T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HOLSTEİN IRKI İNEKLERDE TOHUMLAMA SONRASI 5. GÜNDE UYGULANAN KARPROFEN'İN GEBE KALMA ORANI ÜZERİNE ETKİSİ

Selim ÖZKÖK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK DOĞUM ve JİNEKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Hüseyin ERDEM

KONYA-2019

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HOLSTEİN IRKI İNEKLERDE TOHUMLAMA SONRASI 5. GÜNDE UYGULANAN KARPROFEN'İN GEBE KALMA ORANI ÜZERİNE ETKİSİ

Selim ÖZKÖK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK DOĞUM ve JİNEKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Hüseyin ERDEM

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19202012 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2019

ÖNSÖZ

"Holstein ırkı ineklerde tohumlama sonrası 5. gün karprofen uygulamasının gebe kalma oranı üzerine etkisi" adlı tez çalışmam, Selçuk Üniversitesi desteği ile gerçekleştirilmiştir. Yüksek Lisans eğitimim boyunca tecrübe, bilgi ve akademik deneyimleriyle beni yönlendiren, sadece yüksek lisans çalışmamda değil, tüm diğer bilimsel çalışmalarımda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, değerli danışman hocam, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Hüseyin ERDEM'e, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Dursun Ali DİNÇ'e, Prof. Dr. Tevfik TEKELİ'ye, Prof. Dr. Mehmet GÜLER'e, Prof. Dr. İbrahim AYDIN'a, Dr. Öğretim Elemanı Hasan ALKAN'a, Araş. Gör. Fatma SATILMIŞ'a,

Çalışmanın yürütülmesini işletmesinde sağlayarak idari ve teknik her konuda yardımcı olan işletme sahibi Rıza BEKİŞ ve Bilimsel Hayvancılık İşletmesi'nde çalışan Veteriner Tekniker Ali FAYDALI'ya; saha çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Veteriner Hekim Şaban ERDOĞAN'a teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bu günlere getiren, yetiştirirken de hiçbir fedakârlıktan çekinmeyen saygıdeğer annem Kurtuluş ÖZKÖK'e sonsuz teşekkürlerimi ve sevgimi sunarım.

Her zaman en zor şartlarda dahi yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, işlerimi her zaman kolaylaştırmak için uğraşan eşim Dr. Öğretim Üyesi Gülçin ALGAN ÖZKÖK'e, küçük yaşına rağmen çalışmalarım sırasında çocukça isteklerini bir kenara bırakıp bir büyükmüş gibi anlayış gösteren kızım Sude Nur ÖZKÖK'e sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Tez projemi destekleyen Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP)'ne yaptıkları katkılardan dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

Holstein Irkı İneklerde Tohumlama Sonrası 5. Günde Uygulanan Karprofen 'in Gebe Kalma Oranı Üzerine Etkisi

Selim ÖZKÖK
Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hüseyin ERDEM

YÜKSEK LİSANS TEZİ /KONYA-2019

Sunulan yüksek lisans tez çalışmasında; Holstein ırkı ineklerde tohumlama sonrası 5. günde deri altı Karprofen uygulamasının gebe kalma oranı üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın materyalini doğumunda ve postpartum döneminde herhangi bir sorun yaşamamış, 2.5-6 yaşlı, 100 baş inek oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen ineklere öncelikle postpartum 28-35. günler arasında rektal palpasyon ve ultrasonografik muayene yapıldı. Ovaryumunda CL tespit edilen ineklere kas içi PGF2α enjeksiyonu ve bu enjeksiyondan 14 gün sonra ikinci kez kas içi PGF2α enjeksiyonu uygulandı. Muayenede CL belirlenmeyen ineklere ise kas içi GnRH, 7 gün sonra kas içi PGF2α enjeksiyonu uygulandı. Bu uygulamalar sonrası östrüs gösteren inekler tohumlandı. Tohumlama yapılan inekler kulak küpesi numarasına göre (tek/çift numara) deneme ve kontrol olmak üzere 2 eşit gruba ayrıldı. Deneme grubunu oluşturan ineklere (n=50) tohumlama sonrası 5. günde 15 ml Karprofen deri altı yolla uygulandı. Kontrol grubunu oluşturan ineklere (n=50) ise herhangi bir uygulama yapılmadı. İneklerin gebelik muayeneleri tohumlama sonrası 30. günde real time ultrasonografik muayene ile yapıldı. Muayenelerde deneme grubunda %42 (21/50), kontrol grubunda ise %30 (15/50) gebe kalma oranı tespit edildi ($p>0.05$).

Sonuç olarak gönüllü bekleme süresi sonunda ilk tohumlamaları yapılan ineklere, tohumlama sonrası 5. günde uygulanan karprofenin gebe kalma oranını arttırdığı belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre tohumlama sonrası 5. günde nonsteroid antiinflamatuvar ilaç uygulamasının, dölveriminin arttırılmasında alternatif bir seçenek olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gebe kalma oranı, karprofen, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, Holstein inek

SUMMARY

The Effect of Carprofen on the Conception Rate on the 5th Day After Insemination In Holstein Breed Cows

Selim ÖZKÖK

Department of Obstetrics and Gynaecology

Advisor: Prof.Dr. Hüseyin ERDEM

MASTER'S THESİS/ KONYA-2019

In the thesis study; The effect of subcutaneous carprofen application on conception rate was investigated in Holstein cows on the 5th day after insemination. Material and Methods: The study material consisted of 100 cows, 2.5-6 years old, who had no problems at birth and postpartum period. The cows included in the study were primarily postpartum 28-35. Rectal palpation and ultrasonographic examination was performed between days. Cows with CL detected in the ovarium were injected with intramuscular PGF2α and a second intramuscular injection of PGF2α 14 days after this injection. Cows without CL were detected by intramuscular injection of GnRH and intramuscular injection of PGF2α after 7 days. After these treatments, cows showing oestrus were inseminated. The inseminated cows were divided into two equal groups as trial and control according to ear tag number (odd / even number). 15 ml Carprofen was administered subcutaneously on the 5th day after insemination to the cows (n = 50). The control group (n = 50) did not receive any application. Pregnancy examinations of the cows were performed on the 30th day after insemination by real time ultrasonographic examination. Pregnancy rates were 42% (21/50) in the experimental group and 30% (15/50) in the control group ($p > 0.05$).

As a result, it was determined that carprofen applied to the cows that were first inseminated at the end of the voluntary waiting period increased the conception rate on the 5th day after insemination. According to these results, it was concluded that nonsteroidal antiinflammatory drug administration on day 5 after insemination may be an alternative option in increasing fertility.

Keywords: Conception rate, carprofen, nonsteroidal anti-inflammatory drug, Holstein cow

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR vii
1. GİRİŞ 1
1.1. Östrüs Siklusu ve Foliküler Dinamik 3
1.1.1. Foliküler faz 4
1.1.2. Luteal faz 4
1.1.3.Östrüs fazı 4
1.1.4. Metöstrüs ve diöstrüs dönemi 5
1.2.Fertilizasyon 5
1.3. Erken Embriyonal Dönem 6
1.4. Gebeliğin Maternal Olarak Kabulü 7
1.5. Embriyonik Ölümler 8
1.5.1. Embriyonik Ölümlerin Nedenleri 9
1.6. PGF2α Özellikleri 18
1.6.1.Prostoglandin Biyosentezi 20
1.7. Siklooksigenaze 20
1.8. NSAID ilaçlar 21
1.9. NSAID İlaçların Döl Verimini Arttırmak Amacıyla Kullanımı 21
1.9.1. Suni Tohumlama Uygulamalarından Sonra NSAID İlaçların Kullanımı 21
1.10. Karprofen 23
2. GEREÇ ve YÖNTEM 25
2.1. Yöntem 25
2.2.1. Suni Tohumlamaların Yapılması 25
2.2.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması 26
2.2.3. Gebelik Muayenelerinin Yapılması 26
2.2.4. İstatistiksel Analizler 27
3. BULGULAR 28
4. TARTIŞMA 30
5. SONUÇ ve ÖNERİLER 34
6. KAYNAKLAR 35

7. EKLER..... 44
EK A: Etik Kurul Kararı 44
8. ÖZGEÇMİŞ..... 45

SİMGELER VE KISALTMALAR

>	Büyüktür
%	Yüzde
+	Artı
<	Küçüktür
Ca^{+2}	Kalsiyum
CL	Korpus Luteum
COX	Siklooksijenaz
COX-1	Siklooksijenaz-1
COX-2	Siklooksijenaz-2
ET	Embriyo Transferi
FM	Fluniksin Meglumin
g	Gram
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
hCG	Human Chorionic Gonadotropin
IFN-τ	İnterferon tau
im	İntramuskuler
iv	İntravenöz
kg	Kilogram
LH	Luteinize Hormon
mg	Miligram
ml	Mililitre
NSAID	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
P4	Progesteron
PG	Prostaglandin
$PGF_{2\alpha}$	Prostaglandin F_2 alfa
sc	Subkutan
ST	Suni Tohumlama
α	Alfa

1.GİRİŞ

Dünyada süt üretimi büyük oranda ineklerden temin edilmektedir. Bir ineğin süt veriminde en önemli faktör sahip olduğu genetik yapıdır. Genetik yapının yanında çevresel faktörler ve beslenme de önemli bir yer tutar. Zaman içerisinde yürütülen ıslah çalışmaları ve bu çalışmalar neticesinde elde edilen yüksek verim özelliklerine sahip ırklarda, dölverimi en temel sorunlardan biri haline gelmiştir. Süt sığırı yetiştiriciliğinde süt üretimi ve işletme ekonomisi, sürdürülebilir bir hayvancılık için yılda bir yavru elde etmeyi gerektirmektedir. Bu hedefin sağlanabilmesi, işletmelerde dölverimi sorunlarının minimal düzeyde olması ile elde edilebilir. Dölverimi sorunlarından östrüslerin zamanında ve doğru olarak tespit edilememesi, suböstrüs, anöstrüs, ovulasyonun gecikmesi, metritis, embriyonik ölümler ön plana çıkmaktadır (Walsh ve ark 2011).

Suni tohumlama veya doğal aşım sonrasında sütçü inekler, etçi inekler ve düvelerde fertilizasyon oranı %90-100 iken, buzağılama oranı %45-60 arasında gerçekleşmektedir. Fertilizasyon-doğum oranı arasındaki farklılığın erken ve geç embriyonik ölümler ile erken fötal ölüm ve abortlardan kaynaklandığı belirtilmektedir (Noakes 1986, Diskin ve Morris 2008). Gebeliğin erken dönemlerinde embriyo ve ana hayvan arasında karmaşık bir etkileşim söz konusudur. Gebeliğin sağlanması ve sürdürülmesinde korpus luteumdan (CL) salgılanan progesteron (P4) hormonu esas rolü oynar. P4 hormonunun plazma kan düzeyinin korunabilmesi için gebeliğin maternal kabulü döneminde (15-17. günler arası) CL varlığını devam ettirmesi gerekmektedir. Aksi takdirde uterus endometriumundan Prostoglandin F2α (PGF2α) salınımıyla CL hem yapısal ve hem de fonksiyonel olarak regresyona uğrar, P4 düzeyi düşer ve hayvan yeniden östrüse gelir. PGF2α'nın pulsatil salınımının neden olduğu luteolisizin önlenmesi için embriyo tarafından bir trofoplastik protein olan IFN-τ üretilmektedir (Bazer 1992, Binelli ve ark 2001, Demmers ve ark 2001, Okuda ve ark 2002). CL'nin varlığını devam ettirmesi temelde oksitosin reseptörlerinin inhibe edilmesi ve bunun bir sonucu olarak da PGF2α'nın endometriumdan salımının baskılanmasıyla sağlanır (Farin ark 1990, Bazer ve ark 1997). Reprodüktif Nomenklatür Komitesi'ne göre, ineklerde gebeliğin 42. gününden önce meydana gelen ölümler embriyonik ölüm olarak kabul edilmektedir (Kastelic ve ark 1991, Zavy 1994). Bazı araştırıcılar embriyonik ölümlerin, tohumlamadan sonraki 8-16. günler arasında fazla oranda meydana geldiği bildirmekle

birlikte (Sheldon 1997), bazı araştırıcılar ise embriyoların özellikle morula aşamasından blastosiste geçiş döneminde (5-8. günler arası) mortaliteye daha çok duyarlı olduğunu, hatta birden fazla doğum yapmış ineklerde 8. güne kadar olan kayıpların tüm embriyonik ölümlerin %62'sini oluşturduğunu ifade etmektedirler (Inskeep ve Dailey 2005). Çünkü bu dönemde erken gelişim döneminde olan embriyonun uterusa giriş yaptığı ve kendi proteinlerini sentezlemeye başladığı belirtilmektedir (Barrett 2004).

İneklerde meydana gelen çok erken (0-7 gün) embriyonik ölümler özellikle oosit kalitesinin düşük olmasından ve uygun olmayan uterus ortamından kaynaklanmaktadır. Oosit kalitesi, fertilizasyon sonrası embriyonun gelişimini direk veya indirekt olarak etkilemektedir. Zayıf kalitedeki oositlerin fertilizasyonu sonrası embriyodaki bölünmeler çok yavaş veya düzensiz olarak devam etmektedir. Fertilizasyon sonrası embriyonun yanlış zamanda (çok erken veya çok geç) uterusa geçişi de erken embriyonik ölümlere neden olmaktadır (Walsh ve ark 2011).

Tohumlama sonrası ilk 5 gündeki P4 hormonundaki hızlı yükseliş embriyo gelişimi üzerine olumlu etki yapar. P4 düzeyindeki aksamalar ana hayvan ve embriyo arasındaki senkronizasyonun bozulmasına yol açmaktadır (Green ve ark 2005). Erken luteal dönemde P4 salınımının gecikmesi veya yetersizliği luteal fazda embriyonik gelişimi yavaşlatabilir (Kerbler ve ark 1997, Mann ve ark 1999). Siklusun ilerleyen günlerinde embriyo eğer uygun bir şekilde gelişmeye devam edemez ve PGF2α sentezini inhibe etmek için yeterli IFN-τ üretemez ve erken embriyonik ölüm kaçınılmaz olur (Thatcher ve ark 2001).

Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAID), siklooksijenaz (COX) enziminin iki izoformu olan COX-1 ve COX-2'nin sentezini inhibe ederek prostoglandinlerin sentezini engellerler (Anderson ve ark 1990). Bu enzimler PGF2α sentezinin esansiyel katalizörleridir. Sığırlarda gebelik oranlarını artırmak için NSAID kullanımı ile ilgili özellikle gebeliğin kritik dönemlerinde yapılan uygulamaların (maternal kabul dönemi), gebelik oranları üzerine olumlu/olumsuz etkileri belirtilmiştir (Guzeloglu ve ark 2007, Erdem ve Guzeloglu 2010).

Prostoglandinlerin biyosentezini engellemek amacıyla yapılmış çalışmaların çoğu, COX enzimini selektif olarak engelleyen flunixin meglumine ile

gerçekleştirilmiştir. Merrill ve ark (2007) tohumlama sonrası 14-17 gün sonra; Rabaglino ve ark (2010) da_tohumlama sonrası 15 ve 16. günlerde_flunixin meglumin uygulamasının gebe kalma oranında artış sağlamadığını bildirmektedirler. Buna karşın Guzeloglu ve ark (2007) ise tohumlama sonrası 15. ve 16. günde 1,1 mg/kg dozunda flunixin meglumin uygulamasıyla %26,9 oranında daha fazla gebelik elde edildiğini ifade etmektedirler (Deneme grubu %76,9, kontrol grubu %50).

