35 ve 55. günlerde B-mod ultrasonografi ile yapıldı. Doppler muayeneleri sırasında kaydedilen görüntülerin analizi Pixel flux, version 1.0 görüntü işleme yazılımında (Chameleon-Software, Leipzig, Almanya) yapıldı, elde edilen veriler gözle yapılan muayenelerle karşılaştırılmak üzere kullanıldı. İnspektif muayeneyede elde edilen sonuçlar ile pixel flux programından elde edilen sonuçlar arasında kuvvetli bir bağlantı olduğu tespit edildi. Kanlanma alanının en fazla olduğu Grup

IV'teki ineklerde ortalama serum progesteron düzeyinin, luteal kanlanma alanı az olan Grup I'deki ineklerden istatistiksel olarak farklı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ). Kanlanma alanının daha yüksek olduğu Grup IV'teki bu ineklerde luteal alan büyüklüğünün diğer gruplardan daha küçük olduğu tespit edildi. İneklerdeki luteal kanlanma alanı, luteal alan büyüklüğü ve serum progesteron düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Luteal kanlanma alanının;  $\text{PGF}_{2\alpha}$  enjeksiyonları ile östrus belirtileri arasındaki süreye, gelişecek olan follikülün büyüklüğü üzerine ve serum östrojen düzeyi üzerine önemli bir etkisi olmadığı görüldü. Grup I, Grup II, Grup III ve Grup IV'te gebelik oranları sırasıyla %62,5; % 30,76; %34,78 ve %56,3 olarak bulundu. Gruplar arasında gebelik oranları bakımından önemli bir fark belirlenmedi. Sonuç olarak; luteal kanlanma alanı ile serum progesteron düzeyi arasındaki güçlü bir bağlantı olmadığı tespit edildi. Ayrıca luteal kanlanma alanı ile gebelik oranı arasında da önemli bir korelasyon olmadığı görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** İnek, Korpus luteum, Power Doppler ultrasonografi,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , Progesteron, Östrojen

## 8. SUMMARY

### **The Detection of Areas of Corpus Luteal blood by Power Doppler Ultrasonography and Investigation of the Correlation of Corpus Luteal Blood Flow with PGF<sub>2α</sub> Administration in Dairy Cattle**

This thesis was aimed at investigating any possible correlation between results obtained by the inspection of blood flow intensity using colour Doppler ultrasonography and results obtained by the processing of these images using a pixel flux software. Furthermore, differences in the interval between PGF<sub>2α</sub> injection and oestrus onset, the evidence of oestrus signs, size of the Graaf follicle, serum oestrogen level and conception rates achieved with artificial insemination were investigated in dairy cattle, which were grouped according to the level of corpus luteal blood flow. Sixty healthy Holstein dairy cows constituted the material of the study. On day 35 postpartum, the cows detected to have a CL were administered with PGF<sub>2α</sub> (25 mg dinoprost) (1st injection). These cows were monitored for signs of oestrus. The cows, which did not show oestrus signs, were examined for the presence of a CL on day 14 following the first PGF<sub>2α</sub> injection, while those that showed signs of oestrus were examined on day 10 following the onset of oestrus. In the animals detected to have a corpus luteum, images were taken of the CL by transrectal B-mode ultrasonography. In these images, the largest and widest diameters of the CL were measured and recorded. Subsequently, images of corpus luteum blood flow were taken by use of the power Doppler mode of the device. The areas of corpus luteum blood flow were visually classified as follows: + (Group I; n=8), ++ (Group II; n=13), +++ (Group III; n=23) and ++++ (Group I; n=16). Following the collection of blood samples from the tail vein (vena coccygea), a second intramuscular injection of PGF<sub>2α</sub> (25 mg dinoprost) was performed. The animals were monitored for signs of oestrus following the second injection. The diameter of the Graaf follicle was measured by B-mode ultrasonography and the ovary presenting with the follicle was recorded. These cows were sampled for blood and artificially inseminated. Animals, which did not show oestrus after the second injection, were examined 14

days after the second  $\text{PGF}_{2\alpha}$  injection for both CL diameter and the area of corpus luteum blood flow. Animals were monitored for oestrus and those that did show oestrus were artificially inseminated. Examination for conception was performed on days 35 and 55 post-insemination by B-mode ultrasonography. The images taken by Doppler ultrasonography were analysed using a pixel flux, version 1.0 image processing software (Chameleon-Software, Leipzig, Germany). The data obtained was used for comparison with results obtained by visual inspection. The comparison revealed that the results obtained by visual inspection were strongly correlated with the results obtained by using the pixel flux software. Furthermore, it was ascertained that the mean serum progesterone level of the group with the highest level of corpus luteal blood flow (Group IV) did not statistically differ from that of the group with the lowest level of corpus luteal blood flow (Group I) ( $p>0.05$ ). In Group IV, which displayed the highest level of corpus luteal blood flow, it was observed that the size of the luteal area was smaller than that of the other trial groups. No correlation was determined to exist between the area of corpus luteal blood flow, size of luteal area and serum progesterone level in dairy cattle ( $p>0.05$ ). The results obtained demonstrated that the area of corpus luteal blood flow did not significantly affect the time period between  $\text{PGF}_{2\alpha}$  injections and the onset of oestrus, the size of the developing follicle or the serum oestrogen level. The rate of conception in Group I, Group II, Group III and Group IV was determined as 62.5%, 30.76%, 34.78% and 56.3%, respectively. The groups did not significantly differ from each other for conception rates. In conclusion, it was determined that no strong correlation existed between the area of corpus luteal blood flow and serum progesterone level. Furthermore, it was ascertained that the area of corpus luteum blood flow and conception rate were not significantly correlated with each other.

**Key words:** Cow, Corpus luteum, Power Doppler ultrasonography,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , Progesterone, Oestrogen

