



**TC
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
VDR-YL-2009-001**

**SUBÖSTRÜSLU SÜTÇÜ İNEKLERDE NORGESTOMET
İLE BİRLİKTE PROSTAGLANDİN KULLANIMININ
FERTİLİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

Veteriner Hekim Barış ULUTAŞ

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Güneş SERİN**

AYDIN-2009

**TC
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
VDR-YL-2009-001**

**SUBÖSTRÜSLU SÜTÇÜ İNEKLERDE NORGESTOMET
İLE BİRLİKTE PROTAGLANDİN KULLANIMININ
FERTİLİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

Veteriner Hekim Barış ULUTAŞ

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Güneş SERİN**

AYDIN-2009

ÖNSÖZ

Aydın bölgesindeki sütçü inek işletmelerinin başlıca sorunları arasında postpartum anöstrus olgusu ve üreticinin östrus tespitinde yaşadığı problemler yer almaktadır. Bununla birlikte yetiştiricilerin kontrollü tohumlama hizmetinden daha etkin yararlanabilme konusundaki beklentisi gözlemlenmiştir.

İneklerde östrus süresinin kısa ve değişken olması nedeniyle tam ve doğru olarak belirlenememesi ve dolayısıyla sun'i tohumlamanın başarısının düşmesi gibi sorunların ortadan kaldırılması amacıyla; sürü gözlem ve yönetiminin etkinleştirilmesinin yanı sıra, planlı tohumlamalar önerilmekte ve bu yöntemin ekonomik yönden de avantajlı olduğu ileri sürülmektedir. Sütçü ineklerde postpartum 90. günden önce gebeliğin şekillenebilmesi için 45-60. günlerde hormon uygulamaları yardımıyla planlı tohumlamalara başvurulabilmektedir. Ülkemizde intensif organize işletmelerde yapılan araştırma sonuçları, östrusların belirlenme güçlüğüne bir çözüm olmak üzere bu yöntemin yararlı olabileceğini göstermektedir.

Aydın bölgesindeki bir sütçü inek işletmesinde yürütülen bu çalışmada; postpartum suböstruslu ineklere bir progesteron implantı olan norgestometin iki farklı uygulaması sonrası kontrollü tohumlamalar yapılmış ve bazı önemli fertilité parametreleri araştırılarak karşılaştırılmıştır. Çalışmada önemli bir beslenme-bakım sorunu bulunmayan bir işletme olmasına özen gösterilmiştir.

Bu çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve yazılması aşamalarındaki önerilerinden ötürü bilimsel destek ve yardımları nedeniyle yüksek lisans danışmanım Yrd. Doç. Dr. Güneş SERİN'e, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji AD ile Reprodüksiyon ve Suni Tohumlama AD ğretim ye ve yardımcılara, istatistiki analizlerin yapılmasında yardımları olan Doç. Dr. Erbay BARDAKIOğLU' na ve süt örneklerinde hormon düzeylerinin belirlenmesinde emeği geçen Araç. Gör. Serten TEKBIYIK'a teşekkürü borç bilmekteyim.

Son olarak Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na sağlamış oldukları maddi destekten dolayı teşekkür ederim (Proje no: SAE 08011).

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.2. Sütçü ineklerde anöstrüs sorunu	3
1.3. Sütçü ineklerde anöstrüsün formları	4
1.3.1. Hakiki anöstrüs	5
1.3.2. Kalıcı Luteal Doku	6
1.3.3. Kistik ovaryum sendromu	6
1.3.4. Suböstrüs	7
1.3.4.1. Suböstrüs sorununda tanı	8
1.3.4.2. Rektal palpasyon	9
1.3.4.3. Ultrasonografik muayene	10
1.3.4.4. Endokrinolojik muayene	11
1.4. Postpartum Anöstrüsün Sağıtım Seçenekleri	12
1.4.1. Anöstrüsün non-hormonal sağaltımı	13
1.4.2. Anöstrüsün hormonal sağaltımı	13
1.4.2.1. GnRH ve PGF _{2α} Kombinasyonu	14
1.4.2.2. Prostaglandin uygulamaları	15
1.4.2.3. Progestagen uygulamaları	18
1.4.2.3.1. PRID uygulaması	19
1.4.2.3.2. PRID+ PGF _{2α} kombinasyonu uygulaması	20

1.4.2.3.3. PRID + PMSG kombinasyonu uygulaması	21
1.4.2.3.4. Norgestomet uygulaması	22
2. GEREÇ ve YÖNTEM	24
2.1 Hayvan Materyali	24
2.2. Suböstrüs tanı protokolü	24
2.3. Sağaltım grupları	24
2.4. Kan örneklerinin alınması	25
2.5. Serum P4 düzeyinin belirlenmesi	25
2.6. Sağaltım protokolü	27
2.7. Gebelik tanısı	29
2.8. İstatistiksel değerlendirmeler	29
3. BULGULAR	30
3.1. Çalışma gruplarından elde edilen reproduktif bulgular	30
4. TARTIŞMA	32
5. SONUÇ	37
ÖZET	38
SUMMARY	40
KAYNAKLAR	42
ÖZGEÇMİŞ	55

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CIDR	: Conrolled intravaginal drug releasing
CL	: Corpus luteum
EIA	: Enzymimmunassay
EV	: Estradiol valerete
GnRH	: Gonadotropin Salınım Hormonu
LH	: Luteinleştirici Hormon
NOR	: Norgestomet
PGF _{2α}	: Prostaglandin F2alfa
PMSG	: Pregnant Mare Serum Gonadotropin (Gebe Kısırak Serum Gonadotropini)
PP	: Postpartum
PRID	: Progesterone salan intravaginal araç
RIA	: Radioimmunassay

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 1. Sütçü ineklerde fertilite/infertilite parametreleri (O'Farrel, 1994)	2
Çizelge 2. Grup 1 ve Grup 2'ye ait östrüs görülme oranı, östrüs görülme aralığı, ilk tohumlamada gebelik oran değerleri.	30

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 1. Norgestomet ve östradiol içeren kulak altı implantı, enjektabl solüsyonu (3 mg norgestomet+5 mg östradiol valereat, Crestar®)ve özel applikatörü.	25
Resim 2. Serum progesteron düzeyini belirlemek için kullanılan EIA kiti.	26
Resim 3. Norgestomet implantının kulak altı derisine yerleştirilmesi.	27
Resim 4. Liyofilize gebe kısırak serum gonadotropini (500 İU PMSG, Folligon®, Intervet)	28
Resim 5. Crestar plus yönteminde kullanılan PGF ₂ α (250 µg Cloprostenol, İliren, Intervet).	29

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler

Sütçü ineklerde postpartum (PP) dönem ile bu süreçteki fizyolojik ve patolojik olgular fertilité yönünden büyük önem taşır. Bu dönemde ovaryum fonksiyonlarının yeniden başlaması, düzenli aralıklarla ve gözlenebilir olması ineğin normal döl verimi parametrelerini etkilemektedir. Sağlıklı ve dengeli beslenen sütçü ineklerin yeni bir gebelik için tohumlanması postpartum 60 günü geçmemelidir. PP dönemdeki sağlıklı inekler için 45-60. günler arası hem fizyolojik açıdan hem de ekonomik açıdan optimum olarak değerlendirilmektedir (Etherington ve ark 1991, Wiltbank, 2000). Sağlıklı ineklerde optimum koşullarda ilk tohumlama sonucunda ortalama %60 oranında gebelik şekillenebildiği görülmektedir. Her tohumlamada %60'lık bir gebe kalma oranı düşünüldüğünde üç tohumlama sonrasında, toplam %94'lük bir gebe kalma oranı ile, %6'lık repeat breeder olma durumu gerçekleşir. Bu değerler sürü ekonomisi yönünden olumsuz olmayan oranlardır (Alaçam, 1997; Wiltbank, 2000).

Büyük ölçekli sütçü inek işletmelerinde döl verimi düzeyini belirleyen bazı parametreler bulunmaktadır. Araştırmacılar yürütmüş oldukları reproduktif çalışmalarda da bu tür parametreler üzerinden verilerini değerlendirmektedir. O'Farrel (1994) döl verimi değerlendirmelerine temel olabilecek parametreleri aşağıdaki çizelgede sunulduğu şekilde özetlemektedir.

Çizelge 1. Sütçü ineklerde fertilitite/infertilite parametreleri (O'Farrel 1994)

Parametreler	Normal	Hafif sorunlu	Orta sorunlu	Önemli sorunlu
Tohumlama sonrası gebelik (%)	60,1-65,0	50,1-60,0	45,0-50,0	< 45,0
Tohumlama sayısı/gebelik (%)	1,66-1,54	1,67-1,99	2,00-2,22	> 2,22
Doğum-ilk tohumlama (gün)	60,0-65,0	65,1-70,0	70,1-85,0	> 85,0
Doğum-konsepsiyon (gün)	80,0-82,5	82,6-85,0	85,1-100,0	> 100,0
Postpartum 42.güne kadar östrüs göstermeyenlerin oranı (%)	10,0-14,9	15,0-19,9	20,0-40,0	> 40,0
Östrüs belirleme etkinliği (%)	85,1-90,0	80,1-85,0	60,0-80,0	< 60,0
18-24 günde çevirmeyenlerin (%)	62,5-65,0	60,1-62,4	50,0-60,0	< 50,0
Üç aşımada gebe kalan inekler (%)	12,3-15,9	16,0-24,9	25,0-30,2	> 30,2
Dört aşımada gebe kalan inekler(%)	4,3-6,3	6,4-12,4	12,5-16,6	> 16,6
Gebe (-) için kesilen inek/yıl (%)	5,0-7,1	7,2-10,1	10,0-13,0	> 13,0
Buzağılama aralığı (gün)	365-368	368-371	372-387	> 400

Sütçü ineklerde pp 90. günden önce gebeliğin şekillenebilmesi için 45-60. günlerde kontrollü olarak tohumlamalar gerekmektedir. Ülkemizde yapılan araştırmalar sonucunda, sağlıklı ve anöstrslu ineklerde östrüslerin belirlenme güçlüğüne çözüm olarak önerilen hormon kontrollü tohumlamaların sürü fertilitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu ileri sürülmektedir (Alaçam ve ark 1993, Aksoy ve ark 1993, Semacan 1994, Çolak ve ark 1995, Zonturlu ve ark, 2005).

