

KOYUNLARDA HORMONLARLA LAKTASYON İNDÜKSİYONU: I.MEME DOKUSUNUN HİSTOLOJİK GELİŞİMİ VE LAKTASYONAL PERFORMANS İLİŞKİSİ*

Induction of lactation in sheep using hormones: I.The correlation between histological development of the mammary tissue and lactational performance

Armağan ÇOLAK** Narin LİMAN*** Şaban MARAŞLI****
Bilal Cem LİMAN***** Abdullah DOĞAN*****

ÖZET

Bu araştırma, koyunlarda laktasyonu yapay olarak başlatmak ve bu süreçte meme dokusunun gelişimini belirlemek, ayrıca veteriner hekimlikte psikotropik ve trankelezan ajan olarak kullanılan nöroleptik ilaçların laktasyon üzerine etkili olup olmadığını ortaya koymak amacıyla yapıldı. Çalışmada, laktasyon periyodunda olmayan 20 koyun 5'erli 4 gruba ayrıldı. I.grup kontrol grubu olarak seçildi. Diğer gruplara östrojen ve progesteron hormonları 1:5 oranında (0.5 mg/kg östradiol-17β ve 2.5 mg/kg progesteron) 7 gün süreyle enjekte edildi. 14.günde II., III. ve IV. gruptaki 15 koyundan 10'unda (%66.6) elle sağım yapılabilirdi. Laktasyonun başlangıcında günlük süt üretimi 25 ml'nin altında iken, 21. 9unda 100 ml'ye ulaştığı gözlemlendi, 16. günden 21. güne kadar fenotiyazin uygulanan III. ve butirofenon uygulanan IV. gruplardaki hayvanlarda sağım sırasında uysallık görülürken, süt üretiminde bir artış olmadığı belirlendi. Kontrol grubundaki hayvanlarda meme dokusunun yoğun bir bağdoku matriksi içinde adacıklar şeklinde dağılmış inaktif lopçuklardan oluştuğu görüldü. II., III. ve IV. gruplarda hormon enjeksiyonlarını takiben 15. günde meme dokusunda parenşimin arttığı belirlendi. 22. günde lobuloalveoler yapının tamamen geliştiği ve alveollerin çoğunluğunu olgun salgı yapan alveollerin oluşturduğu gözlemlendi. Nöroleptik uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında meme dokusunda histolojik olarak bir farklılık saptanamadı. Sonuç olarak, 1:5 oranında östrojen-progesteron hormon kombinasyonlarının kullanılmasının me dokusunun gelişimine ve böylece laktasyonun başlatılabilmesine olanak sağladığı kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Koyun, Laktasyon, İndüksiyon, Meme, Histoloji, Performans.

SUMMARY

The aim of the study is to artificially induce lactation in sheep and to investigate the development of the mammary tissue throughout the study as well as to show the effectiveness of neuroleptic drugs used as psychotropic and tranquilizer agents in veterinary medicine, upon lactation. Twenty sheep, out of lactation period, were allocated to 4 groups, including the first group as control group. The experimental other groups (Group II, III and IV) were administered with estrogen and progesterone (0.5 mg/kg estradiol-17β and 2.5 mg/kg progesterone) at the ratio of 1:5 for the duration of 7 days. On day 14, 10 sheep of the 15 sheep in experimental groups could be hand milked. It was observed that daily milk production reached to 100 ml on day 21 whereas it had been obtained less than 25 ml at the beginning of the lactation. The phenothiazine treated animals in group III and the butyrophenon treated animals in group IV between the days 16 and 21, showed silence during milking and there was no any increase in milk production. In animals of the control group, the mammary tissue was consisted of inactive lobulus dispersed as islets in intense connective tissue matrix. In group II, III and IV parenchyma in mammary tissue increased on day 15 following hormone injections. On day 22, lobuloalveolar structure was completely developed and the most of the alveols were mature secretoric types. In terms of histological structure in mammary tissue there was no difference between the groups treated and non-treated with neuroleptics. In conclusion, the use of the estrogen-progesterone combination at the ratio of 1:5 was effective for the development of mammary tissue and in initiating lactation in sheep.

Key Words: Sheep, Lactation, Induction, Mamma, Histology, Performance.

* Bu çalışma TÜBİTAK (VHAG-1087/ADP) tarafından desteklenmiştir.

** Yrd. Doç. Dr. -KAÜ Vet. Fak. Doğum ve Rep. Hast. Anabilim Dalı - KARS

*** Yrd. Doç. Dr. - KAÜ Vet. Fak. Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı - KARS

**** Yrd. Doç. Dr. - KAÜ Vet. Fak. Biyokimya Bilim Dalı - KARS

*****Yrd. Doç. Dr. - KAÜ Vet. Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Bilim Dalı - KARS

*****Doç. Dr. - KAÜ Vet. Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Bilim Dalı - KARS

GİRİŞ

Gebelikle birlikte gelişmeye başlayan ve doğumla aktif duruma geçen meme dokusunda, gebelik olmaksızın, yapay yolla laktasyonun başlatılabileceği düşüncesiyle bir çok araştırma yapılmıştır. "Laktasyon indüksiyonu" adı altında yapılan bu çalışmalarla, gebe olmayan hayvanlarda hormon uygulamalarıyla laktasyonun yapay olarak başlatılabileceği gösterilmiştir (1-12).