## 9. KAYNAKLAR

1. Abelson, D., Balin, H.: Application of doppler ultrasonography in cattle reproduction. *Reprod. Dom. Anim.* 42: 51-58, 2007.
2. Acosta, T.J.: In vivo studies on the vascular function in the bovine ovary: Determination of blood flow and hormonal secretions in the follicle and corpus luteum. *Sci. Fac. Agr. Okayama Univ.* 94: 63-71, 2005.
3. Acosta, T.J., Yoshizawa, N., Ohtani, M., Miyamoto, A.: Local changes in blood flow within the early and midcycle corpus luteum after prostaglandin F<sub>2α</sub> injection in the cow. *Biol. Reprod.* 66: 651-658, 2002.
4. Acosta, T.J., Hayashi, K.G., Ohtani, M., Miyamoto, A.: Local changes in blood flow within the preovulatory follicle wall and early corpus luteum in cows. *Reproduction.* 125: 759-767, 2003.
5. Acosta, T.J., Miyamoto, A.: Vascular control of ovarian function: ovulation, corpus luteum formation and regression. *Anim. Reprod. Sci.* 82-83: 127-140, 2004a.
6. Acosta, T.J., Gastal, E.L., Gastal, M.O., Beg, M.A., Ginther, O.J.: Differential blood flow changes between the future dominant and subordinate follicles precede diameter changes during follicle selection in mares. *Biol. Reprod.* 71(2): 502-507, 2004b.
7. Acosta, T.J., Hayashi, K., Matsui, M., Miyamoto, A.: Changes in follicular vascularity during the first follicular wave in lactating cows. *J. Reprod. Dev.* 51: 273-280, 2005.
8. Adams, G.P., Jaiswal, R., Singh, J., Malhi, P.: Progress in understanding ovarian follicular dynamics in cattle. *Theriogenology.* 69: 72-80, 2008.
9. Aldrich, J.E.: Basic physics of ultrasound imaging. *Crit. Care Med.* 35: 131-137, 2007.
10. Al-z'abi, M.O., Watson, E.D., Fraser, H.M.: Angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression in the equine corpus luteum. *Reproduction.* 125: 259-270, 2003.

11. Aslan, S., Bollwein, H., Stolla, R.: İneklerde follikül, corpus luteum, ovarium kistleri olgularında renkli doppler ultrasonografi aracılığıyla vaskularizasyon değişikliklerinin incelenmesi. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg. 55: 89-94, 2008.
12. Aslan, S., Arslanbas, D., Beindorff, N., Bollwein, H.: Effects of induction of ovulation with GnRH or hCG on follicular and luteal blood flow in Holstein-Friesian heifers. *Reprod. Dom. Anim.* 46: 781-786, 2011.
13. Assey, R.J., Purwantara, B., Greve, T., Hyttel, P., Schmidt, M.H.: Corpus luteum size and plasma progesterone levels in cattle after cloprostenol-induced luteolysis. *Theriogenology*. 39: 1321-1330, 1993.
14. Atkins, J.A., Smith, M.F., Wells, K.J., Geary, T.W.: Factors affecting preovulatory follicle diameter and ovulation rate after gonadorelin-releasing hormone in postpartum beef cows. Part I: Cycling cows. *J. Anim. Sci.* 88: 2300-2310, 2010.
15. Azmi, T.I., O'Shea, J.D.: Mechanism of deletion of endothelial cells during regression of the corpus luteum. *Lab. Invest.* 51: 206-217, 1984.
16. Balendran, A.: Comparison of pregnancy rates, progesterone concentrations, and expression of genes associated with progesterone synthesis in heifers and mature cows. Master Thesis. The University of British Columbia. 2008.
17. Battocchio, M., Gabai, G., Mollo, A., Veronesi, M.C., Soldano, F., Bono, G., Cairoli, F.: Agreement between ultrasonographic classification of the CL and plasma progesterone concentration in dairy cows. *Theriogenology*. 51: 1059-1069, 1999.
18. Bazer, F.W., Spencer, T.E., Geisert, R.D.: Female reproduction anatomy and physiology. 398-403. In: Pond, W.G., Bell, A.W. (Eds.): *Encyclopedia of Animal Science*. Marcell Dekker. Newyork. 2006.
19. Beindorff, N., Honnens, A., Penno, Y., Paul, V., Bollwein, H.: Effects of human chorionic gonadotropin on luteal blood flow and progesterone secretion in cows and in vitro-microdialyzed corpora lutea. *Theriogenology*. 72: 528-534, 2009.
20. Berisha, B., Schams, D., Kosmann, M., Amselgruber, W., Eispäner, R.: Expression and localization of vascular endothelial growth factor during the final growth of bovine ovarian follicles. *J. Endocrinol.* 167: 371-382, 2000.

21. Berisha, B., Schams, D.: Ovarian function in ruminants. *Dom. Anim. Sci.* 29: 305-317, 2005.
22. Bhal, P.S., Pugh, N.D., Chui, D.K., Gregory, L., Walker, S.M., Shaw, R.W.: The use of transvaginal power doppler ultrasonography to evaluate the relationship between perifollicular vascularity and outcome in in-vitro fertilization treatment cycles. *Human Reprod.* 14(4): 939-945, 1999.
23. Bicalho, R.C., Galvão, K.N., Guard, C.L., Santos, J.E.P.: Optimizing the accuracy of the detecting a functional corpus luteum in dairy cows. *Theriogenology.* 70: 199-207, 2008.
24. Bollwein, H., Mayer, R., Weber, F., Stolla, R.: Luteal blood flow during estrous cycle in mares. *Theriogenology.* 65: 2043-2051, 2002.
25. Bollwein, H., Prost, D., Ulbrich, S.E., Niemann, H., Honnens, A.: Effects of a shortened preovulatory follicular phase on genital blood flow and endometrial hormone receptor concentrations in Holstein-Friesian cows. *Theriogenology.* 73: 242-249, 2010.
26. Bollwein, H., Lüttgenau, J., Herzog, K.: Bovine luteal blood flow: basic mechanism and clinic relevance. *Reprod. Fertil. Dev.* 25: 71-79, 2013.
27. Borini, A., Tallarini, A., Sciajno, R., Maccolini, A.: Colour power doppler in infertility and ART. *Rev. Gynaecol. Pract.* 4: 230-234, 2004.
28. Bowolaksono, A., Nishimura, R., Hojo, T., Sakumoto, R., Acosta, T.J., Okuda, K.: Anti-apoptotic roles of prostaglandin E2 and F2alpha in bovine luteal steroidogenic cells. *Biol. Reprod.* 79: 310-317, 2008.
29. Brannstrom, M., Zackrisson, U., Hagstrom, H., Josefsson, B., Hellberg, P., Granberg, S., Collins, W., Bourne, T.: Preovulatory changes of blood flow in different regions of the human follicle. *Fertil. Steril.* 69: 435-442, 1998.
30. Brewster, J.E., May, R., Cole, C.L.: The time of ovulation and rate of spermatozoa travel in cattle. *J. Anim. Sci.* 1: 304-311, 1940.