1.2. Sütçü İneklerde Anöstrüs Sorunu

Anöstrüs, seksüel siklusların şekillenmemesi ve buna bağlı olarak östrusun görülmemesi nedeniyle ciddi verim ve ekonomik kayıplara neden olan bir olgudur (Salmanoğlu 1998, Bearden ve Fuquay 2000). İngiltere’de yapılan bir araştırmada buzağılama aralığında bir gün gecikme maliyetinin inek başına günlük yaklaşık 4,8 ABD Doları olduğu bildirilmiştir (Esslemont ve Spincer, 1993).

Normalde pubertas öncesi, gebelik ve puerperal dönemde bulunan ineklerde fizyolojik olarak anöstrüs görülür. Bu durumların dışında inekler tüm yıl boyunca ortalama 21 günde bir yinelenen sikluslar ve östrüs evreleri gösterirler. Seksüel siklus sırasında şekillenen fizyolojik ve psikolojik değişimler doğrudan hipofiz ön lobu ile ovaryum arasındaki karşılıklı etkileşimler sonucudur. Hipofiz hormonlarının yetersizliği anöstrüs olgusunun esas nedenidir. Anöstrüslü ineklerde ovaryumlarda bulunan kalıcı hale geçmiş Corpus Luteum (CL), aynen gebelikte olduğu gibi siklik aktivitenin devamlılığını engeller. Bu durum özellikle sütçü inek işletmelerinde siklusların devamlılığının sağlanmasında önemli aksamalara ve dolayısıyla ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Mwaanga ve Janowski 2000). Ancak anöstrüs gösteren ineklerde gebeliğin de bulunabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (Kılıçoğlu ve Alaçam 1983).

Anöstrüs, ineklerde ilk tohumlama öncesinde ve tohumlamayı takiben olmak üzere iki dönemde incelenebilir. İlk gruptakiler beklenen tohumlama tarihine kadar östrüs belirtileri göstermeyen düveler ve postpartum dönemdeki inekleri kapsar. İkinci gruba ise tohumlama sonrasında gebelik şekillenmediği ya da devam etmediği halde östrüs belirtileri göstermeyen inek ve düveler girer (Alaçam 1999).

Doğumdan sonra anöstrüs süresini etkileyen çok çeşitli faktörler bulunmakla birlikte, süt ineklerinde, kabul edilebilir postpartum anöstrüs süresi 60 günden daha uzun olmamalıdır (Radostits ve ark 1994).

Doğum sonrası serum progesteron profili üzerine yapılan çalışmalarda, bu dönemde bulunan sağlıklı ineklerde ovaryumlarda aktivitenin başlamış olması ve hayvanların 40 ile 60. günler arasında östrüs semptomlarını göstermeleri gerektiğini bildirilmiştir. Bu süreçte östrüs göstermediği belirlenen ineklerin kapsamlı bir muayene ile olası anöstrüs nedeni araştırılmalıdır (De Kruif 1977).

1.3. Sütçü İneklerde Anöstrüsün Formları

Hakiki anöstrüs olguları ya gonadotropin salgısının follikülogenezis için yeterli olmaması ya da ovaryumların normal endokrinolojik uyarılara cevap verememesi sonucu ortaya çıkar. Son çalışmalar, bu tip olgularda dominant follikülün gelişmesine rağmen ovulasyonun şekillenmesinde aksamalar olduğuna işaret etmektedir. İneklerde uzun süren kış aylarını kapsayan dönemde, mandalarda ise yaz aylarında daha sık şekillenir. Birçok olguda uygun iklim şartları ve dengeli bir rasyon ile beslendiğinde seksüel sikluslar kendiliğinden başlayabilir (Alaçam 1999).

İneklerde anöstrüse sebep olabilecek faktörler yaş, beslenme durumu, süt verimi, emzirme, mevsimin etkisi, kistik ovaryumlar, uterusun patolojik durumları, kalıtsal faktörler, bazı kronik hastalıklar ve çeşitli stres faktörleri (korku, acı duyma, açlık çekme, üşüme, vb.) şeklinde sıralanabilir. Anöstrüs sorunu olan inek ve düvelerde östrüslerin gözlenmesindeki aksaklıklar ve olası bir gebelik durumu her zaman göz önünde tutulmalıdır. (Alaçam 1999)

Beslenme ile ilgili olarak, özellikle enerji alımındaki eksiklikler ovaryum fonksiyonlarının aksamasına neden olmaktadır. Yüksek süt verimli ineklerin beslenmesinde denge sağlanamazsa ovaryum fonksiyonları gecikmektedir. Yine emzirme sürecinde yüksek oranda salınan prolaktin hormonunun anti-gonadotropik etkisi olduğu bilinmektedir (Noakes ve ark 2001). Buzağısını emziren ineklerde, sağım yapılanlara kıyasla östrüsler bir ay kadar gecikebilir. Pyometra ve benzeri uterus enfeksiyonları endometriumdaki prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) salgısına engel olarak luteolizis mekanizmasını durdurmakta ve kalıcı luteal doku oluşumuna neden olabilmektedir. Bu durumda postpartum ilk ovulasyonu takiben şekillenen CL kalıcı hale geçer. CL'un kalıcı olmasının sebepleri arasında kalıtım ve hayvanın yüksek süt verimi gibi bireysel faktörlerle birlikte çevresel faktörlerde söz konusudur.

Postpartum anöstrüs sorunu doğum gebe kalma süresinin uzamasına, yeni gebeliğin gecikmesine, doğumlar arasındaki sürenin uzamasına ve bunun sonucu olarak ciddi verim kaybına neden olan bir olgudur (Lopez ve ark 2001). Yetiştiricinin beklediği zamanlarda östrüslerini gözleyemediği bu ineklerde hastalık üç formda ortaya çıkmaktadır (Alaçam 1999). Bunlar hakiki anöstrüs, kalıcı luteal doku formasyonu ve son olarak suböstrüs olarak tanımlanır (Tekeli ve ark 1996).

1.3.1. Hakiki Anöstrüs

Gonadotropin salgısının follikülogenezis için yeterli olmaması ya da ovaryumların normal salgyıya cevap vermemesi sonucu ortaya çıkan hakiki anöstrüs olgularında siklik fonksiyonlar hiç başlamamış, ovaryumlar inaktif durumda ve progesteron değerleri çok düşüktür. Rektal muayenede ovaryumlar küçük ve folliküler bir aktiviteye rastlama ihtimali oldukça düşüktür. Bu tip hayvanlar 7 veya 10 gün sonra ikinci bir rektal muayene yapılmalı ve teşhis mümkünse vaginal ve ultrasonografik muayene ile desteklenmelidir (De Kruif ve ark 1998).

Doğum sonrası ovaryumlardaki inaktif durumun uzamasının nedeni luteinleştirici hormon (LH) salgılamındaki azalma olabilir. Bu yüzden LH sekresyonunu baskılayan ve engelleyen faktörler, hakiki anöstrusun en önemli nedeni olarak görülmektedir. Görünürde stres faktörleri LH sekresyonunu az ya da çok baskı altında tutmasına rağmen; yetersiz ve dengesiz beslenme, özellikle enerji eksikliği ovaryum fonksiyonlarının geç başlamasının veya aksamasının en önemli nedeni olarak görülmektedir (Butler ve ark 1989). Doğumu takiben süt ve döl veriminin normal seyretmesi için hayvan ne zayıf ne de aşırı kilolu ve yağlı olmalıdır. Yüksek süt veren inekler laktasyonun başında vücutlarındaki enerji rezervlerine başvurmak zorunda kalırlar. Oluşan bu açığın yeterli enerji ilavesi ile giderilememesi sonucu negatif bir enerji tablosu ortaya çıkar ve hayvanda zayıflama görülür. Bu durum hem süt veriminin azalmasına hem de reproduktif sorunlara yol açmaktadır (Alaçam 1999).