Laktasyonda fonksiyonel organ olan memeler (süt bezleri) ektodermden köken alan özelleşmiş deri bezleridir (13). Süt bezlerinde parenşimi oluşturan ünitelerden alveoller intralobuler, akıtıcı kanallar (duktus laktiferus'lar) ise intralobuler, interlobuler ve interlober olarak yer alırlar. Parenşimin bir bölümü olan sinus laktiferus ise interlober duktus laktiferus'lardan gelen sütün toplandığı sarnıçtır. Burada toplanan süt meme başı içindeki duktus papillaris'e gelir ve dış ortama açılır (14).

Sütün yapım yeri alveoller olup salgılama periyoduna göre değişen yüksekliklerdeki kübik epitelle örtülüdürler. Alveoller, sütün serbest bırakılmasında görevli miyoepitel hücreleri tarafından sarılmışlardır. Bu hücrelerin duktusların etrafında da yerleştiği; kedi, köpek, keçi, domuz, tavşan, rat, koyun ve insanda bulunduğu bildirilmiştir (15). Kanallardan intralobuler duktus laktiferus'ların duvarı tek katlı kübik, interlobuler olanların ise tek katlı prizmatiktir. İnterlober duktus laktiferus'ların ve sinus laktiferus'un duvarı ise iki katlı prizmatik epitelle kaplıdır (13,14).

Sığırlarda ilk gebelikle birlikte meme çok hızlı gelişir (13,15,16). Koyunlarda meme dokusunun total büyümesinin %78'i gebelik, %2'si ise laktasyon sırasında gerçekleşir (17). Sığırlarda gebeliğin ilk yarısında duktuslar büyür. 5. ayda lobullerin şekillendiği fakat küçük olduğu görülür. 6. ayın sonunda yeni alveollerin şekillenmesiyle lobuloalveoler

gelişim gerçekleşir. Son aylarda ise alveol ve akıtıcı kanal epitelleri salgılama aktivitesi (laktogenez) kazanırlar (15,16). Bu dönemde memeler laktasyon periyoduna girerler. Alveol ve akıtıcı kanal epitelleri laktogenez sırasında bir dizi morfolojik değişime uğrarlar. Doğumun hemen öncesi ve sonrasında granüler endoplazmik retikulum ve golgi aygıtının hipertrofisi ile birlikte sitoplazmik yağ damlacıkları, mikrovilluslar ve mitokondriyonların sayısında artış gözlenir (16). Aynı zamanda çekirdeğin yuvarlağımsı olduğu ve birkaç çekirdekçik içerdiği görülür. Çekirdek hücrenin merkezinden bazaline kayar (18).

Laktasyondan sonra alveol epitellerinin salgılama aktivitesi durur ve involüsyon süreci başlar. Emme ve sağımın kesilmesinden sonra alveollerde salgı toplanır. Bu durumda alveoller gerilir ve boşalmaya kadar da sekresyon olmaz. Üretilen salgı birkaç günde uzaklaştırılmazsa epitel hücrelerinde dejenerasyon başlar ve lumende artık süt dereceli olarak absorbe edilir. Ortama akın eden ve özellikle alveol epitel hücreleri arasına yerleşen makrofajların fagositoz aktivitesi sonucunda salgı lenf yollarına taşınır (13,14,19).

İnvole olmuş süt bezlerinde birkaç küçük alveol ile kümeler halindeki dallanmış kanallar parenşimi oluştururlar. Bunlar basık kübik epitelle örtülü olup, epitelin altındaki miyoepitel hücreleri oldukça belirgindir. Bağdoku septaları çok kalındır ve yağ hücreleri tek veya gruplar halindedir (13).

Hormon uygulamalarıyla laktasyonun indüklenmesinde iki ana prensip vardır. Bunlardan birincisi meme dokusunun tubuloalveolar yapısının gebe hayvanlardaki gibi laktasyona hazır hale getirilmesi, ikincisi ise kan prolaktin yoğunluğunu belli bir düzeye ulaştırıp, süt salgılanmasının başlatılmasıdır. Süt bezlerinin (memenin) tam anlamıyla gelişmesi östrojen ve progesteron hormonlarının varlığına bağlıdır. Genel olarak

östrojen tek başına kanal gelişimini sağlar, progesteron ve östrojenin birlikte etkimesiyle de lobuloalveolar büyüme şekillenir. Hipofiz bezi ön lop hormonları olan tiroid stimüle edici hormon (TSH), büyüme hormonu (STH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), follikül stimüle edici hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH) ve laktojenik hormonun (prolaktin-LTH) memenin gelişmesi ve laktasyon üzerine doğrudan veya dolaylı olarak etki ettiği de bilinmektedir. Bunlardan özellikle prolaktin ve ACTH laktasyonun başlaması ve devamlığında gereklidir (15). Prolaktin memelerde kanal ve özellikle de alveol epitel hücrelerinin çoğalmaları ve farklılaşmalarını stimüle eder; alveol epitel hücrelerinde saygı granüllerinin sayısında artışa neden olur ve bunların ekstruziyonunu uyarır (20).