31. Bruyère, P., Hétreau, T., Ponsart, C., Gatien, J., Buff, S., Disenhaus, C., Giroud, O., Guérin, P.: Can video cameras replace visual estrus detection in dairy cows? *Theriogenology*. 77: 525-530, 2012.
32. Busch, D.C., Atkins, J.A., Bader, J.F., Schafer, D.J., Patterson, D.J., Geary, T.W., Söith, M.F.: Effect of ovulatory follicle size and expression of estrus on progesterone secretion in beef cows. *J. Anim. Sci.* 86: 553-563, 2008.
33. Coulam, C.B., Goodman, C., Rinehart, J.S.: Colour doppler indices of follicular blood flow as predictors of pregnancy after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Human Reprod.* 14(8): 1979-1982, 1999.
34. Denamur, R.: Formation and maintenance of corpora lutea in domestic animals. *J. Anim. Sci.* 27: 163-180, 1968.
35. DesCôteaux, L., Carrière, P.D., Durocher, J.: Ultrasonography of the reproductive system of the cow: Basic principles, practical uses and economic aspects of this diagnostic tool in dairy production. XXIV World Buiatrics Congress. Nice. France. 2006.
36. Dickson, S.E., Bicknell, R., Fraser, H.M.: Mid-luteal angiogenesis and function in the primate is dependent on fibroblast endothelial growth factor. *J. Endocrinol.* 168: 409-416, 2001.
37. Dinç, D.A.: İneklerde reproduktif verimliliği artırma programları. *Vet. Hekim Der. Derg.* 77 (2): 50-64, 2006.
38. Dinç, D.A.: Ultrason Fiziği ve İneklerde Reprodüktif Ultrasonografi. Bölüm:1. Pozitif Matbaacılık Ltd. Şti. Konya. 2008.
39. Dowsett, D.J., Kenny, P.A., Johnston, R.E.: *The Physics of Diagnostic Imaging*. Second Edition. London, 2006.
40. DuPonte, M.W.: The basics of heat (estrus) detection in cattle. U.H- C.A.T.H.R. 1-3, 2007.
41. Echternkamp, S.E., Cushman, R.A., Allan, M.F., Thallman, R.M., Gregory, K.E.: Effects of ovulation rate and fetal number on fertility in twin-producing cattle. *J. Anim. Sci.* 85: 3228-3238, 2007.

42. Edmonson, A.J., Lean, I.J., Weaver, L.D., Farver, T., Webster, G.: A body condition scoring chart for Holstein dairy cows. *J. Dairy Sci.* 72, 68-78, 1989.
43. Evans, A.C.O., Canty, M.J.: Physiology of follicle development in cattle. *Proceedings of the WBC Congress, Québec, Canada, 2004.*
44. Familiari, G., Vizza, E., Miani, A., Motta, P.M.: Ultrastructural and functional development of the theca interna. 115-128. In: G Familiari, Makabe, S.P.M., (Eds.): *Ultrastructure of the Ovary.* Motta Boston, MA, USA: Kluwer Academic Publishers. 1991.
45. Ferrara, N., Davis-Smyth, T.: The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr. Rev.* 18(1): 4-25, 1997.
46. Fields, M.J., Fields, P.A.: Morphological characteristic of the bovine corpus luteum during the estrous cycle and pregnancy. *Theriogenology.* 45(7): 1295-1325, 1996.
47. Fraser, H.M.: Regulation of the ovarian follicular vasculature. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 4(18): 1-9, 2006.
48. Fraser, H.M., Lunn, S.F.: Regulation and manipulation of angiogenesis in the primate corpus luteum. *Reproduction.* 121: 355-362, 2001.
49. Fraser, H.M., Wulff, C.: Angiogenesis in the corpus luteum. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 88(1): 1-8, 2003.
50. Fricke, P.M.: Scanning the future-ultrasonography as a reproductive management tool for dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 85: 1918-1926, 2002.
51. Fricke, P.M., Wiltbank, M.C.: Effect of milk production on the incidence of double ovulation in dairy cows. *Theriogenology.* 52: 1133-1143, 1999.
52. Gastal, E.L., Gastal, M.O., Ginther, O.J.: Relationships of changes in B-mode echotexture and colour-doppler signals in the wall of the preovulatory follicle to changes in systemic oestradiol concentrations and the effects of human chorionic gonadotrophine in mares. *Reproduction.* 131: 699-709, 2006.
53. Gastal, E.L., Gastal, M.O.: Equine preovulatory follicle: blood flow changes, prediction of ovulation and fertility. *Rev. Bras. Reprod. Anim.* 35: 239-252, 2011.

54. Ginther, O.J.: Ultrasonic Imaging and Animal Reproduction: Cattle. Equiservices Publishing, Cross Plains, Wisconsin. 1998.
55. Ginther, O.J.: Ultrasonic Imaging and Animal Reproduction: Color Doppler Ultrasonography. Equiservices Publishing. Cross Plains. Wisconsin. 2007.
56. Ginther, O.J., Utt, M.D.: Doppler ultrasound in equine reproduction: Principles, techniques, and potential. *J. Equine Vet. Sci.* 24: 516-526, 2004.
57. Ginther, O.J., Silva, L.A., Araujo, R.R., Beg, M.A.: Temporal associations among pulses of 13,14-dihydro-15-keto-PGF<sub>2</sub>α, luteal blood flow, and luteolysis in cattle. *Biol. Reprod.* 76: 506-513, 2007.
58. Ginther, O.J., Gastal, E.L., Gastal, M.O., Utt, M.D., Beg, M.A.: Luteal blood flow and progesterone production in mares. *Anim. Reprod. Sci.* 99: 213-220, 2007a.
59. Ginther, O.J., Araujo, R.R., Rodrigues, B.L., Bag, M.A.: Luteal function and blood flow during intravenous infusion of prostaglandin F<sub>2</sub>α in heifers. *Anim. Reprod.* 6(2): 400-408, 2009.
60. Ginther, O.J., Santos, V.G., Mir, R.A., Beg, M.A.: Progesterone concentration when the future ovulatory follicle and corpus luteum are located in ipsilateral or contralateral ovaries in heifers. *Theriogenology*, 79: 534-540, 2013.
61. Gomes, T.J.S.: Equine corpus luteum vascular evaluation by power-doppler ultrasound. Universidade Técnica De Lisboa. Faculdade de Medicina Veterinária. Lisboa. 2008.
62. Grazul-Bilska, A.T., Reynolds, L.P., Slinger, W.D., Redmer, D.A.: Production of heparin-binding angiogenic factor(s) by bovine corpora lutea during pregnancy. *J. Anim. Sci.* 70: 254-62, 1992.
63. Guerriero, S., Ajossa, S., Lai, M.P., Risalvato, A., Paoletti, A.M., Melis, G.B.: Clinical applications of colour doppler energy imaging in the female reproductive tract and pregnancy. *Human Reprod. Update.* 5: 515-529, 1999.
64. Hanrahan, J.P.: The inter-ovarian distribution of twin ovulations and embryo survival in the bovine. *Theriogenology*. 20: 3-11, 1983.