1.3.2. Kalıcı Luteal Doku

Yoğun miktarda prölen bir içeriğin uterusda toplanmasıyla ve luteal bir yapının, genellikle kalıcı bir CL veya daha seyrek olarak da bir ya da her iki ovaryumda luteal bir kistin bulunmasıyla karakteristiktir (De Bois 1961). Bu formda kalıcı CL veya luteal kist nedeniyle ovaryumlarda devamlı progesteron salgılayan yapının varlığı adenohipofize inhibitör etki yapar. Bu da bazı yazarlar tarafından uzayan luteal dönem şeklinde isimlendirilmektedir. Doğum esnasında uterus genellikle enfekte olur. Bu enfeksiyonlar genellikle puerperal dönemde elimine edilirler (De Bois 1961). Fakat uterusun yüksek progesteron seviyesi nedeniyle savunma mekanizmasının tam çalışmaması, açık servis kanalından enfektif mikroorganizmaların uterusu kolaylıkla geçiş yapması, PGF_{2α} inhibisyonuna ve uterusun involusyonuna ciddi bir şekilde aksaklık yaratır ve uterusu kendini yenileme süreci engellenir (Grunert 1986). O zaman endometriumda eksudatif, purulent bir yangısal reaksiyonu gelişir. Böylece endometriumda CL'un regresyonu için gerekli olan prostaglandin sentezi engellenir (Olsen ve ark 1986). Bunun sonucunda uterus sürekli progesteron'un etkisi altında

olacağı için enfeksiyon gelişimine devam eder ve purulent içerik uterus lumeninde toplanır (De Kruif ve ark 1998).

1.3.3. Ovaryum Kistleri

Ovaryum kistleri bir veya her iki ovaryumda bulunan, varlığını günler hatta haftalarca sürdürebilen ve ortalama 2,5 cm çapında içleri sıvı dolu kesecikler olarak tanımlanabilir. Siklus düzensiz olup anöstrüs veya nimfomani ile seyreder (Youngquist 1986). Ovaryum kistleri hemen hemen her sürüdeki süt ineklerinde görülen ve üreme etkinliğini azaltan bir problemdir. Yetişkin ineklerin, ilk doğumunu yapan ineklere nazaran

daha yüksek oranda ovaryum kistlerine sahip olduğu görülmektedir. Ovaryum kistleri nedeniyle süt inekçiliğinde ciddi ekonomik kayıplar meydana gelmektedir. Çoğu sürülerde ovaryum kistlerinin insidensi %5-20 arasında değişmektedir. Ovaryum kistleri esas itibariyle hormonal dengesizliğe bağlı olarak şekillenen ovulasyon bozuklukları sonucu oluşur. Folliküler ve luteal kistler olmak üzere iki grupta incelenir. Folliküler kistler ince duvarlı ve hem tek hem de fazla sayıda bir veya her iki ovaryumda bulunabilir. Genel dolaşımda progesteron konsantrasyonunun düşük olması, granüloza hücrelerinin hiç luteinize olmadığı ya da çok az miktarsa luteinleştiğini gösterir. Luteal kistler ise genellikle tek, daha kalın duvarlı olup, sıklıkla serum progesteron düzeyi 1ng/ml'nin üzerindedir. Ovaryum kistleri süt ineklerinde sıklıkla erken PP dönemde (postpartum 15 ile 45. günler arasında) ortaya çıkar (Alaçam 1994, Noakes 2001) .

1.3.4. Suböstrüs (Sakin Kızgınlık)

Suböstrüs, siklik ovaryum aktivitesi gösteren, normal tubuler genital kanala sahip, ancak östrüsün belirtilerini tam olarak sergilemekte başarısız olan ineklerin

tanımında kullanılmaktadır (Heinonen 1988, Shah ve ark 1990). Östrüs dış belirtilerinin ortaya çıkmamasına rağmen, suböstrüs esnasında ovulasyon şekillenmektedir. Boğa kullanılmayan ve dikkatli takiplerin yapılmadığı sürülerde suböstrüs önemli sürü problemlerinden biridir. Östrüs belirtilerinin ortaya çıkmasındaki en önemli etken çevre koşullarıdır. Dar, loş, aşırı nemli ve yüksek ısı barındırmanın yanısıra beslenme yetersizlik ve dengesizlikleri ile bazı sistemik hastalıklar da ineklerde suböstrüs insidensini artmaktadır. (Grunert ve Bechtold 1982, Hopkins 1986). Başta düveler olmak üzere birçok inek, gelişen folliküle genital kanalın cevap vermesine ve ovulasyon şekillenmesine rağmen östrüsün dış belirtilerini gösterememektedir. Boğa kullanılan sürülerde, inek veya düveler kızgınlığın dış belirtilerini göstermemesine rağmen, boğa bu hayvanları bularak çiftleşebilmektedir. Bununla birlikte gözleme dayalı takip uygulanan sürülerde bu tip inek veya düveler gözden kaçırılabilir. Suböstrüs veya sakin kızgınlığın görülme sıklığı %50 ile %94 arasında olduğu bildirilmektedir (McDonald 1980, Shah ve ark 1990).

Yüksek verimli sürülerde sakin kızgınlık rastlantısı, postpartum ilk ovulasyonda %80, ikinci ovulasyonda %55, üçüncü ovulasyonda %35 olarak bildirilmektedir. Bu durum hastalığın tedavi edilmeden de kendiliğinden iyileşme eğiliminde olduğunu göstermektedir (Grunert ve Bechtold 1982, Hopkins 1986).

Suböstrüsün oluşum mekanizmasına yönelik net bir açıklama bulunmamakla birlikte olgunun düşük estradiol/progesteron oranı sonucu şekillenebileceği düşünülmektedir. Vailes ve ark (1992), estradiol/progesteron oranı ile östrüsün temel belirtilerinden biri olan “üzerine atlanmasına izin verme” arasında küçük ama anlamlı bir ilişki bulunduğu bildirilmektedir. Diğer bazı yazarlara göre; gebeliğin son dönemi ve doğumda maruz kalınan estradiol konsantrasyonu ile postpartum birinci siklus esnasındaki estradiol konsantrasyonları arasındaki farklılık östrüs belirtilerini baskılamaktadır. Bununla birlikte, ovulasyon sonrası şekillenen CL’den salgılanan progesteron, bu zıt durumu ortadan kaldırmakta ve PP ikinci siklusta östrüs belirtileri gözlemlenebilmektedir.

1.3.4.1. Suböstrüs Sorununda Tanı

Postpartum suböstrüs tanısı için anemnez bilgisi, genel klinik muayene, rektal palpasyon ve hormon ölçümlerini kapsayan tam bir jinekolojik muayenenin gerçekleştirilmesi gerekir (Vandeplassche 1982, McLeod 1991). İnspeksiyonda vulva dudaklarında hipertrofi ve serozite dikkat çekicidir. Bazı suböstrüs olgularında, olgu metöstrüs kanamasının izlenmesi ile fark edilmektedir. Postpartum 50–60. günlerdeki rektal muayeneler ve serum progesteron konsantrasyonunun ölçümü tanıda büyük kolaylık sağlamaktadır (Chauhan ve ark 1984, Shah ve ark 1990, Ünal ve ark 1992). İneklerde östrüs siklusu boyunca yapılacak rektal muayene, transrektal ultrasonografi ve endokrinolojik incelemeler sonrası elde edilecek bulgular aşağıda özetlenmiştir.

1.3.4.2. Rektal Palpasyon

Suböstrüsün tanısında en yaygın kullanılan yöntem rektal palpasyondur. Muayene sırasında ovaryumlar ile birlikte uterus da muayene edilmelidir çünkü uterin enfeksiyonların oluşturduğu kalıcı luteal yapılar anöstrüsün olası nedeni olabilir (Hardin 1984, Heinonen 1988, Shah ve ark 1990). İneklerde ovaryan patolojilerin tanısında, 7-11 gün arayla yapılan iki rektal muayene tavsiye edilmektedir. Östrüs siklusu boyunca yapılacak rektal muayenelerde uterus ve ovaryum dokusunda siklusun dönemlerine göre farklı bulgular elde edilmektedir (Markusfeld 1987, Alaçam 1999). Ardıl iki rektal muayene yapılmasındaki amaç ovaryumların fonksiyonel olup olmadığını belirlemektir. Birinci muayenede saptanan bulgular ikinci rektal muayene bulguları ile kıyaslanarak ovaryumların fonksiyonel olup olmadığı daha kolay değerlendirilebilmektedir (McLeod ve Williams 1991, Walker ve ark 1996, Dransfield ve ark 1998). Suböstrüslü bir ineğin tekrarlayan rektal muayene bulguları farklı olmalıdır ve değişken yapılar

belirlenmelidir. Birinci rektal muayenede aktif bir CL saptanır ise, ikinci rektal muayenede değişen boyutlarda folliküller görülmelidir.

Proöstrüs evresinde yapılan rektal muayenede; ovaryumlarda regrese CL ve gelişmekte olan follikül, uterusu ise tonus artışı hissedilir (Çınar 1999, Parker ve Mathis 2002). Folliküllerin gelişmesine bağlı olarak kanda östrojen seviyesi artar (O'Connor 1993). Östrojen seviyesinin artmasına bağlı olarak küçük folliküller regrese olmaya başlar (Parker ve Mathis 2002).

İneklerde yaklaşık 12-18 saat süren östrüs döneminde rektal muayenede uterusu tonusun arttığı hissedilir ve ovaryumlarda regrese olan bir CL ve olgun bir follikül vardır. Serviks uteri kateter geçebilecek kadar açıktır. Ovaryumlardaki folliküllerin etkisiyle kanda östrojen seviyesi yüksek, progesteron seviyesi düşüktür (O'Connor 1993, Çınar 1999).