Laktasyonun indüksiyonu için; östrojen ve östrojen-progesteron kombinasyonları yıllardır kullanılmaktadır. 1973'ten önce, 60-180 günlük uzun enjeksiyon denemeleri ile laktasyonun indüksiyonuna çalışılmıştır (21). Smith ve Schanbacher (22), östrojen-progesteronu birlikte kullanarak laktasyonun indüksiyonu için gereken işlemleri oldukça geliştirmişler ve önceden 180 güne kadar ulaşan enjeksiyon süresini 7 güne indirmişlerdir. Enjeksiyon yapılan hayvanların yaklaşık %70'inde süt salgılanması sağlanmış, günlük süt verimi 3 kg. ve üzerinde gerçekleşmiştir. Enjeksiyonun 7. gününde meme bezlerinde çok az bir değişiklik kaydedilmiş, meme bezi ve meme başının büyümesi ve sıvı toplanması hormon enjeksiyonundan 14 gün sonra olmuştur. Meme bezinin maksimum düzeyde büyümesi ve sıvı ile dolmasının 19-21. günlerde olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada enjeksiyon yapılan hayvanlarda plazma hormon düzeyinin normal olarak ileri gebe hayvanlardaki düzeye ulaşmadığı tespit edilmiştir. Progesteron düzeyinin düşüşü sırasında östrojen ve prolaktin düzeylerinin yükselmediği ve prolaktinin

en üst seviyesinin bile normalden düşük olduğu bulunmuştur (22).

Smith ve Schanbacher (22,23) östrojen-progesteron oranını 1:1, 1:2, 1:2.5 olarak kullanmışlardır.

Süt bezlerinin otonom sinir sisteminin kontrolü altında çalıştığı bilinmektedir. Parasempatik sinirler aktive edici, sempatik sinirler ise inhibe edici etkiye sahiptirler. Sempatik sinir sonlarından salınan adrenalin, noradrenalin ve dopamin meme alveolleri etrafındaki kan damarlarının duvarlarını daraltarak, hücre fonksiyonlarını durdururlar. Özellikle dopamin, prolaktin sentezini ve salgılanmasını inhibe ederek, süt salgılanmasını baskılayıcı yönde etki gösterir. 1950'lerden bu yana veteriner hekimlikte psikotropik ve trankilizan amaçlarla kullanılan nöroleptikler adı altındaki ilaçların esas etkileri dopamini antogonize etmeleridir. Nöroleptiklerden butirofenon, fenotiyazin ve rezerpin türevleri Dopamin eksitator reseptörleri (DAe) bloke ederek ve dopamin depolarının tükenmesine neden olarak antidopaminerjik etki gösterirler. Ayrıca adrenalinin sempatik sinirlerdeki alfa-adrenerjik reseptörleri uyararak oluşturdukları etkileri de tersine çevirirler ve prolaktin salınmasını engelleyici hormonu (PSEH) inhibe ederek prolaktin salgılanmasını arttırırlar (20,24).

Hormon uygulamalarına 2.5 mg/gün rezerpin ilave edildiği zaman, hayvanların %93'ünde laktasyonun başarıyla indüklendiği, ilave edilmediği zaman ise %71'inden başarılı sonuç alınabildiği ortaya konmuştur (25). Ancak Dabas ve Sud (12), enjeksiyonları takiben 3 gün süreyle hayvan başına 2 mg/gün dozunda rezerpin uygulamış ve günlük süt üretiminde bir farklılık elde edememişler, ayrıca hayvanlarda rezerpin toksisitesi saptamışlardır. 7-12. günlerde 3 mg/gün dozunda rezerpin uygulandığında da, uygulamayı takiben hayvanlarda iştahsızlık, bitkinlik, ko-

ordinasyon bozukluğu ve uykusuzluk gözlemlendiği bildirilmiştir (11).

Hormonal yolla laktasyonun indüklenmesi çalışmaları koyunlar üzerinde de yapılmış, tam ve başarılı bir laktasyonun başlaması sağlanmıştır (2,7).

