T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİMENTAL IRKI DÜVELERDE SABİT ZAMANLI TOHUMLAMALARA İLAVE OLARAK UYGULANAN GnRH'NIN GEBE KALMA ORANI ÜZERİNE ETKİSİ

Selçuk GÖLEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK DOĞUM ve JİNEKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Hüseyin ERDEM

KONYA-2019

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİMENTAL IRKI DÜVELERDE SABİT ZAMANLI TOHUMLAMALARA İLAVE OLARAK UYGULANAN GnRH'NIN GEBE KALMA ORANI ÜZERİNE ETKİSİ

Selçuk GÖLEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK DOĞUM ve JİNEKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Hüseyin ERDEM

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19202009 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2019

ÖNSÖZ

Yüksek Lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, sabırla ve titizlikle çalışmalarımı takip eden ve destek olan tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin ERDEM'e;

Yüksek Lisans eğitimimimde bana destek olan Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarım Prof. Dr. Tevfik TEKELİ, Prof. Dr. Dursun Ali DİNÇ, Prof. Dr. Mehmet GÜLER, Prof. Dr. İbrahim AYDIN, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ahmet GÜNER'e;

Saha çalışmalarım sırasında bana yardımlarını esirgemeyen Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlileri Hasan ALKAN, Fatma SATILMIŞ, Ömer Faruk YEŞILKAYA ve M. Furkan ÇİFTÇİ'ye;

Çalışmanın yürütülmesinde idari ve teknik her konuda yardımcı olan Konya Damızlık Sığır Yetiştiricileri Birliği Sağlık İşleri Şube Müdürü Veteriner Hekim Ali Osman TAŞKIN'a ve Düve Yetiştirme Merkezi Sorumlusu Veteriner Teknisyeni Mahmut ÇAKAR'a, Konya Damızlık Sığır Yetiştiricileri Birliği Düve Yetiştirme Merkezine;

Tez projemi destekleyen Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (SÜBAP);

Bu kutsal mesleği tercih etmemdeki en büyük faktör olan dayım Ömer BÜLBÜL'e;

Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen babam Harun GÖLEN, annem Süheyla GÖLEN, ağabeylerim Mustafa GÖLEN ve K. Sadık GÖLEN'e ve eşim Gökçenur SANİOĞLU GÖLEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR v
ÖZET vii
SUMMARY viii
1. GİRİŞ 1
1.1. Düvelerde Seksüel Siklus 1
1.2. Folliküler Gelişim 1
1.2.1. Follikül 2
1.2.2. FSH Salınımı 2
1.2.3. LH Dalgası 3
1.3. Östrüs Siklusu 3
1.3.1. Proöstrüs (17-20. gün) 4
1.3.2. Östrüs (0. gün) 4
1.3.3. Metöstrüs (2-4. gün) 5
1.3.4. Diöstrüs (5-17. gün) 6
1.3.5. İneklerde Östrüs Siklusunda $PGF_{2\alpha}$'nın Salınımı 6
1.3.6. Düvelerde Östrüsün Önemi 6
1.4. Östrüs Senkronizasyonu Ve Önemi 7
1.4.1. Östrüs Senkronizasyonunda Önemli Hormonlar 8
1.4.2. Progesteronlar 8
1.4.3. Gonadotropinler 10
1.4.4. Gnrh Kullanılarak Ovulasyonun Uyarılması 10
1.5. Folliküler Dalgaları Kontrol Etme 11
1.6. Östrüs Senkronizasyonu Amacıyla Uygulanan Protokoller 12
1.6.1. Ovsynch 14
1.6.2. Presynch 15
1.6.3. Cosynch 16
1.7. Embriyonal Dönem Ve Embriyonik Ölümler 16
1.8. Embriyonik Ölümlerin GnRH Uygulamalarıyla Önlenmesi 17
2. GEREÇ ve YÖNTEM 21
2.1. Gereç 21
2.2. Yöntem 21
2.2.1. Östrüs Senkronizasyonu ve Suni Tohumlamaların Yapılması 21
2.2.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Progesteron Analizlerinin Yapılması 22

2.2.4. Gebelik Muayenelerinin Yapılması 22
2.2.5. İstatistiksel Analizler..... 23
3. BULGULAR..... 24
4. TARTIŞMA..... 26
5. SONUÇ ve ÖNERİLER 30
6. KAYNAKLAR 31
7. EKLER 37
8. ÖZGEÇMİŞ..... 38

SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
°	Derece
®	Telif hakkı alınmış
+	Artı
±	Artı Eksi
<	Küçüktür
=	Eşittir
>	Büyüktür
≤	Küçük Eşittir
≥	Büyük Eşittir
α	Alfa
µ	Mikro
χ^2	Ki Kare
τ	Tau
AI	Suni tohumlama
°C	Santigrat
CIDR	Controlled Internal Drug Release
CL	Korpus Luteum
dk	Dakika
E_2	Östrojen
ECP	Estradiol cypionate
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
FXI	Koagulasyon Faktör XI
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
IFN	İnterferon
kg	Kilogram
LH	Luteinleştirici Hormon
mg	Miligram
mHz	Megahertz

ml	Mililitre
ng	Nanogram
P_4	Progesteron
$PGF_{2\alpha}$	Prostaglandin F_2 Alfa
pH	Hidrojenin Gücü
PRID	Progesterone Releasing Intravaginal Device
TMR	Total Mix Ration
USG	Ultrasonografi
VKS	Vücut Kondisyon Skoru

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Simental Irkı Düvelerde Sabit Zamanlı Tohumlamalara İlave Olarak Uygulanan GnRH'nın Gebe Kalma Oranı Üzerine Etkisi

Selçuk GÖLEN
Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2019

Sunulan çalışmada; Simental ırkı düvelerde sabit zamanlı tohumlamalara ilave olarak uygulanan GnRH'nın gebe kalma oranı üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın materyalini 14-18 ay yaşta, aynı bakım ve besleme şartlarında barındırılan 100 baş Simental düve oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen hayvanlara 14 gün arayla iki kez $PGF_{2\alpha}$ kas içi enjeksiyonu, ikinci $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonundan 48 saat sonra GnRH kas içi enjeksiyonu yapıldı. Bu enjeksiyonlar sonrası hayvanlar kulak küpesi numarasına göre (tek/çift) deneme ve kontrol olmak üzere 2 eşit gruba ayrıldı. Deneme grubunu oluşturan hayvanlara (n=50) GnRH enjeksiyonundan 12-16 saat sonra yapılacak sabit zamanlı tohumlama ile birlikte ikinci kez GnRH enjeksiyonu da yapıldı. Kontrol grubuna dahil edilen hayvanlar (n=50) ise GnRH enjeksiyonundan 12-16 saat sonra sabit zamanlı olarak tohumlandı. Çalışmanın deneme ve kontrol grubundaki hayvanların yarısından progesteron analizi amacıyla tohumlama sonrası 4, 7, 12 ve 19. günlerde V. coccygea'dan kan örneği alınarak, elektronkemülisens immun assay (ECLIA) yöntemiyle progesteron analizi yapıldı. Gebelik muayeneleri tohumlamalar sonrası 30. günde real time ultrason ile yapıldı. Birinci muayenede gebe olduğu belirlenen hayvanlara 60. günde ikinci kez ultrason muayenesi uygulandı ve bu muayenede gebeliğin belirlenememesi embriyonik ölüm olarak değerlendirildi. Elde edilen sonuçlara göre deneme grubunda %36, kontrol grubunda %26 gebe kalma oranı tespit edildi. Otuz-60 gün aralığında embriyonik ölüm oranı ise %3 olarak belirlendi.

Sonuç olarak modifiye ovsynch senkronizasyon yöntemiyle yapılan tohumlamaların ve tohumlama sırasında uygulanan GnRH'nın Simental ırkı düvelerde yeterli gebe kalma oranını sağlayamadığı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Modifiye ovsynch, GnRH, Gebe kalma oranı Simental düve

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Effect of GnRH administration during fixed time insemination on conception rate in simmental heifers.

Selçuk GÖLEN
Department of Obstetrics and Gynecology (Veterinary Science)

MASTER THESIS / KONYA-2019

In this study; the effect of GnRH on conception rate in Simmental breed of heifers when added along with the fixed time insemination was investigated. In this study, 100 Simmental heifers at the age of 14-18 months were housed under the same care and feeding conditions. Intramuscular injection of $PGF_{2\alpha}$ was given twice to the animals included in this study with an interval of 14 days, and then GnRH intramuscular injection was given 48 hours after the second injection of $PGF_{2\alpha}$. Later, animals were divided into two equal groups as experimental and control groups according to their ear tag number (odd / even). The second injection of GnRH was given to the animals of the experimental group (n=50) with fixed-time insemination after 12-16 hour from the first injection of GnRH. The animals of the control group (n=50) were also inseminated at a fixed time after 12-16 hour from the GnRH injection Progesterone analysis was performed on the 4th, 7th, 12th and 19th days after insemination by using blood samples from V. coccygea for the purpose of progesterone analysis in half of the animals in the experimental and control groups of the study. Pregnancy examinations were performed on the 30_{th} day after insemination by real-time ultrasound. Animals that were found to be pregnant at the first examination were subjected to a second ultrasound examination on the 60_{th} day and the failure to determine the pregnancy in this examination was evaluated as embryonic death. According to the results, 36% conception rate in the experimental group and 26% conception rate in the control group were determined. The embryonic mortality rate was determined as 3% between 30-60 days.

As a result, it was concluded that insemination by modified ovsynch synchronization method and addition of GnRH during insemination did not provide a sufficient conception rate in Simmental strain of heifers.

Keywords: Modified ovsynch, GnRH, conception rate, Simmental heifer.

1. GİRİŞ

1.1.Düvelerde Seksüel Siklus

Memelilerde östrüs, dişinin ovulasyon zamanına yakın bir zamanda çiftleşmesini sağlayan davranışsal bir semptomdur. Östrüs kelimesi, eski insanların sığır sürülerini gözlemlerinden türetilmiş olmakla birlikte, tam olarak çiftleşmeyle ilgili değildir. Yaz aylarında uğultulu ve hiperaktif hale gelen ve genelde çılgın davranış sergileyen at sineği anlamına gelen Yunanca bir kelime olan *οίστροζ* (*oistros*) kelimesinden gelmektedir. Östrüsün, eski çağlardan beri insanlar tarafından fark edilen bir durum olduğu düşünülmektedir. Bu durumu, Fransa'da M.Ö. 10.000 yılından kalan, (belki de ilk temsili resmi olan) sığırlarda üreme olayını tasvir eden gravürün bulunması, net bir şekilde ortaya koymaktadır (Roelofs ve ark 2010).

İnekler yıl boyunca östrüs gösteren hayvanlardır. Östrüs siklusu ve erkeği kabul dönemi, üremenin kontrolü için gerekli uygulamaların merkezinde yer almaktadır. Östrüs siklusunda oluşan fizyolojik veya biyolojik değişimlerin doğru değerlendirilmesi döl verimi yönetiminde oldukça önemlidir. Çünkü döl veriminin, diğer verimler üzerine birinci derecede etki eden bir faktördür (López Gatius ve Vega Prieto 1990).

Östrüs, ovaryum steroid hormonlarının beyindeki davranışsal merkezlerin üzerine spesifik etkisine bağlı olarak ortaya çıkar. Graff follikülü, östrüs siklusunun son üç veya dört günü sırasında gonadotropik hormonlarının uyarılmasıyla olgunlaştıkça, artan miktarda östrojen sentezler ve salgılar. Zaman içerisinde, sistemik kandaki östrojen düzeyi, beynin belirli bölgeleri üzerindeki olumlu geri bildirimler sonucu östrüs olarak adlandırılan davranışsal tepkiye neden olur. Östrojen ile pozitif geri tepkinin diğer bir etkisi ise hipofizden salınan gonadotropik hormonların, özellikle de LH'nın salınımını uyarmasıdır. Süreç, yaklaşık 20-30 saat sonra, ovulasyonu başlatan bir gonadotropin piki ile sona erer (Roelofs ve ark 2010).

1.2.Folliküler Gelişim

Folliküler dalgalanmalardaki temel hormonlar GnRH'nın etkisiyle hipofizden salınan FSH ve LH hormonlarıdır. Östrüs siklusu süresince ovaryumda, 7-9 gün arayla 1-3 folliküler dalgalanma şekillenmektedir. Üçten fazla folliküler dalga nadir

olarak görülmektedir (Ginther ve ark 1989). FSH'nın etkisiyle dalgalanma sırasında 5-10 adet follikül gelişmekte ve bir follikül dominant hale gelmektedir. Dominant follikül büyümeye devam ederken diğer folliküller atreziye uğramakta ve dominant follikül preovulatorik aşamaya ulaşmaktadır (Macmillan ve ark 1986, Diskin ve ark 2002).

İki folliküler dalgalı östrüs siklusunda, birinci folliküler dalga ovulasyon günü (0. gün) başlar ve bu dalganın gelişen dominant follikülü Graff follikülü olamaz. Yaklaşık 10 gün sonra ikinci dalga başlar ve bu dalganın gelişen dominant follikülü Graff follikülü haline gelir. Üç folliküler dalgalı östrüs siklusunda ise 0, 9 ve 16. günlerde folliküler dalgalar meydana gelir. Üçüncü folliküler dalganın dominant follikülü Graff follikülü haline gelir (Sirois ve Fortune 1988, Ginther ve ark 1989, De Rensis ve Peters 1999). Folliküler dalga sayısı arttıkça dalgalar arası süre kısalmaktadır (Kastelic ve Ginther 1991). Östrüs siklusunda meydana gelen folliküler dalganın sayısı ile luteal evrenin süresi arasında pozitif ilişki bulunduğu, dalga sayısı arttıkça siklus süresinin uzadığı ifade edilmektedir (Sirois ve Fortune, 1988).

1.2.1. Follikül

Hipofiz bezi seksüel olgunluğa ulaştıktan sonra, gelişmeye başlayan bir grup follikülden sadece birkaç adedi dominant follikül haline gelebilmektedir. Dominant follikül büyüdükçe östrojen salgılama kapasitesi artmaktadır. Dominant follikülde bulunan LH reseptörleri, düşük FSH ve artan LH koşullarında gelişebilmesini sağlamaktadır. FSH düzeyinin azalması diğer aday folliküllerin gelişiminin gerilemesine neden olmaktadır (Macmillan ve ark 1986, Diskin ve ark 2002).

Follikül gelişiminde büyüme, sabit ve yıkımlama olmak üzere 3 evre görülmektedir. Follikülün ilk belirlendiği günden büyümenin durduğu güne kadar yaklaşık 6 gün süren aşamaya büyüme fazı, büyümenin durduğu ortalama 6 günlük aşamaya sabit faz, regrese olmaya başladığı döneme ise yıkımlanma fazı adı verilmektedir (Ginther ve ark 1989).