65. Hanzen, C.H., Pieterse, M., Scenczi, O., Drost, M.: Relative accuracy of the identification of ovarian structures in the cow by ultrasonography and palpation per rectum. *Vet. J.* 159: 161-170, 2000.
66. Herzog, K., Bollwein, H.: Application of doppler ultrasonography in cattle reproduction. *Reprod. Dom. Anim.* 42: 51-58, 2007.
67. Herzog, K., Brochan-Lüdemann, M., Kaske, M., Beindorff, N., Paul, V., Niemann, H., Bollwein, H.: Luteal blood flow is a more appropriate indicator for luteal function during the bovine oestrus cycle than luteal size. *Theriogenology*. 73: 691-697, 2010.
68. Herzog, K., Voss, C., Kastelic, J.P., Beindorff, N., Paul, V., Niemann, H., Bollwein, H.: Luteal blood flow increasis during the first three weeks of pregnancy in lactating dairy cows. *Theriogenology*. 75: 549-554, 2011.
69. Hojo, T., Al-Zi'Abi, M., Skarzynski, D.J., Acosta,T.J., Okuda, K.: Changes in the vasculature of bovine corpus luteum during the estrous cycle and prostaglandin F2 $\alpha$ -induced luteolysis. *J. Reprod. Dev.* 55: 512-517, 2009.
70. Hunter, R.H.F.: In *Physiology of the Graafian Follicle and Ovulation*. Cambridge University Press. Cambridge, UK. 2003.
71. Jocelyn, H.D., Setchell, B.P.: Regnier de Graaf on the human reproductive organs: A new treatise concerning the generative organs of women. *J. Reprod. Fert.* 17: 77-189, 1972.
72. Kalkan, C., Horoz, H.: Pubertas ve seksüel sikluslar. 23-40. In: Alaçam, E. (Ed.): *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite*. Beşinci Baskı. Medisan. Ankara. 2005.
73. Kalkan, C., Öcal, H.: Üreme Fizyolojisi. 15-54. In: Semacan, A., Kaymaz, M., Fındık, M., Rişvanlı, A., Köker, A. (Eds.): *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji*. Medipres. Malatya. 2012.
74. Kaya, M.: The evaluation of renal hemodynamics with doppler ultrasonography. 1-30. In: Artis, A.S. (Ed.): *Hemodynamics-New Diagnostic and Therapeutic Approaches*. Intech. 2012.

75. Kayacık, V., Salmanoğlu, M.R., Polat, B., Özlüer, A.: Evaluation of the corpus luteum size throughout the cycle by ultrasonography and progesterone assay in cows. *Turk J. Vet. Anim. Sci.* 29: 1311-1316, 2005.
76. Kähn, W: *Veterinary Reproductive Ultrasonography*. Hannover, Germany. 2004.
77. Kobayashi, S., Berisha, B., Amselgruber, W.M., Schams, D., Miyamoto, A.: Production and localisation of angiotensin II in the bovine early corpus luteum: a possible interaction with luteal angiogenic factors and prostaglandin F<sub>2α</sub>. *J. Endocrinol.* 170: 369-380, 2001.
78. Korzekwa, A.J., Okuda, K., Woclawek-Potocka, I., Murakami, S., Skarzynski, D.J.: Nitric oxide induces apoptosis in bovine luteal cells. *J. Reprod. Dev.* 52: 353-361, 2006.
79. Krueger, L., Koerte, J., Tsousis, G., Herzog, K., Flachowsky, G., Bollwein, H.: Transrectal doppler sonography in uterus blood flow during the 12 weeks after parturition in the healthy dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.* 114: 23-31, 2009.
80. Lang, J.: Doppler ultrasound. 216-226, In: Mannion, P. (Ed.): *Diagnostic Ultrasound in Small Animal Practice*. Iowa. USA. 2006.
81. Lee, S.H., Acosta, T.J., Yoshioko, S., Okuda, K.: Prostaglandin F<sub>2α</sub> regulates the nitric oxide generating system in bovine luteal endothelial cells. *J. Reprod. Dev.* 55: 418-424, 2009.
82. Lei, Z.M., Chegini, N., Rao, C.H.V.: Quantitive cell composition of human and bovine corpora lutea from various reproductive states. *Biol. Reprod.* 44: 1148-1156, 1991.
83. Lopes, A.S., Butler, S.T., Gilbert, R.O., Butler, R.W.: Relationship of pre-ovulatory follicle size, estradiol concentrations and season to pregnancy outcome in dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.* 99: 34-43, 2007.
84. López-Gatius, F., López-Béjar, M., Fenech, M., Hunter, R.H.F.: Ovulation failure and double ovulation in dairy cattle: Risk factors and effects. *Theriogenology*. 63: 1298-1307, 2005.

85. Lüttgenau, J., Beindorff, N., Ulbrich, S.E., Kastelic, J.P., Bollwein, H.: Low plasma progesterone concentrations are accompanied by reduced luteal blood flow and increased size of the dominant follicle in dairy cows. *Theriogenology*. 76: 12-22, 2011a.
86. Lüttgenau, J., Ulbrich, S.E., Beindorff, N., Honnens, A., Herzog, K., Bollwein, H.: Plasma progesterone concentrations in the mid-luteal phase are dependent on luteal size, but independent of luteal blood flow and gene expression in lactating dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.* 125: 20-29, 2011b.
87. Mamluk, R., Chen, D., Greber, Y., Davis, J.S., Meidan, R.: Characterization of messenger ribonucleic acid expression for prostaglandin  $F_{2\alpha}$  and luteinizing hormone receptors in various bovine luteal cell types. *Biol. Reprod.* 58: 849-856, 1998.
88. Mann, G.E.: Corpus luteum size and plasma progesterone concentration in cows. *Anim. Reprod. Sci.* 115: 296-299, 2009.
89. Mann, G.E., Robinson, R.S., Hunter, M.G.: Corpus luteum size and function following single and double ovulations in non-lactating dairy cows. *Theriogenology*. 67: 1256-1261, 2007.
90. Mannion, P.: Principles of diagnostic ultrasound. 1-19, In: Mannion, P. (Ed.): *Diagnostic Ultrasound in Small Animal Practice*. Iowa, USA. 2006.
91. Martinoli, C., Pretolesi, F., Crespi, G., Bianchi, S., Gandolfo, N., Valle, M., Derchi, L.E.: Power doppler sonography: clinical applications. *Eur. J. Radiol.* 28: 133-140, 1998.
92. Matsui, M., Miyamoto, A.: Evaluation of ovarian blood flow by colour doppler ultrasound: Practical use for reproductive management in the cow. *Vet. J.* 181: 232-240, 2009.
93. McNatty, K.P.: Follicular determinants of corpus luteum function in the human ovary. *Adv. Exp. Med. Biol.* 112: 465-481, 1979.
94. Medan, M.S., El-aty, A.M.: Advances in ultrasonography and its applications in domestic ruminants and other farm animals reproductions. *J. Advanced Res.* 1: 123-128, 2010.