Hayvancılık Kars yöresinin temel ekonomik etkinliğidir. Yörede yoğun bir hayvan popülasyonu olmasına karşın özellikle koyunlarda gebelik oranı düşük, yavru atma oranı ise yüksektir. Bu duruma koşut olarak süt üretimi son derece az ve kuruda kalan koyun sayısı da fazladır. Bu çalışmayla, çeşitli nedenlerle laktasyona giremeyerek kuruda kalmış olan yöre koyunlarında, hormon-nöroleptik preparat kombinasyonları kullanılarak laktasyonun indüksiyonu ve sürdürülmesi olanakları araştırılmıştır.

Ayrıca koyunlarda yapay yolla laktasyonun başlatılması sırasında meme dokusunun gelişiminin histolojik açıdan değerlendirildiği herhangi bir araştırmaya rastlanılmaması ve yörede daha önce bu yönde yapılmış bir çalışmanın bulunmaması da araştırmamızın planlanmasında etken olmuştur.

MATERYAL VE METOT

Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Çiftliğindeki Tuj ırkı koyunlar üzerinde yapılan çalışmada IV grup belirlendi. Her grupta 5 koyun bulunmakta ve gruplar laktasyon periyodunda olmayan hayvanlardan oluşmaktaydı. I.grup kontrol grubu olarak ayrıldı. II, III ve IV. gruptaki hayvanlara 7 gün süreyle, her koyun için 0.5 mg/kg östradiol-17 β ve 2.5 mg/kg progesteron (Dipro) intramusküler enjekte edildi. 16. günden 21. güne kadar III. gruptakilere 0.3 mg/kg fenotiyazin (Chlorpromazine-Largactil), IV. gruptakilere ise 0.02 mg/kg butirofenon (Haloperidol-Nörodol) grubu nöroleptikler subkutan enjekte edildi. Histolojik incelemeler

için biyopsi örnekleri 0.15. ve 22. günlerde alındı. %10'luk nötür formolde tespit edilen bu örnekler dereceli alkollerden, metil benzoat ve benzollerden geçirildikten sonra, paraplastta bloklandılar. Bloklardan alınan 7 mikron kalınlığındaki kesitler Crossmon'un üçlü boyasıyla boyandılar (26).

BULGULAR

Enjeksiyonların başlamasından sonraki 14. günde II., III. ve IV. gruptaki 15 koyunun 10'unda (%66.6) elle sağım yapılabilirdi ve bu dönemde laktasyonun başlamış olduğu saptandı. Diğer 5 koyunda izleyen günlerde de sağımla süt elde edilemedi. II. gruptaki koyunların 5'inde (%100), III. gruptaki koyunların 3'ünde (%60), IV. gruptaki koyunların 2'sinde (%40) laktasyon başlatıldı. Sağım sonucu elde edilen süt miktarları 25. güne kadar kaydedildi. Laktasyonun başlangıcında günlük süt üretimi 25 ml'nin altında iken, laktasyonun 21. gününde 100 ml'nin üzerine çıktığı belirlendi. Histolojik incelemeler için meme loplalarının birinden biyopsi alınması nedeniyle gruplardaki hayvanlarda süt üretiminin düşük olduğu gözlemlendi.

Nöroleptik uygulanan hayvanlarda sağım sırasında uysallığın yanısıra süt miktarında kayda değer bir artışın olmadığı belirlendi.

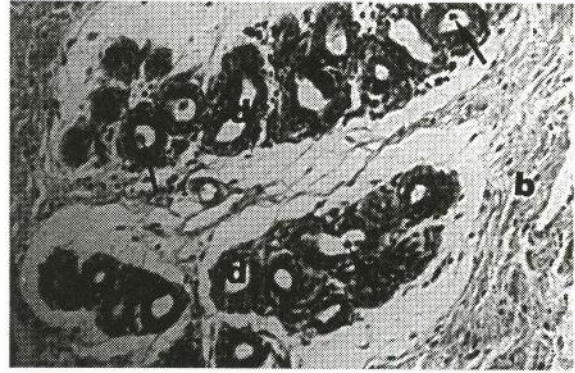
0. günde, meme dokusunda interstisyumu oluşturan bağdokunun yaygın olduğu ve bu doku içerisinde inaktif lopçukların adacıklar şeklinde yerleştiği gözlemlendi. Lopçuklarda kanalların alveollerden daha fazla olduğu ve oldukça küçük çapa sahip olan alveollerin henüz olgunlaşmadığı belirlendi. Duktus laktiferus'ları örten epitel tek katlı kübik veya basık prizmatik epiteldi. Duktusların ve alveollerin lumenlerinde salgı materyalinin bulunmadığı ve bazı alveollerin de lumensiz olduğu görüldü. Alveolleri örten tek katlı kübik epitel hücrelerinde heterokromatik olan

çekirdek merkezde yerleşmişti. Gerek alveoller ve gerekse duktus laktiferus'lar etrafındaki mioepitel hücreleri oldukça belirgindi (Şekil 1).