1.2.2. FSH Salınımı

Folliküler dalgalanmalar dolaşımdaki FSH düzeyinin artmasıyla başlar. Gelişen tüm folliküllerde özel FSH reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörler

sayesinde gelişimine devam eder. GnRH'nın etkisiyle hipofizden salgılanmaktadır. Eğer GnRH sürekli salınacak olursa reseptörler duyarsızlaşmaktadır. FSH siklusta, gebelikte ve follikül gelişiminin tüm evrelerinde follikül içi faktörlerin düzenlenmesinde etkilidir (Fortune 1993).

1.2.3. LH Dalgası

Dominant follikülün olgunlaşması ve ovulasyonu LH salınımına da bağlıdır. Dominant follikülden maksimum düzeyde östrojen salınımı yoğun olarak LH salınımına da neden olur. Bu salınım LH piki olarak tanımlanır ve ovulasyon öncesi östrüsün ilk saatlerinde meydana gelerek, ovulasyonun başlamasını sağlamaktadır (Macmillan ve ark 1986, Diskin ve ark 2002). Progesteron uygulanan hayvanlarda luteal faz uzatılarak LH minimum seviyede tutulur ve ovulasyon engellenir. Ancak ovulasyon olmadan da folliküler dalgaların devam ettiği belirlenmiştir (Fortune 1993).

1.3. Östrüs Siklusu

Östüs siklusu ineklerde ortalama 21±4, düvelerde ise 20±3 gün sürer. Östrüs siklusunda birçok önemli nokta bulunmaktadır. Davranışsal östrüsün ilk günü 0. gün olarak kabul edilir. Bu esnada korpus luteum (CL) olmadığından progesteron düzeyi düşüktür. Ovulasyon, östrüsün bitiminden 12-18 saat sonra oluşur. Ovulasyon sonrası 4-7 gün arasında CL oluşumuyla progesteron düzeyi artmaya başlar. CL siklusun 7-16. günleri arasında aktif olarak hormon üretimini devam ettirir (Arthur ve ark 1992). Bu süreçte, bir veya iki follikül oluşabilir, kısa bir süre için boyutlarını korur ve CL sonra regrese olmaktadır. Yaklaşık olarak siklusun 16. gününde gebelik oluşmamışsa, uterustan salınan prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) CL'nin regresyonunu sağlar ve progesteron düzeyi düşmeye başlar. Östrojen düzeyi ortalama 21. günde pik seviyesine ulaşır ve yeni bir östrüs başlamış olur (Stevenson ve ark 2003).

Gebelik oranının yüksek oranlarda sağlanabilmesi için; östrüslerin 12-24 saat içerisinde toplanmasının, yüksek östrüs ve ovulasyon oluşumunun sağlanması gerektiği bildirilmektedir. İneklerdeki östrüs süresi 12-30 saat olup, düvelerde daha kısa sürmektedir (Diskin ve ark 2002). Sığırlarda östrüs siklusu 4 fazdan oluşmaktadır.

1.3.1. Proöstrüs (17-20. gün)

Östrüsten önceki evre olup, süresi 2-3 gündür. Önceki siklusun sona ermesinden sonra CL'nin gerilemesi ile dolaşımdaki progesteron seviyesi düşer. Hipofizden salınan FSH'nın etkisiyle hızlı bir şekilde follikülogenezis şekillenir. Gelişen folliküllerden salgılanan östrojenin etkisi ile birtakım fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Dominant follikülün büyümeye başlamasıyla östrojen seviyesi artmaya devam eder. Proöstrüsün sonuna doğru, östrojenin üreme sistemi ve ineğin davranışı üzerindeki etkisi daha belirgin olarak gözlemlenebilir. Bu evredeki hayvanlar sürüdeki diğer hayvanların üzerine atlama eğilimindedirler. Kendilerine atlanmasına müsaade etmezler, aşımı reddederler. Süt veriminde ve yem tüketiminde azalma dikkati çeker. Vulva hafif ödemli ve vajina mukozası nemli, solgun renkte ve hiperemiktir. Uterus büyümüş ve ödemlidir. Ovaryumlar üzerindeki folliküler gelişme, rektal palpasyon ve ultrasonografik muayeneler ile kolaylıkla tespit edilir (Armstrong 1993, Islam 2011).

1.3.2. Östrüs (0. gün)

Yeni bir siklusun başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Dominant follikülün maksimum büyümesi ve olgunlaşması sonrası Graff follikülü meydana gelir. Ovulasyon, östrüsün başlangıcından yaklaşık 30 saat sonra ve östrüsün davranışsal belirtileri sona erdikten sonra gerçekleşir. Ovulasyon yüksek LH konsantrasyonları (preovulatör LH piki) ile sağlanır. Süresi 12-18 saat arasında değişmekle birlikte düvelerde biraz daha kısadır. Östrüs sırasında inek / düve bir boğaya karşı duyarlı ve ilgilidir. Hayvanlar sadece bu dönemde doğal aşıma izin verir.

Östrüste huzursuzluk, süt üretiminde düşüş, üzerine altlanıldığında altta durma, çara akıntısı, vulvada hiperemi ve ödem vardır. Davranışsal belirtiler östrojenlerin etkisine bağlıdır. Proöstrüsteki belirtiler çok daha belirgin bir şekilde gözlemlenir. Hayvan sık sık böğürür, yatmaz, diğer ineklere ve boğalara atlar, kendi üzerine atlanıldığında kaçmaz altta durur. Atlayan ineklerin %79'unun atlanılan ineklerin ise %90'ının östrüste oldukları tespit edilmiştir. Atlayan ineklerin ise östrüse en yakın hayvanlar olduğu ileri sürülmektedir. Bu ineklerde aktivite artar, huzursuzdur. Beden ısısı ve kalp atımı artar, iştah, ruminasyon ve süt verimi azalır. Kuyruğu kaldırma, beli çukurlaştırma gibi hareketler sergiler. Vulva mukozası ödemli, yumuşak ve hafif hiperemiktir. Çara akıntısı şeffaf, yumurta akı kıvamlıdır,

kopmadan uzayabilme (viskozite) özelliğine sahiptir. Vajina mukozası ödemli, parlak, hiperemik ve nemlidir. Serviks, suni tohumlama kateteri geçecek kadar genişlemiştir. Uterus konjesyone ve ödemlidir, tonusunda artış vardır. Ovaryumların muayenesinde regrese olmuş CL ve olgunlaşmış Graff follikülü bulunur (Hafez ve Hafez 2000, Islam 2011).

1.3.3. Metöstrüs (2-4. gün)

Ovulasyonun şekillendiği CL'nin geliştiği dönemdir. Östrüsün bitmesiyle CL oluşur ve dolaşımdaki progesteron seviyesi yükselmeye başlar. Çiftleşme isteğinin bitmesi ile bu evre başlamış olur. Östrüsün sona ermesi servikal kontraksiyonların durması, vajina ve vulvadaki hipereminin kaybolması, servikal kanalın kapanması gibi semptomlar ile metöstrüs başlar.

Ovulasyon, bu dönemde LH pik salgısından 24-30 saat, östrüsün bitiminden 8-12 saat sonra şekillenir. Nadir olarak, östrüs sırasında spontane ovulasyon da görülebilir. Ovulasyon sırasında follikül sıvısı içerisinde serbest halde bulunan ovum, ovidukt tarafından yakalanarak ampulla bölgesine doğru ilerletilir. Fertilizasyonun şekillenmemesi halinde ovum hızla yaşlanarak dejenere olur. Bu evrede ovulasyondan sonra Graff follikülünün lumeninde oluşan boşluk kanla dolar ve luteal hücreler hızlı bir şekilde artar.

Metöstrüs evresinin sonunda ovaryumlar palpe edildiğinde, yeni oluşan CL karaciğer kıvamında hissedilir. Bu dönemde vaginal mukus kanla karışıktır. Östrojen hormonunun etkisiyle uterusta hiperemi oluşur ve hiperemiyle birlikte kılcal damarlardan diapedez yoluyla dışarı sızan kan uterus lumeninde toplanır ve çara ile karışarak dışarı atılır. Kan, genellikle östrüsten 2 gün sonra çarayla birlikte vulvaya ve kuyruğa bulaşmış şekilde de görülebilir. Bu süre içerisinde "Metöstrüs kanaması" olarak adlandırılan bu bulgu, düvelerin yaklaşık %75-81'inde, ineklerin %48-61'inde gözlenir. Çaradaki kan varlığı, hayvanın gebe kaldığının bir belirtisi değildir. Bu kanamadan iki şekilde yararlanılır. birincisi, tohumlama zamanının doğruluğu açısından bilgi verir. İkincisi özellikle suböstrüsteki hayvanların seksüel aktivitelerinin dışardan tanınabilen tek semptomudur. Metöstrüs kanamasından 18-19 gün sonra, östrüs takibi daha dikkatli yapılmalıdır. Bu dönemde progesteron ve östojen seviyesi düşüktür. Bu evre yaklaşık 3-4 gün sürer (Macmillan ve ark 1986, Islam 2011)

1.3.4. Diöstrüs (5-17. gün)

Seksüel siklusun en uzun evresidir. Yaklaşık 14-15 gün sürmektedir. CL'den progesteron uzun bir süre ve yüksek seviyede salgılandığından östrüs baskılanmaktadır. CL maksimum büyüklüğe ve fonksiyona diöstrüs döneminde sahiptir. Diöstrüs sonunda yüksek progesteron düzeyi CL'nin luteolizisi ile düşmeye başlar (Burke ve ark 1999).

1.3.5. İneklerde Östrüs Siklusunda $PGF_{2\alpha}$'nın Salınımı

$PGF_{2\alpha}$, diöstrüs döneminin sonuna doğru (seksüel siklusun 15-17. günleri) uterustan salgılanarak, ovaryumda bulunan fonksiyonel CL'nin morfolojik ve fonksiyonel olarak regresyonuna neden olmaktadır (İzgür 1990, John 1999, Weems ve ark 2006). CL'nin regresyonu, $PGF_{2\alpha}$'nın utero-ovarian damarların kontraksiyonuna neden olarak CL hücrelerinin beslenmesini engellemesi sonucunda gerçekleşir (Özkoca 1984).

$PGF_{2\alpha}$ endometriumda üretilir, uterus venası yoluyla dolaşıma salınır, sonra doğrudan ipsilateral olarak CL olan ovaryuma gider. Gebe olmayan hayvanlarda CL ömrü ve fonksiyonunu kontrol etmesinden dolayı seksüel siklus süresi üzerinde etkilidir. Gebe olanlarda ise embriyonun gelişmesi ve gebeliğin ana hayvan tarafından kabulü ile endometriumdan $PGF_{2\alpha}$'nın sakınımı engellenir. $PGF_{2\alpha}$ salınımının engellenmesi ile luteal yapı morfolojik ve fonksiyonel olarak varlığını devam ettirir (Alaçam 1997, 2005, Weems ve ark 2006).

1.3.6. Düvelerde Östrüsün Önemi

Östrüsün doğru belirlenmesi gebeliklerin sağlanmasında kritik öneme sahiptir. Östrüsün yanlış tespiti sonucu, daha uzun sürede buzağının elde edilmesi, elde edilecek süt veriminde gecikme önemli ekonomik kayıplardır. Östrüsün belirlenememesi ve dolayısıyla tohumlamaların yapılamaması ve neticede gebeliğin sağlanamaması, işletmelerin hem ekonomik hem de geleceğe yönelik ilerlemelerini olumsuz etkileyen en önemli unsurdur. Östrüsün yüksek oranda doğru belirlenebilmesi için klasik ve teknolojik yöntemlerden olabildiğince yararlanmak gerekir. Günümüzde gözlem yöntemi ve pedometre yöntemi östrüsün belirlenmesinde öne çıkan yöntemlerdir (Larson ve Ball 1992, Roelofs ve ark 2010).

Östrüs birçok faktörden etkilenebilir. Kalıtım, sağımda geçen gün sayısı, laktasyon sayısı, süt üretimi ve genel sağlığın östrüsü etkilediği bilinmektedir. Beslenme, mevsim, barınma, sürü büyüklüğü vb. çevresel faktörler de östrüsün belirlenmesinde rol oynar. Östrüs tespitini değerlendirmek için kayıt tutma da çok önemlidir. Östrüs tespitini değerlendirmek için birkaç formül kullanılabilir. Veteriner hekim, östrüsün doğrulanması ve tohumlama zamanının belirlenmesinde en önemli faktördür (Larson ve Ball 1992).

1.4.Östrüs Senkronizasyonu ve Önemi

Sığırlarda optimal fertilitenin elde edilmesinde en önemli faktör, östrüslerin doğru olarak tespit edilmesidir. Sürünün büyüklüğüne göre östrüs tespit yöntemi değişebilmektedir. Örneğin büyük sürülerde pedometre gibi teknolojik yöntemler, küçük sürülerde ise gözlem gibi klasik yöntemler tercih edilmektedir. Pedometreden sadece östrüs tespitinden yararlanılmamaktadır. Bunun yanında hayvanın hareket faaliyetleri ile ilgili olarak geçmişe yönelik tüm hareketlerini belirli bir algoritma ile biriktirir. Östrüs tespiti ile ilgili ve dolayısıyla tohumlamalarla ilgili sorun yaşayan işletmelerde fertilitenin iyileştirilmesine yönelik en iyi yöntem östrüs senkronizasyonudur. Bu konuyla ilgili birçok çalışma yapılmış ve halen yapılmaktadır. Özellikle de görüntüleme sistemlerinin ve endokrinolojik muayenelerin zaman içerisinde gelişmesine paralel olarak ineklerin reprodüktif fizyolojileri daha iyi değerlendirilmiştir. Östrüs senkronizasyonunun fertiliteyi iyileştirdiği kadar, işletmedeki hayvanların sevk ve idaresinde de önemli kazanımlar elde edilmesine olanak verir (Firk ve ark 2002)

Prostaglandin ($PGF_{2\alpha}$), progestinler (P4), östrojenler (E2) ve GnRH gibi hormonlar çeşitli senkronizasyon protokollerinde kullanılmaktadır. Senkronizasyon programları, ineklerin istenilen düzeyde gebe kalmasını sağlamak, görsel gözlemin dezavantajlarını ortadan kaldırmak ve en önemlisi de işgücü verimliliğini artırmak için geliştirilmiştir. Bunlara ek olarak östrüsün belirlenebilmesi için gereken zaman kaybını en aza indirgemek, suni tohumlama ve embriyo transfer programlarının uygulanmasını kolaylaştırmak, östrüsleri kısa sürede toplu hale getirmek, yılda bir yavru alımını sağlamak ve inekleri östrüs belirtileri gözlemeden dahi tohumlayabilmeyi amaçlanmaktadır (Demirci 2000). Birçok büyük sürüde $PGF_{2\alpha}$, GnRH, progesteron ve östrojen kullanımını ile oluşturulan senkronizasyon

protokollerinin etkinliğini değerlendiren çok sayıda araştırma yapılmaktadır (Stutts 2006).