Metöstrüs siklusu 1 ve 5 günleri arasında ortalama 3-5 gün sürer (O'Connor 1993, Çoyan 1994). Rektal muayenede dönemin başlangıcında ovulasyona giden bir follikül ve dönemin sonuna doğru ise hızlı büyüyen bir CL hissedilir (Parker ve Mathis 2002). Bu dönemde Gonadotropin Salgıtıcı Hormonun (GnRH) uyarımıyla hipofizin ön lobundan salınan Luteinleştirici hormonun (LH) etkisiyle ovulasyon gerçekleşir (Çoyan 1994, Parker ve Mathis 2002).

Diöstrüs evresi 10-14 gün sürer ve ovaryumlarda olgun bir CL yer alır (O'Connor 1993, Çınar 1999, Yiğit ve Arıkan 2001, Parker ve Mathis 2002). CL maksimum büyüklüğe ulaşmıştır ve siklusu 15-16. gününe kadar fonksiyoneldir.

Araştırmacılar rektal muayene sonuçlarının %55 ile %95 arasında güvenilir olduğu ve diğer tanısal yöntemlerle (transrektal ultrasonografi, serum progesteron

değerleri) mutlaka desteklenmesi gerektiği bildirmektedir (Shah ve ark 1990, Kelton ve ark 1991, Ünal ve ark 1992).

Amaç 10-11 gün arayla yapılacak 2 rektal muayene ile CL varlığının araştırılmasıdır. Bu iki muayenenin herhangi birinde Yüksek konsantrasyonda progesteron ve ovaryumlarında değişik büyüklük ve kıvamda CL tespit edilen inekler suböstrüslü kabul edilmektedir (Shah ve ark 1990).

1.3.4.3. Ultrasonografik Muayene

İneklerdeki subnöstrüs olgusunda ovaryum fonksiyonlarının izlenmesinde bir diğer yöntem ise transrektal ultrasonografidir. Östrüs siklusu esnasında değişen hormon konsantrasyonlarına bağlı olarak rektal palpasyonda elde edilen tüm bulgular ultrasonografi aracılığı ile görüntülenebilmektedir. 10-11 gün arayla yapılacak iki rektal muayene ile plape edilecek olası bir CL'nin ultrasonografik olarak görüntülenmesi bu tanı yönetiminin amacıdır. (Alaçam 1997, Mortimer ve ark 1997).

Ovaryumların ultrasonografisinde folliküller anekojen bir görüntüye sahiptirler. Follikül içi ve follikül duvarı arasındaki çizgi düzgün ve pürüzsüz olarak görülür. Folliküller genelde yuvarlak ve siyah gözüktür fakat büyük folliküllerin ana hatları ve ekojeniteleri değişebilir. Ortalama 20 mm'lik Graaf follikülü hariç follikül duvarı ve ovaryum stroması arasındaki sınır çizgisi diğer folliküllerde pek ayırt edilemez. Ovaryumda anekojen görülen bir diğer yapı CL'dur. Ancak CL'da sıvı daha azdır ve luteal dokuyla sınırlandırılmıştır (Edmondson ve ark 1986, Pierson ve Ginther 1988, Boyd ve Orman 1991). CL ovulasyonu izleyen dördüncü günden itibaren belirgin ekojeniteye sahiptir ve bu görüntüsü luteal faz boyunca değişmez. Genelde ovaryum dokusundan iyi ayırt edilir. Gebe olmayan hayvanlarda siklusun 12. günü civarında 10-24 mm büyüklüğüne ulaşır. Erken gebelikte 16-26 mm büyüklükte olup siklik CL dan farklı bir görünüm göstermez. Ovulasyondan 16 gün sonra CL maksimum büyüklüğüne

ulaşır ve bu zamanda ovaryumun çeperinden dışarı doğru taşan bir görünümdedir. Onsekizinci günde, eğer fertilizasyon şekillenmişse büyüklüğünü devam ettirir, fertilizasyon şekillenmemişse bu günlerde regresyona uğrar, küçülür ve ultrasesle ayırt edilmesi gittikçe güçleşir. CL görüntüsündeki parlaklık ve şekil folliklerde olduğu gibi değişebilir. Kistik CL olduğunda ortada genelde sıvı gözükür. CL çıkıntısı pek görülmez. Yeni bir CL (korpus hemorajikum) anekojen görülür. Regrese olan CL’u ovaryum dokusundan ayırt etmek son derece güçtür (Edmondson ve ark 1986, Pierson ve Ginther 1988, Boyd ve Orman 1991).

Uterus siklusun dönemine göre farklı görünüm arz eder. strs sırasında ultrasonografik görüntüsünde uterusun yapısı, tonusu, ödemi ve duvar kalınlığı ile intrauterin salgı toplanmasına ilişkin belirtiler gözlenebilir. strs sırasında lumende belirgin bir sıvı birikimi izlenebilir. strs günü dem belirginken endometriyal kıvrımlar ovulasyondan iki gün sonra gerilemeye başlar (Perry ve ark 1991). Diöstrüs döneminde ise endometrium daha ekojen olan myometriumdan genelde ayırt edilir. Endometrial kıvrımlar ayırt edilmekle birlikte lumende sıvı görülmez (Fissore ve ark 1986).

1.3.4.4. Endokrinolojik muayene

Veteriner reproduksiyon alanında özellikle progesteron hormonunun tayinine dayanan fertilit kontrol programları ekonomik anlamda birçok yarar sağlamaktadır. Çiftlik hayvanlarında progesteron hormonu anöstrüs ve suböstrüs olgularının araştırılması, CL’un varlığının araştırılması, ovaryum fonksiyonlarının izlenmesi ve ovaryumlardaki patolojik durumların belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra; tohumlama için östrüs zamanının belirlenmesi, tohumlamadan önce strsun kontrol edilmesi, erken gebelik tanısı, erken embriyonik ölümlerin belirlenmesi ve seksüel siklusların izlenmesi amacıyla değerlendirilmektedir (Ireland ve ark 1980, Kelton ve ark 1991, Alaçam 1999). Suböstrüs olgularında 10-11 gün arayla alınacak serum-süt örneklerinde progesteron ölçümleri yapılarak CL varlığının araştırılması ile

olgunun endokrinolojik yönden tanısı yapılabilmektedir. Belli arayla en az iki örnek alınıp eşik değeri aşıp aşmadığı incelenir. İki örnekten birinin düşük olması normal normal ritme işaret ederken her ikisi düşükse gerçek anöstrüsün, her ikisinde yüksekse kalıcı CL olasılığı düşünülür.

Veteriner hekimliğinde progesteron hormonu en yaygın olarak Radio immunassay (RIA) ve Enzymimmunassay (EIA) test teknikleri ile belirlenmektedir (Inskeep 1982, Ponsart ve ark 2000). Başlıca bu iki teknik sayesinde, progesteron hormonunun kan veya sütteki düzeyleri belirlenebilmektedir. İnekte, folliküler dönemde ve strsta düşük seyreden progesteron düzeyi metstrs sonunda artmaya başlar ve östrüs siklusunun 8 -10. günlerinde en üst düzeyine ulaşır. Tohumlama sonrası gebelik şekillendiyse, 21. günde progesteron düzeyi daima >2ng/ml olmalıdır ve anılan gündeki progesteron düzeyi genellikle 6-8 ng/ml kadardır. progesteron çok düşük değerlerde (<0,1 ng/ml) belirlendiği durumlarda hayvanın gebe olmadığı neredeyse kesin bir şekilde belirlenebilir. Saptanan bu düşük değerler ancak seksüel siklusun östrüs evresinde grlmektedir. progesteron değerleri klinik bulgular ve kayıtların birlikte değerlendirildiği durumlarda daha yüksek oranda doğru tanısāl yaklaşımı sağlayabilmektedir (Esslemond ve ark 1985, Heuwieser ve ark 1997, Mialot ve ark 1999).

1.4. Postpartum Anöstrüsün Sağaltım Seçenekleri

Anöstrüs her bir ineğin bireysel problemi olarak görülse de, bir sürü problemi olduğu göz önüne alınmalı ve bu ereve değerlendirilmelidir. Anöstrüs olgusunda hormonal ve non-hormonal sağaltım seçenekleri sırayla uygulanmalıdır.

1.4.1. Anöstrüsün non-hormonal sağaltımı

Anöstrüs sorunu olan bir işletmede, hormon tedavisine başlamadan önce bakım ve beslenme kontrol edilmelidir. Burada en önemli nokta doğum hijyeni, beslenme ve östrüs denetimidir. Sütçü ineklerin bulunduğu bir işletmede yüksek fertilité değerlerine ancak doğru bir sürü yönetimi ile ulaşılabilir (De Kruif 1977).

Doğumla tekrar gebe kalma arasında kalan ve ekonomik sınır olarak kabul edilen 90 günlük zaman aralığına ulaşmak için, erken PP dönemde hayvanların dengeli beslenmesi ve iyi bir yönetime ihtiyaç vardır. Özellikle hakiki anöstrüstaki ineklerin tedavisinde beslenme ve yönetime bağı sorunlar giderilmeden yapılan hormon tedavisinde başarı oranı düşüktür. Sağaltım öncesindeki ilk 15 gün boyunca sadece beslenme ve bakım koşullarının iyileştirilerek sonrasında yapılacak hormonal tedavinin başarı şansını arttırmak mümkün olabilmektedir (Alaçam ve ark, 1993, Busch ve Zerobin, 1996, Zerbe ve ark 1999). Bunun yanında sürüde etkin bir östrüs tespit yönteminin belirlenmesi yine son derece önemlidir.