Dölverimini arttırmaya yönelik NSAID grubu ilaçlardan birisi de Karprofen'dir. Karprofen, bir propiyonik asit türevidir ve selektif COX-2 inhibitörüdür. Sığırlarda 1,4 mg/kg dozunda damar içi veya deri altı olarak tek enjeksiyon olarak uygulanmaktadır. Flunixin meglumin ile karşılaştırıldığında daha uzun süreli bir etkiye sahiptir. Yarılanma ömrü sığırlarda 44,5-64,6 saattir (EMEA 1999).

von Krueger ve Heuwieser (2010) yaptıkları çalışmada tohumlama sonrası 14-15. günlerde ve 15-16. günlerde uygulama yapılacak şekilde iki grup oluşturdular. Bu gruplara FM (2,2 mg/kg) IM olarak 24 saat arayla uygulamışlar ve kontrol grubuna ise herhangi bir uygulama yapmamışlardır. Gebelik oranları FM uygulanan grupta %58,6 oranında kontrol grubunda ise %58,7 olarak şekillenmiştir. Karprofen uygulaması yapılan bir çalışmada ise, suni tohumlama sonrası 15. günde SC olarak 1,4 mg/kg dozunda karprofen uygulanmış, kontrol grubuna ise herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Gebe kalma oranları sırasıyla deney grubunda %33 ve kontroş grubunda ise %35,5 olarak belirlenmiştir. Araştırıcılar bu iki nonsteroid ilacın gebeliğin 14-15. ve 15-16. günlerinde uygulanmasının reprodüktif performansı belirtilen dozda ve uygulamada katkı sağlamadığını bildirmektedirler.

1.1. Östrüs Siklusu ve Foliküler Dinamik

Dişi hayvanların belli fizyolojik ve psişik belirtiler göstererek erkeği kabul etme durumu östrüs olarak tanımlanmaktadır. Sığırlarda östrüs siklusu, puperta ile birlikte ortaya çıkan bir östrüs döneminden, takip eden diğer östrüs dönemine kadar geçen süre olarak da tanımlanır.

Sığırlarda, östrüs siklusu normalde 17-24 gün arasında değişir ve östrüs süresi genellikle 10-18 saattir. Ancak, bu süre ineklerde <8 ila >30 saat arasında önemli farklılıklar gösterebilmektedir (O'Connor ve Senger 1997). Sığırlarda östrüsun en net ve

birincil belirtisi aşım hareketinde ineğin alttan çekilmemesidir. İkincil belirtiler arasında sıkça çene dayama hareketi, vulvadan gelen sulu mukus, huzursuzluk ve hareketlilik sayılabilir. Östrüs siklusu üç aşamaya (foliküler faz, östrüs ve luteal faz) ayrılır; hipotalamus (GnRH), hipofiz ön lobu (folikül stimüle edici hormon [FSH] ve luteinize edici hormon [LH]), ovaryum (östradiol ve P4) ve uterus (prostaglandin, PGF2α) tarafından salgılanan hormonlar tarafından düzenlenir. Bu hormonlar spesifik reseptörler içeren ve östrüs döngüsünün fazlarını düzenleyen spesifik hedef dokulara giden kimyasal haberciler olarak görev yaparlar.

1.1.1. Foliküler Faz

Foliküler faz, korpus luteum regresyonu (luteolizis) ile başlar ve östrüsun başlangıcıyla sona erer. Bu evrede üretilen esas hormon estradioldür. Folikül içindeki granulosa hücreleri östrojen üretir. P4'ün dolaşımdaki konsantrasyonu azaldıkça, LH frekansı artar ve ardından da foliküler östradiol sekresyonunda bir artış görülür (Senger 2012). Folikül duvarı, bir bazal membran ile ayrılan iki ayrı hücre katmanından (granulosa ve theca hücreleri) oluşur. Granulosa hücreleri oosit ile birlikte bulunur. Theca hücreleri, LH'yi bağlayan zar reseptörlerine sahiptir. Granülosa hücrelerinde bulunan membran reseptörlerine FSH bağlanmasının ardından, androjenleri estradiole dönüştüren aromataz aktivitesinde bir artış meydana gelir. Dolaşımda artan östradiol konsantrasyonu hayvanlarda östrüs davranışlarını başlatır ve ovulasyon için gerekli olan preovülatör gonadotropin dalgalanmasını uyarır (Richardson 1980).

1.1.2. Luteal faz

Luteal faz, ovulasyondan CL regresyonuna kadar olan dönemdir. Bu dönemde üretilen esas hormon ise P4'dür ve CL'den üretilir (Senger 2012).

1.1.3. Östrüs Fazı.

Luteolizi takiben dolaşımdaki östradiol konsantrasyonlarının artması östrüs fazını başlatır, uterus kontraksiyonlarını arttırır ve preovulatör gonadotropin salınımını uyarır. Preovulator gonadotropin salınımı, izleyen süreçte gebelik oluşumunda kritik öneme sahip olan olayları koordine eder. Bu olaylar oosit içinde mayoz bölünmenin devam etmesi, foliküler ruptur ve foliküler hücrelerin luteinize edilmesi olarak sayılabilir (Galway ve ark 1990). Östrüs, östradiol seviyesine en yüksek noktaya

ulaşıldığında meydana gelir. Östrüs fazı, oositin fertilizasyon için salınmasını sağlayan ve proteolitik enzimlerin aktivasyonuna yol açan foliküler rupturla sonlanır. Ovulasyondan birkaç saat önce östrojen üretimi azalır. Bunun bir sonucu olarak, bilinen östrüs işaretleri kaybolur (Galway ve ark 1990, Senger 2012).

1.1.5. Metöstrüs ve diöstrüs dönemi

Metöstrüs dönemi ovulasyon sonrası CL'nin gelişim dönemidir. Bu dönemde süre östradiol ve P4 konsantrasyonları, hormon üreten bir yapı henüz oluşmadığından düşüktür. Ovulasyonun olduğu folliküldeki hücrelerin luteinize edilmesi ile CL oluşumu sağlanır.

Diöstrüs aşaması, CL'nin tamamen aktif olduğu ve yüksek miktarlarda P4 üretiminin gerçekleştirildiği aşamadır. Diöstrüs aşaması östrüs siklusunun en uzun aşamasıdır. Diöstrüsun sonu uterustan salgılanan PGF2α tarafından sebep olunan luteoliz ile sonuçlandırılır (Senger 2012).

1.2. Fertilizasyon

Gebelik, fertilizasyon ile başlayıp yavrunun doğumu ile sonuçlanan bir süreçtir. Fertilizasyon, sığırlarda oviduktun, ampulla isthmus bölgesinde meydana gelir. Fertilizasyonun gerçekleşebilmesi için üç adımın tamamlanması gerekir. Birinci adım, dişi genital sisteminde spermatozoonların göçüdür. İkinci adım spermatozoonların kapasitasyonu ve zona pellusidaya göçüdür. Üçüncü adım spermatozoonların ve oosit membranlarının füzyonudur. Doğal aşımda spermalar vajinadan servixe geçer. Spermatozoonların fertil yaşam süresi dişi genital kanalında yaklaşık 30-48 saattir. Spermatozoonların kapasitasyonu uterusta başlar ve ovidukt içerisinde tamamlanır. Kapasitasyon için bu süreç yaklaşık 5-6 saat sürmektedir (Bazer ve ark 1993).

Ovaryumdan salınan ovum yaklaşık 15 dakika süre boyunca infindibulumda kalır ve bundan yaklaşık 1-1,5 saat sonra da fertilizasyon bölgesi olan ampulla isthmus bölgesine gelir. Ovumun fertil ömrü 20-24 saattir. Oosit ile spermatozoonun birleşmesinin ardından, spermatozoonun nükleer zarı lize olmaya başlar. Spermatozoonlardan bir tanesinin, oosit içerisine girerek iki tane haploid (n) kromozomlu hücreden, diploid (2n) kromozomlu hücre oluşması olayına fertilizasyon ismi verilmektedir. Sperm ve oositte bulunan haploid kromatinler, ovumun merkezine

göç eder ve iç içe geçer. Bu iki haploid hücre yavruların genomik yapısını içeren bir diploid hücreyi yani zigotu üretir. Bu adımlar fertilizasyon eylemini sonlandırır ve tek hücreli bir embriyonun gelişmesine yol açar. Ovum fertil ömrünün sonlarında fertilize olsa bile hücresel bölünmeler yeterince sağlanamaz. Embriyonik kayıpların büyük bir kısmının bu yaşlı ovumun fertilizasyonuna bağlı şekillendiği ileri sürülmektedir. Fertilize olmayan ovumun fertilizasyon yeteneği uterusa ulaştığında tamamen kaybolmaktadır (Aktümsek 2001, Daşkın 2005).

1.3. Erken Embriyonal Dönem

Embriyonal dönem, fertilizasyondan sonra zigotun bölünmesi ile başlar. Zigot, ortalama 0.2 mm çapında, zona pellucida içerisinde tek hücresi olan ve bölünüp çoğalarak sonuçta buzağıya dönüşebilecek potansiyele sahip bir organizmadır. Bir embriyonun gelişimi farklı aşamalarda gerçekleşir. Bu aşamalar sırası ile fertilizasyon, 1 hücreli aşama, 2 hücreli aşama, 4 hücreli aşama, 8 hücreli aşama, 16 hücreli aşama, morula, blastosist, expanded blastosist, hatching blastosist, gebeliğin maternal kabulü ve plasental bağlanmadır. Embriyo 16 hücreli aşamaya ulaştığında uterusa girmiş olur. Uterustaki embriyonal ve fötal gelişim doğuma kadar devam eder. Embriyonik ölümlere neden olabilecek sorunların tanımlanabilmesi için bu aşamaların her biri anlaşılmalıdır. (Bazer ve ark 1993).

Embriyo 5-6. günlerde zona pellucida içinde 16 ila 32 hücreli aşamaya ulaştığında ayrı blastomerler arasında sıkı bağlantılar oluşur ve embriyo morula aşamasını oluşturmak için kompakt olmaya başlar. Morula daha sonra 6-7. günlerde blastosiste dönüşür. Bu embriyo gelişiminin ilk kritik aşamasıdır. Bu aşama farklılaşma ve blastosist oluşumu için önemli bir adımdır (Larue ve ark 1994).

Embriyonun 8. gününde, bir blastocoele boşluğu oluşur ve yaklaşık 120 adet olan embriyonik hücrelerin farklılaşması, sırasıyla fötüs ve plasental dokuları oluşturacak olan hücre kütlesi trofektoderm halinde farklılaşmanın ilk aşamalarını oluşturur. Blastosist yaklaşık 200 μm'ye kadar genişler.

Embriyo 9-10. günler arasında zona pellucida'dan çıkar. Zona pellucida'dan çıkışını takiben embriyo oval bir şekilde genişlemeye ve değişmeye başlar. Sonraki süreçlerde trofoblast ve uterus epitelyumu arasında hücresel bağlantılar oluşmaya

başlamaktadır (apozisyon). Bu oluşumlar sırasında trofoblastik hücreler tarafından proteolitik enzimler salgılanır ve bu enzimler sayesinde zona pellucida direnci zayıflamaya başlar ve blastosistin kontraksiyonları sonucu ruptur olur. Bu açıklık içerisinden blastosist hücreleri dışarıya çıkarlar ve uterus içerisinde serbest yüzen bir yapı kazanırlar (hatching: sarkma).

Embriyo 12-13. günlerde genişlemeye (ekspansiyon) devam eder. Bu günlerde hızla uzayarak (elongation) sırasıyla küresel, oval ve filamentöz biçimlere değişimler gösterir (Grealy ve ark 1996). Embriyo hızlı gelişimi ile orantılı olarak, glikoz ve amino asitler, proteinlerin yapı taşları ve nükleik asitler gibi enerji substratları için artan bir gereksinime sahiptir. Blastosist'in genleşmesiyle başlayarak, sığır embriyosunun enerji ihtiyacı çarpıcı biçimde artar ve glikoz önemli bir enerji kaynağı haline gelir (Donnay ve Leese 1999). Glukoz kullanımı ve laktat üretimi blastosist uzaması ile artar. Bununla birlikte, daha erken aşamada 14. günde protein bazında ifade edildiğinde, embriyo sonraki 15 veya 16. günde daha yüksek metabolik hızına sahip olma eğilimindedir. Gebeliğin 13. gününde ortalama 5 mm uzunluğuna ve 1 mm çapına sahip olan embriyo, gebeliğin 16. gününde içinde bulunduğu kornu uterinin tamamını kaplar. Sığır türlerinde 13. gün, blastosistin logaritmik bir şekilde uzama gösterdiği dönemdir. Gelişmenin ilk haftası sonunda embriyo blastosist aşamasındadır. Embriyonik ölümlerin bu dönemde de daha fazla meydana geldiği ifade edilmektedir (Morris ve ark 2001). Embriyo genel olarak değerlendirildiğinde, morula aşamasından 16. güne kadar yaklaşık 300 kat büyümektedir. Yaklaşık olarak 19. günden itibaren implantasyon süreci başlar, 21-22. günlerde tamamlanır. Plasentanın şekillenmesi ile de embriyonal dönem 42-45. günlerde tamamlanmış olur (Seidel ve Seidel 1991).

1.4. Gebeliğin Maternal Olarak Kabulü

Gebeliğin ana hayvan tarafından kabul edilmesine "gebeliğin maternal kabulü" adı verilmektedir (Binelli ve ark 2001). Gebeliğin ana hayvan tarafından tanınması için embriyo tarafından salgılanan ve interferon-tau (IFN-τ) olarak tanımlanan proteinin yeterli miktarda salgılanması gerekmektedir (Bowen ve Burghardt 2000). IFN-τ, bu önemli fizyolojik etkisini siklusun sonlarına doğru salgılanacak olan PGF2α üretimini engelleyerek göstermektedir (Fuchs 1987).

Oksitosin (OT), PGF2α'nın endometriumdan salınımını uyarır. Uterus endometriyumu, OT stimülasyonuna duyarlılığını belirleyen oksitosin reseptörlerini (OTR) içerir. IFN-τ'nin salgılanması oksitosin reseptörlerinin sayısını azaltır. Böylece endometriumun OT stimülasyonuna duyarlılığını azalır (Thatcher ve ark 1997, Okuda ve ark. 2002). Süt sağımı oksitosin salınımını stimüle eder. Sık sağım yapılmak zorunda kalınan yüksek süt verimli ineklerde bu mekanizma daha aktiftir ve embriyonik ölüm insidansını yükseltir. IFN-τ'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, öströjen reseptör sayısını azaltarak, dolayısıyla OTR sayılarındaki östrojen kaynaklı artışı azaltarak etki ettiği düşünülmektedir. Ayrıca IFN-τ'nin, PGF2α üretiminin öncüsü olan siklooksijenaz-2 (COX-2) miktarını da azalttığı ifade edilmektedir. Bu etkinin OTR'deki değişikliklerden bağımsız olduğu ileri sürülmektedir (Xiao ve ark 1999).

1.5. Embriyonik Ölümler

Embriyonik ölüm, fertilizasyon sonrası yaklaşık ilk 42. günlük süre içerisinde meydana gelen embriyo kayıplarını ifade eder (Committee on Reproductive Nomenclature 1972, Dunne ve ark 2000). Embriyonik ölümler doğum–gebe kalma aralığının uzamasına ve gebelik başına düşen suni tohumlama sayısının artmasına neden olarak önemli ekonomik kayıplar oluşturur (Erdem 1997).

Düve ve ineklerde ferilizasyonun genelde %90-100 olmasına karşılık, buzağılama oranının genelde %55 olduğu ifade edilmektedir. Fertilizasyon-doğum arasındaki bu önemli farkın erken/geç embriyonik ölümler ve erken fötal ölüm/abortuslardan kaynaklandığı belirtilmektedir. Embriyonik ölümlerin en fazla erken embriyonal gelişim döneminde (5-8. günler arası,) ve gebeliğin maternal kabulü döneminde olduğu (8-16. günler arası) belirtilmektedir (Peters 1996, Sreenan ve ark 2001).