1.4.1. Östrüs Senkronizasyonunda Önemli Hormonlar

İneklerde östrüs siklusunun senkronizasyonunda ve üremenin kontrolü amacıyla progesteronlar, $PGF_{2\alpha}$ ve analogları, GnRH, östrojenler gibi hormonlar ve bunların çeşitli kombinasyonları kullanılmaktadır (Dinç 2006, Kutlu ve Dinç 2015). Ruminantlarda progesteron uygulamaları östrüs senkronizasyonu için yaygın kullanılan hormonlardan biridir. Buna ilaveten progesteron ve $PGF_{2\alpha}$ kullanılan senkronizasyon protokollerinin etkilerini artırmak, folliküler büyümesini ve CL regresyonunu senkronize etmek amacıyla GnRH ve agonistleri veya östrojen kombinasyonları kullanılmaktadır (Semacan ve Pancarcı 2019).

1.4.2. Progesteronlar

Progesteron, metrösrüs ve diöstrüste baskın olan hormondur ve CL'dan salgılanır. Seksüel siklusun bu periyodu luteal faz olarak da adlandırılır. Luteal dönem, teorik olarak ovulasyondan 7 saat sonra başlayıp CL'nin regresyonu veya luteolizisine kadar devam eder. Progestinler sığırlarda östrüsü baskılamak ve seksüel siklus düzenini değiştirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar ile östrüsün geciktirilebileceği ve ekzojen progesteron verilmesinin sığır veya koyunlarda senkronizasyonda kullanılabileceği ortaya konulmuştur (Odde 1990). Bununla birlikte, progestinlerin 14 gün veya daha uzun süre uygulandığında gebeliğin risk altına girdiği ve gebelik oranlarının beklenenden düşük olduğu bildirilmiştir (Öcal ve ark 2015).

Progesteronlarla Östrüs Senkronizasyonu

Progesteron embriyonun gelişiminde, embriyonun uterusa implantasyonunda ve gebeliğin sürdürülmesinde oldukça önemlidir. CL'de bulunan hücreler, adrenal bezler ve plasentadan salgılanan progesteronların 22-36 dk arasında yarılanma ömrü bulunmakta ve sürekli salgılanması ile plazma konsantrasyonu düzeyi sabit kalabilmektedir (Alaçam 1997, 2005, Bülbül ve Ataman 2005). Herhangi bir genital enfeksiyonu olmayan ve doğum sonrası en az 30 gün geçmiş ineklerde uygulanmalıdır (Çoyan ve Tekeli 2002).

Progesteronlar fizyolojik olarak CL etkisine benzer şekilde etki göstermektedir. Hipofizin ön lobuna olumsuz geri bildirim yollanarak siklik aktivitenin başlamasını sağlayan gonadotropinlerin salınımı inhibe ederler. Progesteron kaynağının uzaklaştırılmasından bir süre sonra veya progesteronun etkisinin azalmasıyla östrüs ve ovulasyon şekillenmektedir.

Progestagenler; oral (premiks, tablet, kapsül, solüsyon), enjeksiyon (intramusküler, deri altı, intravulvar, submukozal), deri altı implant ve intravaginal (sünger, spiral) olarak uygulanabilmektedir (Alaçam 1997). İneklerde progesteronların PRID veya deri altı implant uygulamasının yaygın olduğu bildirilmektedir (Alaçam 1997, Bülbül ve Ataman 2005). Uygulama şekline göre yaklaşık 1-4 saat içerisinde plazma progesteron seviyesi artmaktadır. PRID uygulamalarında yaklaşık 12 gün, deri altı implantın da 9 gün civarında ortalama olarak diöstrüs evresine eş zamandadır (Çoyan ve Tekeli 2002). İntravaginal uygulamalarda senkronizasyonun sağlanması; ırk, mevsim koşulları, implant türü, yardımcı uygulamalar ve beslenme durumu, kondüsyon gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Wildeus 2000). İntravaginal progesteron içeren implantlarının uygulama kolaylığı; deri altı implant ve oral uygulamaların kullanım alanlarını daraltmıştır.

Progesteron esaslı östrüs senkronizasyon yöntemlerinde, uygulamaya ovulasyondan sonra başlanırsa, CL normal zamanında regrese olur. Uygulamaya daha erken başlandığında ise CL regresyonu inhibe edilmektedir. CL'nin prostaglandinlerin uygulanmasından sonra etkisinin devam etmesi senkronizasyonu olumsuz etkileyeceğinden, progesteronla birlikte luteolitik etkili bir hormonun kullanılması etkinliği arttırır (Britt ve Roche 1987). Bu durumu engellemek için prostaglandinler ile progesteronun uygun şekilde kombine edilmesi önerilmektedir (Cavalieri ve ark 2003). Bu nedenlerle senkronizasyon protokolleri uygulanırken progesteron kaynağı uzaklaştırılmadan 24-48 saat önce doğal CL'yi regrese etmek için $PGF_{2\alpha}$ uygulanmasının uygun olduğu düşünülmektedir (Wildeus 2000). $PGF_{2\alpha}$ veya analogları; luteolitik etkiye sahip olduklarından CL'nin gerilemesini sağlar. Bu uygulamanın etkin olabilmesi için duyarlı bir CL'nin bulunması gerekmektedir (Britt ve Roche 1987, Bülbül ve Ataman 2005).

1.4.3. Gonadotropinler

Senkronizasyon programlarında ovulasyonu uyarmak amacıyla progesteron ve prostaglandin uygulamaları ile gonadotropinler de rutin olarak kullanılmaktadır. Anöstrüstaki hayvanlarda östrüs ve ovulasyonu uyarmak veya siklik hayvanlarda etkili bir senkronizasyon elde etmek amacıyla gonadotropinler uygulanmaktadır (Britt ve Roche 1987, Wildeus 2000).

1.4.4. GnRH Kullanılarak Ovulasyonun Uyarılması

Gonadotropin salınım hormonu hipotalamustan sentezlenen ve depo edilen bir hormondur. Hipofizin ön lob hormonu olan FSH ve LH'nın sentezi ve salgılanmasını uyararak folliküler gelişiminde rol oynar. İnek ve düvelerde GnRH ve analogları ovulasyondan önce LH piki sağlayarak, ovulasyonun gecikmemesine ve anovulasyona engel olur. Ayrıca luteolizisi önleyerek veya geciktirerek CL'den salınan progesteron hormonu miktarını artırmak, tohumlamadan sonraki luteal dönemde aksesor CL oluşumunu sağlayarak gebe kalma oranlarını artırmak amacıyla veteriner sahada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu uygulamalar tohumlama öncesi, tohumlama sırasında veya tohumlama sonrası 1-15. günler arasında yapılmaktadır (Taponen ve ark 1999, Binelli ve ark 2001, Peters 2005, Schneider ve ark 2006).

GnRH uygulamasından sonra ovulasyon ve CL şekillenmesi dominant follikülün mevcut durumuna bağlıdır. Yaklaşık 10 mm civarında olan dominant follikül ovulasyon yeteneğine sahip olduğundan ekzojen GnRH ancak bu durumda etkin olmaktadır (Lucy 2001, Taponen ve ark 2003). GnRH ve analoglarının uygulaması sonrasında plazma FSH ve LH konsantrasyonu yaklaşık bir saat içerisinde maksimum düzeye ulaşarak 4 saat içerisinde enjeksiyon öncesindeki seviyesine düşmektedir. Östrüs süresi, ovulasyon zamanı, spermatozoit ve oositin yaşam süresi değerlendirildiğinde GnRH uygulamasının tohumlama sırasında veya yaklaşık 6 saat öncesinde uygulanmasının uygun olduğu düşünülmektedir (Rosenberg ve ark 1991, Lucy 2001, Taponen ve ark 2003).

Veteriner sahada en yaygın olarak kullanılan GnRH analogları; buserelin, gonadorelin, deslorelin, fertirelin'dir. Uygulama dozları kimyasal yapılarına göre değişkenlik göstermektedir. GnRH analogları mide enzimleri tarafından parçalandıklarından oral olarak kullanılamasalar da intravenöz, intramusküler,

intranazal veya subkutan yolla uygulanabilirler. Kas içi enjeksiyon en çok tercih edilen uygulama metodudur. Molekül ağırlığının küçük olmasından dolayı antijenik yapıya sahip değildir ve anafilaksi oluşturmaz. Periferik kanda geçemediğinden süt ve ette bulunmaz (Taponen ve ark 1999, Taponen ve ark 2003, Peters 2005, Schneider ve ark 2006). Ultrasonda yeterli büyüklükte dominant follikül tespit edilen anovulatör ineklerde, GnRH uygulamasının siklusları tekrar başlattığı ve olumlu sonuçların alındığı bildirilmiştir (Alaçam 1997, Taponen ve ark 2003, Alaçam 2005, De Rensis ve ark 2010).

Tohumlama sırasında GnRH uygulaması ile LH piki sağlanarak ovulasyonun gerçekleşmesi ve CL'nin progesteron salgılaması artırılmakta, luteal doku yetersizliğinden oluşan erken embriyonik ölümlere karşı koruma sağlanarak embriyonun yaşama şansı artırılmaktadır (Mee ve ark 1993, Taponen ve ark 2003). Repeat breeder ineklerde suni tohumlamadan 5-6 saat önce, suni tohumlama sırasında, tohumlama sonrası 6 saat içinde uygulanan GnRH'ın ovulasyonu uyararak ve luteal yetersizlikleri önleyerek gebelik oranlarını artırdığı bildirilmektedir (Ata ve Tekin 2001, Taponen ve ark 2003, Yenilmez 2003). Sütçü inek işletmelerinde oldukça popüler olan ovsynch, cosynch ve modifiye select-synch östrüs sekronizasyon protokollerinin uygulanmasında ana hormon GnRH'dır. (Pursley ve ark 1997, Peters 2005).

1.5.Folliküler Dalgaları Kontrol Etme

Sığırlarda seksüel siklusta folliküler gelişim dalgalar halinde gerçekleşmektedir. Bir folliküler dalga sırasında, tek bir follikül diğer folliküllerden önemli ölçüde büyümeye başlar. Dominant follikül daha sonra diğer folliküllerin büyümesini inhibe eder. Dominant follikül CL varlığında da büyümeye devam etmektedir (Kastelic 1994). Dominant follikülün seçilmesini belirleyen mekanizmalar henüz tam olarak belirlenmemiştir. Yeni bir folliküler dalganın oluşumunu kontrol etmek için geliştirilen protokollerin çoğu, dominant follikülün baskılayıcı etkisinin fiziksel veya hormonal olarak uzaklaştırılmasına dayanmaktadır. Folliküler dalganın oluşumu ve ovulasyon üzerinde kontrol sağlayan hormonal girişimler, östrüs tespitine gerek kalmadan sabit zamanlı tohumlama olanağı sunar. Folliküler dalga oluşumunu kontrol etmenin en yaygın üç yöntemi; östrojen ve

GnRH uygulamaları veya ultrason eşliğinde follikülün yok edilmesidir. Follikülün yok edilmesi, yeni bir folliküler dalganın ortaya çıkmasını sağlar (Stutts 2006).

Östradiol, steroid bir hormondur. Ovaryumda follikülün gelişmesiyle salınan aktif östrojendir. Östradiol dişilerde davranışsal östrüsün indüklenmesi, dişi sekonder cinsiyet özelliklerinin geliştirilmesi, kanal büyümesinin uyarılması ve meme bezinin gelişimi, FSH ve LH üzerinde hem pozitif hem de negatif geri besleme kontrollerinin uygulanması gibi fizyolojik fonksiyonları yönetmektedir. Ancak eti yenen hayvanlarda östrojen kullanımı yasaklanmıştır.

GnRH, hipotalamusta sentezlenen ve depolanan peptit bir hormondur. Nöral ve endokrin sistemler arasında bağlantı sağlar. GnRH, ön hipofizden nöral uyaranlara cevap olarak hipofiz portal sistemine salınır (Peterson ve ark 2000, Stutts 2006).

GnRH ile FSH ve LH salınımı sağlanmaktadır. Eğer GnRH uygulaması sırasında dominant follikül var ise LH'daki artış nedeniyle ovulasyon olacaktır. Dominant follikülün atrezisi söz konusu ise GnRH ile ovulasyon sağlanamaz. Yapılan bir çalışmada, GnRH büyüyen dominant follikülün ovulasyonunu %100 oranında sağlar iken, statik veya gerileyen dominant folliküllerin ovulasyonunu, sırasıyla %33 ve %0 olarak gerçekleştiği bildirilmektedir (Beal ve ark 1988).