95. Miyamoto, A., Shirasuna, K., Wijayagunawardane, M.P.B., Watanabe, S., Hayashi, M., Yamamoto, D., Matsui, M., Acosta, T.J.: Blood Flow: A key regulatory component of corpus luteum function in the cows. *Dom. Anim. Sci.* 29: 329-339, 2005.
96. Miyamoto, A., Shirasuna, K., Hayashi, K.G., Kamada, D., Kawashima, C., Kaneko, E., Acosta, T.J., Matsui, M.: A potential use of color ultrasound as a tool for reproductive management: New observations using color ultrasound scanning that were not possible with imaging only in black and white. *J. Reprod. Dev.* 52(1): 153-160, 2006.
97. Miyamoto, A., Shirasuna, K.: Luteolysis in the cow: a novel concept of vasoactive molecules. *Anim. Reprod. Sci.* 6: 47-59, 2009.
98. Miyamoto, A., Shirasuna, K., Shimizu, T., Bollwein, H., Schams, D.: Regulation of corpus luteum development and maintenance: specific roles of angiogenesis and action of prostaglandin  $F_{2\alpha}$ . 289-304. In: Lucy, M.C., Pate, J.L., Smith, M.F., Spencer, T.E. (Eds) *Reproduction in Domestic Ruminants VII (Society Reproduction and Fertility Volume 67)*. Nottingham University Press. Anchorage. Alaska. 2010.
99. Miyazaki, T., Tanaka, M., Miyakoshi, K., Minegishi, K., Kasai, K., Yoshimura, Y.: Power and colour doppler ultrasonography for the evaluation of the vasculature of the human corpus luteum. *Hum. Reprod.* 13: 2836-2841, 1998.
100. Murugavel, K., Yániz, J.L., Santolaria, P., López-Béjar, M., López-Gatius, F.: Prostaglandin based estrus synchronization in postpartum dairy cows. <http://www.jarvm.com/articles/Vol1Iss1/LOPEZDJVM.htm>. 01.11.2013.
101. Nargund, G., Bourne, T., Doyle, P., Parsons, J., Cheng, W., Campbell, S., Collins, W.: Associations between ultrasound indices follicular blood flow, oocyte recovery and preimplantation embryo quality. *Human. Reprod.* 11(1): 109-113, 1996.
102. Niswender, G.D., Juengel, J.L., Silva, P.J., Rollyson, M.K., McIntush, E.W.: Mechanism controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol. Rev.* 80(1): 1-30, 2000.
103. Nkuuhe, J.R., Manns, J.G.: Relationships between time of prostaglandin injection and ovulation in beef cattle. *Can. J. Anim. Sci.* 65: 405-409, 1985.

104. O'Connor, M.L.: Heat detection and timing of insemination for cattle. College of Agricultural Sciences Agricultural Research and Cooperative Extension. Pennsylvania, 1993.
105. Ozaki, T., Hata, K., Xie, H., Takahashi, K., Miyazaki, K.: Utility of color doppler indices of dominant follicular blood flow for prediction of clinical factors in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 20: 592-596, 2002.
106. Panarace, M., Garnil, C., Marfil, M., Jauregui, G., Lagioia, J., Luther, E., Medina, M.: Transrectal doppler sonography for evaluation of uterine blood flow throughout pregnancy in 13 cows. *Theriogenology*. 66: 2113-2119, 2006.
107. Pancarcı, Ş.M.: Monitoring and comparing follicular and luteal function between genetically high- and low-producing dairy cows by ultrasonography. *Tr. J. Vet. Anim. Sci.* 23: 141-147, 1999.
108. Pancarcı, Ş.M., Güngör, Ö., Atakişi, O., Çiğremiş, Y., Arı, U.Ç., Bollwein, H.: Changes in follicular blood flow and nitric oxide levels in follicular fluid during follicular deviation in cows. *Anim. Reprod. Sci.* 123: 149-156, 2011.
109. Pancarcı, Ş.M., Arı, U.Ç., Atakisi, O., Güngör, Ö., Çiğremiş, Y., Bollwein, H.: Nitric oxide concentrations, estradiol-17 $\beta$  progesterone ratio in follicular fluid, and COC quality with respect to perifollicular blood flow in cows. *Anim. Reprod. Sci.* 130: 9-15, 2012.
110. Peralta, O.A.: Comparison of three estrus detection systems during summer heat stress in a large commercial dairy herd. Master Thesis. Blacksburg. VA. 2003.
111. Perry, G.A., Smith, M.F., Lucy, M.C., Green, J.A., Parks, T.E., MacNeil, M.D., Roberts, A.J., Geary, T.W.: Relationship between follicle size at insemination and pregnancy success. *P.N.A.S.* 102: 5268-5273, 2005.
112. Perry, G.A., Smith, M.F., Roberts, A.J., MacNeil, M.D., Geary, T.W.: Relationship between size of the ovulatory follicle and pregnancy success in beef heifers. *J. Anim. Sci.* 85: 684-689, 2007.
113. Poulsen-Nautrup, C.: Doppler ultrasonography of the canine maternal and fetal arteries during normal gestation. *J. Reprod. Fert.* 112: 310-314, 1998.

114. Purwantara, B., Hoier, R., Schmidt, M., Greve, T.: Preovulatory changes and ovulation in cattle undergoing spontaneous or cloprostenol-induced luteolysis. *Biotropia*. 13(2): 75-84, 2006.
115. Rauch, A., Kruger, L., Miyamoto, A., Bollwein, H.: Colour doppler sonography of cystic ovarian follicles in cows. *J. Reprod. Dev.* 54: 447- 453, 2008.
116. Rekawiecki, R., Kotwica, J.: Molecular regulation of progesterone synthesis in the bovine corpus luteum. *Vet. Med.* 52: 405-412, 2007.
117. Reynolds, L.P., Killilea, S.D., Redmer, D.A.: Angiogenesis in the female reproductive system. *Faseb J.* 6: 886-892, 1992.
118. Reynolds, L.P., Redmer, D.A.: Expression of the angiogenic factors, basic fibroblast growth factor and fibroblast endothelial growth factor, in the ovary. *J. Anim. Sci.* 76: 1671-1681, 1998.
119. Ribadu, A.Y., Nakao, T.: Bovine reproductive ultrasonography: A review. *J. Reprod. Dev.* 45: 13-28, 1999.
120. Robbani, I., Lakhkar, B.N., Gupta, G.: Role of transvaginal color doppler sonography in the surveillance of stimulated cycles. *JK Science*. 6: 15-18, 2004.
121. Robinson, R.S., Hammond, A.J., Hunter, M.G., Mann, G.E.: The induction of a delayed post-ovulatory progesterone rise in dairy cows: a novel model. *Dom. Anim. Endocrinol.* 28: 285- 295, 2005.
122. Robinson, R.S., Woad, K.J., Hammond, A.J., Laird, M., Hunter, M.G., Mann, G.E.: Focus on vascular function in female reproduction angiogenesis and vascular function in the ovary. *Reproduction*. 138: 869-881, 2009.
123. Rosales-Torres, A.M., Sánchez, A.G., Aguilar, C.G.: Follicular development in domestic ruminants. *Trop. Subtrop. Agroecosys.* 15(1): 147-160, 2012.
124. Rosenberg, M., Herz, Z., Davidson, M., Folman, Y.: Seasonal variations in post-partum plasma progesterone levels and conception in primiparous and multiparous dairy cows. *J. Reprod. Fert.* 51: 363-367, 1977.