15. günde bağdoku azalmış olup, parenşim ise bir önceki döneme göre daha gelişmişti. Lopçuklarda tubuler yapının öncelikli geliştiği gözlemlendi, alveollerin de sayısı artmış ve çapları büyümüştü. Bu dönemde lopçuklarda üç tip alveol belirlendi; olgunlaşmamış (immature) alveoller, olgun, salgı yapmayan alveoller ve olgun, salgı yapan alveoller. Olgunlaşmamış alveoller çok dar lumenli veya hücre kümelerinden oluşmuş lümensiz alveollerdi. O. güne göre bu alveollerin sayısı oldukça azdı. İkinci tip olan olgun, salgı yapmayan alveollerde lümenin boş olduğu, ancak alveol epitel hücrelerinin apikal sitoplazmalarında bir veya daha fazla yağ vakuolünün bulunduğu görüldü. Bu hücrelerde çekirdek hafifçe yassılaşıyor ve bazale doğru kaymış ve epitelin yüksekliği artmıştı (Şekil 2). Olgun, salgı yapan alveollerde lümenin asidofilik karakterde olduğu ve içerisinde az sayıda lenfosit bulunduğu gözlemlendi. Bu alveolleri örten epiteldeki hücreler prizmatik şekil almış ve apikal sitoplazmalarını tamamen iri yağ vakuolleri doldurmuştu (Şekil 3).

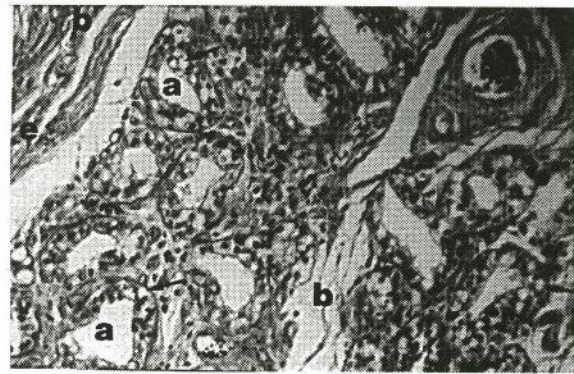
22. günde, nöroleptik kullanılan ve kullanılmayan gruplara ait meme dokusu histolojik açıdan değerlendirildiğinde hiç bir farklılığın olmadığı görüldü. 22. günde lobuloalveoler yapı tamamen gelişmişti. O. günde lopçuk ve lopçuklardaki alveol ile kanal sayısı az iken, bu dönemde herbirinin sayısının ve çaplarının büyüdüğü dikkati çekti. Alveol ve duktus lümenlerindeki salgının asidofilik karakterde olduğu ve bu salgının bol miktarda lenfosit (kolostrom cisimleri) içerdiği görüldü (Şekil 4). Lopçuklarda alveollerin çoğunluğunu olgun, salgı yapan alveollerin oluşturduğu, olgun, salgı yapmayan alveollerin ise oldukça az sayıda olduğu belirlendi. Olgun, salgı yapan al-

veolleri örten epitel hücreleri değişik salgılama periyodlarında gözlemlendi. Kimi alveol epitel hücreleri salgılarını tamamen lümenine vermiş ve epitel yüksekliği azalmıştı. Kimilerinin ise apikal sitoplazmaları yağ vakuolleri ile dolmuş, hücrelerin yüksekliği artmış ve çekirdek bazale kaymıştı.



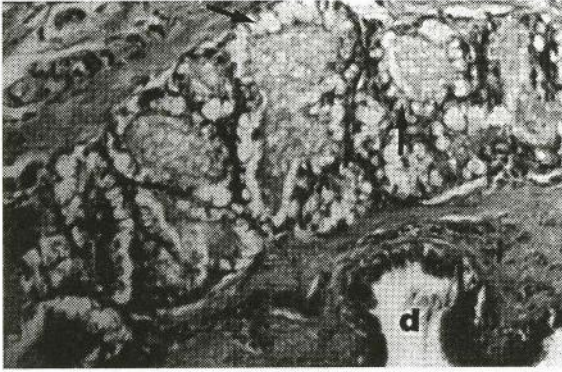
Şekil 1. Kontrol grubunda meme dokusunun yapısı. a: alveol, b:bağdoku, d:kanallar, oklar:duktuslar içindeki lenfositler. Crossmon'un modifiye triple boyasıx245.

Figure 1. Nonlactating mammary gland in the ewe. a:alveolus, b:interlobular connective tissue, d:duct, arrowthe lymphocyte in the duct. Crossmon's modifie triple stainx245.



Şekil 2. Laktasyonun 15. gününde olgun salgı yapmayan alveoller (a), b:interlobuler bağdoku, oklar:yağ vakuolleri. Crossmon'un modifiye triple boyasıx266.

Figure 2. The mature and not secretion alveolus on the 15th days of lactation (a), b:interlobular connective tissue, arrows:lipid vacuoles. Crossmon's modifie triple stainx266.