Embriyonik ölümler; erken ve geç embriyonik ölümler olmak üzere iki bölümde incelenmektedir. Erken embriyonik ölümler, fertilizasyonun oluşmasından 24. güne kadar meydana gelen ölümlerdir. Geç embriyonik ölümler 24-42. günler arasında meydana gelen ölümlerdir (Ayad ve ark 2012). Walsh ve ark (2011), fertilizasyonu takiben 0-7. günler arasındaki embriyonik ölümleri "çok erken embriyonik ölümler" olarak tanımlamaktadırlar. Çok erken (0-7. günler arası) embriyo ölümlerinin nedenleri,

düşük oosit kalitesi veya yetersiz uterus ortamının bir sonucu olarak gelişemeyen embriyoya bağlanmaktadır (Walsh ve ark 2011). Yapılan değişik çalışmalarda gebeliğin değişik günlerinde ve farklı özelliklerine sahip inek ve düvelerde farklı embriyonik ölüm oranları elde edilmektedir. Sreenan ve Diskin (1986) düveler ve orta derecede süt veren inekler için yaklaşık %40 oranında embriyonik ölüm olduğunu ve bu ölümlerin de %70-80'ninin ilk 8-16. günler arası meydana geldiğini ileri sürmektedir. Vasconcelos ve ark (1997) laktasyonda 11.000-12.000 kg süt veren ve yoğun şekilde beslenen ineklerin, gebeliklerinin 28-98. günleri arasında %20 daha fazla embriyo kaybı yaşadığını bildirmektedirler. Lopez-Gatius ve ark (2004) ise; laktasyonda 9.200-10.600 kg süt veren ineklerin gebeliğinin 36-90. günleri arasında %9,6'lık bir embriyo kaybı bildirmektedirler. Bu kayıpların %75'inin gebeliğin 45-60. günleri arasında tespit ettiklerini belirtmektedirler. Horan ve ark (2004) da meraya dayalı yetiştirilen süt ineklerinde gebeliğin 30-67. günleri arasında %7,5'lik bir kayıp oranı bildirmişlerdir.

Yüksek süt verimine sahip ineklerde erken embriyonal dönemde (tohumlamadan sonra 7. güne kadar) meydana gelen ölümlerin, normal süt verimine sahip ineklere göre %20 daha fazla olduğu belirtilmektedir (Diskin ve ark 2006). Nitekim son 50 yıl içerisindeki yoğun genetik ilerleme, beslenme ve rasyon çeşitliliği ve geliştirilmiş yönetim stratejileri birim inek başına süt veriminin oldukça fazla olmasıyla sonuçlanmıştır. Bununla beraber dölverimi de ters orantılı olarak oldukça azalmıştır (Royal ve ark 2000, Butler 2000). Bu düşüş oranları ABD'de (Beam ve Butler 1999) ve İngiltere'de sırasıyla yılda yaklaşık %0,5 ve %1 olduğu bildirilmektedir. İngiltere'de 1975–1982 (n=2503) ile 1995-1998 (n=704) arasında izlenen ilk tohumlamada buzağılama oranları %55,6'dan %39,7'ye düşmüştür (Royal ve ark 2000). Büyükbaş hayvanlarda ve özellikle yüksek genetik değere sahip, yüksek süt verimine sahip ineklerde yüksek oranda meydana gelen erken embriyo kayıplarının nedenleri henüz tam olarak anlaşılamamakla birlikte; ultrasonografik ve endokrinolojik muayene yöntemleri sayesinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır (Sreenan ve ark 2001).

1.5.1. Embriyonik Ölümlerin Nedenleri

Genetik Faktörler

Genetik anormallikler embriyonik kayıpların yaklaşık yüzde 10'unu oluşturur ve gebelikte embriyonik ölümlere genellikle ilk iki hafta içinde neden olur. Embriyonik ölümlerin genetik nedenleri arasında kromozomal bozukluklar, bireysel genler ve genetik etkileşimler bulunur (Van Raden ve Miller 2006). Fertilizasyon sırasında haploid kromozomal setlerin (n) birleşmesi sırasında embriyo için ölümcül olan çeşitli hatalar ortaya çıkabilir. Kromozomal anormallikler, ovuma birden fazla sperm hücresinin (polisperm) nüfuz etmesiyle ortaya çıkabilir. Mixoploidi, poliploidi ve haploidi tüm invitro üretilen embriyolarda sıkça rastlanan sapmalardır (Viuff ve ark 1999). Holstein ırkı ineklerde embriyo veya fötal ölümlerden iki ana resesif kusur sorumludur (Robinson ve ark 1984). Ayrıca homozigot resesif bir durum olan "Uridin MonoFosfat Sentaz Eksikliği", gebeliğin 40-50. günlerinde fötal ölüme neden olur (Shanks ve Robinson, 1989). Embriyonik ölümlere neden olan diğer bir genotipik faktör, embriyonik hücrelerdeki anormal kromozom sayısıdır ve embriyonun anormal büyümesi ile sonuçlanır. Bu durum gebeliğin ilk üç ayında ölümle sonuçlanır (Parmar ve ark 2016).

Endokrin Faktörler

LH'nin yetersiz veya hiç salınmaması, ovulasyon gecikmesi ile sonuçlanır. Ovulasyon gecikmelerinde de infertilizasyon sözkonusudur. Ovulasyondan sonra yüksek östrojen düzeyi embriyonun uterusa daha erken inmesine neden olur. Ovulasyon sonrası ilk 5 gün içerisinde P4'ün yavaş yükselmesi de erken embriyonik ölüm ile sonuçlanır. P4 düzeyleri ve embriyo canlılık oranı arasında pozitif bir ilişki vardır (Brooks ve ark 2014). Tohumlamadan önceki siklusta düşük P4 düzeyi, izleyen östrüsta erken oosit olgunlaşmasına neden olur. Bu durumda da embriyonun oluşumu olumsuz etkilenmektedir (Diskin ve ark 2006). PGF2α gebeliğin oluşum ver sürdürülmesinde önemli rolü olan P4'ün ana kaynağı CL'yi regresyona uğratması nedeniyle embriyonik ölümlerde kilit rol oynayan diğer bir hormondur. PGF2α aynı zamanda, embriyo için uygun olmayan bir ortamı da sağlar. Nitekim embriyonal gelişimin 5-8. günlerinde yüksek PGF2α düzeyinin embriyonal gelişimi, morula aşamasından blastosist aşamasına gelişimin olumsuz yönde etkilendiği tespit edilmiştir (Breuel ve ark 1993, Schrick ve ark 1993, Seals ve ark 1998). Bu dönemde suni tohumlama veya embriyo transferi uygulamalarında, üreme organının maniplasyonuna bağlı olarak ağrı, stres veya travma sonucu uterus endemetriyumundan PGF2α salınımı tetiklemektedir. Bu

durum embriyonik gelişimi olumsuz yönde etkilemektedir. Fertilizasyonun ilk günlerinde PGF2α ve estradiol-17β, uterusta embriyo gelişimi ve gebeliğin maternal kabulünün hazırlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Endometrial büyüme estradiol-17β'ye bağlıdır (Egashira ve Hirota 2013). P4, çeşitli endometrial proteinlerin üretimini ve uterustan salımını tetikleyen büyüme faktörlerini uyarmada önemli bir role sahiptir ki; bu unsurlar embriyo gelişimini olumlu/olumsuz etkilerler (Egashira ve Hirota 2013). Sığırlarda, fertilizasyon sonrası 14-17. günler, CL'nin regresyonunun başlangıcına denk gelen ve P4 seviyelerinin azaldığı maternal kabulün tanınması için kritik bir dönemdir. P4, fertilizasyondan sonraki 4-9. günler arasında gereklidir. Aşırı PGF2α sekresyonu hem embriyo için toksik hem de luteolitik olabilir. Gebeliğin maternal tanınması döneminde 14 ila 17 günler arasında ve embriyonik geç dönem boyunca, yerleştirme ve bağlanma sürelerinin devam ettiği 28-42. günlerde düşük fertilizasyon oranları, düşük P4 ve yüksek östradiol-17β oranları ile ilişkilidir (Inskeep 2005). Luteal hücrelerin kısa luteal faz ve / veya yetersiz P4 sentezi, çoğu çiftlik hayvanında erken embriyonik kayıp olasılığını arttırır (Hashem ve ark 2015).

Beslenme Faktörleri

Süt ineklerinde beslenmenin, infertiliteye neden olan temel bir faktör olduğu düşünülmektedir. Kötü beslenme süt ineklerinde düşük üreme performansı ile doğrudan ilişkilidir (Butler 2000). Süt sığırları doğumdan sonra negatif bir enerji dengesi yaşarlar. (O'Callaghan ve Boland 1999). Rasyondan elde edilen enerji ve protein seviyeleri gebeliğin devamında rol oynar. İnekler pozitif bir enerji dengesine sahiplerse daha az embriyonik ölüm meydana gelmektedir. Negatif enerji dengesi de daha yüksek embriyonik kayıplara neden olur. Artan vücut kondisyon puanı yüksek ineklerin, kondisyon puanı düşük ineklere göre daha yüksek gebelik oranlarına sahip oldukları bilinmektedir (Wiltbank ve ark 1962). Vücut kondisyon skoru (VKS), bir hayvanın sahip olduğu rezerv miktarını değerlendirmek için kullanılan bir metottur. Süt sığırı yetiştiriciliğinde 1-5 arasında skorlama kullanılır. Bir puan, genellikle çok yetersiz beslenme ile ilişkili şiddetli bir yağ rezervi kaybını gösterir. Beş puan aşırı yağlanmadır. Olumsuz bir enerji dengesinin VKS ile doğrudan bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Düşük VKS'nin süt hayvanlarında zayıf üreme performansı ile doğrudan bir ilişkisi bulunmaktadır (Snijders ve ark 2001). Yüksek besin alımı embriyoların gelişim

kapasitesi üzerine olumsuz etkilere neden olmaktadır. Yüksek ve düşük rasyonla beslenme gruplarına göre ayrılmış, hayvanlar üreme performansı açısından karşılaştırılmış ve aşırı beslenen hayvanların daha düşük gebe kalma oranlarına sahip olduğu görülmüştür (O'Callaghan ve ark 2001).

Rasyonda aşırı protein miktarı özellikle de rumende parçalanabilir proteinlerin fazla olması ineklerde embriyonik mortaliteyi arttırmaktadır (Blanchard ve ark 1990, Elrod ve Butler 1993). Kanda kan üre azotu ve amonyak miktarında artış, rumende artan protein metabolizmasının sonuçlarıdır ve 7. günde uterus pH'ının azalmasına neden olmaktadır. Bu çalışmalar hem fertilizasyon oranlarının hemde daha asitli bir uterin pH'ı nedeniyle 17. günden önce embriyo canlılığının tehlikeye girdiğini göstermektedir (Wamsley ve ark 2005). Dolaşımdaki yüksek insülin konsantrasyonlarının da oosit kalitesi üzerinde olumsuz etkileri vardır (Garnsworthy ve ark 2008). Konsantre yem takviyesinin etkisiyle süt üretiminin artması, hepatik kan dolaşımının artmasına ve bu yolla P4'ün metabolizmada artma sonucu birlikte daha yüksek embriyonik ölüm riskine yol açabilir (Sangsritavong ve ark 2002).

Toksinlerin Etkileri

Fertilizasyon sorunlarına neden olabilen bitkisel kökenli toksinlerinden bazıları mikotoksinler, endofit ile enfekte olan fescue (yumak bitkisi), nitratlar, locoweed ve ponderosa çamıdır. Mikotoksinler genelde küflü yemlerden bulaşmaktadır. Çavdar alkaloidlerinin östrüsun başlangıcını geciktirdiği ve P4 sentezini inhibe ederek embriyonik canlılığını azalttığı bildirilmektedir (Porter ve Thompson 1992). Ruminantlar tarafından tüketilen nitratlar normal olarak amonyağa indirgenir. Böylece bakteriler tarafından bakteri proteinine dönüştürülür. Nitrat zehirlenmesi, yemdeki ve sudaki nitrat tüketiminde, nitratların nitritlere dönüştürüleceği koşullar bulunduğunda meydana gelir. Nitritler hemoglobine bağlanır ve embriyonik ölüme yol açabilecek olan oksijen taşıma kapasitesini azaltır. Yüksek nitrat oranları genellikle kuraklık, serin ve bulutlu havalarda, dolu hasarı ve don gibi kötü iklim şartlarından dolayı stres altındaki bitkilerde meydana gelir. Yulaf, darı, sorgum ve mısır gibi bitkiler yüksek nitratlara duyarlıdır. Bu gibi hava koşulları sonrasında otlatma/beslemeden önce nitrat içeriği için test edilmelidir. Gebe ineklerin diyetleri kuru madde bazında 5000 ppm nitratı

geçmemelidir (Brownson ve Zollinger 2003). Pamuk tohumu, memeli hücrelerine toksik olabilen gossypol içerir. Yapılan çalışmalar yüksek plazma gossypol konsantrasyonlarının (>5g/ml) embriyo kalitesi, gelişimi ve fertilizasyon oranlarını azalttığını göstermiştir. (Santos ve ark 2003, Villasenor ve ark 2003)

Mineraller

Mineraller, sığırlarda üreme fizyolojisi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Fertilizasyon süreçlerinde metabolizma ve büyümedeki rollerinden dolayı mineraller gereklidir (Hadiya ve ark 2010). Kalsiyum, fosfor, demir, çinko ve bakır vb. gibi mineral madde madde eksikliğinin retensiyo sekundinarum oluşumunda predispozan bir faktör olduğu bildirilmiştir (Gupta ve ark 2004).

Mineral dengesizlikleri üreme verimliliğinin azalmasına yol açan çeşitli sorunlara neden olmaktadır. Mineraller vücudun yapısal bileşenleridir. Enzimlerin, hormonların, vücut sıvı ve dokularının bileşenlerinde, hücre çoğalmasının ve farklılaşmasının düzenleyicileri olarak hayati bir rol oynarlar. Mineraller, üreme dahil hayvanlardaki tüm fizyolojik işlemler için önemlidir (Elrod ve ark 1993). Bazı mineral madde eksiklikleri, dengesizlikleri ve toksisiteleri, hayvanların sağlığı ve üremesinde önemli bir rol oynadığından üreme bozukluklarına neden olabilir (Sharma ve ark 2007). Mineraller gereksinimlerine göre iki kategoride sınıflandırılır. Beslenmede 100 ppm'den daha fazla ihtiyaç duyulan makro mineraller ve 100 ppm'den az olan mikro minereller olarak ele alınmaktadır. Makro mineraller kalsiyum, fosfor, magnezyum, potasyum, kükürt, sodyum ve klorürdür. Mikro mineraller kobalt, bakır, iyot, demir, manganez, selenyum ve çinko gibi minerallerdir.

Calsiyum (Ca)

Kalsiyum, yapısal ve fizyolojik fonksiyonlarda hayati bir rol oynamaktadır. Kalsiyumla ilişkili bozukluklar (eksiklikler) en yaygın olarak doğum sırasında veya doğumdan sonraki birkaç gün içinde ortaya çıkar. Ca: P oranında değişiklikler hipofiz bezi üzerindeki bloke edici etkisiyle ovaryum fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir. Bu durum östrüs ve ovulasyonun uzaması, güç doğum insidansının artması, retensio secundinarum, prolapsus uteri ve uterusun involusyonunun gecikmesiyle sonuçlanmaktadır (Sathish 2003).

Kapasitasyon, kalsiyuma membran geçirgenliğinin artmasına neden olur. Ca'nın bu akışı, plazma zarının ve dış akrozomal zarın füzyonu ve ardından akrozom reaksiyonunun başlaması için gereklidir (Triana ve ark1980).

Fosfor

Fosfor ineklerde en çok düşük fertilizasyon performansı ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle, fosfor noksanlığı daha az gebe kalma oranına, ovaryum aktivitesinde azalmaya, düzensiz östrüs siklusuna, anöstrüs (inaktif ovaryum) ve kistik ovaryum insidansında artmaya neden olur (Shabunin ve ark 2017).

Bakır

Bakır, eksikliği, erken embriyonik ölüm ve rezorpsiyonundan sorumlu olduğundan fertilizasyon açısından önemli minerallerden biridir (Miller ve ark 1988). Kaliteli sperm üretimi için bakır takviyesi zorunludur (Puls 1994). Bakır, serbest radikallere karşı hücre korumasında rol oynayan Cu-Zn-süperoksit-dismutaz gibi birçok enzim için gerekli bir elementir. Enerji tedariği, hücresel ve humoral bağışıklıktan sorumlu olan sitokrom C oksidaz için de bakır da gereklidir (Pesch ve ark 2006). Bakır, hipofiz reseptörleri işlevine katılır ve LH'nin hipofiz bezinden salınımını kontrol eder İneklerde üreme performansını etkiler ve eksikliğinde fötusta yapısal ve biyokimyasal anormalliklere neden olabilir (Michaluk ve Kochman 2007).