125. Rueda, B.R., Hendry, I.R., Hendry, W.J. III., Stromshak, F., Slayden, O.D., Davis, J.S.: Decreased progesterone levels and progesterone receptore antagonists promote apoptotic cell death in bovine luteal cells. *Biol. Reprod.* 62: 269-276, 2000.
126. Sartori, R., Rosa, G.J.M., Wiltbank, M.C.: Ovarian structures and circulating steroids in heifers and lactating cows in summer and lactating and dry cows in winter. *J. Dairy Sci.* 85: 2813-2822, 2002.
127. Senger, P.L.: *Pathways to Pregnancy and Parturition*. 2 th. Ed. U.S.A. 2003.
128. Silva, L.A., Gastal, E.L., Gastal, M.O., Beg, M.A., Ginther, O.J.: Relationship between vascularity of the preovulatory follicle and establishment of pregnancy in mares. *Anim. Reprod.* 3: 339- 346, 2006.
129. Singh, J., Pierson, R.A., Adams, G.P.: Ultrasound image attributes of the bovine corpus luteum: structural and functional correlates. *J. Reprod. Fertil.* 109: 35-44, 1997.
130. Simmons, D.L., Botting, R.M., Hla, T.: Cyclooxygenase isosymes: The biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol. Rev.* 56: 387-437, 2004.
131. Skarzynski, D.J., Jaroszewski, J.J., Okuda, K.: Luteotropic mechanisms in the bovine corpus luteum: Role of oxytocin, prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , progesterone and noradrenaline. *J. Reprod. Develop.* 47: 125-137, 2001.
132. Skarzynski, D.J., Ferreira-Dias, G., Okuda, K.: Regulation of luteal function and corpus luteum regression in cows: hormonal control, immune mechanisms and intercellular communication. *Reprod. Dom. Anim.* 43: 57-65, 2008.
133. Smith, M.F., McIntush, E.W., Smith, G.W.: Mechanisms associated with corpus luteum development. *J. Anim. Sci.* 72: 1857-1872, 1994.
134. Sohn, C., Voight, H.J., Vetter, K.: *Doppler Ultrasound in Gynecology an Obstetrics*. Thieme. New York. 2004.
135. Şengül, N.: *Obstetrik vakalarda uterin arter, umblikal arter ve fetal orta serebral arter doppler indeks değerleri ile gebelik haftası ve doğum ağırlığı arasındaki ilişki*. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi. Radyodiagnostik Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. 2004.

136. Takaaki, A., Weber, F., Stolla, R., Leidl, W., Kamimura, S.: Uterine and ovarian blood flows measured with transrectal doppler sonography during the estrous cycle in cows. *Mem. Fac. Agr. Kagoshima Univ.* 40, 45-54, 2005.
137. Takasaki, A., Tamura, H., Taniguchi, K., Asada, H., Taketani, T., Matsuoka, A., Yamagata, Y., Shimamura, K., Morioka, H., Sugino, N.: Luteal blood flow and luteal function. *J. Ovarian Res.* 2(1): 1-6, 2009.
138. Takasaki, A., Tamura, I., Kizuka, F., Lee, L., Maekawa, R., Asada, H., Taketani, T., Tamura, H., Shimamura, K., Morioka, H., Sugino, N.: Luteal blood flow in patients undergoing GnRH agonist long protocol. *J. Ovarian Res.* 4(2): 1-6, 2011.
139. Taylor, L.: An inside look into doppler ultrasound. Senior Thesis Projects. University of Tennessee. Knoxville. 1997.
140. Tom, J.W., Pierson, R.A., Adams, G.P.: Quantitative echotexture analysis of bovine corpora lutea. *Theriogenology.* 49: 1345-1352, 1998.
141. Tunaz, H.: Prostaglandinler: Böcekler ve memelilerdeki prostaglandin biyosentezinin karşılaştırılması. *KSÜ Fen ve Müh. Derg.* 10: 151-155, 2007.
142. Utt, D., Johnson III, G.L., Beal, W.E.: The evaluation of corpus luteum blood flow using color-flow doppler ultrasound for early pregnancy diagnosis in bovine embryo recipients. *Theriogenology.* 71: 707-715, 2009.
143. Van Blerkom, J., Antczak, M., Schrader, R.: The developmental potential of the human oocyte is related to the dissolved oxygen content of follicular fluid: association with vascular endothelial growth factor levels and perifollicular blood flow characteristics. *Human Reprod.* 12: 1047-1055, 1997.
144. Van Eerdenburg, F.J.C.M., Loeffler, H.S.H., Van Vliet, J.H.: Detection of oestrus in dairy cows: a new approach to an old problem. *Vet. Quart.* 18: 52-54, 1996.
145. Vermeulen, M.A.E.: Ovarian color doppler ultrasonography to predict ovulation in the bitch. Research Project Veterinary Medicine Louisiana State University. 2009.
146. Veronesi, M.C., Gabai, G., Battocchio, M., Mollo, A., Soldano, F., Bono, G., Cairoli, F.: Ultrasonographic appearance of tissue is a better indicator of CL function than CL diameter measurement in dairy cows. *Theriogenology.* 58: 61-68, 2002.