Şekil 3. Olgun salgı yapan alveoller. d:interlobuler duktus laktiferus, oklar:yağ vakoulleri. Crossmon'un modifiye triple boyasıx327.

Figure 3. The mature alveolus in the secretory phase. d:interlobular collecting duct, arrows: lipid vacuoles. Crossmon's modifie triple stainx327.



Şekil 4. Laktasyonun 22. gününde interlobuler duktus laktiferusta lenfositler (kolostrum cisimcikleri). Crossmon'un modifiye triple boyasıx273.

Figure 4. The lymphocytes in the interlobular collecting duct on the 22th days of lactation. Crossmon's modifie triple stainx273.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Östrojen-progesteron kombinasyonları kullanılarak laktasyonun indüklenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada; nonlaktasyondaki hayvanlardan alınan biyopsi örneklerinde meme dokusunun yoğun bir bağ doku matriksi içerisinde adacıklar şeklinde dağılmış inaktif lopçuklardan oluştuğu gözlemlendi. Diğer hayvanlarda belirtilen, dinlenme halindeki meme

dokusunun özelliklerine (13,14,19,27,28) benzer olarak lopçuklar primer duktuslardan oluşmaktaydı. Nonlaktasyondaki sığırların meme dokusunda gözlemlendiği gibi (27) koyunlarda da alveollerin olgunlaşmamış alveoller olduğu ve kedi, köpek, keçi, domuz, tavşan, rat, koyun ve insanda alveol ve duktusların etrafında yerleştiği bildirilen (15) mioepitel hücrelerinin bu dönemde de gerek alveol, gerekse duktusların duvarında belirgin olduğu dikkati çekti.

Enjeksiyonları takiben 15. günde, meme dokusunda interstisyumun azalarak yerini parenşime bırakmış olduğu ve parenşimde tubuler yapının öncelikli geliştiği belirlendi. Sığırlarda bildirildiği gibi (27) bu dönemde de olgunlaşmamış, olgun, salgı yapmayan ve olgun, salgı yapan alveoller olmak üzere üç alveol tipi gözlemlendi. Olgunlaşmamış alveollerin sayısı oldukça azdı. Gerek olgun, salgı yapmayan, gerekse olgun, salgı yapan alveollerinde döşeyen epitel hücrelerinde morfolojik değişimlerin başladığı ve bunların laktogeneze girmiş hücrelerdeki değişimlere (13,14,16,18,19,28) benzer olduğu belirlendi.

Butirofenon ve fenotiyazin türevi nöroleptiklerin kullanıldığı gruplar ile sadece östrojen-progesteron kullanılan gruba ait meme dokuları enjeksiyonları takiben 22. günde histolojik olarak değerlendirildiğinde herhangi bir farklılığın bulunmadığı görüldü.

Fleming ve ark. (28) nonlaktasyondaki sığırlarda meme dokusunun %87.02'sini bağ ve yağ dokunun oluşturduğunu, laktasyonun 21. gününde bu oranın %39'a indiğini bildirmişlerdir. Yine sığırlarda 21. günden 23. güne kadar birim alan başına salgı epitelindeki devamlı gelişmeyi takiben süt üretim potansiyelinde de bir artışın olabileceği öne sürülmüştür (18). Sunulan çalışmada 22. gündeki meme dokusuna ait histolojik bulgular da literatür bilgileri (18,28) destekler nitelikte olup, lobuloalveoler yapının tamamen geliştiği,

interstisyumun ise azaldığı görülmüştür.

Bu çalışmada 15. gündeki meme dokusunda lopçuklarda daha ziyade olgun, salgı yapmayan ve olgun, salgı yapan alveollerin görülmesi ve ilk sağımın enjeksiyonların başlamasından itibaren 14. günde yapılabilmesi, meme dokusunda olgunlaşmamış alveollerin olgunlaşması ve sekresyona başlamasının, yani laktogenezik hücrel değişimlerin 8-16. günler arasında olduğunu bildiren literatürlere (3,28,29) uygunluk göstermektedir.

Koyunlarda yapılan çalışmalarda (2,7) elle sağımın 18. ve 19. günde, makinayla sağımın ise 21. ve 28. günde yapılabildiği, sığırlarda ise laktasyonun 21. günde başladığı belirtilmiştir (1,5,6,8,28,30). Sunulan çalışmada literatürde bildirilenlerin aksine (2,7), laktasyon 14. günde başlatılmıştır. Sığırlarda yapılan çalışmalarda (22,23) östrojen-progesteron oranı 1:1, 1:2 ve 1:2.5 olarak kullanılmıştır. Çalışmamızda laktasyonun 14. günde başlatılmış olması östrojen-progesteron kombinasyonunun 1:5 oranında kullanılmasından kaynaklanmış olabilir. Çünkü bilindiği üzere pubertayı takiben kanal sisteminin büyümesi östrojen hormonuna, alveolar gelişimin tamamlanması ise progesteron hormonuna bağlıdır (13,15). Yapılan çalışmada progesteron oranının yüksek olması alveolar gelişimin erken tamamlanmasında ve alveol epitel hücrelerinin salgılama aktivitelerini (laktogenez) erken kazanmalarında etken olabilir. Günlük süt verimi Head ve ark. (7)'nin bildirdiği sonuçlara benzerlik göstermiştir.