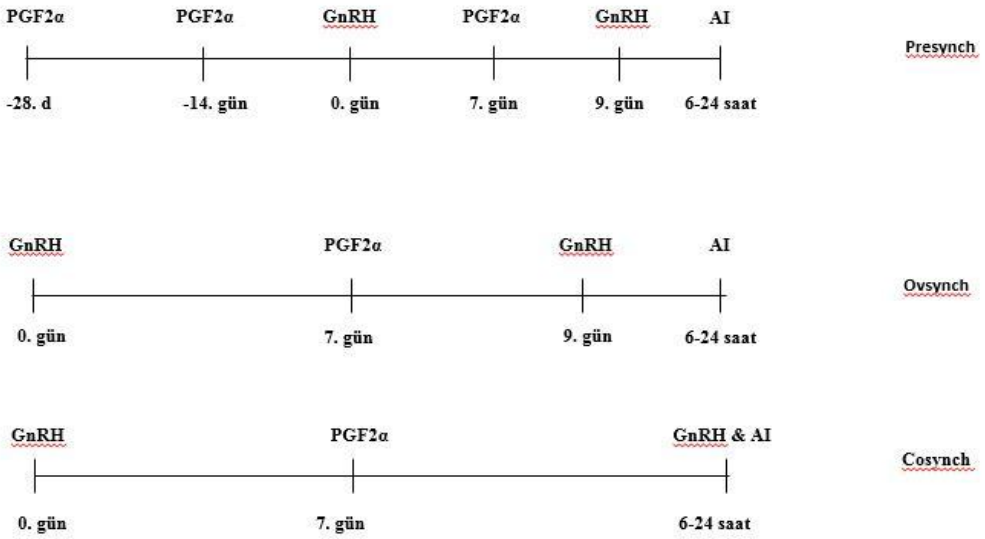
1.6.Östrüs Senkronizasyonu Amacıyla Uygulanan Protokoller

Ösrtüs senkronizasyonu; siklus süresini, CL'nin işlevini, folliküler gelişimi yönetmek, östrüs tespitine ihtiyaç duyulmadan, ovulasyonların senkronize edilmesiyle sabit zamanlı tohumlama uygulamak amaçlarıyla yapılmaktadır (Beal ve ark 1988). İneklerde gebe kalma oranlarını en üst seviyeye çıkarabilmek için 2-4 gün arasında varlığını sürdüren 10 mm çapında dominant bir follikül oluşumu sağlanmalıdır (Austin ve ark 1999). Bu amaçla birçok östrüs senkronizasyonu protokolü bulunmaktadır. Senkronizasyon protokolleri hem luteal hem de folliküler durumun kontrol edilmesine dayanmaktadır. Etkili bir senkronizasyon yönteminde östrüslerin biraraya toplanması, tek ve sabit zamanlı tohumlama ile yüksek gebelik oranının elde edilmesi istenilen özelliklerdir (Diskin ve ark 2002). İlk senkronizasyon protokolleri $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonuyla CL'nin regresyonu ve 18-80 saat sonra görsel gözleme dayalı östrüs takibini içermekteydi. Lauderdale ve ark (1974) tek bir $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonunun ardından ineklerin 5 gün içerisinde östrüslerin

belirlenebileceğini bildirmiştir. Tek enjeksiyon protokolüyle saptanan östrüsteki ineklerin tohumlanması durumunda başarılı olunduğu fakat östrüsün 5 gün boyunca görsel olarak izlenmesi gerektiği ve hayvanın siklusun hangi döneminde olduğunun durumu değiştirmesi nedenleriyle başka birçok protokolün gerekli olduğu bildirilmiştir (Lauderdale ve ark 1974, Seguin ve ark 1978).

Senkronizasyon protokollerinde GnRH uygulaması folliküler aktiviteyi yönetebilmek amacıyla uygulanmaktadır. GnRH, CL oluşumunu destekleyerek LH salınmasına ve dominant follikülün ovulasyonunu sağlamaktadır. Bu durum FSH salınımı ve yeni folliküler dalganın oluşmasını sağlayarak ovulasyonun gerçekleşmesine yardımcı olmaktadır (Alaçam 2005). GnRH'nın tohumlama sırasında ve sonrasında kullanımında ise aksesor CL oluşumu sağlamak amaçlanmaktadır (Rajamahendran ve ark 1998).

Uygun senkronizasyon protokolünün seçimi, ineğin ırkı, yaşı, gebelik-laktasyon sayısı, kondüsyon skoru, postpartum dönem, siklik aktivite durumu, sürü büyüklüğü, mevsim, maliyet gibi birçok faktöre bağlıdır (Semacan ve Pancarcı 2019). Tüm östrüs senkronizasyon protokollerinin temel hedefi, belirli zaman aralığında en yüksek östrüs ve ovulasyon oranını senkronize şekilde sağlamak ve tek tohumlama ile yüksek gebelik oranı elde etmektir (Kasimanickam 2014). Günümüzde sekronizasyon amacıyla Presynch, Ovsynch, Cosynch ve benzeri protokolleri ilave olarak Double-Ovsynch, Doublesynch, G6G ve PG-3-G de gittikçe daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Dinç 2006, Kutlu ve Dinç 2015) (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Bazı güncel östrüs senkronizasyon protokolleri (şematize)

1.6.1. Ovsynch Protokolü

Östrüs ve ovulasyon zamanlarının kontrol edilmesi amacıyla ilk kullanılan senkronizasyon yöntemlerinden birisi Ovsynch protokolüdür (Forbes ve ark 1997). Yaklaşık 10 mm çapında dominant folliküle sahip sığırlarda GnRH uygulaması ile LH salınımı ile ovulasyon gerçekleştirilmekte ve 2 gün sonra yeni folliküler dalga oluşturulmaktadır. GnRH uygulamasından sonra 6-7. günlerde prostaglandin enjeksiyonu ile CL regrese edilmektedir. Prostaglandin uygulamasından 36-48 saat sonra GnRH'nın ikinci kez enjeksiyonu yapılır. İkinci GnRH enjeksiyonundan 16-20 saat sonra sabit zamanlı suni tohumlama yapılmaktadır (Colazo ve Mapletoft 2014). Bu yöntem "Ovsynch" protokolü olarak tanımlanmaktadır (Pursley ve ark 1995). Günümüzde sabit zamanlı suni tohumlama uygulaması amacıyla kullanılan protokoller genellikle Ovsynch protokolüne dayanmaktadır.

Ovsynch protokolünde östradiol sipionat (ECP) 2. GnRH enjeksiyonu yerine uygulanarak "Heatsynch protokolü" geliştirilmiştir. Ovsynch protokolü uygulanan ineklerin yaklaşık %10'unda prostaglandin öncesi ovulasyon gerçekleştiği için yeni bir protokol olan "Select-synch" geliştirilmiştir (Semacan ve Pancarcı 2019). Colazo ve ark (2009), Ovsynch protokolündeki hayvanların %11'inde sabit zamanlı suni tohumlama öncesinde ovulasyonun oluştuğunu, %15'inin prostaglandinlere yanıt vermediğini ve ovulasyonların senkronizasyon oranının %68 civarında olduğu bildirilmiştir (Colazo ve Mapletoft 2014). Ovsynch protokolünde ineğin siklusun

hangi evresinde olduğu önem taşımaktadır. GnRH'nın siklusun ilk 5 gün veya 14-21. günleri arasında verilmesinin gebelik oranlarını düşürdüğü belirtilmiştir (Vasconcelos ve ark 1999).

1.6.2. Presynch

Dominant follikülün bulunduğu diöstrüs döneminde senkronizasyon protokolleri başladığında gebelik başarı oranı oldukça yüksektir. Bu durum mevcut dominant follikülün ovulasyonu ile aksesor CL şekillenmesinden dolayıdır. Gebelik oranının en yüksek oranda sağlanması, dominant bir follikülün 10 mm çapında bulunduğu dönemde protokole başlanırsa olmaktadır (Moreira ve ark 2000, Wiltbank ve Pursley 2014). Ovsynch protokolünde siklusun 5-12. günleri arasında birinci GnRH uygulamasının yapılmasıyla başarı oranın arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle Ovsynch protokol öncesinde iki $PGF_{2\alpha}$ uygulamasıyla yapılarak siklusun 5-12 günleri arası sağlanabilmektedir. Bu protokole "Presynch-Ovsynch" adı verilmektedir (Moreira ve ark 2001).

Presynch, ideal folliküler gelişimin sağlanması ve senkronizasyonun gerçekleşmesi amacıyla uygulanan bir metottur (Moreira ve ark 2001). Moreira ve ark (2001) tarafından ineklerin östrüs süresini kısaltmak ve en yüksek gebeliği sağlamak için ilk kez uygulanmıştır. Östrüs siklusunun 5-14. günlerinde Ovsynch protokolünün uygulanması ile gebelik oranı artmaktadır. Bu amaçla Presynch veya ön senkronizasyon metotlarının uygulanması gerekmektedir (Navanukraw ve ark 2004). Senkronizasyon programı 12 veya 14 gün arayla iki kez $PGF_{2\alpha}$ uygulaması sonrasında başlatılmakta ve ineğin luteal faza girmesi sağlanmaktadır (Moreira ve ark 2001). Bu amaçla Presynch-14, Presynch-12, Presynch-11, Presynch-10 protokolleri kullanılmaktadır (Stevenson ve ark 2012). Presynch-11 ve Presynch-14 metotları karşılaştırılarak yapılan çalışmada gebelik oranlarının sırasıyla %36,4 ve %30,2 olduğu gözlenmiştir (Galvão ve ark 2007). Presynch-Ovsynch uygulaması bir ön senkronizasyon protokolü olarak sabit zamanlı tohumlamalarda gebelik oranını artırmak amacıyla kullanılmaktadır (Wiltbank ve Pursley 2014).

Presenkronizasyon protokollerinden birisi de iki Ovsynch uygulamasının peş peşe uygulandığı Double-Ovsynch yöntemidir (Souza ve ark 2008). Double-ovsynch yönteminin bir kez doğum yapmış ineklerde, gebeliğin Presynch-Ovsynch protokolüne kıyasla yüksek oranda olduğu ancak birden fazla doğum yapmış

ineklerde kayda değer farklılık bulunmadığı belirtilmiştir (Souza ve ark 2008). G6G protokolü ise Ovsynch yöntemi öncesinde $PGF_{2\alpha}$ ve GnRH ile pre-senkronizasyon yapılarak oluşturulmuştur (Bello ve ark 2006). $PGF_{2\alpha}$ uygulamasını takiben iki gün sonra GnRH verilerek 6 gün sonra Ovsynch protokolüne uygulanmaya başlanmaktadır.

1.6.3. Cosynch Senkronizasyon

Ovsynch protokolünden farklı olarak ikinci GnRH enjeksiyonunun suni tohumlama sırasında yapılmasıyla cosynch senkronizasyon yöntemi geliştirilmiştir (Colazo ve Mapletoft 2014). Ovsynch ve Cosynch senkronizasyon protokollerinde GnRH ve $PGF_{2\alpha}$ uygulamaları arasında progesteron uygulaması ile ovulasyonların senkronizasyon oranı artırılmaktadır. Genellikle kistik ovaryum veya anöstustaki ineklerde de bu protokoller uygulanmaktadır (Kasimanickam 2014). İnekler ve düveler arasında siklus süreleri arasında farklılıklar bulunması nedeniyle Osynch protokolüne başlandığında 10 mm'den küçük olan folliküller GnRH uygulamasından etkilenmez ve başarı oranı düşmektedir. Düvelerin çoğunda GnRH öncesinde ovulasyon gerçekleşmektedir. Bu nedenle, düvelerde uygulanması amacıyla Cosynch protokolünün süresi kısaltılarak 8 gün süren progesteron destekli senkronizasyon protokolü geliştirilmiştir. Bu yöntemde GnRH uygulaması sırasında intravaginal progesteron implantı yerleştirilmektedir. Bu uygulamadan 5 gün sonra implant alınarak $PGF_{2\alpha}$ enjekte edilmekte ve 3 gün sonra GnRH enjeksiyonu ile birlikte suni tohumlama yapılmaktadır (Semacan ve Pancarcı 2019).

1.7.Embriyonal Dönem ve Embriyonik Ölümler

İneklerde embriyonal dönem; fertilizasyonu 42-45. güne kadar devam eden dönem olarak tanımlanmaktadır (Peippo ve ark 2011). Gebeliğin 42. gününde embriyonun organ taslakları tamamlanmıştır ve bu aşama embriyonal dönemin sonu olarak kabul edilmektedir. Reprodüktif Nomenklatür Komitesi'ne göre ineklerde gebeliğin 42. gününden önce meydana gelen ölümler embriyonik ölüm olarak kabul edilmektedir (Ley 1985, Kastelic 1994, Zavy 1994).

İnek ve düvelerde tohumlamalar sonrası fertilizasyon oranları yaklaşık %90-100 olmasına rağmen buzağılama oranlarının ortalama %45-60 oranında gerçekleştiği değişik araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (Nookes 1986,

Thatcher ve Santos 2003). Dolayısıyla fertilizasyon ile buzağılama oranlarının birbirine yakın olması için inek ve düvelerde embriyonik süreç oldukça önemlidir (Diskin ve Morris 2008). Embriyonal dönemde meydana gelen ölümler farklı zaman diliminde değerlendirilmektedir (Sartori 2004, Alaçam 2005). Araştırmacılara göre tohumlamadan sonra 24. güne kadar gerçekleşen ölümler erken embriyonik ölüm olarak kabul edilmektedir (Santos ve ark 2004, Geary 2005). Geç dönem embriyonik ölümler, 24-42. günler arası meydana gelen ölümler olarak tanımlanmaktadır (Geary 2005, Thatcher ve ark 2006). Tohumlama sonrası 42-60. günler arasındaki kayıplar ise erken fötal ölümler olarak isimlendirilmektedir (Santos ve ark 2004, Sartori 2004, Alaçam 2005, Geary 2005). Gebelikte ilk 60 günde gerçekleşen ölümlerin yüksek olmasından dolayı erken, geç embriyonik ölüm ve erken fötal ölümlerin nedenleri, önlenmesi/azaltılmasına yönelik yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Embriyonik ölümler doğum sonrası gebe kalma süresinin uzaması, gebelik başına düşen suni tohumlama sayısının artması, özellikle düvelerde damızlıkta kullanma yaşının uzaması gibi nedenlerle ekonomik açıdan önem arz etmektedir (Erdem 1997).

Doğum gerçekleşene kadar geçen sürede büyük oranda embriyo ve fötüs kaybı yaşanmaktadır (Noakes 1986). Bu kayıpların büyük çoğunluğu 8-16. günlerde gerçekleşmektedir. Thatcher ve Santos (2003) tarafından yapılan çalışmada erken embriyonik ölümlerin oranı %27-31, geç embriyonik ölümlerin oranı % 3,8 ve fötal ölümlerin oranı ise %3,1 olduğu bildirilmektedir. Erdem (1997) tarafından yapılan çalışmada tohumlama sonrası 22-26. günlerde %22, oranında, geç embriyonik ölümlerin 30, 37 ve 45. günlerde sırasıyla %5, %2 ve %1 oranlarında olduğu belirtilmektedir.

1.8.Embriyonik Ölümlerin GnRH Uygulamalarıyla Önlenmesi

İneklerde gebeliğin maternal kabulünün oluşması amacıyla luteolitik mekanizmaların engellenmesi gerekmektedir ve bu dönem "kritik dönem" olarak isimlendirilmektedir. Bu dönem içerisinde var olan follikülün gerilemesi gebeliğin devamını sağlamaktadır (Binelli ve ark 2001).

Bu aşamada östradiol seviyesinin yüksek olmasının, oksitosin ve $PGF_{2\alpha}$ salınmasına ve sonuçta embriyonik ölümlere neden olduğu bildirilmektedir (De

Rensis ve Scaramuzzi 2003). Smith ve Grimmer (2002) yaptıkları çalışmada embriyo transferi sırasında GnRH uygulamasının %7,9 oranında gebeliği azalttığını bildirmektedirler. Araştırmacılar, bu uygulamanın follikülün gerilemesi yerine oluşumuna neden olmasının gebelik oranını azalttığını ileri sürmektedirler.