İneklerde anöstrüs daha çok genital kanalda ve endokrin sistemdeki çeşitli rahatsızlıkların neden olduğu hatta hayvanın genel sağılık durumunun kötü olmasından kaynaklanabilen bir belirtidir. Ketozis, hipokalsemi, karaciğer yağlanması gibi reproduktif performansı yakından etkileyen puerperal hastalıklarla aynı anda seyredebilir. Dolayısıyla olası bir primer hastalığın varlığının araştırılması ve sağaltımı sonrası hormon tedavisinin başlatılması daha uygun olacaktır.

1.4.2. Anöstrüsün hormonal sağaltımı

Buzağılamadan sonra normal siklus göstermeyen inaktif ovaryumlu ineklerde, hem östrüsü hem de ovulasyonu uyarmak için çeşitli hormon tedavileri denenebilir. Bunun için daha çok, follikül gelişmesi ve büyümesi üzerine pozitif etkisi olan ve uterus involüsyonunu uyaran hormonlar kombine şekilde kullanılır.

Birbirinden ayrılması zor olan infertilite problemlerinden olan anöstrüs ve suböstrüs olgularının çözümünde yaygın olarak östrüs senkronizasyonu tercih edilmektedir. Bu sayede, öncelikli olarak östrüs uyarılmakta ve sürüdeki hayvanların kızgınlık dönemleri bir araya getirilmektedir. Anöstrüs ve suböstrüs sorunu bulunan ineklerde tedavi aşamasında kullanılan hormonlar gonadotropinler, prostaglandin ve progestagenlerdir. Bu hormonlar tek başına kullanılabileceği gibi kombine olarak da uygulanabilmektedir. Günümüzde inaktif ovaryumlu ineklerin hormonal tedavisinde gebe kısrak serum gonadotropini (PMSG), gonadotropin salınım hormonu ve analogları, intravaginal progesteron uygulaması seçenekleri önerilmektedir (Alaçam ve ark 1993, Zerbe ve ark 1999, Yaniz ve ark 2004).

1.4.2.1. GnRH ve PGF_{2α} Kombinasyonu

Son yıllarda östrüs senkronizasyonu amacıyla GnRH veya bu hormonun agonistleriyle Prostaglandin F_{2α} kombinasyonlarının kullanımı hız kazanmıştır (Wolfenson ve ark 1994, Pursley ve ark 1995).

GnRH tedavisi sonrası 6-7. günlerde PGF_{2α} enjeksiyonu, ilk GnRH enjeksiyonunu takiben luteinize folliküllerin veya CL'un regrese olmasını sağlar. Luteinize follikülden veya CL'dan üretilen progesteronun gerilemesi siklusun folliküler fazının başlamasını sağlar. GnRH veya agonistleriyle tedavi edilen hayvanlarda preovulatör dominant follikül gelişimi senkronize edildiğinden östrüs veya ovulasyon da buna bağlı olarak senkronize edilmiş olur (Pursley ve ark 1995). İnek veya düvelerin buserelin ile tedavisi ve takip eden 6. günde PGF_{2α} uygulaması, yalnız başına PGF_{2α} uygulanan hayvanlara oranla daha homojen bir östrüs senkronizasyonu sağlamıştır (Thatcher ve ark 1989, Rettmer 1992).

PGF_{2α} enjeksiyonundan sonra GnRH veya analoglarının uygulanması östrüs senkronizasyonunu güçlendirebileceğini göstermektedir (Twagiramungu ve ark 1992).

Östrüs senkronizasyonu amacıyla $\text{PGF}_{2\alpha}$ ve GnRH agonistleri kombinasyonu kullanımı diğer senkronizasyon metotlarına göre daha kısa bir tedavi periyodu gerektirdiğinden ve kör tohumlama ile başarılı gebelik oranları elde edildiğinden tatmin edici bulunmaktadır (Rathbone ve ark 2001).

Pursley ve ark. (1995), östrüs senkronizasyonuna alternatif olarak ovulasyonu senkronize etmek için 0. gün GnRH, 7. gün $\text{PGF}_{2\alpha}$ ve 9. gün ikinci bir GnRH enjeksiyonu içeren Ovsynch programını geliştirmişlerdir. İkinci GnRH enjeksiyonu preovulator follikül üzerinde senkronize GnRH dalgası oluşturarak daha etkili senkronize ovulasyon oluşmasını sağlamaktadır. İkinci GnRH enjeksiyonunu takip eden 20-24 saat içerisinde yapılan tohumlamalar sonrası %50'ye varan gebelik oranları elde edilmiştir (Thatcher ve ark 1989, Rettmer 1992).

1.4.2.2. Prostaglandin Uygulamaları

Prostaglandinler ilk kez 1930'lu yıllarda prostat bezi tarafından üretildiğine inanılan ve düz kaslarda kontraksiyona ve kan basıncında değişime neden olan bir madde olarak keşfedilmiştir. Bu molekül araşidonik asidin parçalanma ürünüdür ve tüm prostaglandinler 5 siklopentan halkasına sahip prostanoik asidin varyantlarıdır. Sentetik $\text{PGF}_{2\alpha}$ analogları olarak α prostol, cloprostenol, fenprostalene, luprostitol ve tiaprost yaygın kullanım alanları bulmuşlardır (Murugavel 2003).

Prostaglandin F serisinden olan $\text{PGF}_{2\alpha}$ birçok memeli türünde luteolizisten sorumlu olan ve veteriner reproduksiyon alanında sıklıkla kullanılan hormonlardan biridir (Auletta ve Flint 1988, Garverick ve ark 1992, Milvae ve ark 1996, Rathbone ve ark 2001). CL, östrüs siklusu ve gebelik boyunca luteotropik destek oluşturan ve siklus sonunda luteolizisi sağlayan hormonlar tarafından kontrol edilir (Hansel ve Blair 1996). İneklerde CL'un regresyonu olarak tanımlanan östrüs siklusunun son evresini, başka bir deyişle luteolizisi gebe olmayan uterus başlatır (Ruckebusch ve ark 1991).

PGF_{2α} ile östrüs senkronizasyonu sonucu ineklerde suni tohumlamanın kullanımı daha da yaygınlaşmıştır. Günümüzde PGF_{2α} ve analogları kullanılarak luteal fazın kısaltılması ve yeni bir siklusun başlatılması amaçlanmaktadır (Alaçam 1994, Bülbül ve Ataman 2005). Siklusun 5 ile 16. günleri arasındaki PGF_{2α} uygulaması ile luteolizis başlatılarak 2-4 gün içinde yeni bir östrusun oluşumu sağlanmaktadır (Lauderdale 1972, Elmarimi 1983). Ancak PGF_{2α} ile östrüs indüksiyonunda başarılı olmak için inekte fonksiyonel bir CL'un bulunması gereklidir (siklusun 5 ile 15-16. günleri arasında). Çünkü PGF_{2α}'nın luteolitik etkisi sadece fonksiyonel CL üzerinde görülmektedir. Luteal hücre popülasyonu değiştikçe PGF_{2α}'a duyarlılıkta da değişimler belirlenmektedir (Alila ve Hansel 1984). Enjeksiyon sırasında büyük luteal hücrelerin (ve böylece PGF_{2α} reseptörlerinin) bulunmaması, sığırlarda siklusun ilk 5 gününde yapılan PGF_{2α} enjeksiyonunun luteal regresyonda başarısız olması ile sonuçlanabilir (Alaçam 1994).

CL'un PGF_{2α}'nın luteolitik etkisine cevap vermeye başladığı siklus günü türler arasında farklılık göstermektedir (Garverick ve ark 1992). Genel olarak inek CL'u, siklusun 4. gününden sonra, PGF_{2α}'nın luteolitik etkisine gittikçe artan oranda cevap vermektedir (Cornwell ve ark 1985). Seksüel siklusun 5-17. günlerinde doğal ve sentetik prostaglandinler inek ve düvelere uygulandığında, ovaryumda yer alan CL hızla regrese olur. Buna bağlı olarak periferik kandaki progesteron düzeyi 12 saat içinde düşerken, östradiol düzeyi 48-72. saate kadar yükselir. Ortalama olarak 72±24. saatte östrüs şekillenir (Alaçam ve ark 1983).

Yaş, ırk ve diğer fizyolojik faktörler PGF_{2α} enjeksiyonu ile östrüs görülme aralığını etkilemektedir. Bununla birlikte luteal evrenin değişik aşamalarında yapılan PGF_{2α} enjeksiyonlarından farklı sonuçlar alınmaktadır (Burfenning ve ark 1978, Britt 1975). Yapılan çalışmalarda metöstrüsün sonu ya da diöstrüs başında yapılan uygulamalarda sonuçlar arasında büyük değişkenlikler olduğu saptanmıştır. Genel olarak PGF_{2α} uygulamasından sonraki 2-5. günler arasında östrüsler gözlenebilir (Momont ve Sequin 1984). Bununla birlikte başka araştırmacılar uygulamadan östrüsa

kadar geçen sürenin yedi (Macmillan ve Henderson 1984, Pursley ve ark 1995) veya 10 (King ve ark 1982, Macmillan ve Henderson 1984) güne kadar uzadığını bildirmişlerdir.

PGF_{2α} ile tedavi edilen düvelerde geç luteal dönemde erken luteal döneme göre daha yüksek gebelik oranları elde edilmektedir (Watts ve Fugay 1985). Yaş, ırk, enerji dengesi, beden kondüsyonu gibi özelliklerin yanı sıra PGF_{2α} enjeksiyonu yapıldığı gün ineğin bulunduğu luteal faz döneminin (başlangıç, orta ve geç) östrüs gösterme oranı ve östrüs görülme zamanını etkilediği bilinmektedir (King ve ark 1976, Jackson ve ark 1979, Stevenson ve ark 1984, Villa-Godoy ve ark 1986).