Çinko

Çinko, hücre fizyolojisi, biyokimyası ve morfolojisi ile yakından ilgilidir. Enzim fonksiyonlarında, protein ve karbonhidrat metabolizmasında rol oynar. Uterus sekresyonundaki hücre içi ve hücre dışı bir katyon düzenleyici mekanizma olarak işlev görür (Burtis ve ark 2006).

Vitaminler

A vitamini eksikliği erken embriyonik ölüme neden olmaktadır. A Vitamini eksikliği ile ilgili üreme problemleri arasında pubertasta gecikme, abortus, metritis ve gebelik sürelerinde kısalma sayılabilir. Araştırmalar, ineklerin beta-karoten ile desteklendiğinde üreme performansının arttığını göstermiştir. E vitamini ve selenyum

eksikliği, implantasyon sırasında embriyo kaybına neden olur. Retinoidlerin sığır, koyun ve domuzlardaki oositin gelişimsel yetkinliğini arttırdığı gösterilmiştir. Retinol ineğin intrafoliküler oosit üzerinde teratojenik etkiye sahiptir (Hidalgo ve ark 2005). Fertilizasyon öncesi A vitamini enjeksiyonu, germinal vezikül evresindeki yüzdeyi azaltarak ve ileri evrede yüzdeyi artırarak oosit ve embriyo gelişimini değiştirmiştir (Whaley ve ark 2000).

Sıcaklık veya ısı stresi

İneklerde dölverimi düşüklüğünün önemli bir nedeni de ovaryum ve uterus fonksiyonlarını olumsuz etkileyen maternal vücut sıcaklığının yükselmesidir (Nabenishi ve ark 2011). En düşük gebe kalma oranı ve abortuslar yaz aylarında daha fazladır. Süt ineklerinde dölverimi yaz sezonunda belirgin bir şekilde azalmaktadır. Maternal vücut sıcaklığının yükselmesi, üreme hormonlarının sekresyonu, oosit kalitesi, fertilizasyon başarısı ve embriyo gelişimi gibi gebelikle ilgili çeşitli yönleri etkiler (De Rensis ve ark 2017). Sıcak stresi, ineklerde dölverimine birden fazla şekilde etki edebilir. Isı stresi, kuru madde alımını, GnRH ve LH salgılanmasını dolaylı yoldan engelleyerek azaltabilir. Isı stresi, embriyonik ölüme ve infertilizasyona neden olabilecek uterus ortamını doğrudan etkileyebilir. Östrüs ve implantasyon öncesi erken embriyonik dönemde 1-8 hücreli (implantasyon öncesi) erken evre embriyoları, morula veya blastosistler gibi ileri evre embriyolarına göre yüksek sıcaklıklara daha duyarlıdır (Hansen 2007). Fertilizasyon sonrası 8. ve 16. günlerden itibaren ısı stresine maruz kalan ineklerde P4 konsantrasyonu ve prostaglandin sekresyonu artmıştır (Biggers ve ark 1987). Enfeksiyon hastalıklar sonucu vücut sıcaklığındaki yükselme, tohumlama sonrası 7. günde embriyonik ölüm insidansının artmasına neden olmaktadır. Stres ve/veya ağrı oluşturan bu nedenler PGF2α salgısının artmasına neden olmaktadır (Dursun 2011).

Genital Enfeksiyonlar

Süt sığırlarında sağlıklı bir üreme sistemi, optimal üreme performansı için ön koşuldur. Uterus enfeksiyonlarına, spesifik ve spesifik olmayan mikroorganizmalar neden olabilir. Spesifik uterin enfeksiyonlarına, uterusa hematojen yoldan veya vajinal yoldan giren bir dizi virüs, bakteri ve protozoa neden olur. Spesifik olmayan patojenleri

temel olarak uterusa bir enfeksiyonla birlikte giren bakterilerdir. Uterus patojenler uterus ortamını değiştirerek (endometrit) veya embriyoya doğrudan sitolitik bir etki yaparak embriyonik ölüme neden olabilir (Vanroose ve ark 2000).

Doğumdan sonra uterus genellikle kontamine olur (Foldi ve ark 2006). Postpartum uterusta Escherichia coli, Arcanobacterium pyogenes ve Fusobacterium necrophorum, uterin hastalıkların önemli etiyolojik ajanları olarak kabul edilir (Miller ve ark 2007, Santos ve ark 2011). Uterusta A. pyogenes varlığı bozulmuş üreme performansı ile ilişkilidir (Williams ve ark 2005). Metrit doğumdan sonra yumurtalık aktivitesini geciktirir (Vercouteren ve ark 2015).

Infectious Bavine Rhinotracheitis/Infectious Pustular VuIvovaginitis (IBR/lPV) ve Bovine Virus Diarrhoea (BVD)

Sığırlarda genital sistemde oluşturdukları klinik bozukluklar sonucunda fertilite problemlerine neden olan viral etkenler arasında Infectious Bavine Rhinotracheitis/Infectious Pustular VuIvovaginitis (IBR/lPV) ve Bovine Virus Diarrhoea (BVD) virusları önemli bir yer tutmaktadır (Nuotio ve ark 2007). Enfekte ineklerde söz konusu viruslarınn sebep olduğu önemli bir infertilite nedeni olan klinik tablolar arasında, erken embriyo ölümü ve rezorbsiyonu bildirilmektedir. Özellikle metritis, ooforitis ve erken embriyo ölümleri gibi klinik olgular neticesinde sürüler içinde "repeat breeder" olarak tanımlanan "döl tutmayan" hayvanlar ortaya çıkmaktadır. Her iki virus, direkt olarak genital sistem organlarını etkileyebildikleri gibi, spermde bulunabilmeleri sebebiyle çiftleşme sırasında da genital sisteme ulaşabilmektedirler (Gard ve ark 2007).

Bovine Campylobacteriozis (Vibriozis)

Etkeni campylobacter fötus ya da vibrio fötus adlı bir bakteridir. Kronik bir hastalık olan campylobacteriozis çiftleşme sırasında hastalıklı boğadan ineğe genital yolla bulaşır. Dondurulmuş spermada etken ölmediği için vibriozis nadiren suni tohumlama yoluyla da ineğe geçebilir. Bakteri doğumdan sonraki ilk hafta ya da ilk kızgınlıkta vagina, cerviks yoluyla uterus'a geçer ve endometritis oluşturur. Campylobacter fötus (genellikle "vibrio" olarak bilinir) inekten boğaya veya tersi

şekilde kolayca bulaşır ve inekler altı aya kadar enfekte kalabilir. Vibriosis infertiliteden sorumludur ve ineklerdeki erken embriyonik mortaliteye neden olur (Rani ve ark 2018).

Trichiomaniazis

Tritrichomonas fötus gibi bazı protozoalar (flagellalı protozoa) sığırlarda venerel hastalığa neden olmaktadır. Enfekte olan inekler, gebeliğin ilk üç ayında erken embriyonik ölüm, infertilite ve abortus yaşayabilir. Bazı ineklerde post-coital pyometra gelişebilir (Onyango 2014).

Bovine virüs diarhea (BVD)

İneklerde bir dizi hastalık sendromuna neden olabilirler. Virüs ineğin içinde plasentadan büyüyen fötusa geçebilir. Gebeliğinin ilk üç ayında BVD virüsüne maruz kalan bir inekte erken bir embriyonik ölüm veya abortus olabilir. Abortus gerçekleşmezse mumifiye fetüs olgusu oluşabilir (Iotti ve ark 2019).

Uterus Ortamı

Embriyonun gelişimi aynı zamanda uterus ortamıyla da ilgilidir. Embriyonun oviduktaki gelişimi ne kadar iyi olursa olsun, uygun olmayan uterus ortamı, embriyonik canlılığı tehlikeye atabilir ve daha sonraki aşamada embriyonik ölüme neden olabilir. Isı stresinin art arda uterus sıcaklığının artmasıyla uterusa kan akışını azaltarak uterus ortamını etkileyebileceği belgelenmiştir (Roman-Ponce ve ark 1978). Yüksek protein uterus ortamını ve doğurganlığı etkileyen yüksek plazma üre konsantrasyonlarına neden olabilir (Butler 2000).

Embriyonun bölünmeler sonrası uterusla olan ilişkisinde asenkronizasyon, uterus ortamında enfeksiyöz ve toksik ajanların bulunması, embriyo tarafından salınan IFN-τ'nin uterus endometriumu tarafından tanımlanamaması da embriyonik ölümlerle sonuçlanır (Hansen 2002).

İmmünolojik Faktörler

Antikorlar doğurganlığı etkileyen fizyolojik problemleri çözmek için güçlü araçlardır (Fair 2015). Anormal durumlarda antikorlar üretildiğinde, fertilizasyon değişik süreler boyunca baskılanır veya tamamen inhibe edilir. Örneğin P4 ve östradiol immün cevabı etkileyebilir. Bozulmuş immün cevap süt ineklerinde uterus

enfeksiyonlarının etyolojisinde önemli bir faktördür (Saut ve ark 2014). Antikorlar ayrıca doğurganlığı (immüno kontrasepsiyon) bastırabilir (Hunter 1989). Fertilizasyon problemleri sperm, oosit veya hormonlara uygun olmayan antikor oluşumundan kaynaklanabilir.

Sığırlarda embriyo ve maternal endometriyum arasındaki immunolojik etkileşimler konusunda detaylı çalışmalar öncelikle maternal tanıma faktörleri olan interferon tau ve tip I antiviral sitokinlerin rolüne odaklanmıştır (Platanias 2005). Ruminantlarda IFN- τ, maternal immün cevabın ana regülatörü gibi görünmekte olup, uterusun implantasyona ve konsepte tutunma kabiliyetini düzenlemek için genlerin ekspresyonunu uyarmak için endometriyum üzerinde etkili olmaktadır (Song 2007).

Palpasyonun Etkisi

Genel olarak, rektal palpasyonun embriyonik ölümlere neden olmadığı bilinmektedir. Bununla birlikte uygun olmayan ve kaba palpasyonun ölümlere neden olduğu, ancak gebelik ilerledikçe bu olasılığın da azaldığı ifade edilmektedir. Nitekim yavru zarlarının kaydırılması tekniği kullanılarak yapılan gebelik tanısında, bu yöntemin gebeliğin 34-41 günleri arasında uygun şekilde yapıldığında embriyonun canlılığını etkilemediği bildirilmektedir (Jaskowski 2019).

Diğer Faktörler

Düvelerde fertilizasyon oranları daha yüksektir. Bu artışla birlikte ineklerden daha az embriyonik mortalite görülmektedir. Üreme hayatlarının sonuna yaklaşan yaşlı inekler de embriyonik mortalitede artışına sahip olacaklardır. Süt sığırları arasında hem erken hem de geç embriyonik kayıplar yaşla birlikte inekler arasında artmaktadır (Humbolt 2001).

1.6. PGF2α Özellikleri

Prostaglandinler doku hormonlarıdır ve aynı zamanda 'otoklid' veya 'yerel hormonlar' olarak da bilinir. Yapı ve fonksiyonlarına göre A, B, E ve F olmak üzere dört prostaglandin grubu vardır. Bunlardan PGF2α ve prostaglandin E, üreme organları ve doğurganlığı doğrudan etkileyen en önemli faktörlerdir. PGF2α, uterus tarafından üretilen hormon benzeri aktiviteye sahip bir lipit bileşiğidir. Bu madde ruminantlarda

luteolitiktir. PGF2α'nın endometriyumdan salgılanması, CL'den oksitosin üretimi ile uyarılır. Daha sonra oksitosin üretimini uyararak pozitif bir geri besleme döngüsü oluşturur. Bu geri bildirim mekanizması luteoliz tamamlanıncaya kadar devam eder. Bu da P4 konsantrasyonunun östrojen döngüsünün 16. gününden bir sonraki östrüsa kadar azalmasına neden olur (Senger 2012). PGF2α'nın doğumdan sonra enfekte olan uterustaki bakterilerin uzaklaştırılmasına katkı sağladığı bunu uterus kontraksiyonlarını sağlayarak yaptığı bilinmektedir (Lulay 2011). PGF2α aynı zamanda proenflamatuardır ve muhtemelen diğer proenflamatuar sitokinlerin üretimini uyarabilir (Lewis 2004). Prostaglandinler ekbolik özelliklere sahiptir ve CL parçalanmasına neden olduğu gibi intraluminal uterin içeriğini dışarı çıkarmak için de kullanılır. PGF2α, büyükbaş hayvanlarda CL'nin fonksiyonel ve morfolojik regresyonuna neden olan güçlü bir luteolitik ajan olarak görev yapar **(**Colak ve ark 2008).

1.6.1. Prostoglandin (PG) Biyosentezi

Prostaglandinler yapı ve fonksiyonlarına göre A, B, E ve F olmak üzere dört grubu vardır. Bunlardan PGF2α ve prostaglandin E, genital organları ve fertilizasyonu doğrudan etkileyen en önemli faktörlerdir (Katiyar 2016). PG'lerin uzun süredir yangı, ağrı, prexia, kanser, glokom, osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar ve astım dahil olmak üzere birçok terapötik alanda yer alan önemli fizyolojik ve patolojik aracılar olarak davrandığı bilinmektedir (Abramovitz ve Metters 1998). Prostaglandinler, moleküler olarak lipid yapıya sahip hormonlardır. Araşidonik asitten köken alırlar ve siklooksijenaz yoluyla yağ asitleri metabolizmasının son ürünü olarak (Praveen ve Knaus 2008). Hücre zarlarına gömülü 20 karbonlu bir fosfolipit esteri ve doymamış bir yağ asidi olan arachidonic asit (AA), PG sentezinin öncüsüdür. Çok çeşitli uyaranlara cevap olarak COX, lipoksijenaz (LOX) ve sitokrom P450 enzim kataliziyle eicosanoidler olarak bilinen çeşitli lipit mediatörlerine dönüştürülen serbest AA salınır (Smith ve ark 2000). COX basamağında bilinen iki COX izoformu PG'lerin, tromboksanların (TxA) ve diğer eikosanoidlerin biyosentezindeki ilk aşamayı katalizlerler (Fitzgerald ve Patrono 2001, Abramovitz ve Metters 1998). Bu eicosanoidlerin üretimi AA mevcudiyetine bağlıdır. AA'nın zar fosfolipidlerinden salınmasına, salgılayıcı (sPLA2) veya sitoplazmik (cPLA2) fosfolipazlar aracılık eder.

AA serbest bırakıldığında, COX izoformlar iki sıralı reaksiyonu katalize eder. İlk COX reaksiyonu AA'yı prostaglandin'e dönüştürür.