Progesteronun embriyonun gelişimini, gebeliğin maternal kabulünü ve gebeliğin sürdürülmesinde önemli bir rolünün olduğu bilinmektedir (Lucy 2001, Mantovani ve ark 2005). Büyük bir CL'ye sahip olan hayvanlarda daha fazla progesteron salgılanmakta ve bu daha yüksek oranda gebelik elde edilmesini sağlamaktadır. Nitekim, senkronizasyon sonrası 6. günde plazma progesteron düzeyi ile CL büyüklüğü arasında doğru orantı olduğu ve büyük CL'ye sahip düvelerde daha yüksek oranda gebelik elde edildiği bildirmiştir (Baruselli 2001).

Ovulasyon sonrası CL'nin büyüme hızıyla ilişkili olarak progesteron düzeyinin hızla yükselmesi, embriyonik ölümleri azaltmaktadır. Ovulasyon sonrası CL'nin büyüme hızı, LH salınım sıklığı ile ilişkilidir (Binelli ve ark 2001). Tohumlama öncesi, sırası veya hemen sonrasında uygulanan GnRH enjeksiyonları ile LH salınımı uyarılmakta ve CL'nin gelişimi hızlanmaktadır (Chenault 1990).

GnRH'nın tohumlama öncesinde enjeksiyonu ile Ovsynch, Cosynch gibi yöntemlerinde, CL oluşumunu uyarılmaktadır. Ovsynch senkronizasyonunda GnRH'ın ikinci kez uygulanmasıyla preovulator LH salınımındaki artış sayesinde yaklaşık 24-32. saatlerde ovulasyonlar senkronize şekilde meydana gelmektedir. Tohumlama sırasında ve tohumlamadan sonra 12 gün içeresinde uygulanan GnRH'nın plazma progesteron seviyesinin artmasını sağlayarak gebelik oranını artırdığı bildirilmiştir (Pursley ve ark 1997).

Erken embriyonik ölümlerin engellenmesi amacıyla $PGF_{2\alpha}$ salınımının önlenmesi ve plazmada yeterli seviyede progesteron bulunması gerekmektedir. Bu nedenle gebeliğin ilk dönemlerinde progesteron, GnRH ve hCG uygulamaları oldukça önem arz etmektedir. (Ergene 2011). Yapılan çalışmalarda luteal fazın 4. gününde (Çetin ve ark 1999), 5. gününde (Noseir 2003, Howard ve ark 2006), 12. gününde (Erdem ve ark 2002, Paksoy ve Kalkan 2010), 14, 15, 16. günlerinde (Sreenan ve Diskin 1986, Alnimer ve Lubbadeh 2008) GnRH veya hCG hormanları kullanılarak ikinci CL oluşması sağlanarak plazma progesteron seviyesinin arttığı

bildirilmektedir. Gebeliğin ilk haftalarında embriyonik ölümlerin azaltılmasında plazma progesteron seviyesinin artması olumlu rol oynamaktadır (Erdem ve ark 2002, Howard ve ark 2006).

Luteal fazda plazma progesteron miktarının arttırılması ikiz ovulasyonlarla sağlanabilir. Sartori ve ark (2006), siklusun 7. gününde iki adet CL bulunan hayvanlarda, sayısal olarak gebelik oranının benzer olduğunu bildirmektedirler. Ancak iki CL'ye sahip hayvanlarda gerçekleşen embriyonik ve fötal kayıpların oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Tohumlama sonrası 5. günde hCG uygulaması ile çalışma grubunda bulunan ineklerin %86,2'sinde ikinci CL oluşurken, kontrol grubunda bu oranın %23,2 olduğu ve plazma progesteron düzeyinin çalışma grubunda 5 ng/ml'ye yükselerek gebelik oranını artırdığı bildirilmiştir (Santos ve ark 2001).

Progesteron seviyesinin luteal dönemde artırılması ile erken veya geç embriyonik ölüm oranının azalabileceği bildirilmiştir (Sartori ve ark 2006). Yapılan çalışmalarda luteal dönemde progesteron seviyesinin daha düşük (Shelton ve ark 1990, Båge ve ark 2002, Alkan ve Erdem 2018) ve embriyonik ölüm oranının daha fazla olduğu (Kastelic 1994, Erdem 1997) bilinen repeat breeder ineklere tohumlama sonrasında hormon takviyesi uygulanmasıyla gebelik oranlarının arttığı belirlenmiştir. Alkan (2018) repeat breeder ineklere tohumlama sonrası 84. saatte PRİD, 7. günde hCG ve bu iki hormonun kombinasyonunu uyguladığı doktora tez çalışmasında, en yüksek gebelik oranının PRID+hCG uygulanan grupta ve %44,4 oranında gebe kalma oranı elde edilerek sağlandığını bildirmektedir.

Maternal kabulün gerçekleştiği gebeliğin ilk döneminde mevcut follikülün büyüklüğünün gerilemesi veya bu follikülün elimine edilmesi, kan östradiol seviyesinin düşmesine ve luteolitik stimülasyonun azalmasına neden olmaktadır. Follikülün bu şekilde değişimi gebeliğin maternal kabulünü desteklemektedir (Bineli ve ark 2001). Kritik dönemde yüksek düzeyde östradiol salınımı $PGF_{2\alpha}$ ve oksitosin salınarak erken embriyonik ölümlere yol açtığı bildirilmiştir (De Rensis ve Scaramuzzi 2003). Siklusun 1–13. günlerinde GnRH uygulanmasının; östrojenin etkisinin azaltılması etkisiyle gebelik oranının %3,9'dan %12'ye çıktığı bildirilmiştir (Peters 2005).

Ataman ve ark (1998) ovulasyonun gerçekleşmesinde ve CL'un daha hızlı oluşumu amacıyla tohumlama sırasında GnRH enjeksiyonunun faydalı olduğunu bildirmektedirler. Çetin ve ark (1999) tohumlamadan sonra 4. günde aksesör CL gelişiminin desteklenmesiyle progesteron seviyesinin artırılması amacıyla hCG uygulaması yapılarak, daha yüksek gebelik oranlarının olduğunu belirtmektedirler. Paksoy ve Kalkan (2010) çalışmalardan farklı olarak ineklere tohumlama sırasında ve tohumlama sonrası 12. günde hCG ve GnRH uygulamasıyla plazma progesteron seviyesinde ve gebe kalma oranı kayda değer bir gelişme olmadığını belirtmektedirler.

Tohumlama sonrası 12. günde GnRH uygulamasının gebe kalma oranını arttırdığı ve dolayısıyla embriyonik ölümleri azalttığını belirten araştırmalar olduğu kadar herhangi bir etkisinin olmadığını belirten araştırmalar da vardır. Erdem ve ark (2002) Holstain ırkı düvelerde tohumlama sonrası 12. günde uygulanan GnRH'nın gebe kalma oranını %25 arttırdığını bildirmektedir. Buna karşın Ataman ve ark (2011) İsviçre Esmeri ineklere aynı uygulamanın progesteron düzeyini arttırmasına rağmen gebe kalma oranı üzerine bir katkı yapmadığını ifade etmektedirler.

Geç embriyonik ölümlerin önlenmesine yönelik diğer bir stratejide mevcut CL sayısının arttırılmasına yönelik girişimlerdir. Bu amaçla gebeliğin 27. gününde gonadotropik bir hormon ile ovaryumdaki mevcut dominant follikül ovulasyona uğratılarak ikinci bir CL oluşumu sağlanmaktadır (Bartolome ve ark 2006). Bu uygulama ile aksesor CL'ların oluşumunun sağlanması, kan progesteron seviyesinin arttırılması, folliküler gelişimin inhibe edilmesiyle kritik dönemdeki gebelik kayıplarının azaltılması hedeflenmektedir. Gebeliğin 27. gününde deslorelin uygulanması ile folliküler gelişim inhibe edilerek gebelik CL oluşumunun sağlanması ve kanda progesteron seviyesinin arttırılması ile geç embriyonik ve erken fötal ölümlerin önlendiği bildirilmektedir (Bartolome ve ark 2006). Ancak Sartori ve ark (2006) diğer çalışmaların aksine; tek CL bulunan ineklerde gebelik oranının 25-32. günlerde %40,3 iken 60-66. günlerde %31,6 oranına düştüğü belirtilmektedir. Benzer şekilde iki CL sahip ineklerde gebelik oranları %51,7'den %25'e düşmüştür. Bu sonuçlara göre uygulamanın geç embriyonik ölümleri önlemede bir katkı sunmadığı ifade edilmektedir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu tez çalışmasının etik kurul izini, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (2019/27).

Çalışma, Konya Damızlık Sığır Yetiştiricileri Birliği Düve Yetiştirme Merkezi'nde Nisan 2019-Temmuz 2019 tarihleri arasında gerçekleştirildi. İşletmede 350 baş Simental ırkı sığır bulunmakta ve 20 başlık serbest dolaşımlı padoklarda gruplar halinde barındırılmaktaydı. Hayvanlara düzenli olarak Şap, Çiçek ve Mantar aşıları uygulanmaktaydı. Hayvanların rasyonları total mix ration (TMR) ile hazırlanmakta ve yemleme günde iki kez yapılmaktaydı. Rasyonda; mısır silajı, kuru yonca, saman, kesif yem, vitamin ve mineral desteği bulunmaktaydı.

Çalışmanın hayvan materyalini; 14-18 ay yaşta, rektal palpasyon/ultrasonografik muayenede genital sisteminde herhangi bir sorun tespit edilmeyen, 100 baş sağlıklı Simental ırkı düve oluşturdu.

2.2. Yöntem

2.2.1. Östrüs Senkronizasyonu ve Suni Tohumlamaların Yapılması

Düvelere modifiye ovsynch östrüs senkronizasyon programı uygulandı (Erdem ve Güzeloğlu 2008). Bu amaçla düvelere 14 gün arayla 2 kez 5 ml $PGF_{2\alpha}$ (25 mg, Dinoprost tromethamine, Dinolytic®, Zoetis, İstanbul) kas içi enjeksiyonu yapıldı (Ek 2.1.). İkinci $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonundan 48 saat sonra 10 µg GnRH (Buserelin acetat, Receptal®, İntervet, İstanbul) kas içi olarak uygulandı ve GnRH enjeksiyonundan 12-16 saat sonra sabit zamanlı olarak tohumlama işlemi gerçekleştirildi. Tohumlamalar fertilitesi bilinen boğa spermaları ile deneyimli veteriner hekimler tarafından gerçekleştirildi.

2.2.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Tohumlanan düveler, kulak küpe numarasına göre (tek/çift) iki eşit gruba ayrıldı. Deneme grubu (n=50): Bu gruba dahil olan düvelere tohumlama sırasında da 10 µg Buserelin asetat kas içi uygulandı (Şekil 1).

Kontrol grubu (n=50): Bu gruba dahil olan düvelere ise sadece senkronizasyon programında belirtilen tohumlama işlemi uygulandı. İlave hormonal bir işlem yapılmadı (Şekil 1).

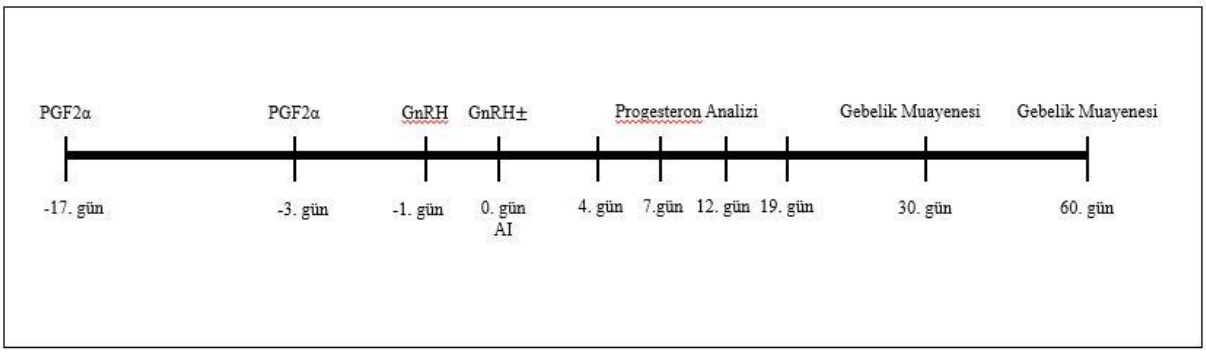
2.2.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Progesteron Analizlerinin Yapılması

Kan örneklerinin alınması ve progesteron analizlerinin yapılması amacıyla deneme ve kontrol grubunu oluşturan hayvanların yarısı rastgele seçildi. Seçilen hayvanlardan tohumlama sonrası 4, 7, 12 ve 19. günlerde olmak üzere toplam 4 kez V. coccygea'dan heparinli tüplere 10 ml kan örneği alındı (Şekil 2.1). Alınan kan örnekleri 3000 devir/dakikada 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazmalar analiz edilinceye kadar -20 ^{0}C'de muhafaza edildi.

Progesteron analizleri elektronkemülisens immun assay (ECLIA) yöntemiyle yapıldı. Yöntemin minimum progesteron ölçüm değeri 0,1 ng/ml'dir.

2.2.4. Gebelik Muayenelerinin Yapılması

Tohumlanan düvelerin gebelik muayeneleri tohumlama sonrası 30. günde real time ultrason (Draminski Scan, Polonya) ile 4-9 MHz frekans aralığında lineer probla transrektal olarak yapıldı. Bu muayenede uterusta non-ekojen bir bölge içerisinde hipoekojen embriyonun görülmesi gebelik pozitif olarak değerlendi. Gebe olarak tespit edilen düveler 30 gün sonra (tohumlama sonrası 60. gün) ikinci kez ultrasonografik muayene ile kontrol edildi (Şekil 2.1). Bu muayenelerde 30-60 gün aralığında meydana gelen embriyonik ölümler tespit edildi. Embriyonik ölümlere; birinci ultrason muayenesinde "gebe" olduğu belirlenen hayvanların daha sonraki muayenesinde (60. gün) embriyo bulunamadığı, embriyonun kalp atımının tespit edilemediği veya embriyonal sıvıların rezorbe olduğu zaman karar verildi.



Şekil 2.1. Çalışmada uygulanan modifiye östrüs senkronizasyon protokolü ve çalışma planı AI: Suni tohumlama, USG: Ultrasonografi

2.2.5. İstatistiksel Analizler

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket program kullanılmıştır. Değişkenlerin hesaplanmasında ortalama $\pm$ standart sapma ve Medyan (Maksimum-Minumum) yüzde ve frekans değerleri kullanılmıştır. Gebe kalma oranı verileri Ki Kare (χ^2) testi ile analiz edilmiştir.

3. BULGULAR

Sabit zamanlı olarak tohumlanan ve deneme grubuna tohumlama sırasında da GnRH uygulanan çalışmadan elde edilen 30. gündeki gebelik sonuçları aşağıda sunulmuştur (Çizelge 3.1). Çizelgede de belirtildiği gibi deneme grubundan 18 baş (%36), kontrol grubundan ise 13 baş (%26) düvenin gebe kaldığı görülmektedir.