Etçi sığırlarda geç luteal fazla (siklusun 10-15. günleri) yapılan PGF_{2α} enjeksiyonunun, erken luteal fazda (5-9. günler) yapılan PGF_{2α} enjeksiyonuna göre daha yüksek östrüs cevabı oluşturduğu ve enjeksiyon – östrüs aralığının daha fazla olduğunu tespit edilmiştir (King ve ark 1976).

İneklerde östrüs indüksiyonu ve senkronizasyonu amacıyla, PGF_{2α} siklusun luteal fazında tek doz, siklik dönem bilinmiyorsa 11 veya 14 gün arayla çift doz enjeksiyon şeklinde uygulanır (Fukui ve ark 1984, Leblanc 1998). Pursley ve ark (1995), tek doz PGF_{2α} uygulaması sonucu ineklerde östrüs görülme oranını %48,5 olarak gözlemlemiş ve %46,3 oranında gebelik elde etmişlerdir.

Çift enjeksiyon yöntemiyle yapılan östrüs senkronizasyon çalışmalarında ilk uygulamada %60, ikinci uygulamada ise %72 oranında luteolizis sağlandığı bilinmektedir (Stevenson ve ark 1997). Uygulama sonrası 2-4 gün içinde östrüs belirtileri takip edilerek tohumlama yapılır. Sabit zamanlı tohumlama yapılacaksa östrüs belirtilerine bakılmadan ineklerde ikinci enjeksiyondan sonra 72-96. saatlerde, düvelerde ise 48-72. saatlerde tohumlama yapılabilir (Alaçam 1994).

Young (1989), çift doz 25 mg dinoprost uygulamaları sonrasında 14 gün arayla yapılan grupta gebelik oranını %51, 11 gün aralıkla olan diğer grupta ise %44 olarak

tespit etmiştir. Stevenson ve ark (1999), benzer bir çalışmada 14 gün ara ile PGF_{2α} enjeksiyonu uygulanan 101 hayvanda östrüs oranlarının %55,5 ve gebelik oranlarının ise %31,7 olarak kaydedilmiştir.

Bülbül ve Ataman (2005) yaptıkları çalışmada; 11 gün arayla çift doz PGF_{2α} uyguladıkları 25 baş hayvanda %100 östrüs oranı ve %84 gebelik oranı elde ettiklerini bildirmişlerdir.

PGF_{2α}'nın klasik çift uygulaması yerine uygulamanın üç kez tekrarlanması sütçü ineklerde yeni bir östrüs senkronizasyon protokolü olarak bildirilmiştir (Nebel ve Jobst 1998). Bu programa göre ilk uygulama sonrası östrüs gözlenmeyen ineklere 14 gün arayla çift doz PGF_{2α} uygulanmakta ve üçüncü uygulamanın ardından 72-80 saat sonra suni tohumlama yapılabilir.

1.4.2.3. Progestagen Uygulamaları

Progesteronun dokulardan ilk izolasyonu 1929 yılında Corner ve Allen tarafından gerçekleştirilmiştir. Steroid hormon grubu içerisinde incelenen progesteron 21-C atomu içeren 10-13. karbon atomlarında bir çift metil grubu içermektedir. Hormon kolesterolden köken alır ve su dışındaki bütün organik çözücülerde çözünür. Yine serumda oldukça az miktarda bulunduğu ancak lipofilik özelliği nedeniyle kısmen yağ dokuda depo edildiği bilinmektedir (Murugavel 2003). progesteron dişilerde başlıca CL ve plasenta tarafından sentezlenir. Progestagenler ise progesteron hormonunu da kapsayan, progestatif etkiye sahip sentetik analoglardır. Progestagenler peptid ve glikoprotein hormonlardan farklı olarak, küçük ve basit moleküller olup, vücut sıvılarında düşük oranda erime özelliklerine rağmen lipid hücre zarlarından kolayca geçebilirler. Çoğu steroid kanda, taşıyıcı proteinine bağlı olarak dolaşır (Edqvist ve Stabenfeldt 1993).

Süt ineği işletmelerinde infertilite nedeni olan bazı önemli sorunların tedavisinde progesteron-progestagenlerin çok çeşitli endikasyonları bulunmaktadır. Bunlar arasında seksüel siklusların senkronizasyonu, kistik ovaryum hastalığı, hakiki anöstrüs ve suböstrüs olguları, erken embriyonik ölüm ve abortuslara karşı gebeliğin desteklenmesi ve embriyo nakli çalışmaları bulunmaktadır (Alaçam1999).

Araştırmacılar inekte östrus senkronizasyonu için bir luteal faz süresi boyunca günlük progesteron alımını önermişlerdir (Christian ve Casida 1948). Hansel ve Malven (1960) ise, ilk oral progestinleri kullanarak ineklerde östrusun ve ovulasyonun senkronizasyonunu sağlamışlardır. İlerleyen zaman içinde progestinlerin çeşitli formları ve farklı uygulama yöntemleri ile östrus senkronizasyonunda etkili olduğu ortaya konmuştur (Trimberger ve Hansel 1955, Hansel ve Fortune 1978). Süngerlere emdirilmiş olarak intravaginal yoldan (Mauleon ve Rey 1966, Carrick ve Shelton 1967), melengestrol asetat içeren silastik implantlar formunda (Dziuk ve Cook 1966) ve norethandrolone içeren deri altı implantlar östrüs senkronizasyonları amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Tüm bu çalışmalarda amaç dışarıdan verilen gestagenler ile inekte yapay bir luteal faz oluşturmaktır. Bu şekilde preovulatorik hipofizer LH salınımını sağlayan GnRH blokajı ile östrüs ve ovulasyon baskılanabilir. Uygulama süresi sonunda, kandaki gestagen konsantrasyonunun düşmesiyle, GnRH üzerindeki negatif feedback kalkarak, geçici olarak ertelenen östrüs ve ovulasyon şekillenir (Voss ve Holtz, 1984).

İneklerde progesteron veya progestagenler değişik formlarda uygulanabilmektedirler. Başlıca uygulama yolları; parenteral enjeksiyon, oral, intra vaginal ve subkutan implant olarak sıralanabilir (Brand ve Kruip 1982).

1.4.2.3.1. PRID Uygulaması

Progestagenlerin parenteral ve oral uygulamaları, günlük dozların hergün tekrarını gerektirdiği için tercih edilmemektedir. Bunun yerine yapay CL görevini gören vaginal Progesterone releasing intravagial device ya da Controlled intravaginal drug releasing (PRID-CIDR) veya deri altı implantlar daha çok tercih edilmektedir. Veteriner hekimlikte ilk PRID progesteron ile emdirilmiş üzeri silikonla kaplı paslanmaz çelik spiral şeklinde üretilmiş ve uygulama sonrası östrüs ve ovulasyonu baskılayacak düzeyde progesteron salgıladığı gözlenmiştir (Mauer ve ark 1975). Bu uygulama yöntemlerinin avantajı, tedavi sonrasında etken maddeyi içeren taşıyıcıların uzaklaştırılmasıyla, kandaki progestagen konsantrasyonunun hızlı bir şekilde düşmesidir. Vaginal PRID ya da CIDR kullanılmasında, ek progestagen uygulamasına gerek duyulmamaktadır. Çünkü bu uygulamalarda PRID ya da CIDR'nin büyük olan yüzey genişliklerinden dolayı, kanda 90 dakika içerisinde östrus ve ovulasyonu engelleyecek progesteron konsantrasyonu elde edilmektedir (Mauer ve ark 1975).

İnaktif ovaryumlu ineklerde progesteron salan intravaginal spiral PRID sağaltımı ile hipofiz ön lobunda, negatif geri tepki mekanizmasıyla, gonadotropin depolanması sağlanmaktadır. PRID'in uzaklaştırılmasıyla kuvvetli bir gonadotropin salınımı sonucunda Graaf follikülü oluşumu ve ovulasyon sağlanmaktadır (Goehring 1998).

Anöstrüs sorunlu ineklerde çeşitli vaginal progesteron implantları (PRID- CIDR) ile östrüs indüksiyonun da başarılı sonuçlar alınmıştır (Mapletoft ve ark 2003, Zonturlu ve ark 2005). İntravaginal yolla uygulanan progesteron ve östrojen içeren spiraller bugün için birçok infertilite olgusunun sağaltımında olduğu gibi inaktif ovaryum olgularında da kullanılmaktadır. 11 ile 14 günlük PRID şeklinde uygulanan progesteron, hipotalamus hipofiz eksenini uyarır ve böylece östrüs ve ovulasyonun oluşmasını sağlar (MacMillan ve Petersen 1993).

1.4.2.3.2. PRID+ PGF_{2α} Kombinasyonu Uygulaması

Gestagen uygulamaları tek başına olduğu gibi diğer hormonlar ile kombine bir şekilde de uygulanmaktadır. 11 gün arayla PGF_{2α} enjeksiyonu ile PRID (östrojen içeren kapsülü çıkarılmış) ve PGF_{2α} kombinasyon yönteminin karşılaştırıldığı bir çalışmada 7 gün süreyle intravaginal PRID kullanılmış ve 6. gün PGF_{2α} enjeksiyonu yapılmıştır. Tedavi gören tüm hayvanlar tedavi sonrası 80. saatte tohumlanmıştır. Her iki grupta da gebelik oranı arasında istatistiksel bir farklılığa rastlanamadığı bildirilmiştir (Smith ve ark 1984).