1.7. Siklooksigenaze

COX enzimi İlk kez 1976 yılında saflaştırılmış, (Miyamoto ve ark 1976) 1988'de ilk defa laboratuvarda üretilmiş (DeWitt ve Smith 1988) ve 90'lı yılların başında Needleman, Simmons ve Herschman COX-2 olarak tanımlanan COX enziminin indüklenebilir bir izoformunun varlığını bildirmiştir (Masferrer ve ark 1990). Başlangıçta prostaglandin-H-sentaz (PGHS) olarak adlandırılan COX, AA'nın PGG2 ve PGH2'ye oksidasyonundan sorumlu ana enzimdir. COX-1 ve COX-2 izoformları hem AA substratının hem de moleküler 0_2'nin iki molekülünün PGG2'ye dönüştürüldüğü bir siklooksijenaz reaksiyonunu ve PGG2'nin iki elektron indirgemesi ile PGH2'ye indirgendiği bir peroksidaz reaksiyonunu katalize eder. COX izoformları, çeşitli fizyolojik işlemlerde farklı ekspresyon profilleri ve rolleri sergileyen heme içeren enzimlerdir. COX-1'in birincil yapısı 602 amino asitten oluşur; COX-2, 604 amino aside sahiptir (Yokoyama ve ark 1988). COX izoformları homodimerlerdir. Her monomer, üç yapısal alandan oluşur. Bunlar;

-N-terminal epidermal büyüme faktörü (EGF) alanı,

- Membran bağlama alanı (MBD) ve

-Büyük bir C-terminal katalitik alanı

Hem COX-1 hem de COX-2 izoformları endoplazmik retikulum (ER) ve nükleer zara tutturulmuştur. COX izoformlarının N-glikosilasyonu enzim aktivitesi için gereklidir. COX izoformları benzer bağlanma bölgesi yapılarına ve katalitik mekanizmalara sahiptir. COX-1 izoformu, endotel, monositler, trombositler, böbrek toplama tübülleri ve gelişimsel olarak düzenlendiğini gösteren seminal veziküller gibi hücrelerde ve dokularda yüksek seviyelerde bulunur. COX-2 enzimi, çok çeşitli hücrelerde ve vasküler endotelyum, osteoklastlar gibi çeşitli hücrelerde ve dokularda lipopolisakaritler (LPS), interlukin-1 (IL1), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) gibi inflamantasyon aracıları tarafından indüklenir. Son çalışmalar, yapısal olarak ifade

edilen COX-2'nin üreme, renal fizyoloji, kemik rezorpsiyonu ve nörotransmisyonda spesifik fonksiyonlar oynadığını göstermiştir (Pilbeam ve ark 1997). Geleneksel NSAID'lerin her iki COX izoformunu da inhibe ettiği anlaşılmıştır ve bunların gastro intestinal toksisiteleri, COX-1 yolu ile üretilen gastroprotektif PG'lerin inhibisyonuna bağlanmıştır. Bundan kısa bir süre sonra, akademik topluluklardan ve ilaç şirketlerinden bilim adamları, geleneksel NSAID'lere kıyasla daha düşük yan etkilere sahip daha üstün anti-enflamatuar ve analjezik ajanlar geliştirmek için seçici COX-2 inhibitörlerinin tasarımına odaklanmışlardır. 1999'da G.D. Searle ve Pfizer (şimdi Pfizer Inc) ilk seçici COX-2 inhibitör selekoksib 3'ü (Celebrex®) üretmiştir. Bunu Merck firmasının seçici COX-2 inhibitörü rofecoxib 4 (Vioxx®) takip etmiştir.

1.8. NSAID ilaçlar

NSAID'lerin temeli M.Ö 400'de Yunan doktoru Hipokrat'ın ateşi ve inflamasyonu tedavi etmek amacıyla söğüt ağacı kabuğu ve yapraklarından ele ettiği bir özü reçete ettiği bir zamana kadar uzanmaktadır. 17. yüzyılda söğüt ağacından elde edilen bu madde yani salisin aktif maddesi tanımlanmıştır. Almanya'da Kolbe şirketi 1860 yılında da salisilik asiti yaygın olarak üretmeye başlamıştır. Salisik asitin daha lezzetli bir salisilik asit biçimi olan Asetilsalisiklik (aspirin), 1899'da Bayer tarafından pazara sunulmuştur (Vane 2000). Bununla birlikte, aspirin ve indometasin gibi anti-enflamatuar ve analjezik ajanların etki mekanizması, 1960'lı yılların başlarına kadar belirsizliğini sürdürmüştür. Yetmişli yıllarda bir farmakolog olan John Robert Vane, aspirin ve diğer nonsteroid anti-enflamatuar ilaçların (NSAID'ler) etki mekanizmalarını keşfetmiş, çalışmalarıyla Nobel Tıp ödülüne layık görülmüştür (Vane 1971).

NSAID'lerin, romatoid artrit ve osteoartrit gibi çeşitli enflamatuar rahatsızlıkların tedavisinde başarısını, anti-enflamatuar tedavilerde oldukça uygun bir hedef olarak prostaglandin-H-sentaz (PGHS) veya siklooksijenazın (COX) inhibisyonunun etken olduğu doğrulanmıştır (Moncada ve ark 1973, Vane 1976). Bununla birlikte, yaygın NSAID kullanımı ile ilişkili gastrointestinal toksisitelerde uzun süreli terapilerde kontrendike olduğu anlaşılmıştır (Tamblyn ve ark 1997).

1.9. NSAID İlaçların Dölverimini Arttırmak Amacıyla Kullanımı

1.9.1. Suni Tohumlama Uygulamalarından Sonra NSAID İlaçların Kullanımı

Suni tohumlamadan sonraki farklı zamanlarda fluniksin meglumin (FM), karprofen ve meloksikam, salisin gibi NSAID ilaç uygulamaları ile ilgili birçok çalışmada PGF2α salınımının azaltılması, luteal progesteron seviyesinin arttırılması ve erken embriyonik ölümlerin önlenmesi amaçlanmaktadır (Merrill ve ark 2003, Heuwieser ve ark 2011) Suni tohumlama sonrası NSAID uygulamaların çoğunluğu FM üzerine yapılmıştır. Suni tohumlama sonrası 5. günde NSAID uygulaması konusunda çok az çalışma bulunmaktadır.

FM enjeksiyonu yapılmış ineklerin nakil stresi üzerine yapılan bir çalışmada (%74'e karşı %66) daha yüksek gebelik oranı tespit edilmiştir. Nakil stresine maruz kalan ineklerde kortizol konsantrasyonu artmış, ancak gebelik oranı değişmemiştir. Flunixin meglumin verilen deneklerde prostaglandin konsantrasyonu, kontrol grubundakilerden daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, araştırmacılar NSAID uygulamalarının gebelik oranını artıracağı sonucuna varmışlardır (Merrill ve ark 2007).

Heuwieser ve ark. (2011), 970 inek üzerinde yaptıkları bir çalışmada, birinci grup hayvanlara suni tohumlamayı takiben 1,4 mg/kg dozda SC karprofen; ikinci grup hayvanlara tohumlamadan 12-24 saat sonra intrauterin 1,4 mg/kg carprofen vermişlerdir. Üçüncü grup hayvanlar ise kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Gebelik oranları SC karprofen uygulanan hayvanlarda %42,2, intrauterin karprofen uygulanan hayvanlarda %38,3 ve kontrol grubunda %45,1 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak; ST uygulamasından 12-24 saat sonra subkutan karprofen uygulamasının gebelik oranını etkilemediğini, ancak intrauterin karprofen uygulamasının gebelik oranını olumsuz yönde etkilediğini belirtmişlerdir.

Erdem ve Guzeloglu (2010), Holstein düvelerde suni tohumlamayı takip eden 15. günde s.c. 0,5 mg/kg meloksikam dozu uyguladıklarında gebelik oranının %24,3 olduğunu, ancak kontrol grubunda %52 olduğunu bildirmektedirler. Bu veriler ışığında, araştırmacılar maternal kabul döneminde meloksikam uygulamasının gebeliğe zararlı olacağını bildirmişlerdir. Ancak çalışmanın düvelerde gerçekleştirilmiş olması ve siklus sürelerinin ineklere göre kısa olması implantasyon sürecini olumsuz etkilemiş olabilir.

Tek ve ark (2010) oksitetrasiklin ve Fuliniksin meglumin kombinasyonlarının subklinik endometrit tanısı konmuş olan ineklere uygulandığında; gebelik oranlarının kontrol grubuna göre daha yüksek gerçekleştiğini bildirmektedirler (%25'e karşı %55).

Güzeloğlu ve ark. (2007), 52 baş Holstein düveye PGF2α ile senkronizasyondan 48 saat sonra GnRH ve 12-14 saat sonrasında tohumlama yapmışlardır. Suni tohumlamanın ardından, 15. gün akşam ve 16. gün sabah olmak üzere i.m 1,1 mg/kg Flunixin meglumin uygulamşlardır. Bu uygulamada gebe kalma oranı %76,9, kontrol grubunda ise %50 olarak elde edildiğini bildirmektedirler.

1.10. Karprofen

Antiinflamatuar ilaçlar, veteriner hekimliğinde analjezi sağlamak, travmaları yönetmek, alerjileri kontrol etmek gibi çeşitli hastalık semptomlarını tedavi etmek amacıyla rutin bir şekilde kullanılır. Geçmişte yukarıda açıklanan vakaların pek çoğunu yönetmek için bu ilaçlar kullanılmıştır. Ancak steroidal antiinflamatuar ilaçların veteriner hekimlikte kullanım alanları, potansiyel yan etkileri nedeniyle geçerliliğini yitirmiştir. Steroid antienflamatuar ilaçların en önemli olumsuz tarafları bağışıklık sistemi üzerindeki olumsuz etkileridir. Steroid antiinflamatuar ilaçlarla ilişkili immünosüpresif etki, T-lenfositlerin baskılanması, enflamatuar hücrelerin göçünü sınırlandırması, kemotaksis etkiyi azaltması ve antijenlerin etkinliğini azaltmasıdır (Plumb 2002).

NSAID'ler tek başına antiinflamatuar özellikleri için değil, aynı zamanda analjezik ve antipiretik özellikleri içinde geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bu bileşiklerin prostaglandinler, siklooksijenaz ve fosfolipaz-A2 sentezini inhibe ederek çalıştıkları düşünülmektedir. Etkinlikleri, inflamatuar yanıtı ne kadar iyi inhibe ettiklerine bağlı olarak değişir. Karprofen (6-kloro-alfa-metil-9H-karbazol-2-asetik asit), steroid olmayan bir antiinflamatuar bileşiktir. Bu NSAID türü, içerisinde ibuprofen, ketoprofen ve naproksen gibi ilaçları içeren, yarı ömrü 44.5 ila 64,6 saat arasında, propiyonik asit sınıfında, selektif COX-2 inhibitörüdür. Karprofen alkolde çözünür, ancak pratikte suda çözünmez. Bu bileşiğin etki mekanizması muhtemelen siklooksijenaz (COX) aktivitesinin inhibisyonuna bağlanmaktadır. Memelilerde tarif edilen iki farklı COX enzimi vardır; COX-1 ve COX-2. Geçmişte COX-1 enzimlerine

karşı etkinlik gösteren ilaçların, normal gastrointestinal ve böbrek fonksiyonları için önemli olan prostaglandinlerin sentezini etkilediğine inanılırken, COX-2 enzimlerinin inhibisyonu, yalnızca antiinflamatuar aktivitenin değiştirilmesiyle ilişkili görülmekteydi. Bununla birlikte, daha yeni çalışmalar, enzimlerin aktivitesinin o kadar iyi tanımlanmadığını ortaya koymaktadır. Karprofen, propiyonik asit sınıfında bir NSAID'dir (Lees ve ark 1996) ve enantiomerlerin rasemik (50:50) bir karışımı olarak uygulanır (Delatour ve ark 1996). Ruminantlarda enflamatuar bir modelde analjeziyi değerlendiren farmakodinamik çalışmalar, karprofenin fenilbutazon ve aspirine kıyasla daha büyük bir anti-enflamatuar ve analjezik potansiyele sahip olduğunu gösterdi (Strub ve ark 1982). Sığırlarda karprofenin önemli farmakokinetik özellikleri, uzun bir yarı ömre sahip olmaları, yavaş atılımları ve biliyer ilaç etkisidir (Rubio ve ark 1980).

2.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışmasının etik kurul izni, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (2019/24).

Tez çalışması KONYA/Ereğli ilçesinde faaliyetlerini sürdüren "Bilimsel Süt ve Hayvancılık İşletmeleri A.Ş" firmasına ait süt sığırı işletmesinde, Aralık 2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. İşletmede laktasyonda 400 baş, toplamda 1100 baş Holstein ırkı sığır bulunmaktadır. İşletmedeki inekler kuru dönem, fresh dönem ve süt verimlerine göre 8 ayrı padokta gruplar halinde barındırılmaktadır. Hayvanların Brucella, IBR, BVD, Enterotoksemi, Şap, Anthraks, Çiçek ve Mantar aşıları düzenli olarak uygulanmaktadır. Rasyonlar total mix ration (TMR) ile hazırlanmaktadır ve yemleme de günde iki kez yapılmaktadır. Rasyonda; mısır silajı, yonca silajı, kuru yonca, nemli mısır, fiğ, saman, tiritikale, fabrika yemi, vitamin ve mineral bulunmaktadır. İşletmede hayvanların doğumdan sonra gönüllü bekleme süresi 45 gündür.

Çalışmanın hayvan materyalini; en az bir kez doğum yapmış, 2,5-6 yaşlarında, postpartum 30. günde yapılan rektal palpasyon/ultrasonografik muayenede genital sisteminde herhangi bir sorun tespit edilmeyen ve gönüllü bekleme süresi sonunda doğal östrüs gösteren 100 baş sağlıklı Holstein ırkı inek oluşturdu. Çalışmada herhangi bir senkronizasyon programı uygulanmadı. Buna karşın güç doğum, retensiyo sekundinarum, metritis gibi doğum sırasında veya sonrasında sorun yaşamış olan inekler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen ineklerin vücut kondisyon skorları da değerlendirilerek (Mishra ve ark 2016) skoru 3.0-3.75 olanlar dahil edildi.

İşletmedeki hayvanlar 12X2 sağım ünitesinde (DeLaval, Danimarka) günde 3 kez (07.00, 14.30, 22.00) sağılmaktadır. İşletmedeki ineklerin ortalama süt verimleri 36

kg'dır. İşletmedeki ineklerin tohumlamaları rektal palpasyon/ultrasonografik muayenede ovaryumunda graaf follikülü ve temiz çara tespitine göre yapılmaktadır. Tohumlamalar deneyimli veteriner hekim ve veteriner teknisyenler tarafından, fertilitesi bilinen boğa spermaları ile yapılmaktadır. Tohumlanan her ineğe izleyen gün ovulasyon muayenesi yapılmaktadır.

2.1. Yöntem

2.2.1. Suni Tohumlamaların Yapılması

Doğum öncesi, doğum sırası ve doğum sonrasında reprodüktif bir sorun yaşamamış olan inekler, postpartum 30. günde rektal palpasyon/ultrasonografik muayene ile ovaryum muayenesi yapıldı. Muayenede ovaryumda CL pozitif (CL +) olarak belirlenen ineklere 5 ml PGF2α (25 mg, Dinoprost, Dinolytic®, Zoetis, ABD) kas içi enjeksiyonu yapıldı ve bu enjeksiyondan 14 gün sonra ikinci kez kas içi PGF2α enjeksiyonu uygulandı. 2-5 gün östrüs yönünden takip edildi. Muayenede ovaryumda CL pozitif (CL-) olarak belirlenen ineklere ise 10 μg GnRH (Buserelin, Receptal®, İntervet, Hollanda) kas içi ve 7 gün sonra 5 ml PGF2α kas içi olarak uygulanarak, östrüs yönünden takip edildi.

Östrüste olduğu belirlenen ineklerin ovaryumları rektal palpasyon/ultrasonografik olarak muayene edilerek graaf follikülü tespiti yapıldı. Ayrıca yapılan muayene sırasında çara akıntısı muayene edilerek, temiz çara tespiti yapılanlara suni tohumlama uygulandı. Tohumlanan ineklere 24 saat sonra rektal palpasyon ile ovulasyon kontrolü yapıldı. Bu muayenede ovaryumda follikülün tespit edilememesi durumunda ovulasyonun olduğuna karar verildi.

2.2.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Tohumlamaları ve ovulasyon muayenesi yapılan inekler rastgele 2 eşit gruba ayrıldı.

Birinci Grup (Karprofen grubu, n=50): Bu grubta ki ineklere tohumlama sonrası 5. günde 1,4 mg/kg dozunda Karprofen (Rimadyl®, Zoetis, ABD) SC enjeksiyonu yapıldı.

İkinci Grup (Kontrol grubu, n=50): Bu gruptaki edilen ineklere tohumlama sonrası herhangi bir uygulama yapılmadı ve kontrol grubu olarak değerlendirildi.

2.2.3. Gebelik Muayenelerinin Yapılması

Tohumlanan ineklerin gebelik muayeneleri ortalama 30. günde (29-31 gün) real time ultrason (BCF Vet, Hasvet, Antalya) cihazı ile yapıldı. Bu muayenede uterusta non-ekojen bir bölge içerisinde hipoekojen embriyonun görülmesi gebelik pozitif olarak değerlendirilerek kaydedildi.