Çizelge 3.1**.** Çalışmada gebe kalan düve sayı ve oranları

Grup	**Gebelik**	
	n	**%**
Deneme grubu (n=50)	18	36
Kontrol grubu (n=50)	13	26

Çalışmada yapılan 60. gündeki ultrasonografik muayeneler sonrası 1 gebeliğin sonlandığı belirlenmiştir. Bu verilere göre çalışmanın yapıldığı işletmede 1 adet geç embriyonik ölüm tespit edilmiştir (1/31) (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Çalışmada 30-60 gün aralığında belirlenen embriyonik ölüm sayısı

	30. gün gebe	**60. gün gebe**	**E.Ö. sayısı**
Deneme grubu	18	18	0
Kontrol grubu	13	12	1
Toplam	31	30	1

Çalışmada progesteron düzeyinin belirlenmesi amacıyla kan örneğinin alındığı günlerdeki gebe olan ve gebe olmayan düvelerin progesteron düzeyleri Çizelge 3.3'de sunulmuştur. Çizelge 3.3'de de görüldüğü gibi elde edilen verilerde sağlıklı bir sonuç alınamamıştır.

Çizelge 3.3. Tohumlama sonrası 4, 7, 12, ve 19. günlerde plazma progesteron düzeyleri

Grup	4. gün	7. gün	12. gün	19. gün
Deneme gebe (+) (n=8)	1.00±0.64	0.37±0.33	0.27±0.28	0.44±0.21
Kontrol gebe (+) (n=10)	1,16 ± 0,67	0,69±0,56	0,56±0,49	1,12±1,28
Deneme gebe (-) (n=17)	1,40±1,40	0,45±0,53	0,41±0,59	0,33±0,55
Kontrol gebe (-) (n=15)	1,16±1,27	0,48±0,64	0,23±0,26	0,12±0,23

4. TARTIŞMA

Sığır işletmelerinde östrüslerin belirlenmesinde teknolojik ilerlemelere rağmen hala sorunlar yaşanmaktadır. Bu nedenle östrüs senkronizasyonu sürünün sevk ve idaresinde önemli bir yer tutmaktadır. Sığır işletmelerinde optimal fertilitenin sağlanmasında iyi bir seçenek olan östrüs senkronizasyonu, düvelerde de giderek daha fazla kullanım alanı bulmaktadır. Çünkü gebelik ve fizyolojik yaşı sınırlı zaman aralığında olan düveler daha fazla değer taşımaktadır. Özellikle çalışmanın yürütüldüğü ve düve alım-satımının yapıldığı "Damızlık düve işletmeleri" için bu değer daha fazla önem arz etmektedir. Sunulan çalışmada da bu durum dikkate alınarak östrüsleri senkronize edilen Simental ırkı düvelerde embriyonik ölümleri azaltmak ve dolayısıyla yüksek gebe kalma oranları elde etmek amaçlanmıştır.

Östrüs senkronizasyonu sürünün sevk ve idaresinde ve optimal fertilitenin sağlanmasında önemli bir araçtır. Günümüzde östrüs sekronizasyonunda iki esas yaklaşımdan birisi $PGF_{2\alpha}$ ile mevcut CL'nin lizisinin ve GnRH ile ovulasyonun sağlanması, diğeri progestagenlerle CL'un devamlılığı sağlanarak östrüslerin önlenmesidir (Driancourt 2001). Bununla birlikte östrüs siklusundaki folliküler dalgaların öneminin anlaşılmasıyla yeni yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Sunulan çalışmada bu yeni yaklaşımlardan biri olan modifiye Ocsynch senkronizasyon yöntemiyle sabit zamanlı tohumlama uygulanmıştır. Aynı yöntemin uygulandığı çalışmalarda (Guzeloglu ve ark 2007, Erdem ve Guzeloglu 2010) elde edilen gebe kalma oranının %50-57,9 arasında elde edildiği bildirilmektedir. Holstain düvelerde gebe kalma oranını Dinç ve ark (2008) %49,7, Erdem ve ark. (2002) %45 oranlarında olduğunu bildirmektedirler. Sunulan çalışmada elde edilen toplam gebe kalma oranı toplam %31 (31/100) gibi düşük bir oranda olmuştur. Yapılan bu çalışmada gözlenen ortalama gebelik oranı, diğer çalışmalara göre yakın veya düşük bulunmuştur. Bunun nedeninin çalışma materyali olan hayvanların ırkının farklı olması, asiklik veya siklik olmaları, kondüsyon skorlarının farklı olması, tohumlama zamanın diğer çalışmalardan farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Zobel ve ark (2013) 5 yıl süren çalışmalarında Simental ırkı ineklerde yüksek süt verimi nedeniyle anöstrüs ve ovulasyonun gecikmesi gibi fertilite problemlerinin arttığını ifade etmektedirler. Chagas ve ark (2007) da hipotalamus, hipofiz, ovaryum iletişimindeki bozuklukların buna neden olduğunu belirtmektedirler. Helguera ve ark

(2018), Simental ve Angus düvelerinde $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonundan 66-72 saat sonra tek GnRH enjeksiyonu ile uygulanan Osynch protokolü ile % 34,8 gebelik oranı bildirmişlerdir. Bu durumun vücut ağırlığı, yaş ve ırk ile ilişkili olduğu kanısına varılmıştır. Bununla birlikte inekler için geliştirilen ve popüler olan ovsynch senkronizasyon yönteminin düvelerde aynı şekilde yapıldığında (Pursley ve ark 1997) gebe kalma oranı %35,1-37,5 arasında oldukça sınırlı bir sonuç elde edildiğini, Ovsynch protokolü kullanılarak yapılan diğer bir çalışmada Aydın ve ark (2008) ise Holstain ırkı ineklerde gebe kalma oranını %32 olarak bildirmektedir. Bunun nedeni olarak, düvelerdeki folliküler dalganın ineklerden farklı olmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir (Thatcher ve ark 1996). Dolayısıyla sunulan çalışmada elde edilen sonuçlar bu açıdan değerlendirildiğinde, yöntemin pratik ve ucuz olması gibi nedenlerle tolere edilebilir bir oranın elde edildiği düşünülmektedir.

Düvelerde fertilizasyon %100 gibi yüksek oranlarda olmasına rağmen (Sartori ve ark 2002), gebeliğin ilk üç haftasına kadar %25 oranında erken embriyonik ölüm şekillenmektedir (Peters 2005). GnRH ve analogları ovulasyondan önce LH piki oluşturarak ovulasyonun gecikmesini önlemek, CL luteolizini engellemek, tohumlama sonrasında CL gelişim hızını arttırmak progesteron seviyesini yükseltmektedir. Gebe kalma oranlarını arttırılması ve erken embriyonik ölüm oranının azaltılabilmesi amacıyla tohumlamalar sonrası GnRH kullanılmasının uygun olacağı bildirilmektedir (MacMillan ve ark 1986, Drew ve Peters 1994, Taponen ve ark 1999, Peters 2005, Schneider ve ark 2006). Bunun yanı sıra ineklere suni tohumlama sırasında uygulanan GnRH enjeksiyonunun gebelik oranlarını artırdığı bildirilmektedir (Pursley ve ark 1997, Peters 2005). Phatak ve ark (1986) tarafından yapılan çalışmada, tohumlama anında kas içi yolla GnRH enjekte edilen ineklerde %47 gebelik oranı gözlenirken kontrol grubunda yaklaşık %38 oranında gebelik tespit etmişlerdir. Anjum ve ark (2009) GnRH uygulanan grupta %68,75, kontrol grubunda %37,5 gebelik oranı sağladıklarını bildirmişlerdir. Elibol ve ark (2009) yaptığı çalışmada Ovsynch yapılan grupta %55 gebelik oranına rağmen, ek olarak tohumlama sonrası 12. gün GnRH uygulanan hayvanlarda gebelik oranı %65 bulunduğunu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda gruplar arasındaki farklar dikkate alındığında GnRH uygulaması ile %10-12 oranında gebelikte artış sağlandığı görülmektedir (Drew ve Peters 1994, Macmillan ve ark 2001). Sunulan bu çalışmada çalışma grubundaki %36 gebelik oranına rağmen, kontrol grubunda %26 gebelik oranı elde edilmesi araştırmacıların elde ettiği sonuçlarla ile uyum sağlamaktadır.

Bununla birlikte elde edilen sonuç beklentilerin altında kalmıştır. Sabit zamanlı tohumlamalarda elde edilen gebe kalma oranının, doğal östrüste tohumlananlara göre biraz düşük olması beklenilen bir durumdur. Tohumlama sırası ve sonrası izleyen günlerde GnRH uygulamaları ile oranlar iyileştirilmektedir. Sunulan çalışmada bu iyileşme görülmekle birlikte, toplam gebelik oranı değerlendirildiğinde oldukça düşük bir rakam elde edilmiştir. Bunun nedeni çalışma materyalinin Simental ırkı düvelerin olması düşünülmektedir. Simental ırkı inek ve düvelerle yapılan reprodüktif fizyoloji ile ilgili bilimsel makaleler henüz azdır. Holstain ırkı düvelere uygulanan modifiye Ovsynch senkronizasyonu Simental düvelere uygun olmadığı gebe kalma oranlarından gözlenmektedir. Dolayısıyla, öncelikle reprodüktif fizyolojiye yönelik temel araştırmaların yapılması, elde edilecek başarıyı direkt etkileyecektir.

İnek ve düvelerde oluşan embriyonik ölümler meydana geldiği zaman aralığına göre değerlendirildiğinde fertilitenin artırılmasına yönelik önemli bilgiler ortaya çıkmaktadır. Örneğin erken embriyonik ölümler düvelerde, geç embriyonik ölümler ise ineklerde daha yüksek oranda görülmektedir (Moreira ve ark 2001). Nitekim sunulan çalışmada da geç embriyonik ölümün bir düvede gözlemlenmesi bu görüşü desteklemektedir. Düvelerde erken embriyonik ölüm oranının yüksek olmasının nedeni ovulasyon sonrası hızlı progesteron yükselmemesinin sağlanamaması olabilir. Bu durumda embriyolar gebeliğin maternal kabulü döneminde yeterli IFN-t üretememesine neden olabilir. Bu durumda da embriyonik ölümler kaçınılmaz olmaktadır (Güzeloğlu ve ark 2007, Guzeloglu-Kayisli ve ark 2009).

GnRH'nın bir follikülü ovulasyona uğratabilmesi için çapının ≥10 mm'den olması gerektiği bildirilmektedir (Bülbül ve Ataman 2005). Sunulan çalışmada uygulanan tohumlama protokolünde GnRH enjeksiyonu sonrasında etki edebileceği bir follikül gelişimi sağlanmamış olabilir. Kontrol grubunda gebe kalma oranı %26 gibi oldukça düşük bir oranın elde edilmesi bu olasılığı düşündürmektedir. Tohumlama sırasında uygulanan GnRH ile gebe kalma oranı bir miktar (%10) arttırılabilmiştir. Ayrıca uygulanan modifiye Ovsynch protokolü Holstein düvelerde uygulandığında yeterli gebe kalma oranı elde edildiğinden, Simental ırkı düvelere göre de modifiye senkronizasyon yöntemlerinin geliştirilmesi gerekliliği vardır.

İnfertilitenin önemli bir nedeni olduğu kabul edilen embriyonik ölümlerin insidensinin düveler ile beşinci doğumunu yapmış ineklerde daha fazla oranda olduğu bildirilmektedir (Kastelic 1994, Zavy 1994) Bu ölümlerin önlenmesi veya azaltılmasına yönelik uygulamalardan birisi de, tohumlama sırasında GnRH uygulamalarıdır (Binelli ve ark 2001). Nitekim sunulan çalışmada tohumlama sırasında uygulanan ikinci GnRH enjeksiyonu ile (deneme grubu) %10 daha fazla gebelik elde edilmiştir. Tohumlama sırasında yapılan GnRH enjeksiyonlarının daha önce de belirtildiği gibi ovulasyonu sağlaması ve ovulasyon sonrası CL gelişimi hızlandırması söz konusudur. Dolayısıyla progesteron düzeyinin erken luteal dönemde hızlı yükselişi embriyo gelişimini de hızlandırmaktadır. Buna bağlı olarak da embriyonik ölümler daha az oranda olabilmektedir.

Stutts (2006) tarafından Brahman ırkı etçi sığırlarda östrojen ve GnRH uygulaması ile sabit zamanlı tohumlama yapılan çalışmada, östrojen uygulanan grupta kabul edilebilir bir gebelik oranı elde edildiği (% 47,22), ancak GnRH ile senkronizasyon yapılan grupta gebelik oranının önemli ölçüde düşük olduğu bildirilmektedir (% 22,73). Sunulan çalışmada da hem deneme hem de kontrol grubunda gebe kalma oranı düşük olmuştur. Bu sonucun elde edilmesine muhtemel neden folliküler dalga sistematiği olabilir. Daha önce de belirtildiği gibi uygulanan senkronizasyon protokolü Holstein düvelerde oldukça iyi sonuçlar vermiştir. $PGF_{2\alpha}$'dan sonra GnRH uygulama zamanı ve GnRH2dan sonra tohumlama aralığı fertil tohumlamalar için önemli noktalardır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak; modifiye östrüs senkronizasyonu ve tohumlama protokolü ile birlikte tohumlama sırasında GnRH uygulaması, Simental ırkı düvelerde beklenen gebe kalma oranında artışı sağlayamamıştır. Dolayısıyla Simental ırkı düvelerin fizyolojisine uygun, pratik ve uygulanabilir sabit zamanlı tohumlama protokollerinin geliştirilmesine gereksinim vardır. Nitekim Türkiye Simental sığır varlığı yıldan yıla artmaktadır. TÜİK verilerine göre Simental sığır varlığı 2010 yılında 800.000 bin baş iken, 2018 yılında 3.000.000 başa ulaşmıştır.

Dölverimini iyileştirmeye yönelik yapılan uygulamaların olumlu/olumsuz yönlerinin daha iyi değerlendirilmesi amacıyla ultrasonografik ve endokrinolojik muayene yöntemlerinden etkin bir şekilde yararlanılmalıdır.

Gebe kalma oranlarında farklılıklar olsa da sınırlı bir yaşta ve gebeliklerin bir örnek "gebe düvenin" elde edilmesinde en pratik yöntem yine de sabit zamanlı tohumlama protokollerinin uygulanmasıdır. Çünkü bu yöntemler resenkronizasyona da olanak sağlamaktadır.