Laktasyonu indüklenmiş hayvanlarda prolaktin konsantrasyonunu gebe hayvanlardaki düzeye getirebilmek amacıyla hormon enjeksiyonlarına ek olarak bir psikotropik ve nöroleptik ajan olan rezepinin çeşitli dozları kullanılmıştır. Uygulama anında hayvanlarda prolaktin düzeyi ile süt üretiminde artış gözlemlendiği (5) ve laktasyonun indüklenmesinde

başarı oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (25). Ancak bunların yanısıra yapılan başka çalışmalarda (11,12) rezepinin süt üretiminde etkin olmadığı, ayrıca hayvanlarda iştahsızlık, bitkinlik, koordinasyon bozukluğu ile uykusuzluk görüldüğü ve rezepin toksisitesinin şekillendiği belirtilmiştir. Sunulan çalışmada ise butirofenon ve fenotiyazin türevi nöroleptikler 16-21. günler arasında uygulanmış ve literatürlerde (5,11,12,25) bildirilenlerin aksine ne süt üretiminde artış, ne de toksite gözlenmiştir. Bu bağlamda veteriner hekimlikte daha ziyade tranquilizan ve psikotropik etkilerinden yararlanmak için kullanılan bu ilaçların süt üretimini arttırmak amacıyla kullanılmasının istismara açık olduğu görüşüne (20) katılıyoruz.

Sonuç olarak, bu çalışmada östrojen-progesteron hormon kombinasyonları kullanılarak meme dokusunda lobuloalveolar büyüme ve bunun sonucunda da laktasyonun başlatılması sağlanabilmiştir. Özellikle kullanılan preparatta östrojen-progesteron oranının 1:5 olmasının laktasyonun erken başlatılmasında etkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak beşeri bir preparatın kullanılması uygulamanın pahalı olmasına neden olmuştur. Ayrıca veteriner hekimlikte tranquilizan ve psikotropik etkilerinden yararlanmak için kullanılan nöroleptiklerin süt üretimini arttırmak amacıyla uygulanmasının istismara açık olduğu kanısına varılmıştır. Bu araştırma bir ön çalışma niteliğinde olup, deneklerin seçimi rastgele yapılmıştır. Bundan sonra yapılacak uygulamalarda, özellikle nonlaktasyondaki sağlıklı hayvanların seçilmesi gerektiği, infertilite ve meme hastalıklarına bağlı olarak uzun süre kuruda kalmış hayvanlarda başarı oranının düşük olabileceği söylenebilir. Sunulan çalışmada bu tip deneklerin bulunması başarı oranının %66.6 olmasında etken olmuştur. Ayrıca histolojik incelemeler için biyopsi alınması ve bu operasyonlar sonrası apse,

hematom gibi bazı komplikasyonların şekillenmesi laktasyonel performansı olumsuz yönde etkilemiştir.