2.2.4. İstatistiksel Analizler

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

3. BULGULAR

Sunulan tez çalışmasında, işletmede altı aylık bir süre içerisinde postpartum ilk tohumlamalarda elde edilen gebe kalma oranı kontrol grubunda %30 (15/50) olarak elde edilirken; deneme grubunda %44 (22/50) olarak elde edilmiştir (p>0.05) (Çizelge 3.1)

Çizelge 3.1. Çalışmanın deneme ve kontrol grubunda elde edilen gebe kalma sayı ve oranları

Çalışma grubu	Gebe (n)	Gebe (%)
Karprofen (n=50)	21	42
Kontrol (n=50)	15	30

Çalışmaya dahil edilen deneme ve kontrol grubundaki hayvanların doğum-tohumlama aralığı, tohumlama haftası ortalama süt verimi Çizelge 3.2'de sunulmuştur. Karprofen ve kontrol grubu verileri arasında bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Doğum-tohumlama aralığı bir işletmede olması gereken gün aralığında oluşmuştur. Tohumlama haftası ortalama süt verimi ise sürü ortalamasına yakın olarak dağılmıştır.

Çizelge 3.2. Çalışmanın deneme ve kontrol grubunda doğum-tohumlama aralığı, tohumlama haftası ortalama süt verimi

Çalışma grubu	Doğum-tohumlama aralığı (gün)	Tohumlama haftası ortalama süt verimi (kg)
Karprofen (n=50)	59.8	36.8

Kontrol (n=50)	60.5	33.3

Çalışmada tohumlamaları yapılan hayvanların (deneme ve kontrol grubu) laktasyon sayıları Çizelge 3.3'de sunulmuştur. Çizelgede görüldüğü gibi birinci laktasyondaki hayvanlar karprofen grubunda %64 (32/50), kontrol grubunda ise %48 (24/50) yer almıştır.

Çizelge 3.3. Çalışmada tohumlamaları yapılan hayvanların (deneme ve kontrol grubu) laktasyon sayıları

Çalışma grubu	**1. laktasyon**	**2. laktasyon**	**3. laktasyon**	**4. laktasyon**	**5. laktasyon**	**6. laktasyon**
Karprofen (n=50)	32	9	5	2	1	1
Kontrol (n=50)	24	12	6	4	-	4

4.TARTIŞMA

Son 50 yılda süt sığırcılığında ıslah çalışmaları ve hayvan beslemedeki ilerlemeler süt üretimini arttırmıştır (Darwash ve ark 1999). Bununla birlikte dölveriminde bazı sorunların görülme sıklığı (ovulasyon gecikmesi, anovulasyon, infertilite, embriyonik ölüm, östrüslerin tespit edilememesi vb.) daha fazla olmaktadır (Garnsworthy ve ark 2008, Butler 1998). Embriyonik ölümler, dölverimi ile ilgili sorunların en önemlisidir ve önemli boyutlarda finansal kayıplara yol açan büyük bir sorundur (Wathes 1992, Sreenan ve ark 2001, Diskin ve Morris 2008). Sunulan tez çalışmasında; önemli bir sorun olduğu bütün araştırıcılar tarafından belirtilen embriyonik ölümlerin, önlenmesi/azaltılmasına yönelik uzun etkili nonsteroid antiinflamatuvar ilaç olan karprofenin gebe kalma oranı üzerine etkisi araştırılmıştır.

Fertilizasyon (zigot oluşumu) ile embriyonal dönem başlar. Zigot, ilk 5 gün hücresel bölünme aşamasındadır. Daha sonra morula ve blastosist aşamasına ulaşır (Seidel ve Seidel 1991, Thatcher ve ark 2001). Bu dönemde embriyonun gelişimi, büyümesi ve sonuçta canlılığını devam ettirebilmesi, uterus sıvısından gerekli besin ve büyüme faktörlerini almasına bağlıdır (Costello ve ark 2007). Nitekim Maurer ve Chenault (1983), morula ve blastosist aşamalarının meydana geldiği 5-7. günler arasının erken embriyonal dönem için kritik olduğunu belirtmektedirler. Sartori ve ark (2010) da süt verimi yüksek ineklerde ilk 7 gündeki erken embriyonal kaybın %50'ye kadar ulaşabileceğini ifade etmektedirler. Sunulan çalışmada kritik bir dönem olduğu ifade edilen bu dönemde karprofen uygulamasıyla %12 daha fazla gebelik sağlanmıştır. Uygulama, muhtemelen embriyoya daha uygun ve daha iyi bir ortamın sağlanmasını

sağlamıştır. Çünkü çalışmanın yapıldığı inekler yüksek süt verimine sahip olduğu gibi gönüllü bekleme süresinden sonraki ilk östrüste tohumlamaları yapılmıştır. Bu dönemdeki ineklerin uterus ortamlarının laktasyon, subklinik enfeksiyonlar (endometritis, mastitis, laminitis vb) beslenme (negatif enerji dengesi) ile ilgili faktörlerden olumsuz etkilenmesi mümkündür.

Östrüs siklusunun diöstrüs döneminde uterus progesteron hormonun etkisi altındadır. Bu durum östradiol-alfa ve oksitosin reseptör ekspresyonunu baskılamaktadır. Geç diöstrus döneminde (15-17. günler arası) progesteron kendi reseptörlerini baskılar. Bu dönemde büyüyen preovulatör folikülden salgılanan östradiol önce kendi reseptörünü daha sonra da oksitosin reseptörlerinin ekspresyonunu başlatır. Bu zincirleme olaylar sonucunda oksitosin uterustan episodik PGF2α salınımı başlatır ve luteolizis gerçekleşir. Yaygın görüşe göre IFN- τ endometrium epitelinde östradiol α ekspresyonunu baskılayarak dolaylı yoldan oksitosin reseptör artışını engellemektedir ki; bunun sonucunda luteolizis engellenir ve gebeliğin oluşmasında ilk adım atılır (Güzeloğlu 2006). Bu ilk adımdan da önceki ilk adım, embriyonun morula aşamasından blastosit aşamasına gelebilmesidir. Çünkü gebeliğin maternal kabulünün sağlanabilmesi, erken embriyonal dönemde sağlıklı embriyo gelişimine bağlıdır. Bu dönemdeki endojen ve eksojen faktörler embriyonun sağlıklı gelişimini engelleyebilir, embriyo maternal kabul dönemine kadar gelişimini devam ettiremeyebilir. Erken embriyonal dönemde yapılan hormonal desteklerin (Alkan 2018) embriyo gelişimine olumlu katkı yaptığı belirlenmiştir. Her ne kadar 5. günde NSAİD ve özellikle sunulan çalışmada karprofen uygulaması ile ilgili bilimsel kaynaklar yeterli olmasa da uygulamanın embriyo gelişimine olumlu katkı yaptığı görülmüştür. Karprofenin laktasyondaki hayvanlarda sütte kalıntı sorunu oluşturmadan kullanılabilmesi, uygulamanın pratik olması, yan etkilerinin olmaması, ürüne kolay ulaşılabilmesi diğer avantajlarıdır.

Erken embriyonik ölümlerin en fazla 5-7. günler arasında meydana geldiği bildirmektedir (Diskin ve ark 2011). Stronge ve ark (2005) embriyo canlılık oranı ile suni tohumlama sonrası 5-7. günlerdeki progesteron düzeyi arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Sartori ve ark (2002) laktasyondaki ineklerde ovulasyondan 5 gün sonra toplanan embriyo veya oositlerin %47'sinin dejenere olmadığını, buna karşın

laktasyonda olmayan ineklerde bu oranın %72 olarak tespit edildiğini bildirmektedirler. PGF2α'nın embriyonik gelişim üzerindeki en zararlı etkileri, morula, sıkıştırılmış morula ve blastosist gelişimi sırasında ortaya çıkma eğilimindedir. Scenna ve ark (2004) çalışmalarında PGF2α'nın sıkışma aşamasını geçirmiş (kompaksiyona uğramış) embriyoların kültür ortamına eklenmesinin, embriyonun blastosist aşamasına kadar gelişme kabiliyetini doğrudan olumsuz yönde etkilediğini ortaya koymuştur.

Sunulan çalışmada 5. günde karprofen uygulamasının kontrol grubuna göre istatistiki fark olmamakla beraber, sayısal bir artış sağlanmıştır. Bu artış çalışma materyalini oluşturan ineklerin laktasyonda olmalarına ve tohumlamalarının yapıldığı haftadaki yüksek süt verimlerine rağmen sağlanmıştır. Laktasyondaki ineklerin günde iki ve çalışmanın yapıldığı işletmede olduğu gibi 3 kez sağımın olması onlar için sürekli stres kaynağıdır (Young 2004) ve bu durum erken luteal dönemde embriyo canlılığı üzerine olumsuz etki yapmaktadır (Leroy ve ark 2005, Sartori ve ark 2010).

Yüksek süt verimli ineklerde oosit kalitesi ve erken embriyonik gelişim yetersiz olmaktadır. Bu olumsuzluğu önlemek veya azaltmak amacıyla tohumlama sırasında veya sonrasında hormonal uygulamalar yapılmaktadır. Bu uygulamalarla ilgili bazı stratejiler de geliştirilmiştir (Binelli ve ark 2001). Tohumlama sonrası fertilitenin arttırılmasına yönelik karporfen uygulaması ile ilgili çok az bilimsel yayın yapılmıştır (Heuwieser ve ark 2010, Alkan ve ark 2017, Satılmış ve ark 2017). Sunulan tez çalışması ile uzun etkili olan nonsteroid bir ilacın fertilitenin arttırılmasında kullanılabilirliği ve konu ile ilgili bir strateji oluşturulması amaçlanmıştır. Sonuç olarak elde edilen verilere göre tohumlama sonrası 5. günde karprofen uygulaması ile gebe kalma oranının arttırılabileceği kanısına varılmıştır. Elde edilen sonuç her ne kadar sayısal farklılık oluşturmakla birlikte, gebeliğin daha çok önemsendiği embriyo transferi uygulamalarında, cinsiyeti belirlenmiş sperma ile tohumlamalarda, yüksek verimli hayvanların tohumlanmalarında önemlidir ve değerlendirilebilir.

Gebeliğin erken döneminde embriyolar gelişimine devam edebilmesi için gerekli olan P4 salgılanmasını sürdürmek için luteolitik mekanizmanın gelişmesini engellemelidir (Mann ve Lamming 2001). Embriyonun gelişmesi ve gebeliğin devamı PGF2α'nın uterus endometriyumundan salınımının engellenmesi ve luteal yapının

fonksiyonel olarak varlığının devamı ile mümkün olmaktadır (Weems ve ark 2006, Guzeloglu ve ark 2007). Ovulasyondan 5 gün sonra plazma progestoron düzeyinin düşük seyretmesi morula aşamasından blastosist aşamasına gelişimi olumsuz yönde etkileyebilir ve bu durumda zayıf embriyo gelişimi ve dolayısı ile düşük gebelik oranları ile sonuçlanabilir (Blavy ve ark 2018, Mann ve Lamming 2001, Grenn ve ark 2004). Doğal olarak fertilizasyondan sonra PGF2α salınımının önlenmesi, iyi gelişmiş embriyolar tarafından yeterli miktarda üretilen IFN-τ'nin uterus epitelinde oksitosin reseptörlerinin inhibisyonu ile sağlandığı gibi (Geisert ve ark 1992); bunu başaramayacak embriyolara destek çıkılması ile de sağlanabilir. Nitekim Güzeloğlu ve ark (2007) yaptıkları çalışmada gebelik oranının Fulinixin meglumin uygulaması ile yüksek çıkmasını embriyoya verilen birkaç günlük destekle sağlanmış olabileceğini bildirmektedirler.

Karprofen, ketoprofen, meloksikam gibi nonsteroid antienflamatuarlar Prostaglandin-F-sentaz tarafından PGF2α'ya dönüştürülecek olan araşidonik asidi prostaglandin-H2'ye çeviren COX enzimlerini inhibe ederler (Burns ve ark 1997). Luteolizis sırasında PGF2α salınımı 2-3 gün süreyle devam etmektedir. (Guzeloglu ve ark 2007). Karprofenin tek doz uygulaması, bu süreçte inhibisyon için yeterli süre etki oluşturabilmektedir.

Sütçü sığırlarda reprodüktif performans sürüler arasında değişkendir. Çünkü bunu etkileyen sürünün beslenme programı (laktasyon, kuru dönem, geçiş dönemi), vücut kondüsyonu skoru, sürünün genetik kapasitesi, stres faktörleri (grup değişimlerinin sık yapılması, ayak hastalıkları, enfeksiyöz hastalıklar, sağım sıklığı vb), uygulanan senkronizasyon protokolleri, kuru dönem yönetimi gibi birçok faktör vardır (Hirsch ve Philipp 2009, Logue ve ark 2012). Çalışmanın yapıldığı sütçü inek işletmesi kapasitesinin çok yüksek olmaması, deneyimli teknik elemen ve besleme yönetiminin sağlanması, yem ve su ile ilgili gerekli kontrollerin rutin olarak yapılması, stres unsurlarının minimize edilmesi neticesinde; sürü süt verim ortalamasının çok yüksek olmasına rağmen, postpartum dönem sonrası ilk tohumlamada tatminkar gebe kalma oranı sağlanmıştır. Buna ilaveten deneme grubunda %12 daha fazla gebe kalma oranı elde edilmesinin de uygulamanın başarılı olduğunu ve fertilite parametrelerini optimize ettiğini göstermektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Elde edilen sonuçlara göre istatistiki bir fark olmamakla birlikte; gebe kalma oranında sayısal bir artış sağlanmıştır. Gebeliğin sağlanmasının daha çok önemsendiği embriyo transferi, cinsiyeti belirlenmi sperma ile tohumlama, repeat bbreeder inek, çok yüksek süt verimine sahip ineklerde gebeliğin sağlanmasında risk içermeyen, pratik ve uygulanabilir bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

NSAID'ler suni tohumlama sonrasında ineklerin gebelik oranlarını artırmak için yeni bir strateji olarak uygulanabilir. Uygulamanın hayvan sağlığına ve gebelikler üzerine de olumsuz etkisi olmaması önemlidir. Fertilirtenin arttırılmasına yönelik tohumlama sonrası uygulanan yöntemlere ilave olarak (GnRH, hCG, Progesteron) alternatif bir yöntem olarak değerlendirilebilir (King 1990, Mann 2002 Alkan ve ark 2017, Satılmış ve ark 2017).

Karprofenin sütte kalıntı bırakmaması, deri altı uygulama kolaylığı, bilinen yan etkisinin olmaması ve uzun etkili olması nedeniyle tek enjeksiyonun yeterli olması, diğer nonsteroid ilaçlara göre avantaj sağlamaktadır.

Elde edilen sonuçların daha sağlıklı değerlendirilmesi için endokrinolojik olarak da desteklenmesi ve daha fazla sayıda ve değişik işletmelerde yapılması gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

Abramovitz M, Metters KM, 1998. Prostanoid receptors. Ann Rep Med Chem. 33, 223-231.

Aktümsek A, 2001. Anatomi ve Fizyoloji. Nobel Yayın Dağıtım, Ankara.

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, Satılmış F, Erdem H, 2017. Doğum-gebe kalma aralığı uzamış olan Holstein ırkı ineklerde tohumlama sonrası Karprofen uygulamasının gebe kalma oranı üzerine etkisi. Türk Veteriner Jinekoloji Derneği VII. Ulusal ve I. Uluslararası Kongresi, 12-15 Ekim, Marmaris, Türkiye.

Anderson KL, Neff-Davis CA, Davis LE, Bass VD, 1990. Pharmacokinetics of flunixin meglumine in lactating cattle after single and multiple intramuscular and intravenous administrations. Am J Vet Res, 51, 1464–1467.

Ayad A, Touati K, Iguer-Ouada M, Benbarek H, 2012. Different factors affecting the embryonic mortality in cattle. Res Opin Anim Vet Sci, 2(11), 559-572.

Beam SW, Butler WR, 1999. Effects of energy balance on follicular development and first ovulation in postpartum dairy cows. J Reprod Fertil, 54, 411-424.