6. KAYNAKLAR

Alaçam E, 1997. Hormonların klinik kullanımları. Alaçam E, editör. Evcil Hayv Doğ ve İnfertilite. Birinci baskı. Ankara, Medisan, 31-44.

Alaçam E, 2005. Üremenin kontrolü. Evcil Hayv Doğ ve İnfertilite, Editör E Alaçam, (5. Baskı) Ankara, Medisan, 71-80.

Alkan H, 2018. Repeat breeder ineklerde tohumlama sonrası progesteron, hcg ve progesteron+hcg uygulamasının gebe kalma oranları üzerine etkisi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.

Alkan H, Erdem H, 2018. İneklerde nonsteroid antiinflamatuar ilaçların reprodüktif amaçlı kullanımı. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimler Dergisi, 13,1,112-120.

Alnimer MA, Lubbadeh WF, 2008. Effect of progesterone (P4) intravaginal device (CIDR) to reduce embryonic loss and to synchronize return to oestrus of previously timed inseminated lactating dairy cows. Anim Reprod Sci, 107, 1-2, 36-47.

Anjum IA, Usmani R, Tunio M, Abro S, 2009. Impr of conception rate in crossbred cattle by using GnRH analogue therapy. Pakistan Vet Jour, 29, 2, 93-94.

Armstrong D, 1993. Recent adv in superovulation of cattle. Theriogenology, 39, 1, 7-24.

Arthur G, Noakes D, Pearson H, 1992. Infertility in the Cow: General Considerations, anatomical, functional and management causes. Veterinary reproduction and obstetrics (Theriogenology). Arthur GH, Noakes DE, Pearson H, eds. 6th Ed., London: Bailliere Tindall, 346-7.

Ata A, Tekin N, 2001. Fert and app of GnRH in repeat breeder cows. Journ of Lalahan Livestock Res Inst (Turkey), 41, 1, 13-24.

Ataman MB, Aksoy M, Kaya A, Aral F, Yıldız C, Aköz M, 1998. Düvelerde suni tohumlama sırasında farklı yollardan uygulanan buserelin'in ovulasyon zamanı ve fertilite üzerine etkisi. Hayvanc Araşt Derg, 8, 1-2, 1-4.

Ataman MB, Erdem H, Bülbül B, Ümütlü S, Çolak M, 2011. The effect of buserelin injection 12 days after insemination on selected reproductive characteristics in cows. Acta Vet Brno, 80, 2, 171-7.

Austin E, Mihm M, Ryan M, Williams D, Roche J, 1999. Effect of duration of dominance of the ovulatory follicle on onset of estrus and fertility in heifers. Jour of Animal Sci, 77, 8, 2219-26.

Aydın İ, Aköz M, Dinç D, 2008. Postpartum dönemdeki süt ineklerinde modifiye edilmiş Ovsynch protokolünün ovulatör follikül gelişimi ve gebelik oranı üzerine etkisi. III Veteriner Jinekoloji Kongresi, s. 23, 23-26 Ekim 2008, Antalya.

Båge R, Gustafsson H, Larsson B, Forsberg M, Rodrıguez-Martınez H, 2002. Repeat breeding in dairy heifers: follicular dynamics and estrous cycle characteristics in relation to sexual hormone patterns. Theriogenology, 57, 9, 2257-69.

Bartolome J, Kamimura S, Silvestre F, Arteche A, Trigg T, Thatcher W, 2006. The use of a deslorelin implant (GnRH agonist) during the late embryonic period to reduce pregnancy loss. Theriogenology, 65, 8, 1443-53.

Baruselli PS. Control of follicular development applied to reproduction biotechnologies in buffalo. In: Proceedings of the I Congresso Nazionale sull'Allevamento del Bufalo, p. 128–46, 2001 Oct 3–5; Eboli, Italy.

Beal W, Chenault J, Day M, Corah L, 1988. Variation in conception rates following synchronization of estrus with melengestrol acetate and prostaglandin F2α. Journal of Anim Sci, 66, 3, 599-602.

Bello NM, Steibel J, Pursley J, 2006. Optimizing ovulation to first GnRH improved outcomes to each hormonal injection of Ovsynch in lactating dairy cows. Journal of Dairy Sci, 89, 9, 3413-24.

Binelli M, Thatcher W, Mattos R, Baruselli PS, 2001. Antiluteolytic strategies to improve fertility in cattle. Theriogenology, 56, 9, 1451-63.

Britt J, Roche J, 1987. Induction and synchronization of ovulation. Reproduction in Farm Animals, Lea and Febiger, Philadelphia 5, 507-16.

Burke C, Boland M, Macmillan K, 1999. Ovarian responses to progesterone and oestradiol benzoate administered intravaginally during dioestrus in cattle. Anim Reproduc Sci, 55, 1, 23-33.

Bülbül B, Ataman MB, 2005. İneklerde Östrüs Senkronizasyonu, Veteriner Bilimler Dergisi, 21, 3-4, 23-32.

Cavalieri J, Hepworth G, Parker K, Wright P, Macmillan K, 2003. Effect of treatment with progesterone and oestradiol when starting treatment with an intravaginal progesterone releasing insert on ovarian follicular development and hormonal concentrations in Holstein cows. Anim Repr Sci, 76, 3-4, 177-93.

Chagas L, Bass J, Blache D, Burke C, Kay J, Lindsay D, Lucy M, Martin G, Meier S, Rhodes F, 2007. Invited review: New perspectives on the roles of nutrition and metabolic priorities in the subfertility of high-producing dairy cows. Jour of Dairy Sci, 90, 9, 4022-32.

Chenault JR, 1990. Effect of fertirelin acetate or buserelin on conception rate at first or second insemination in lactating dairy cows. Journal of Dairy Sci, 73, 3, 633-8.

Colazo M, Gordon M, Rajamahendran R, Mapletoft R, Ambrose D, 2009. Pregnancy rates to timed artificial insemination in dairy cows treated with gonadotropin-releasing hormone or porcine luteinizing hormone. Theriogenology, 72, 2, 262-70.

Colazo MG, Mapletoft RJ, 2014. A review of current timed-AI (TAI) programs for beef and dairy cattle. The Canadian Veter Jour, 55, 8, 772.

Çetin H, Rişvanlı A, Bozkurt T, Kaygusuzoğlu E, Kalkan C, Öcal H, 1999. İneklerde tohumlama sonrası Human Chorionic Gonadotropinin (HCG) ve Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) uygulamalarının gebe kalma ve progesteron konsantrasyonları üzerine etkisi. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 25. Ulusal Kongresi, 6-10 Eylül, Elazığ, 72

Çoyan K, Tekeli T, 2002. Reprodüktif Fizyoloji. Alınmıştır "Evcil Hayvanlarda Dölerme ve Sun'i Tohumlama". Ed. K Çoyan. SÜ VF Yayın Ünitesi. Konya.

De Rensis F, Lopez-Gatius F, Garcia-Ispierto I, Techakumpu M, 2010. Clinical use of human chorionic gonadotropin in dairy cows: an update. Theriogenology, 73, 8, 1001-8.

De Rensis F, Peters A, 1999. The control of follicular dynamics by $PGF_{2\alpha}$, GnRH, hCG and oestrus synchronization in cattle. Reproduc in Domestic Ani, 34, 2, 49-59.

De Rensis F, Scaramuzzi RJ, 2003. Heat stress and seasonal effects on reproduction in the dairy cow—a review. Theriogenology, 60, 6, 1139-51.

Demirci E, 2000. Evcil hayvanlarda reprodüksiyon, suni tohumlama ve androloji ders notları. Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi, Elazığ, 53.

Dinç DA, 2006. İneklerde reprodüktif verimliliği arttırma programları, Veteriner Hekimler Derneği Dergisi, 77, 2, 50-64.

Dinç D, Göçmez Z, Serbester U, Yazgan E, Güler M, Dündar O, Çoşkun A, 2008. Sütçü düvelerde farklı ovulasyon senkronizasyon ve resenkronizasyon yöntemleri ile oluşabilen gebelik oranlarının belirlenmesi. III. Veteriner Jinekoloji Kongresi, s. 26, 23-26 Ekim 2008, Antalya.

Diskin M, Austin E, Roche J, 2002. Exogenous hormonal manipulation of ovarian activity in cattle. Domest Anim Endoc, 23, 1-2, 211-28.

Diskin M, Morris D, 2008. Embryonic and early foetal losses in cattle and other ruminants. Reproduct in Domest Anim, 43, 260-7.

Drew S, Peters A, 1994. Effect of buserelin on pregnancy rates in dairy cows. The Veterinary Record, 134, 11, 267-9.

Driancourt M, 2001. Regulation of ovarian follicular dynamics in farm animals. Implications for manipulation of reproduction. Theriogenology, 55, 6, 1211-39.

Elibol, E., Uçar, M., Yılmaz, O. (2009) Ovsynch uygulanan ineklerde sun'i tohumlama sonrası 12. günde uygulanan GnRH enjeksiyonlarının Gebelik oranına etkisi. Kocatepe Vet. J., 2:1-5.

Erdem H, 1997. İneklerde real-time ultrasonografi ile ölümlerin insidansının belirlenmesi, Doktora tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.

Erdem H, Guzeloglu A, 2010. Effect of meloxicam treatment during early pregnancy in Holstein heifers. Reproduct in Domest Anim, 45, 4, 625-8.

Erdem H, Tekeli T, Yenice M, 2002. Holstein ırkı düvelerde tohumlamayı izleyen 12. günde GnRH uygulamalarının fertilite üzerine etkisi. Hayvancılık Araştırma Dergisi, 12, 2, 50-4.

Ergene O, 2011. Comparıson of PRID+ PGF 2+ GnRH and GnRH+ PGF 2+ GnRH protocols in the treatment of postpartum anestrus cows. Scientific Papers: Series D, Animal Science-The International Session of Scientific Communications of the Faculty of Animal Science, 54, 182-186.

Firk R, Stamer E, Junge W, Krieter J, 2002. Automation of oestrus detection in dairy cows. Livestock Product Sci 75, 219-232.

Forbes W, Corah L, Stevenson J, 1997. Synchronized follicular growth and luteal regression before insemination of suckled beef cows. J Anim Sci, 75, Suppl 1, 90.

Fortune J, 1993. Follicular dynamics during the bovine estrous cycle: A limiting factor in improvement of fertility. Anim Reproduct Sci, 33, 1-4, 111-25.

Galvão K, Sá Filho M, Santos J, 2007. Reducing the interval from presynchronization to initiation of timed artificial insemination improves fertility in dairy cows. Jour of Dairy Sci, 90, 9, 4212-8.

Geary T, 2005. Management strategies to reduce embryonic loss, The Range Beef Cow Symposium XIX December 6-8, Rapid City, South Dakota

Ginther O, Knopf L, Kastelic J, 1989. Temporal associations among ovarian events in cattle during oestrous cycles with two and three follicular waves. Reproduction, 87, 1, 223-30.

Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli, 2009. UA, Taylor HS. The role of growth factors and cytokines during implantation: endocrine and paracrine interactions. Seminars in Reproductive Medi, 062-79.

Guzeloglu A, Erdem H, Saribay M, Thatcher W, Tekeli T, 2007. Effect of the administration of flunixin meglumine on pregnancy rates in Holstein heifers. Vet Record, 160, 12, 404-6.

Hafez E, Hafez B, 2000. Transport and survival of gametes. Reproduction in Farm Animals, MD, In: Hafez, B., Hafez, E.S.E. (Eds.), Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 82-95.

Howard J, Manzo R, Dalton J, Frago F, Ahmadzadeh A, 2006. Conception rates and serum progesterone concentration in dairy cattle administered gonadotropin releasing hormone 5 days after artificial insemination. Anim Reproduct Sci, 95, 3-4, 224-33.

Helguera IL, Whittaker P, Behrouzi A, Mapletoft R, Colazo M, 2018. Effect of initial GnRH and time of insemination on reproductive performance in cyclic and acyclic beef heifers subjected to a 5-d Co-synch plus progesterone protocol. Theriogenology, 106, 39-45.

Islam R, 2011. Synchronization of estrus in cattle: a review. Vet World, 4, 3, 136-141.

İzgür H, 1990. Reprodüktif Hormonların Klinik Kullanımları. In: Erol Alaçam. Editör, Theriogenoloji, I. Baskı, Nurol Matbaacılık; 39-42, Konya.

John HK, 1999. Reviev of reproductive hormones for dairy cows. Vet Med Extension University of California, Davis CA , 93274.

Kasimanickam R, 2014. Pharmacological Intervention of Estrous Cycles. Bov Repr, 304-313.

Kastelic J, 1994. Understanding ovarian follicular development in cattle. Vet med (USA), p 64-71.

Kastelic J, Ginther O, 1991. Factors affecting the origin of the ovulatory follicle in heifers with induced luteolysis. Anim Repro Sci, 26, 1-2, 13-24.

Kutlu M, Dinç DA, 2015. Süt ineklerinde östrüs tespiti, arz oranı ve artırma yöntemleri. Turkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri Doğum ve Jinekoloji, Süt İneklerinde, 1, 1, 32-41.

Larson L, Ball P, 1992. Regulation of estrous cycles in dairy cattle: a review. Theriogenology, 38, 2, 255-67.

Lauderdale J, Seguin B, Stellflug J, Chenault J, Thatcher W, Vincent C, Loyancano A, 1974. Fertility of cattle following $PGF_{2\alpha}$ injection. Jour of Anim Sci, 38, 5, 964-7.

López-Gatius F, Vega-Prieto B, 1990. Pregnancy rate of dairy cows following synchronization of estrus with cloprostenol, hCG and estradiol benzoate. Jour of Vet Med Series A, 37, 1-10, 452-4.

Lucy M, 2001. Reproductive loss in high-producing dairy cattle: where will it end. Journal of Dairy Science, 84, 6, 1277-93.

MacMillan K, Taufa V, Day A, 1986. Effects of an agonist of GnRH (buserelin) in cattle. III. Pregnancy rates after a post-insemination injection during metoestrus or dioestrus. Anim Reprod Sci, 11, 1-10.

Macmillan K, Taufa V, Day A, 1986. Effects of an agonist of gonadotrophin releasing hormone (Buserelin) in cattle. III. Pregnancy rates after a post-insemination injection during metoestrus or dioestrus. Animal Reproduction Science, 11, 1-10.

Macmillan K, Taufa V, Day A, Eagles V, 2001. Some effects of post-oestrous hormonal therapies on conception rates and resubmission rates in lactating dairy cows. BSAP Occasional Publication, 26, 1, 195-208.

Mantovani MSM, Quintas MCL, Shukowsky W, Brito Neves BBd, 2005. Delimitation of the Paranapanema Proterozoic block: a geophysical contribution. Episodes-Newsmagazine of the International Union of Geological Sciences, 28, 1, 18-22.