147. Viana, J.H.M., Arashiro, E.K.N., Siqueira, L.G.B., Ghetti, A.M., Areas, V.S., Guimarães, Palhao, M.P., Camargo, L.S.A., Fernandes, C.A.C.: Doppler ultrasonography as a tool for ovarian management. *Anim. Reprod.* 10(3): 215-222, 2013.
148. Vliet, J.H.V., Van Eerdenburg, F.J.C.M.: Sexual activities and oestrus detection in lactating Holstein cows. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 50: 57-69, 1996.
149. Walker, W.L., Nebel, R.L., McGilliard, M.L.: Time of ovulation relative to mounting activity in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 79:1555-1561, 1996.
150. Wiltbank, M.C.: Cell types and hormonal mechanism associated with mid-cycle corpus luteum function. *J. Anim Sci.* 72: 1873-1883, 1994.
151. Yamada, O., Abe, M., Takehana, K., Hiraga, T., Hiratsuka, H.: Microvasculature of mature bovine follicles and its changes with ovulation. *J. Reprod. Dev.* 40: 307-315, 1994.
152. Yılmaz, B.: *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*. Birinci Basım. Ankara. 1999.
153. Zalesky, D.D.: Using ultrasound technology in reproduction management. The range beef cow symposium. 12: 223, 1993.
154. Zarchi, H.A., Jonsson, R.I., Blanke, M.: Improving oestrus detection in dairy cows by combining statistical detection with fuzzy logic classification. Erişim: 10.11.2013 [http://orbit.dtu.dk/fedora/objects/orbit:56420/datastreams/file\\_4054429/content](http://orbit.dtu.dk/fedora/objects/orbit:56420/datastreams/file_4054429/content).

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

|              |                                                                              |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Adı          | Semra                                                                        |
| Soyadı       | KAYA                                                                         |
| Doğum Yeri   | Iğdır                                                                        |
| Doğum Tarihi | 1985                                                                         |
| Adres        | Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji<br>Anabilim Dalı |
| Tel          | 0474 242 68 07- 5221                                                         |

### II- Eğitimi

|            |                                              |
|------------|----------------------------------------------|
| Üniversite | Atatürk Üniversitesi 2001-2006               |
| Lise       | Iğdır Lisesi 1998-2001                       |
| Ortaokul   | Atatürk Lisesi 1995-1998                     |
| İlkokul    | Yüzbaşı Abdurrahman Özalp İlkokulu 1990-1995 |

### III- Ünvanları

|                                        |
|----------------------------------------|
| Doktora, 2011                          |
| Yüksek Lisans, 2009                    |
| Araştırma Görevlisi, 2008              |
| Tarım Bakanlığı, Veteriner Hekim, 2007 |
| Veteriner Hekim, 2006                  |

### IV- Yüksek Lisans Tezi

Üreme mevsimi dışındaki Tuj koyunlarında progesteron destekli GnRH, hCG ve PGF<sub>2α</sub> uygulamalarının fertilite üzerine etkisi

## V- Bilimsel İlgi Alanları

### Yayınları

1. Kaçar, C., Pancarcı, Ş.M., Karapehlivan, M., **Kaya, S.**, Kuru, M., Çitil, M., Gürbulak, K.: Peripartum dönemdeki ineklerde subkutan L-karnitin uygulamalarının enerji metabolizmasının bazı biyokimyasal parametrelerine etkisi. Harran Üni. Vet. Fak. Derg. 2(2): 67-74, 2013.
2. **Kaya, S.**, Kaçar, C., Kaya, D., Aslan, S.: The effectiveness of supplemental administration of progesterone with GnRH, hCG and PGF<sub>2α</sub> on the fertility of Tuj sheep during the non-breeding season. Small Rum. Res. 113: 365-370, 2013.
3. Kaya, D., Aslan, S., **Kaya, S.**, Kuru, M., Kaçar, C., Schäfer- Sömi, S.: Clinical and endocrine short-term effects of gnRH analogue deslorelin in prepubertal bitches: does a “flare-up” occur? Kafkas Üni. Vet. Fak. Derg. 19(2): 299-304, 2013.
4. Oral, H., Özaydın, İ., **Kaya, S.**, Kuru, M.: İsviçre esmeri bir buzağıda atipik vulva atrezisi olgusu. Kafkas Üni. Vet. Fak. Derg. 19(Suppl-A): A221-A222, 2013.
5. Oral, H., Kuru, M., **Kaya, S.**: Holstein ırkı bir inekte karşılaşılan erken dönem fetal maserasyon olgusu. Kafkas Üni. Vet. Fak. Derg. 19(Suppl-A): A223-A224, 2013.
6. Kacar, C., Gökce, H.I., Akca, A., Gungor, O., **Kaya, S.**: Seroprevalence of Neospora caninum in cows with abortion history and in dogs sharing the same area in the Kars Region, Turkey. Revue Méd. Vét. 163(7): 343-347, 2012.
7. Yayla, S., Kacar, C., Kaya, D., Merhan, O., Aksoy, O., Kılıc, E., **Kaya, S.**: Clinical, biochemical and haemodynamic effects of the intrathecal ketamine for ovariohysterectomy in bitches. Bull Vet. Inst. Pulawy. 56: 299-303, 2012.
8. Polat, B, Colak A, Cengiz M, Yanmaz L. E, Oral H, Bastan A, **Kaya S**, Hayirli A. Sensitivity and specificity of infrared thermography in detection of subclinical mastitis in dairy cows. J.Dairy. Sci. 93(8): 3525-3532, 2010.

9. Güngör Ö, Kaya M, Gürbulak K, Oral H, **Kaya S**, Kaçar C. Use of GnRH agonist (Desloreline) in combination with PGF<sub>2α</sub> on the termination of pregnancy in bitches, Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg. 16(6): 903-908, 2010.
10. Atakisi O, Oral H, Atakisi E, Merhan O, Pancarci S M, Ozcan A, Marasli S, Polat B, Colak A, **Kaya S**. Subclinical mastitis causes alterations in nitric oxide, total oxidant and antioxidant capacity in cow milk. Res. Vet. Sci. 89: 10-13, 2009.
11. Oral H, Sozmen M, Serin G, **Kaya S**. Comparison of the cytobrush technique, vaginoscopy and transrectal ultrasonography methods for the diagnosis of postpartum endometritis in cows. J. Anim. Vet. Adv. 8(7): 1252-1255, 2009.

#### **Kongre Dergisinde Yayınlanan Poster**

1. Kaçar, C., Kamiloğlu, N.N., Beytut, E., Kuru, M., Eroğlu, H.A., **Kaya, S.**, Uzun, F., İbiş, O.: Üreme sezonundaki Tuj koyunlarında testosteron antikoru ve vitamin kombinasyonu uygulamalarının fertilitateye etkisi. V. Veteriner Doğum ve Jinekoloji Kongresi. 31 Ekim-3 Kasım 2013, Antalya.
2. Kuru, M., Beytut, E., **Kaya, S.**, Karakurt, E., Kaçar, C.: Bir inekte vaginal fibrosarkom olgusu. V. Veteriner Doğum ve Jinekoloji Kongresi. 31 Ekim-3 Kasım 2013, Antalya.
3. Kaya, D., Aslan, S., Kuru, M., **Kaya, S.**, Kurt, B., Kaçar, C., Aksoy, Ö.: Dişi köpeklerde pubertanın GnRH agonisti Deslorelin kullanılarak ertelenmesi: Vücut gelişimi, epifizyal kapanma süreleri ve hormonal duruma etkileri. V. Veteriner Doğum ve Jinekoloji Kongresi. 31 Ekim-3 Kasım 2013, Antalya.
4. Oral, H., Kuru, M., Kulaksız, R., **Kaya, S.**: Endometritisli ineklerde sağaltım amacıyla uygulanan PGF<sub>2α</sub>, perasetik asit ve kekik esansiyel yağının gebelik oranları üzerine etkisi. VII. Ulusal Reprodüksiyon ve Suni Tohumlama Bilim Kongresi, 1-4 Temmuz 2013, Kars.
5. Kaya, D., Aslan, S., Kurt, B., Kuru, M., **Kaya, S.**, Kaçar, C., Aksoy, Ö., Schäfer-