KAYNAKLAR

1. Narendran, R., Hacker, R.R., Batra, T.R., Burnside, E.B.: Hormonal induction of lactation in the bovine: Mammary gland histology and milk composition. *J.Dairy Sci.* 1974: 57: 1334-1340.
2. Head, H.H., Delouis, C., Terqui, M., Kann, G., Djiane, J.: Hormonal induction of lactation in sheep. *J.Dairy Sci.* 1975:58:140.
3. Collier, R.J., Croom, W.J., Bauman, D.E., Hays, R.L., Nelson, D.R.: Cellular studies of mammary tissue from cows hormonally induced into lactation: Lactose and fatty acid synthesis. *J.Dairy Sci.* 1976: 59:1226-1231.
4. Erb, R.E., Malven, P.V., Monk, E.L., Mollett, T.A., Smith, K.L., Schanbacher, F.L., Willett, L.B.: Hormone induced lactation in the cow. IV. Relationships between lactational performance and hormone concentrations in blood plasma. *J.Dairy Sci.* 1976. 59:1420-1428.
5. Collier, R.J., Bauman, D.E., Hays, R.L.: Effect of reserpine on milk production and serum prolactin of cows hormonally induced into lactation. *J.Dairy Sci.* 1977:60:896-901.
6. Chakriyarat, S., Head, H.H., Thatcher, W.W., Neal, F.C., Wilcox, C.J.: Induction of lactation: Lactational, physiological and hormonal responses in the bovine. *J.Dairy Sci.* 1978:61:1715-1724.
7. Head, H.H., Delouis, C., Terqui, M., Kann, G., Djiane, J.: Effects of various hormone treatments on induction of lactation in the ewe. *J.Anim. Sci.* 1980:50:706-712.
8. Head, H.H., Chakriyarat, S., Thatcher, W.W., Wilcox, C.J., Becker, H.N.: Induction of lactation: Comparison of injections of estradiol-17 β and progesterone for 7 or 21 days on prolactin response to thyrotropin releasing hormone and milk yield in dairy cattle. *J.Dairy Sci.* 1982:65:927-936.
9. Sawyer, G.J., Fulkerson, W.J., Martin, G.B., Gow, C.: Artificial induction of lactation in cattle: Initiation of lactation and estrogen and progesterone concentrations in milk. *J.Dairy Sci.* 1986:69:1536-1544.
10. Atheya, U.K., Sud, S.C.: Hormonal induction of lactation in cycling buffalo-heifers. *Asian J.Dairy Res.* 1988:7:13-17.
11. Atheya, U.K., Sud, S.C.: Short-term hormonal treatment for induction of lactation in repeat-breeding cattle. *Indian J. Anim. Sci.* 1989:59:558-560.
12. Dabas, Y.P.S., Sud, S.C.: Induction of lactation in cattle with oestradiol-17 β plus progesterone or stilboestrol dipropionate plus hydroxy-progesterone caproate. *Indian J.Anim. Sci.* 1989:59:1551-1555.
13. Dellmann, H.D., Brown, E.M.: Text-book of Veterinary Histology. Third Edition. Lea and Febiger, Philadelphia, 405-409, 1987.
14. Tanyolaç, A.: Özel Histoloji. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Ankara, 174-178, 1993.
15. Jacobsen, N.L., Mc Gilliard, A.D.: The mammary gland and lactation. *Dukes' Physiology of Domestic Animals.* Tenth Edition. Cornell University Press, 863-880, 1984.
16. Heald, C.W.: Hormonal effects on mammary cytology. *J.Dairy Sci.* 1974:57:917-925.
17. Anderson, R.R.: Mammary gland growth in sheep. *J.Anim. Sci.* 1975:41:118-123.
18. Howe, J.E., Heald, C.W., Bibb, T.L.: Histology of induced bovine lactogenesis. *J.Dairy Sci.* 1975:58:853-860.
19. Michel, G., Heinz, M.: Zum bau der milchdrüse des rindes während der trockenstehperiode unter besonderer berücksichtigung der involutionsprozesse. I.Lichtmikroskopische untersuchungen. *Anat. Histol. Embryol.* 1991:20:101-110.

20. Şanlı, Y., Kaya, S.: Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağıtım Seçenekleri. Feryal Matbaacılık, Ankara, 396-404, 1991.

21. Collier, R.J., Davis, S.R.: Induction of lactation in cattle. Current Therapy in Theriogenology 2. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 379-382, 1986.

22. Smith, K.L., Schanbacher, F.L.: Hormonal lactation in the bovine. 1.Lactational performance following injections of 17-beta oestrdiol and progesterone. J.Dairy Sci. 1973:56:738-743.

23. Smith, K.L., Schanbacher, F.L.: Hormone induced lactation in the bovine. 2.Response of nulligraviol heifers to modified estrogen, progesterone treatment. J.Dairy Sci. 1974:57:296-303.

24. Booth, N.H., Mc Donald, L.E.: Psychotropic agents. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 6th Edition. Iowa State University Press, Ames, Iowa, 363-395, 1988.

25. Peel, C.J., Taylor, J.W., Robinson, I.B., Hooley, R.D.: The use of oestrogen, progesterone and reserpine in the artificial induction of lactation in cattle. Aust. J.Biol. Sci. 1979:32:251-259.

26. Crossmon, G.: A modification of Mallory's connective tissue stain with a discussion of the principles involved. Anat. Rec. 1937:69:33-38.

27. Croom, W.J., Collier, R.J., Bauman, D.E., Hays, R.L.: Cellular studies of mammary tissue from cows hormonally induced into lactation: Histology and Ultrastructure. J.Dairy Sci. 1976:59:1232-1246.

28. Fleming, J.R., Head, H.H., Bachman, K.C., Becker, H.N., Wilcox, C.J.: Induction of lactation: Histological and biochemical development of mammary tissue and milk yields of cows injected with estradiol-17 β and progesterone for 21 days. J.Dairy Sci. 1986:69:3008-3021.

29. Convey, E.M.: Serum hormone con-

centrations in ruminants during mammary growth, lactogenesis and lactation: A review. J.Dairy Sci. 1974:57:905-917.

30. Erb, R.E., Monk, E.L., Mollett, T.A., Malven, P.V., Callahan, C.J.: Estrogen, progesterone, prolactin and other changes associated with bovine lactation induced with estradiol-17 β and progesterone. J.Anim. Sci. 1976:42:644-654.