Barrett DC, 2004. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in cattle- Should we use them more? Cattle Practice, 12, 69-73.

Bazer FW, 1992. Mediators of maternal recognition of pregnancy in mammals. Proc Soc Exp Biol Med, 199, 373–384.

Bazer FW, Geisert RD, Zavy MT, 1993. Fertilization, cleavage and implantation. In: "Reproduction in Farm Animals" Hafez ESE (Ed.), Lea and Fefiger, Philadelphia pp. 188-212.

Bazer FW, Spencer TE, Ott TL, 1997. Interferon tau: A novel pregnancy recognition signal. Am J Reprod Immunol, 37, 412–420.

Biggers BG, Geisert RD, Wetteman RP and Buchanan DS, 1987. Effect of heat stress on early embryonic development in the beef cow. J Anim Sci, 64,1512-1518.

Binelli M, Thatcher WW, Mattos R, Baruselli PS, 2001. Antiluteolytic strategies to improve fertility in cattle. Theriogenology, 56(9), 1451-1463.

Binelli M, Subramaniam P, Diaz T, Johnson GA, Hansen TR Badinga L, Thatcher WW, 2001: Bovine interferon-τ stimulates the janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway in bovine endometrial epithelial cells. Biology of Reproduction, 64, 654-665.

Blanchard TJ, Ferguson L. Love T, Takeda B, Henderson J, Chalupa W, 1990. Effect of dietary crude-protein type on fertilization and embryo quality in dairy cattle. Am J Vet Res, 51, 905-908.

Blavy P, Friggens NC, Nielsen KR, Christensen JM, Derks M, 2018.Estimating probability of insemination success using milk progesterone measurements. J Dairy Sci. 101:1–13.

Breuel KF, Fukuda A, Schrick FN, 1993. Effect of prostaglandin F2α on development of 8-cell rat embryos in vitro. Biol Repro, 48 (Suppl.1), 173.

Brooks K. Burns G, Spencer TE, 2014. Conceptus elongation in ruminants: roles of progesterone, prostaglandin, interferon tau and cortisol. J Anim Sci Biotechnol, 5(1), 53.

Brownson R, Zollinger B, 2003. Nitrates in cattle feed and water (CL355) In Cow-Calf Management Guide and Cattle Producer's Library, 2nd edition. University of Idaho, Moscow.

Butler WR, 2000. Nutritional interactions with reproductive performance in dairy cattle. Anim Reprod Sci 60, 449-457.

Butler WR, 1998. Review: effect of protein nutrition on ovarian and uterine physiology in dairy cattle. Journal of Dairy Science, 81(9), 2533-9.

Burns PD, Graf GA, Hayes SH, Silvia WJ, 1997. Cellular mechanisms by which oxytocin stimulates uterine PGF2α synthesis in bovine endometriumu. Roles of phospholipases C and A2. Domestic Animal Endocrinology, 14, 181-191.

Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, 2006. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1137–1141.

Colak A, Oral H, Pancarci SM, Hayirli A, 2008. Comparison of the efficacy of the administration route of d- cloprostenol to induce abortion in undesirable pregnancy Journal of AnimalVeterinary Advances, 7 (8), 903- 906.

Committee on Reproductive Nomenclature, 1972. Recommendations for standardising bovine reproductive terms. Cornell Vet, 62, 216–37.

Costello LM, Hynes AC, Diskin MG, Sreenan JM, Morris DG, 2007. Studies relating to protein expression in the uterus of the cow, End of Project Report, Teagasc.

Darwash AO, Lamming GE, Woolliams JA, 1999. The potential for identifying heritable endocrine parameters associated with fertility in post-partum dairy cows. Animal Science, 68, 33-347.

Daşkın A, 2005. Sığırcılık işletmelerinde reprodüksiyon yönetimi ve suni tohumlama. Aydan Web Ofset, Ankara, s. 193-226.

De Rensis F, Lopez-Gatius F, García-Ispierto I, Morini G, Scaramuzzi RJ, 2017. Causes of declining fertility in dairy cows during the warm season. Theriogenology, 91, 145–153.

Delatour P, Foot R, Foster AP, 1996. Pharmacodynamics and chiral pharmacokinetics of carprofen in calves. Br Vet J, 152, 183-198.

Demmers, KJ, Derecka K and Flint A, 2001. Demmers, K. J. K. Derecka, A. Flint. 2001. Trophoblast interferon and pregnancy. Reproduction, 121, 41–49.

DeWitt DL, Smith WL, 1988. Primary structure of prostaglandin G/H synthase from sheep vesicular gland determined from the complementary DNA sequence. Proc Natl Acad Sci, 85, 1412-1416.

Diskin MG, Morris D, 2008. Embryonic and early foetal losses in cattle and other ruminants. Reproduction in Domestic Animals, 43, 260-267.

Diskin MG, Murphy JJ, Sreenan JM, 2006. Embryo survival in dairy cows managed under pastoral conditions, Animal Reproduction Science, 96 (3–4), 297-311.

Diskin MG, Parr MH, Morris DG, 2011. Reprod Fertil Dev, 24(1), 244-51.

Donnay I, Leese HJ, 1999. Embryo metabolism during the expansion of the bovine blastocyst. Mol Reprod Dev, 53, 171–178.

Dunne LD, Diskin MG, Sreenan JM, 2000. Embryo and foetal loss in beef heifers between day 14 of gestation and full term. Anim Reprod Sci, 58, 39-4.

Dursun Ş, 2011. Laktasyonda Olmayan İsviçre Esmeri İnek ve Düvelerde Ketoprofen ve Flunixin Meglumin Uygulamasının Gebe Kalma Oranı Üzerine Etkisi. Doktora Tezi, Konya, 19.

Egashira M, Hirota Y, 2013. Uterine receptivity and embryo–uterine interactions in embryo implantation: lessons from mice. Reprod Med Biol, 12,127–132.

Elrod CC, Butler WR, 1993. Reduction of fertility and alteration of uterine pH in heifers fed excess ruminally degradable protein. J Anim Sci, 71, 694-701.

EMEA, 1999. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Veterinary medicinal products, EMEA/MRL/042/95.

Erdem H, Guzeloglu A, 2010. Effect of meloxicam treatmentduring early pregnancy in Holstein heifers. Reprod Domest Anim, 45, 625–628.

Erdem H, 1997. Determination of the Incidence of Embryonic Death by means of Real-time Ultrasound Scanning in Cows, PhD Thesis, Selcuk University, Health Sciences Institute, Konya

Fair T. 2015. The contribution of the maternal immune system to the establishment of pregnancy in cattle. Frontiers in immunology, 6, 7.

Farin CEK, Imakawa TR, Hansen JJ, McDonnell CN, Murphy PW and Roberts RM, 1990. Expression of trophoblastic interferon genes in sheep and cattle. Biol Reprod, 43, 210–218.

Fitzgerald GA, Patrono C, 2001. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Eng J Med, 345, 433-442. [26].

Foldi JM, Kulcsar A, Pecsi B, Huyghe C, de Sa JA, Lohuis P, Huszenicza G, 2006. Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. Anim Reprod Sci, 96, 265–281.

Fuchs A, 1987. Prostaglandin F2α and oxytocin interactions in ovarian and uterine function. J Steroid Biochem, 27, 1073-1080.

Galway AB, Lapolt PS, Tsafriri A, Dargan CM, Boime, Hsueh AJW, 1990. Recombinant follicle stimulating hormone induces ovulation and tissue plasminogen activator expression in hypophysectomized rats. Endocrinology, 127, 3023.

Gard JA, Givens MD, Stringfellow DA, 2007. Bovine viral diarrhea virus (BVDV): epidemiologic concerns relative to semen and embryos. Theriogenology, 68(3), 434-42.

Garnsworthy PC, Sinclair KD, Webb R, 2008. Integration of physiological mechanisms that influence fertility in dairy cows. Animal, 2(8), 1144-1152.

Geisert RD, Morgan GL, Short EC, Zavy MT, 1992. Endocrine events associated with endometrial function and conceptus development in cattle Reproduction Fertility and Development 4, 301–305.

Green MP, Hunter MG, Mann GE, 2005. Relationships between maternal hormone secretion and embryo development on day 5 of pregnancy in dairy cows. Anim Reprod Sci, 88, 179–189.

Gupta S, Earley B, Crowe MA, Nolan M. 2004. Effect of space allowances onthe feed intake, performance and immunity of finishing bulls. Proceedings of theAgricultural Research Forum, 1-2 March, Tullamore, p 42.

Güzeloğlu A. İneklerde Gebeliğin Maternal Kabulü Sürecinde Anti-Luteolizisin Moleküler Mekanizması, Vet. BU. Derg.; 2006, 22,1-2: 83-88

Guzeloglu A, Erdem H, Saribay MK, Thatcher WW, Tekeli T, 2007. Effect of the administration of flunixin meglumine on pregnancy rates in Holstein heifers. Vet Rec, 160, 404–406.

Grealy M, Diskin M, Sreenan JM, 1996. Protein content of cattle oocytes and embryos from the two-cell to the elongated blastocyst stage at day 16. Journal of reproduction and fertility. 107. 229-33.

Hadiya KK, Derashri HJ, Devalia BR, Jani RG, 2010. Effect of supplementation of minerals and enzymes on service period and postpartum plasma minerals profile in crossbred cows. Vet World, 3, 173-76.

Hansen PJ, 2007. To be or not to be-Determinants of embryonic survival following heat shock. Theriogenology, 68, S40–S48.

Hansen J, 2002. Embryonic mortality in cattle from the embryo's perspective J Anim Sci, vol.80.

Hashem NM, El-Azrak KM, Nour El-Din AN, Taha TA, Salem MH, 2015. Effect of GnRH treatment on ovarian activity and reproductive performance of low prolific Rahmani ewes. Theriogenology, 83, 192–198.

Heuwieser W, Iwersen M, Goetze L, 2011. Efficacy of carprofen on conception rates in lactating dairy cows after subcutaneous or intrauterine administration at the time of breeding. J Dairy Sci, 94, 146–151.

Hidalgo C, Diez C, Duque P, Prendes JM, Rodriguez A, Goyache F, Fernandez I, Facal N, Ikeda S, Alonso-Montes C, Gomez E, 2005. Oocytes recovered from cows treated with retinal become unviable as blastocysts produced in vitro. Reproduction, 129(4), 411-21.

Horan B, Mee JF, Rath M, O'Connor P, Dillon P, 2004. The effect of strain of Holstein-Friesian cow and feed system on reproductive performance in seasonal-calving milk production systems. Anim. Sci. 79, 453–468

Humbolt P, 2001. Use of pregnancy specific proteins and progesterone assays to monitor pregnancy and determine the timing, frequencies and sources of embryonic mortality in ruminants. Theriogenology, 56, 1417-1433.

Hunter G, 1989. Immunology and Fertility in the Bovine. Journal of Dairy Science, (72)12, 3353-3362.

Inskeep EK, Dailey RA, 2005. Embryonic death in cattle. Vet Clin North Am Food Anim Pract, 21(2), 437-61.

Jaskowski JM, Kaczmarowski M, Kulus J, Jaskowski BM, Jedtzej M, Herudzinska M, Gehrke M, 2019. Rectal palpation for pregnancy in cows: A relic or an alternative to modern diagnostic methods. Med.-Weter, 75 (5), 259-264.

Iotti B, Valdano E, Savini L, Candeloro L, Giovannini A, Rosati S, Colizza V, Giacobini M, 2019. Farm productive contexts and the dynamics of bovine viral diarrhea (BVD) transmission. Preventive Veterinary Medicine, 165, 23-33.

Kastelic JP, Northey D, Ginther OJ, 1991. Spontaneous embryonic death on days 20 to 40 in heifers. Theriogenology 35, 351–363.

Katiyar R, Kharayat N, Rautela, Chaudhary GR, Balamurugan B, Maulik PK, Mishra G.K, 2016. Role of prostaglandins in bovine reproduction. Indian Farmer, 3(1), 084-085.

Kerbler TL, Buhr MM, Jordan LT, Leslie KE, Walton JS, 1997. Relationship between maternal plasma progesterone concentration and interferon-tau synthesis by the conceptus in cattle. Theriogenology 47, 703–714.

King WA, 1990. Cromosome abnormalities and pregnancy failure in domestic animals. Adv Vet Sci Comp Med, 34, 229-250

Larue L, Ohsugi M, Hirchenhain J, Kemler R, 1994. E-cadherin null mutant embryos fail to form a trophectoderm epithelium. Proc Natl Acad Sci, 91(17), 8263-7.

Lees P, Delatour P, Foster AP, Foot R, Baggot D, 1996. Evaluation of carprofen in calves using a tissue cage model of inflammation. Br Vet J, 152, 199-211.

Leroy J L M R, T Vanholder, B Mateusen, A Christophe, G Opsomer, A de Kruif, G Genicot2 Non-esterified fatty acids in follicular fluid of dairy cows and their effect on developmental capacity of bovine oocytes in vitro and A Van Soom

Lewis G, 2004. Steroidal regulation of uterine immune defenses. Anim Reprod Sci, 82- 83, 281-294.

Lopez-Gatius F, Santolaria P, Yániz J, Hunter RHF, 2004. Progesterone supplementation during the early fetal period reduces pregnancy loss in high-yielding dairy cattle. Theriogenology, 62, 1529-35.

Lulay A, 2011. Effects of Prostaglandin F2α on Neutrophil Populations, Uterine Health and Reproductive Performance in Dairy Cows (master's thesis). Oregon State University.

Maurer RR, JR Chenault, 1983. Fertilization failure and embryonic mortality in parous and nonparous beef cattle. J Anim Sci, 56(5), 1186-9.

Masferrer JL, Zweifel B, Seibert K, Needleman P, 1990. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. J Clin Invest, 86, 1375-1379.

Merrill ML, Ansotegui RP, Burns PD, MacNeil MD, Geary TW, 2007. Effects of flunixin meglumine and transportation on establishment of pregnancy in beef cows. J Anim Sci, 85, 1547–1554.

Merrill ML, Ansotegui RP, Wamsley NE, Burns PD and Geary TW, 2003. Effects of Flunixin Meglumine on Embryonic Loss in Stressed Beef Cows. Proceedings, Western Section, American Society of Animal Science.

Mann GE, Lamming RS, Wathes DC, 1999. The regulation of interferon-tau production and uterine hormone receptors during early pregnancy. J Reprod Fertil Suppl, 54, 317–328.

Mann GE, Lamming RS, 2001. Relationship between maternal endocrine environment, early embryo development and inhibition of the luteolytic mechanism in cows Reproductio, 121, 175–180

Mann GE, 2002. Corpus luteum function and early embryonic death in the bovine. 22. World Buiatrics Congress. Hannover. 300-306.

Michaluk A, Kochman K, 2007. Involvement of copper in female reproduction. Biol Reprod, 7(3), 193–205.

Miyamoto T, Ogino M, Yamamoto S, Hayaishin O, 1976. Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes. J Biol Chem, 259, 2629-2636.

Miller JK, Ramsey N, Madsen FC, 1988. The ruminant animal. D.C. Church. Ed, 342-400. Prentice Hall, Englewood cliffs, N.J.

Miller, AN, Williams EJ, Sibley K, Herath S, Lane EA, Fishwick J, Nash DM, Rycroft AN, Dobson H, Bryant CE, Sheldon IM, 2007. The effects of Arcanobacterium pyogenes on endometrial function in vitro, and on uterine and ovarian function in vivo. Theriogenology, 68, 972–980.

Mishra S, Kumari K, Dubey A, 2016. Body condition scoring of dairy cattle. A Review. Journal of Veterinary Sciences, 2 (1), 58-65.

Moncada S, Ferreira SH, Vane JR, 1973. Prostaglandins, aspirin-like drugs and the oedema of inflammation. Nature, 246, 217-219.

Morris D, Grealy M, Leese JH, Diskin MG, Sreenan MJ, 2001. Cattle embryo growth, development and viability. Project No. 4388 Beef Production Series, No. 36.

Nabenishi H, Ohta H, Nishimoto T, Morita T, Ashizawa K, Tsuzuki Y, 2011. Effect of the temperature-humidity index on body temperature and conception rate of lactating dairy cows in southwestern Japan J Reprod Dev, 57, 450–456.