Hansel ve Beal (1979) ile Roche ve ark (1981) tarafından 7 gün PRID uygulanan ve uygulama bitiminden 1 gün önce PGF_{2α} enjeksiyonu yapılan ineklerde 10 mg östradiolün PRID ile beraber vagina içi uygulanması, 5 mg östradiol ve 200 mg progesteronun enjeksiyon tarzında kullanılması kadar etkili olduğu belirtilmektedir (Schmit ve ark 1989, Folman ve ark 1990, Mialot ve ark 1998).

Düve ve postpartum dönemdeki ineklerde 7 gün PRID tedavisi ve takiben PGF_{2α} enjeksiyonunun östrüsü etkili bir şekilde senkronize ettiği bildirilmektedir (Roche 1976) Bununla birlikte; 56. saatte tek veya 56 ve 74. saate çift tohumlama yapıldığında yüksek oranlarda fertilite elde edilmiştir. Jelatin kapsül uygulama sonrası 2 saat içinde vagina içinde eriyebildiğinden dolayı tedavi başlangıcında hayvanların ayrı ayrı jelatin kapsül eriyene kadar bir alternatif olarak enjeksiyon yapılması da önerilmektedir (Webel 1976).

Bu bulgular ışığında önceki çalışmalar da göz önünde bulundurularak, kullanılabilirliğini arttırabilmek amacıyla yeni bir takım ticari ürünler geliştirilme zorunluluğu olmuştur. Bu yeni nesil ürünler 1,55 gr progesteron emdirilmiş silikon sünger ve süngere adapte edilmiş 10 mg östradiol benzoat içeren jelatin kapsülden ibarettir. Bu yeni PRID'ler 12 gün vagina içinde tutulması ve insertin çıkarılmasından

sonra 56. saatte tek veya 48 ve 72. saatte çift tohumlama şeklinde uygulanmaya başlanmıştır (Alaçam 1999).

1.4.2.3.3. PRID + PMSG Kombinasyonu Uygulaması

Depo progesteron uygulamasının sonlandırılması sonucu gonadotropinler üzerindeki inhibitörük etki ortadan kalkar ve yüksek oranda GnRH salınımı gerçekleşir. Bu aşamada ekzogen olarak verilecek PMSG hormonu folliküler faza geçişte kolaylık sağlayabilir.

PRID (östrojen kapsülü içermeyen) ve PMSG kombinasyonu ile yapılan bir çalışmada 14 gün PRID uygulaması, 13. gün PMSG enjeksiyonu ve 56. saatte tohumlama yöntemiyle en yüksek gebelik oranı elde edilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre östrüs senkronizasyonunun östrüs siklus döneminden etkilenmediği saptanmıştır (Munro ve Moore 1985).

Şendağ ve ark (2001), 12 baş anöstrüslü (4 düve, 8 inek) ve 8 baş suböstrüs (4 düve, 4 inek) 10 gün boyunca PRID ile tedavi edilmiştir. PRID'in çıkarılmasıyla beraber 500 mg cloroprostenol kas içi yolla uygulanmış ve PRID'in çıkarılmasını takiben 48, 72 ve 96 saat sonra üç kez suni tohumlamaları yapılmıştır. PRID uygulanan tüm hayvanlarda östrüs oranı %95, gebelik oranı ise %73,6 olarak kaydedilmiştir.

Grunert ve Bechtold (1982), suböstrüslü ineklerde postpartum 40. ve 80. günlerde 12 gün süre ile PRID uygulaması sonucunda ineklerde östrüs görülme oranını %74; gebelik oranını ise %57 olarak bildirmiştir. Yine Macmillan ve Peterson (1993), PRID ve CIDR östradiol ile kombine edilerek başarılı senkronizasyonlar sağlamıştır.

1.4.2.3.4. Norgestomet Uygulaması

Norgestomet dış kulak derisi altına implante edilerek ve kas içi östradiol enjeksiyonu ile kombine edilerek kullanılabilen progestagendir. Norgestomet hedef dokularda bulunan progesteron reseptörlerine bağlanarak progesterondan daha yüksek bir etki göstermektedir (Moffatt ve ark 1993). Ancak deri altı implantların kullanılmasında, progestagenin emilimi geç olduğundan tedavi başlangıcında ek olarak kas içi progestagen (3mg Norgestomet + 5mg östradiol valeriat) enjeksiyonu gerekmektedir (Tregaskes ve ark 1994).

Araştırmacılar anöstrüs sorunlu ineklerin hormonal tedavisinde norgestomet implantlarının başarılı bir şekilde kullanıldığını belirtmektedirler (Singh ve ark, 1998; Yavas ve Walton, 2000).

Norgestomet implantı çıkarılması sonrası CL'a sahip ineklerin CL'u olmayanlara göre daha yüksek gebelik oranlarına sahip oldukları bildirilmiştir (Sanchez ve ark 1993). Araştırmacılar tarafından CL olmayan ineklerde uygulama süresince yüksek östradiol konsantrasyonu nedeniyle fertilitenin düşülebileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte ineklerde östrus senkronizasyonunda kulak implantları uygulamalarının etkili bir yöntem olduğu bildirilmiştir (Tregaskes ve ark 1994, Kastelic ve ark 1999). Siklusun başlangıcında yapılan uygulamalarda farklı gebelik oranları elde edildiği rapor edilmiştir. Siklusun 11. gününe kadar olan dönemde yapılan uygulamalarla %47 oranında gebelik elde edilmişken, siklusun 12. günü ve sonrasında %37 gibi daha düşük gebelik oranları elde edilmiştir (Brink ve Kiracofe 1988).

Syncro-Mate B® ise ineklerde östrüs senkronizasyonu amacıyla kullanılan deri altı norgestomet ve implantasyon sırasında kas içi östradiol valerate kullanımından oluşan ticari bir prosedürdür. Gonzalez-Padilla (1975) anöstrüstaki ineklerde Syncro-Mate B protokolü ile yüksek gebelik oranları, Brink ve Kiracofe (1988) ise düşük gebelik oranları elde edildiğini bildirmişlerdir. Düşük gebelik oranlarının implantın

çıkartılması ardından üretilen yetersiz LH ve buna bağlı luteal disfonksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir (Hixon ve ark 1981) .

Sütçü inek işletmelerinin önemli bir sağlık sorunu olan suböstrüs olgusunda çok çeşitli tanı ve sağıltım yöntemleri bulunmaktadır. Sunulan yüksek lisans çalışmasında bu yöntemlerden biri olan progesteron (norgestomet) implant uygulamasına ek olarak $\text{PGF}_{2\alpha}$ enjeksiyonunun çeşitli fertilite parametreleri üzerindeki iyileştirici etkisi araştırılmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali

Çalışma materyalini, Aydın ilindeki bir sütçü inek işletmesinde bulunan, 4 yaşlı arasında, son doğum tarihinden en az 60 gün geçmiş 40 adet Holstein ırkı suböstrüslü inek kullanıldı.

2.2. Suböstrüs Tanı Protokolü

Anemnez bilgilerine göre normal doğum yapmış ancak doğum sonrası östrüs belirtisi (seröz vulvar akıntı, başka ineklerin üzerine atlamasına izin verme, yem alımı ve süt veriminde azalma, vs.) göstermemiş ineklere suböstrüs tanısı amacıyla 11 gün ara iki kez rektal muayene yapıldı. En az bir muayenede ovaryumlar üzerinde fonksiyonel yapılar (CL) bulunduran, involusyon sürecini tamamlamış inekler suböstrüslü olarak değerlendirildi. Uterus ve kornularında herhangi bir patolojik bulguya rastlanmayan inekler çalışmaya alındı.

2.3. Sağaltım Grupları

İnekler, rastgele örnekleme yöntemiyle iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (Grup 1; n=20) norgestomet-östradiol valerat (NOR-EV) -PMSG (Crestar®), ikinci gruba (Grup 2; n=20) ise NOR-EV-PMSG-PGF₂ α (Crestar-plus) kombinasyonu ile östrüs senkronizasyonu uygulaması yapıldı.

Resim 1. Norgestomet ve östradiol içeren Kulak altı implantı, enjektabl solüsyonu (3 mg norgestomet+5 mg östradiol valereat, Crestar®) ve özel aplikatörü.



2.4. Kan Örneklerinin Alınması

Tüm hayvanlardan uygulamanın 0. günündeki serum progesteron değerlerinin belirlenmesi için vena jugularis'ten venöz kan örnekleri alındı. Serum tüpüne alınan kan örnekleri 3000 devirde 5 dk santrifüje edildi. Serum örnekleri analiz yapılana kadar -20 °C'de saklandı.

2.5. Serum Progesteron Düzeyinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki progesteron hormonu düzeyleri mikrotitrasyon plak EIA tekniği ile ticari kit kullanarak belirlendi. Elde edilen veriler National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) Evaluation protokolüne göre değerlendirildi (NCCLS). Her bir örnek 340,9 pg/ml olarak ölçüldü. Örnekler 4 kez 1:2 oranında sulandırıldı. Elde edilen sonuçlar progesteron konsantrasyon grafiği baz alınarak gerçek progesteron değerleri hesaplandı. Korelasyon katsayısı olarak 0,995 belirlendi.