Somi, S.: Postponement of puberty in bitches: effect of Deslorelin on epiphyseal closure, hormonal status and the genital tract. The 17th Annual Conference of the European Society for Domestic Animal Reproduction (ESDAR). 12-14 Eylül, 2013, Bologna, Italy.

6. Kaçar, C., Atakişi, E., Somalı, M., **Kaya, S.**, Kaya, D., Zonturlu, A.G., Aslan, S.: Endometritisli ineklerde iki farklı intrauterin tedavi ve PGF<sub>2a</sub> uygulamalarının serum C-reaktif protein (CRP) düzeyine etkisi. VII. Ulusal Reprodüksiyon ve Suni Tohumlama Bilim Kongresi, 1-4 Temmuz 2013, Kars.
7. Oral, H., Özaydın, İ., **Kaya, S.**, Kuru, M.: Montofon ırkı bir buzağıda atipik vulva atrezisi olgusu. 13. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, 27 Haziran-1 Temmuz 2012, Sarıkamış, Kars.
8. Oral, H., Kuru, M., **Kaya, S.**: Holstein ırkı bir inekte karşılaşılan erken dönem fetal maserasyon olgusu. 13. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, 27 Haziran-1 Temmuz 2012, Sarıkamış, Kars.
9. Kaya, D., Schäfer-Somi, S., Kurt, B., **Kaya, S.**, Kuru, M., Kaçar, C., Aksoy, Ö., Aslan, S.: Clinical use of Deslorelin implants for the long-term contraception in prepubertal bitches. 7th International Symposium on Canine and Feline Reproduction. 15th Congress of the European Veterinary Society for Small Animal Reproduction. 26-29 July 2012, Whistler, Canada.
10. **Kaya, S.**, Kaçar, C., Aslan, S.: The effectiveness of progesterone support administrations of GnRH, hCG and PGF<sub>2a</sub> on fertility of Tuj sheep during the non-breeding season. The 15th Annual Conference of the European Society for Domestic Animal Reproduction (ESDAR).15-17 September 2011, Antalya, Turkey.
11. Kacar, C., Kaya, D., Pancarci, S., Yildiz, S., **Kaya, S.**, Kuru, M.: Effect of the change in the administration time of PGF<sub>2a</sub> and GnRH on the growth of the ovulatory follicle during cosynch protocol in presynchronised cows. The 15th Annual Conference of the European Society for Domestic Animal Reproduction (ESDAR).15-17 September 2011, Antalya, Turkey.

12. Çolak, A., Polat, B., Cengiz, M., Yanmaz, L.E., Oral, H., Baştan, A., **Kaya, S.**, Hayırlı, A.: Süt ineklerinde subklinik mastitisin tanısında kızılötesi termografinin duyarlılığı ve özgünlüğü. IV. Veteriner Jinekoloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı), 4-7 Kasım 2010, Antalya.
13. Kacar C, Atakisi E, Somali M, Kaya D, Zonturlu AK, **Kaya S**, Gungor O, Aslan S. Effectiveness of two different intrauterine and a conventional PGF<sub>2α</sub> treatments on creatine kinase/aspartate aminotransferase levels and reproductive performance in cows with chronic endometritis. Proceedings of the 14th Annual Conference of the European Society for Domestic Animal Reproduction (ESDAR), Eger, Hungary, Sep, 15-18, 2010.
14. Kaçar C, Atakişi E, Somali M, Kaya D, Zonturlu AK, **Kaya S**, Güngör Ö, Aslan S. Kronik Endometritisli İneklerde İki Farklı İntrauterin Tedavi ve PGF<sub>2α</sub> Uygulamalarının Plazma Lipopolisakkarid (LPS) Düzeylerine Etkisi, IV. Veteriner Jinekoloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı), Syf: 290-291, 4-7 Kasım 2010, Antalya.
15. Yayla S, Kaçar C, Kaya D, Merhan O, Aksoy Ö, Kılıç E, **Kaya S**. Köpeklerde Ovariohisterektomi İçin Tercih Edilen İntratekal Ketamin HCL Anestezisinin Klinik, Bazı Hemodinamik ve Biyokimyasal Etkilerinin Araştırılması. XII. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi. 19-22 mayıs 2010. Belek/Antalya.
16. Kacar C, Lehimcioğlu N.C, Pancarcı Ş.M, Oral H, Yıldız S, Gungor O, **Kaya S**. Sığırlarda Presenkronizasyon Uygulamasının Cosynch–56 Protokolünün Başarısı Üzerine Etkisi. IV. Veteriner Jinekoloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı), Syf: 290-291, 4-7 Kasım 2010, Antalya.
17. Atakişi O, Oral H, Atakişi E, Merhan O, Özcan A, Maraşlı Ş, Pancarcı Ş.M, Polat B, Çolak A, **Kaya S**. Subklinik Mastitisli İneklerin Sütünde Nitrik Oksit Düzeyi, Toplam Antioksidan ve Oksidan Kapasite arasındaki İlişkilerin Araştırılması. IV. Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongresi. 2009, İstanbul.
18. Polat, B., Çolak, A., Cengiz, M., Yanmaz, L.E., Oral, H., Bastan, A., **Kaya, S.**,

Hayirli, A.: Interrelationships among subclinical mastitis indices and their relevance to udder skin temperature. 13th Annual Conference of the European-Society-of-Domestic-Animal-Reproduction Ghent, Belgium, Reprod Dom Anim 44 (Suppl. 3): 80, 09-12 September 2009.

19. Oral, H., Sözmen, M., Serin, G., **Kaya, S.**: İneklerde postpartum metritislerin tanısında; vaginoskopi, transrectal ultrasonografi yöntemleri ile cytobrush (endometrial sitoloji) tekniginin karşılaştırılması. III. Veteriner Jinekoloji Kongresi (Uluslar Arası Katılımlı), 23-26 Ekim 2008 • Lara/ Antalya.