Noakes D, 1986. Fertility and Obstetrics in Cattle. Blackwell Scientific Publications, Oxford. 23. Peters AR, 2005. Veterinary clinical application of GnRH – questions of efficacy. Anim Reprod Sci, 88, 155-167. 24.

Nuotio L, Neuvonen E, Hyytiäinen M, 2007. Epidemiology and eradication of infectious bovine rhinotracheitis/infectious pustular vulvovaginitis (IBR/IPV) virus in Finland. Acta veterinaria Scandinavica, 49(1), 3.

O'Connor ML, Senger PL, 1997. Estrus Detection In Current Therapy in Large Animal. Theriogenology, Ed. RS Youngquist; Missouri.

O'Callaghan D, Boland MP, 1999. Nutritional effects on ovulation, embryo development and the establishment of pregnancy in ruminants. Anim Sci, 68, 299-314.

O'Callaghan D, Lozano J, Fahey J, Gath V, Snijders S, Boland M, 2001. Relationships between nutrition and fertility in dairy cattle. BSAP Occasional Publication, 26(1), 147-159.

Onyango J, 2014. Cow postpartum uterine infection: A review of risk factors, prevention and the overall impact. Veterinary Research International, 2(2), 18-32.

Okuda K, Miyamoto Y, Skarzynski DJ, 2002. Regulation of endometrial prostaglandin F(2alpha) synthesis during luteolysis and early pregnancy in cattle. Domest. Anim. Endocrinol. 23, 255–264.

Parmar SJ, Dhami AK, Hadiya K Parmar, Cehtan. (2016). Early Embryonic Death in Bovines: An Overview. Raksha Technical Review, 6, 6-12.

Pesch SS, Bergmann M, Bostedt H, 2006. Determination of some enzymes and macro- and microelements in stallion seminal plasma and their correlations to semen quality. Theriogenology, 66, 307–313.

Peters AR, 1996. Embryo mortality in the cow. Anim Breed Abs, 64, 587–98.

Rani P, Dutt R, Singh G, Chandolia RK, 2018. Embryonic Mortality in Cattle Int J Curr Microbiol App Sci, 7(7), 1501-1516.

Pilbeam CC, Fall PM, Alander CB, Raisz LG, 1997. Differential effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on constitutive and inducible prostglandin G/H synthase in cultured bone cells. J Bone Miner Res, 12, 1198-1203.

Platanias LC, 2005. Review Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. Nat Rev Immunol. 5(5), 375-86.

Plumb D, 2002. Glucocorticoids, in Veterinary Drug Handbook, 4th edition. (Ed) Donald C. Plumb, Ames, IA, Iowa State Press, 387-389.

Puls R, 1994. Mineral level in animal health. Diagnotic data. 2nd ed. Sherpa International, Clearbrook, BC, Canada.

Porter JK, Thompson FN, 1992. Effects of fescue toxicosis on reproduction in livestock. J Anim Sci, 70, 1594-1603.

Praveen PN, Knaus EE, 2008. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS): Cyclooxygenase (cox) ınhibition and beyond. J Pharm Pharmaceut Sci, 11(2), 81-110.

Rabaglino MB, Risco CA, Thatcher MJ, Lima F, Santos JEP, Thatcher WW, 2010. Use of a five-day progesteronebased timed AI protocol to determine if flunixin meglumine improves pregnancy per timed AI in dairy heifers. Theriogenology 73, 1311–1318.

Richardson LL, Hamner CE, Oliphant G. 1980. Some characteristics of an inhibitor of embryonic development from rabbit oviductal fluid. Biol Reprod, 22,553-559.

Roman-Ponce H, Thatcher WW, Canton D, Barron DH, Wilcow CJ, 1978. Thermal stress effects on uterine blood flow in dairy cows. J Anim Sci, 46,175–80. [49].

Rubio F, Seawall S, Pocelinko R, 1980. Metabolism of carprofen, a nonsteroid antiinflammatory agent, in rats, dogs, and humans. J Pharm Sci, 69, 1245-1253.

Royal MD, Darwash AO, Flint APF, Webb R, 2000. Declining fertility in dairy cattle: changes in traditional and endocrine parameters of fertility. J Anim Sci, 70, 487- 501.

Robinson JL, Dombrowski DB, Harpestad GW, Shanks RD, 1984. Detection and prevalence of UMP synthase deficiency among dairy cattle. J. Hered, 75, 277-280.

Sangsritavong S, Combs DK, Sartori R, Amentano LE, Wiltbank MC, 2002. High feed intake increases liver blood flow and metabolism of progesterone and estradiol-17 in dairy cattle. J Dairy Sci, 85, 2831-2842.

Santos JEP, Villasenor M, DePeters EJ, Robinson PH, Holmberg CH, 2003. Type of cottonseed and level of gossypol in diets of lactating dairy cows: plasma gossypol, health, and reproductive performance. J Dairy Sci, 86, 892–905.

Sathish Kumar, 2003. Management of infertility due to mineral deficiency in dairy animals. In: Proceedings of ICAR summer school on "Advance diagnostic techniques and therapeutic approaches to metabolic and deficiency diseases in dairy animals". Held at IVRI, Izatnagar UP, 128-137.

Satılmış F, Alkan H, Erdem H, 2017. Kombine ırk düvelere tohumlama sonrası Karprofen uygulamasının gebe kalma oranı üzerine etkisi. Türk Veteriner Jinekoloji Derneği VII. Ulusal ve I. Uluslararası Kongresi, 12-15 Ekim, Marmaris, Türkiye.

Santos TM, Gilbert RO, Bicalho RC, 2011. Metagenomic analysis of the uterine bacterial microbiota in healthy and metritic postpartum dairy cows. J Dairy Sci, 94, 291–302.

Sartori R1, Sartor-Bergfelt R, Mertens SA, Guenther JN, Parrish JJ, Wiltbank MC, 2002. Fertilization and early embryonic development in heifers and lactating cows in summer and lactating and dry cows in winter. J Dairy Sci, 85(11), 2803-12.

Sartori R, Bastos MR, Wiltbank MC, 2010. Factors affecting fertilisation and early embryo quality in single- and superovulated dairy cattle. Reproduction, Fertility and Development, 22, 151–158.

Saut JP, Healey GD, Borges AM, Sheldon IM, 2014. Ovarian steroids do not affect bovine endometrial cytokine or chemokine responses to Escherichia coli or LPS in vitro. Reproduction 148, 593-606.

Schrick FN, Inskeep EK, Butcher RL, 1993. Pregnancy rates for embryos transferred from early postpartum beef cows into recipients with normal estrous cycles. Biol Reprod, 49, 617-621.

Seals RC, Lemaster JW, Hopkins FM, Schrick FN, 1998. Effects of elevated concentration of prostaglandin F2α on early embryonic survival in progestogen supplemented cattle. Prostaglandins 56, 377-389.

Seidel GE, Seidel SM, 1991.Training Manual for Embryo Transfer İn Cattle. Food And Agriculture Organization Of De United Nations. 49, Rome. FAO.

Senger P, 2012. Pathways to Pregnancy and Parturition, Third Edition. Current Conceptions Inc.

Shabunin S, Nezhdanov A, Mikhalev V, Lozovaya E, Chernitskiy A, 2017. Diselementosis as a risk factor of embryo loss in lactating cows. Turk J Vet Anim Sci, 41, 453-459.

Sreenan JM, Diskin MG, 1986. Mortality in the cow, s. 1-12. In: Sreenan JM, Diskin MG, (eds.): Embryonic mortality in farm animals. Dordrecht, The Netherlands, Martinus Nijhoff Publishers.

Shanks RD, Robinson JL, 1989. Embryonic mortality attributed to inherited deficiency of uridine monophosphate synthase. J Dairy Sci, 72, 3035-3039.

Sheldon M 1997: Bovine fertility-practical implications of the maternal recognition of pregnancy. In Practice 6, 546-556

Sharma MC, Joshi C, Das G, Hussain K, 2007. Mineral nutrition and reproductive performance of the dairy animals. A review Indian J Anim Sci, 77, 599-608.

Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM, 2000. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. Ann Rev Biochem, 69, 145-182.

Snijders SE, Dillon P, O'Callaghan DO, Boland MP, 2000. Effect of genetic merit, milk yield, body condition and lactation number on in vitro oocyte development in dairy cows. Theriogenology, 53, 981–989.

Song G, Bazer FW, Spencer TE, 2007. Pregnancy and interferon tau regulate RSAD2 and IFIH1 expression in the ovine uterus. Reproduction, 133(1), 285–95.

Sreenan JM, Diskin MG, Morris DG, 2001. Embryo survival rate in dairy cattle: a major limitation to the achievement of high fertility. In: Proceedings of the fertility in the high-producing dairy cow. BSAS Occasional Publication, 93–104.

Stronge AJ, Sreenan JM, Diskin MG, Mee JF, Kenny DA Morris DG. 2005. Post-insemination milk progesterone concentration and embryo survival in dairy cows. Theriogenology, 64,1212–1224.

Strub KM, Aeppli L, Muller RK, 1982. Pharmacological properties of carprofen. Eur J. Rheumatol Inflamm, 5, 478-487.

Tek C, Sabuncu A, Ikiz S, Bagcigil F, Gunduz M, Kilicarslan M, Ozgur N, 2010. The effect of a single administration of parenteral oxytetracycline and flunixin meglumine combination on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences. 34. 319-325.

Thatcher WW, Guzeloglu A, R. Mattos, Binelli M, Hansen TR, Pru JK, 2001. Uterine-conceptus interactions and reproductive failure in cattle. Theriogenology, 56, 1435–1450.

Thatcher WW, Binelli M, Burke J, Staples CR, Ambrose JD, Coelho S, 1997. Antiluteolytic signals between the conceptus and endometrium. Theriogenology, 47, 131-140.

Triana LR, Babcock DF, Lorton SP, First NL, Lardy HA, 1980. Release of nacrosomal hyaluronidase follows increased membrane permeability to calcium in the presumptive capacitation sequence for spermatozoa of the bovine and other mammalian species. Biol Reprod, 23,47-59.

Tamblyn R, Berkson L, Dauphinee WD, Gayton D, Grad R, Huang A, Isaac L, McLeod P, Snell L. 1997. Unnecessary prescribing of NSAIDs and the management of NSAID related gastropathy in medical practice. Ann Intern Med, 127, 429-438.

Vane JR, 1971. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol, 43, 232-235.

Vane JR. 1976. The mode of action of aspirin and similar compounds. J Allergy Clin Immunol, 5, 691-712, [4].

Vane JR, 2000. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. J Physiol Pharmacol, 51, 573-586.

Van Raden PM, Miller RH, 2006. Effects of nonadditive genetic interactions, inbreeding and recessive defects on embryo and fetal loss by seventy days. J Dairy Sci, 89, 2716- 2721.

Vasconcelos JLM, Silcox RW, Lacerda JA, Pursley, Wiltbank JR, 1997. Pregnancy rate, pregnancy loss and response to heat stress after AI at two different times from ovulation in dairy cows. Biol Reprod Suppl, 1 (Abstr. 230).

Vanroose GA, de Kruif A, Van Soom, 2000. Embryonic mortality and embryo–pathogen interactions, Animal Reproduction Science, Vol 60–61, Pages 131-143.

Vercouteren MM, Bittar JH, Pinedo PJ, Risco CA, Santos JE, Vieira-Neto A, Galvão KN, 2015. Factors associated with early cyclicity in postpartum dairy cows. J Dairy Sci, 98, 229-239.

Viuff D, Rickords L, Offenberg H, Hyttel P, Avery B, Greve T, Olsaker I, Williams JL, Callesen H, Thomsen PD, 1999. A high proportion of bovine blastocysts produced in vitro are mixoploid. Biol Reprod, 60, 1273-1278.

Villasenor M, Coscioni AC, Galvão KN, Juchem SO, Santos JEP, Puschner B, 2003. Effect of gossypol intake on plasma and uterine gossypol concentrations and on embryo development and viability in vivo and in vitro. J Dairy Sci, 86 (Suppl. 1), 240 (abstract).

Von Krueger X, Heuwieser W, 2010. Effect of flunixin meglumine and carprofen on pregnancy rates in dairy cattle. Journal of Dairy Science, 93, 5140-5146.

Walsh SW, Williams EJ, Evans AC, 2011. A review of the causes of poor fertility in high milk producing dairy cows. Animal Reproduction Science, 123(3-4) 127-138.

Wamsley NE, Burns PD, Engle TE, Enns RM, 2005. Fish meal supplementation alters uterine prostaglandin F2α synthesis in beef heifers with low luteal-phase progesterone. J Anim Sci, 83, 1832-1838.

Wathes DC, 1992. Embryonic mortality and the uterine environment. Journal of Endocrinology, 134, 321–325.

Weems C, Weems Y, Randel R, 2006. Prostaglandins and reproduction in female farm animals. The Veterinary Journal, 171, 206-228.

Whaley SL, Hedgpeth VS, Farin CE, Martus NS, Jayes FCL, Britt JH, 2000. Influence of vitamin A injection before mating on oocyte development, follicular hormones, and ovulation in gilts fed highenergy diets. J Anim Sci, 78 ,1598-1607.

Williams EJ, Fischer DP, Pfeiffer DU, England GC, Noakes DE Dobson H, Sheldon IM, 2005. Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. Theriogenology, 63, 102–117.

Wiltbank JN, Rowden WW, Ingalls JE, Gregory KE, Koch RM, 1962. Effect of energy level on reproductive phenomena of mature Hereford cows. J Anim Sci, 21,219-225.

Xiao CW, Murphy BD, Sirois J, Goff AK, 1999. Down-regulation of oxytocininduced cyclooxygenase-2 and prostaglandin F synthase expression by interferon-τ in bovine endometrial cells. Biol Reprod, 60, 656-663.

Yokoyama C, Takai T, Tanabe T, 1988. Primary structure of sheep prostaglandin endoperoxide synthase deduced from cDNA sequence. FEBS Lett, 231, 347-351.

Young CD, 2004. Reproductive efficiency following administration of inhibitor of prostaglandin F2α during early embryonic development in dairy cattle. Master of Science, University of Tennessee, Knoxville

Zavy MT, 1994 Embryonic mortality in cattle. In: Geisert RD, Zavy MT (eds), Embryonic Mortality in Domestic Species. CRC Press, Boca Raton, FL, 99–140.

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	2019/24

S.Ü. Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hüseyin ERDEM tarafından sunulan **"Holstein ırkı ineklerde tohumlama sonrası 5. günde uygulanan Karprofen'in gebe kalma oranı üzerine etkisi"** başlıklı Tez 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 ÜLGEN Konya Doğayı ve Hayvanları Koruma Derneği Üyesi
Sabri YALICI Sivil Üye	

8. ÖZGEÇMİŞ

Veteriner Hekim Selim Özkök 1972 yılı İzmir/Torbalıda doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Isparta'da tamamladı. 1997-2010 yılları arasında biyogaz teknolojileri konularında çeşitli çalışmalar gerçekleştirdi. 2010 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesinden mezun oldu. 2011-12 yılları arasında Konet AŞ şirketinde sorumlu müdür olarak, 2012-2016 yılları arasında da Tümal Gıda Pazarlama şirketine ait besi çiftliğinde sorumlu Veteriner Hekim olarak görev aldı. 2015 yılında geliştirdiği YANKI (RFID-RF) sistemi Tübitak TEYDEP proje desteğini almaya hak kazandı, 2014 yılında Selçuk Üniversitesi Teknokentinde Algıfarm Veterinerlik Ekipmanlar Tarım Enerji Sanayi ve Tic. Ltd. Şti şirketini kurdu. 2017 yılında YANKI sisteminin patentini aldı. 2017 yılında YANKI sistemi projesi Sanayi Bakanlığı Proje Verimlilik Ödülüne layık görüldü. Aynı proje 2018 yılında TAGEM tarafından desteklenen projeler içerisinde yer aldı. Evli ve bir çocuk babası olan Selim Özkök, halen dijital hayvancılık teknolojileri konusunda çalışmalarına devam etmektedir.