Mee MO, Stevenson JS, Alexander BM, Sasser RG, 1993. Administration of GnRH at estrus influences pregnancy rates, serum concentrations of LH, FSH, estradiol-17 beta, pregnancy-specific protein B, and progesterone, proportion of luteal cell types, and in vitro production of progesterone in dairy cows. Jour of Anim Sci, 71, 1, 185-98.

Mehmet K, Bülbül B, Kırbaş M, Dursun Ş, Çolak M, Dondurulmuş Sığır Embriyolarının Transferinden Elde Edilen Gebelik Oranı Üzerine Taşıyıcı Senkronizasyon Protokolünün Etkisi. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 7, 3, 185-92.

Moreira F, De la Sota R, Diaz T, Thatcher W, 2000. Effect of day of the estrous cycle at the initiation of a timed artificial insemination protocol on reproductive responses in dairy heifers. Journal of Anim Sci, 78, 6, 1568-76.

Moreira F, Orlandi C, Risco C, Mattos R, Lopes F, Thatcher W, 2001. Effects of presynchronization and bovine somatotropin on pregnancy rates to a timed artificial insemination protocol in lactating dairy cows. Jour of Dairy Sci, 84, 7, 1646-59.

Navanukraw C, Redmer D, Reynolds L, Kirsch J, Grazul-Bilska A, Fricke P, 2004. A modified presynchronization protocol improves fertility to timed artificial insemination in lactating dairy cows. Jour of Dairy Sci, 87, 5, 1551-7.

Noakes D, (1986). Fertility and Obstetrics in Cattle, Second edition, Blackwell Scientific Publications, pp, London.

Noseir WM, 2003. Ovarian follicular activity and hormonal profile during estrous cycle in cows: the development of 2 versus 3 waves. Reproduct Bio and Endoc, 1, 1, 50.

Odde K, 1990. A review of synchronization of estrus in postpartum cattle. J of Anim Sci, 68, 3, 817-30.

Öcal H, Doğan H, Saat N, Aydın M, 2015. Turkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics, 1, 2, 66.

Özkoca A, 1984. Çiftlik Hayvanlarında Reprodüksiyon ve ‚Sun'i Tohumlama. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, 4, 4, 79-89.

Paksoy Z, Kalkan C, 2010. The effects of GnRH and hCG used during and after artificial insemination on blood serum progesterone levels and pregnancy rate in cows, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 16, 3, 371-375.

Peippo J, Machaty Z, Peter A, 2011. Terminologies for the pre-attachment bovine embryo. Theriogenology, 76, 8, 1373-9.

Peters A, 2005. Veterinary clinical application of GnRH—questions of efficacy. Anim Repr Sci, 88, 1-2, 155-67.

Peterson C, Huhn J, Kesler D, 2000. Norgestomet-and oestradiol valerate-induced luteolysis is dependent upon the uterus. Anim Repr Sci, 58, 3-4, 253-9.

Phatak A, Whitmore H, Brown M, 1986. Effect of gonadotrophin releasing hormone on conception rate in repeat-breeder dairy cows. Theriogenology, 26, 5, 605-9.

Pursley J, Mee M, Wiltbank M, 1995. Synchronization of ovulation in dairy cows using $PGF_{2\alpha}$ and GnRH. Theriogenology, 44, 7, 915-23.

Pursley J, Wiltbank M, Stevenson J, Ottobre J, Garverick H, Anderson L, 1997. Pregnancy rates per artificial insemination for cows and heifers inseminated at a synchronized ovulation or synchronized estrus. J of Dairy Sci, 80, 2, 295-300.

Rajamahendran R, Ambrose J, Schmitt E-P, Thatcher M, Thatcher W, 1998. Effects of buserelin injection and deslorelin (GnRH-agonist) implants on plasma progesterone, LH, accessory CL formation, follicle and corpus luteum dynamics in Holstein cows. Theriogenology, 50, 7, 1141-55.

Roelofs J, López-Gatius F, Hunter R, Van Eerdenburg F, Hanzen C, 2010. When is a cow in estrus Clinical and practical aspects. Theriogenology, 74, 3, 327-44.

Rosenberg M, Chun S, Kaim M, Herz Z, Folman Y, 1991. The effect of GnRH administered to dairy cows during oestrus on plasma LH and conception in relation to the time of treatment and insemination. Anim Reproduc Sci, 24, 1-2, 13-24.

Santos J, Thatcher W, Chebel R, Cerri R, Galvao K, 2004. The effect of embryonic death rates in cattle on the efficacy of estrus synchronization programs. Anim Repr Sci, 82, 513-35.

Santos J, Thatcher W, Pool L, Overton M, 2001. Effect of human chorionic gonadotropin on luteal function and reproductive performance of high-producing lactating Holstein dairy cows. J of Anim Sci, 79, 11, 2881-94.

Sartori R, 2004. Fertilization and embryonic mortality in cattle. Acta Scientiae Veterinariae, 32, Suppl., 35-50.

Sartori R, Gümen A, Guenther J, Souza A, Caraviello D, Wiltbank M, 2006. Comparison of artificial insemination versus embryo transfer in lactating dairy cows. Theriogenology, 65, 7, 1311-21.

Sartori R, Sartor-Bergfelt R, Mertens S, Guenther J, Parrish J, Wiltbank M, 2002. Fertilization and early embryonic development in heifers and lactating cows in summer and lactating and dry cows in winter. J of Dairy Sci, 85, 11, 2803-12.

Schneider M, Weisenhorn DMV, Seiler A, Bornkamm GW, Brielmeier M, Conrad M, 2006. Embryonic expression profile of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. Gene Exp Patt, 6, 5, 489-94.

Seguin B, Gustafsson B, Hurtgen J, Mather E, Refsal K, Wescott R, Whitmore H, 1978. Use of the prostaglandin F2α analog cloprostenol (ICI 80, 996) in dairy cattle with unobserved estrus. Theriogenology, 10, 1, 55-64.

Semacan A, Pancarcı Ş, 2019. Üremenin Denetlenmesi. Alınmıştır "Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji". Ed: Semacan A., Kaymaz M., Fındık M., Rişvanlı A., Köker A. 3. Baskı Medipres Matb Ltd Şti, Malatya, 99-124.

Shelton K, De Abreu MG, Hunter M, Parkinson T, Lamming G, 1990. Luteal inadequacy during the early luteal phase of subfertile cows. Reproduction, 90, 1, 1-10.

Sirois J, Fortune J, 1988. Ovarian Follicular Dynamics during the Estrous Cycle in Heifers Monitored by Real-Time UItrasonograph. Biology of Reproduction, 39, 2, 308-17.

Smith A, Grimmer S, 2002. Pregnancy rates for grade 2 embryos following administration of synthetic GnRH at the time of transfer in embryo-recipient cattle. Theriogenology, 57, 8, 2083-91.

Souza A, Ayres H, Ferreira R, Wiltbank M, 2008. A new presynchronization system (Double-Ovsynch) increases fertility at first postpartum timed AI in lactating dairy cows. Theriogenology, 70, 2, 208-15.

Sreenan J, Diskin M, 1986. The extent and timing of embryonic mortality in the cow. In: Embryonic mortality in farm animals. Eds:Sreenan J, Diskin M, Martinus N, CEC, Brussels, Belgium, p.142-158.

Stevenson J, Johnson S, Medina-Britos M, Richardson-Adams A, Lamb G, 2003. Resynchronization of estrus in cattle of unknown pregnancy status using estrogen, progesterone, or both. Journal of animal science, 81, 7, 1681-92.

Stevenson J, Pulley S, Mellieon Jr H, 2012. Prostaglandin F2α and gonadotropin-releasing hormone administration improve progesterone status, luteal number, and proportion of ovular and anovular dairy cows with corpora lutea before a timed artificial insemination program. Journal of Dairy Science, 95, 4, 1831-44.

Stutts KJ, 2006. Synchronization of follicular wave emergence, luteal regression, and ovulation for fixed-time artificial insemination in beef cows and heifers, Doctoral Thesis, Texas A&M University, Texas, USA.

Taponen J, Hjerppe P, Kopra E, Rodríguez-Martínez H, Katila T, Kindahl H, 2003. Premature prostaglandin F2α secretion causes luteal regression in GnRH-induced short estrous cycles in cyclic dairy heifers. Theriogenology, 60, 2, 379-93.

Taponen J, Katila T, Rodriguez-Martinez H, 1999. Induction of ovulation with gonadotropin-releasing hormone during proestrus in cattle: influence on subsequent follicular growth and luteal function. Anim Repr Sci, 55, 2, 91-105.

Thatcher W, De la Sota R, Schmitt E, Diaz T, Badinga L, Simmen F, Staples C, Drost M, 1996. Control and management of ovarian follicles in cattle to optimize fertility. Reproduction, fertility and development, 8, 2, 203-17.

Thatcher W, Guzeloglu A, Bilby T, 2006. Early embryonic mortality in modern dairy cows: causes, consequences and remedies. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, 75, 2 A, 105-12.

Thatcher W, Santos J, 2003. Characterization of early embryonic death and prevention of pregnancy wastage. Proceedings of the American Association of Bovine Practitioners, 36, 100-7.

Vasconcelos J, Silcox R, Rosa G, Pursley J, Wiltbank M, 1999. Synchronization rate, size of the ovulatory follicle, and pregnancy rate after synchronization of ovulation beginning on different days of the estrous cycle in lactating dairy cows. Theriogenology, 52, 6, 1067-78.

Weems C, Weems Y, Randel R, 2006. Prostaglandins and reproduction in female farm animals. The Veterinary Journal, 171, 2, 206-28.

Wildeus S, 2000. Current concepts in synchronization of estrus: sheep and goats. J Anim Sci, 77, 1-14.

Wiltbank MC, Pursley JR, 2014. The cow as an induced ovulator: Timed AI after synchronization of ovulation. Theriogenology, 81, 1, 170-85.

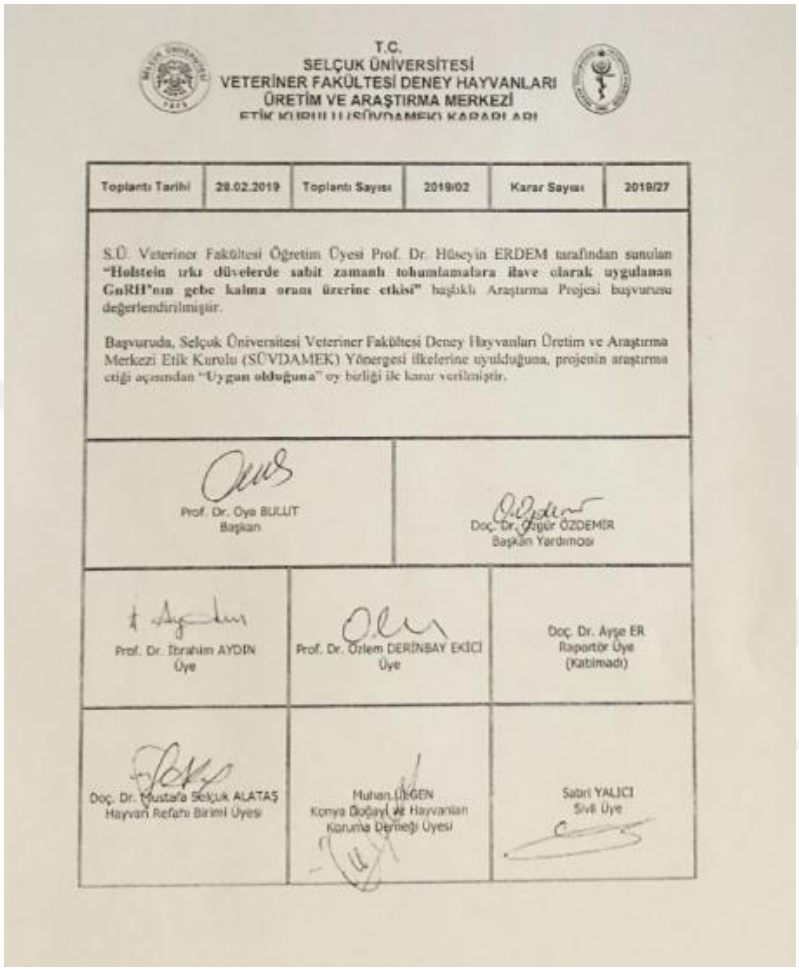
Yenilmez K, 2003. Repeat Breeder ineklerde tohumlamadan sonra GnRH ve progesteron uygulamalarının gebe kalma üzerine etkisi, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Zavy M, 1994. Embryonic mortality in cattle. In "Embryonic mortality in domestic species". Eds: CRC Press, Boca Raton, FL, p. 99.

Zobel R, Tkalcic S, Cole W, 2013. Fertility issues in Simmental cows in Central Croatia: a 5-year study. Turkish J of Vet and Anim Sci, 37, 4, 454-61.

7. EKLER

EK.A. Etik Kurul Kararı



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ DENEY HAYVANLARI
ÜRETİM VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ETİK KURULU (SÜVDAMEK) KARARLARI

Toplantı Tarihi	28.02.2019	Toplantı Sayısı	2019/02	Karar Sayısı	2019/27

S.Ü. Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hüseyin ERDEM tarafından sunulan **"Holstein ırkı düvelerde sabit zamanlı tohumlamalara ilave olarak uygulanan GnRH'nın gebe kalma oranı üzerine etkisi"** başlıklı Araştırma Projesi başvurusu değerlendirilmiştir.

Başvuruda, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu (SÜVDAMEK) Yönergesi ilkelerine uyulduğuna, projenin araştırma etiği açısından **"Uygun olduğuna"** oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Oya BULUT Başkan	Doç. Dr. Özgür ÖZDEMİR Başkan Yardımcısı	
Prof. Dr. İbrahim AYDIN Üye	Prof. Dr. Özlem DERİNBAY EKİCİ Üye	Doç. Dr. Ayşe ER Raportör Üye (Katılmadı)
Doç. Dr. Mustafa Selçuk ALATAŞ Hayvan Refahı Birimi Üyesi	Muhan LİGEN Konya Doğayı ve Hayvanları Koruma Derneği Üyesi	Sabri YALICI Sivil Üye

8. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Afyon'da doğdu. İlk, orta öğrenimini Afyon ve lise öğrenimini Konya'da tamamladı. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden 2013 yılında mezun oldu. 2014 yılında S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dal'ında Yüksek Lisans öğrenimine başladı. 2016 yılında Kars Digor Tarım İlçe Müdürlüğü'ne Veteriner Hekim olarak göreve başladı. Aksaray Tarım ve Orman İl Müdürlüğü Hayvan Sağlığı Şubesine 2018 yılında tayin oldu. Halen görevine devam etmektedir. Evlidir.