Resim 2. Serum progesteron düzeyini belirlemek için kullanılan EIA kiti.



2.6. Sağaltım Protokolü

Materyal olarak seçilen 40 adet Holstein ırkı inek 2 gruba ayrıldı. Uygulamada kulak dış yüzeyinde kulak ucu ile etli tabanı arasındaki orta çizgi hattında bir implant sahası belirlendi.

Resim 3. Norgestomet impantının kulak altı derisine yerleştirilmesi.



Grup 1 n=20: 0. gün: Norgestomet içeren implant (3mg norgestomet, Crestar® implant, Intervet) özel aplikatörü ile kulak dış yüzeyine deri altı olarak yerleştirildi ve 2 ml norgestomet ve östradiol içeren (3 mg norgestomet+5 mg östradiol valereat, Crestar® enjeksiyon, Intervet) enjektabl form kas içi uygulandı. 9. günde implant çıkartılarak, östrüs görülme oranını artırmak için liyofilize gebe kısırak serum gonadotropini (500 IU PMSG, Folligon®, Intervet) kas içi uygulandı. İmplantın çıkartılmasından 48-72. saatlerde östrüs belirtileri göz önüne alınmaksızın çift tohumlama yapıldı. Tohumlama yapılmakla beraber, 5 gün boyunca östrüs beldekleri (üzerine atlasına izin verme, çara akıntısı, süt veriminde ve yem almada azalma) ve görülme zamanı kaydedildi

Resim 4. Liyofilize gebe kısarak serum gonadotropini (500 IU PMSG, Folligon[®], Intervet)



Grup 2 (n=20): 0. gün: Norgestomet içeren implant (3mg norgestomet, Crestar[®] implant, Intervet) özel aplikatörü ile kulak dış yüzeyine deri altı olarak yerleştirilerek 2 ml norgestomet ve östradiol içeren (3 mg norgestomet+5 mg östradiol valereat, Crestar[®] enjeksiyon, Intervet) enjektabl form kas içi uygulandı. Yedinci gün implant uygulamasını desteklemek üzere tek doz PGF₂ α (250 μ g Cloprostenol, İliren, Intervet) enjeksiyonu yapıldı (Crestar plus yöntemi). Dokuzuncu günde implant çıkartılarak, östrüs görülme oranını artırmak için liyofilize gebe kısarak serum gonadotropini (500 IU PMSG, Folligon[®], Intervet) kas içi uygulandı. İmplantın alınmasından sonraki 56. saatte östrüs belirtileri göz önüne alınmaksızın tek tohumlama yapıldı. Yine bu grupta da tohumlama yapılmakla beraber, 5 gün boyunca östrüs beldekleri (üzerine atlasına izin verme, çara akıntısı, süt veriminde ve yem almada azalma) ve görülme zamanı kaydedildi.

Resim 5. Crestar plus yönteminde kullanılan $\text{PGF}_{2\alpha}$ (250 μg cloprostenol, İlirene, Intervet).



2.7. Gebelik Tanısı

Tohumlamaları takip eden 60. günde yapılan rektal muayeneler ile gebelik tanıları kondu. Gebelik pozitif olarak değerlendirilen ineklerde rektal muayene bulguları arasında cornularda asimetri, fetal zarların kayma hareketi, fetal çarpma ve ovaryumda gebelik corpus luteumu gibi bulgular bulunmasına dikkat edildi.

2.8. İstatistiksel Değerlendirmeler

Senkronizasyon sonrası çalışma gruplarındaki östrüs görülme oranı (%), östrüs görülme aralığı (saat) ve ilk tohumlamadaki gebelik oranları (%) değerlendirildi.

Çalışmadan elde edilen verilerin grup içi ve gruplar arası istatistiksel yönden incelenmesi, SPSS programında t testi ve Chi-Square testi kullanılarak yapılmıştır.

3. BULGULAR

Çalışmanın materyalini oluşturan 40 adet inek yarı açık yetiştiricilik yapılan bir sütçü işletmedeki 112 adet 4 yaşlı Holstein inek üzerinde yapılan muayeneler sonrasında belirlendi. İşletmedeki hayvanların beslenme, sağım ve takipleri iki kişi tarafından gerçekleştirilmekte sağlık hizmetleri ise serbest Veteriner Hekimler tarafından yürütülmekte idi. İşletmedeki besleme yöntemi ineklerin verim özellikleri dikkate alınmaksızın günde ortalama 2 kg kesif yem ve 10 kg kaba yem şeklinde yapılmaktaydı. Östrüs tespiti ise iki bakıcı tarafından sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez gerçekleştirildi. 11 gün arayla yapılan iki rektal muayene sonucunda işletmedeki suböstrüs görülme insidensi ortalama %40 olarak tespit edildi.

Postpartum 60. güne kadar östrüs göstermemiş ve yapılan rektal muayeneler sonrası suböstrüs tanısı konulan ve hormonal yolla tedavisi yapılan iki çalışma grubuna (Crestar ve Crestar Plus) ait reproduktif parametreler Çizelge 2’de sunulmaktadır.

3.1. Çalışma Gruplarından Elde Edilen Reprodüktif Bulgular

Çizelge 2. Grup 1 ve Grup 2’ye ait inekler arasında östrüs görülme oranı, östrüs görülme aralığı, ilk tohumlamada gebelik oranları

Fertilite parametreleri	Grup 1 (Crestar) (n=20)	Grup 2 (Crestar Plus) (n=20)	P
Östrüs görülme oranı (%)	%35 (n=7)	%65 (n=13)	0,337
Östrüs görülme aralığı (saat)	52,80±3,67	48,31±2,19	0,112
İlk tohumlamada gebelik oranı (%)	%30 (n=6)	%45 (n=9)	0,327

Çalışmanın materyalini oluşturan 40 suböstrüslü inek üzerinde uygulanan Crestar-Plus ve Crestar tedavi protokolleri sonucu Grup 1’de 7 inekte (%35), Grup 2’de ise 13 inekte (%65) östrüs belirtileri tespit edilmiştir. Çalışma grupları ortalama östrüs görülme aralığı yönünden incelendiğinde Grup 1’de $52,80 \pm 3,67$ saat; Grup 2 ise $48,31 \pm 2,19$ saat olarak kaydedilmiştir. Tohumlama sonrası gebelik oranları ise sırasıyla %30 (n=6) ve %45 (n=9) olarak tespit edilmiştir.

Grup 1 ve Grup 2 arasında östrüs görülme oranı, östrüs görülme aralığı, ilk tohumlamada gebelik oranları istatistikî yönden önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

4. TARTIşMA

Aydın ilinde bulunan bir süt ineği işletmesinin yürütülen bu çalışmada, suböstrüs sorunlu ineklerde östrüs belirleme güçlüğünü ortadan kaldırmak ve kontrollu tohumlamanın etkinliğini yükseltmek amacıyla iki farklı hormonal tedavi uygulanmıştır. Bu iki uygulamanın gruplar üzerindeki etkileri tedavi sonrası çeşitli fertilit  parametrelerine dayandırılarak karşılaştırılmış ve bunlara ilişkin yorumlar sunulmuştur.

İneklerde deri altı progestagen implantları, gözlenemeyen ya da eř zamanlı olarak görülmesi istenen strsları toplulaştırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Uygulamanın klasik formu 9-10 gün sürmekte, implantının alındığı gün ortalama 500 IU PMSG enjeksiyonu ile folliküler gelişim uyarılmaktadır. Bu uygulamaya ek olarak implantın alınmasından 48 saat öncesinde (7. gün) PGF2  enjeksiyonu ile luteolizis olgusu desteklenmekte ve bu protokol tez çalışmasının gruplarından biri olan Crestar-Plus adını almaktadır.

Substrslu ineklerde Markusfeld (1987) ve Lopez ve ark (2001)'nın belirttiği tanımlama doğrultusunda rektal palpasyon ile belirlendi. Rektal palpasyon ile aktif ve inaktif ovaryumlu hayvanlar belirlenebileceği gibi, radioimmunassay veya enzim immunassay yöntemiyle progesteron düzeylerinin belirlenmesiyle de klinik tanı desteklenebilir (Alaçam ve ark 1993, Markusfeld 1987, Alaçam 1997).

Sunulan tez çalışmasının literatür araştırmasında gerek düzenli sikluslar gösteren gerekse ovaryum disfonksiyonu bulunan ineklerde norgestomet uygulamasını içeren çok sayıda araştırma bulunduğu grlmştır. Sadece anstrslu ineklerde NOR-EV-PMSG sonrası ortalama 5 gün içindeki östrüs oranları %0 ile %100 arasında değişmektedir (Thompson ve ark 1999, Kumar ve Mandepa 2004). Buna ek olarak

normal siklus gösteren ineklerin de bulunduğu araştırma sonuçları incelendiğinde değışken oranlarda östrüs görülme oranlarına rastlanmaktadır.

Birinci çalışma grubunu (Crestar) oluşturan 9-10 günlük klasik NOR-EV-PMSG uygulaması sonrası %90'nın üzerinde (Rentfrom ve ark. 1987, Brown ve ark 1988, Pinheiro ve ark 1998, Mateus ve ark 2002, Kumar ve Mandepa 2004) ya da %75'in üzerinde (Singh ve ark 1998, Mwaanga ve ark 2003) olan yüksek östrüs görülme oranları bildirilmiştir. Bununla birlikte daha düşük östrüs indüksiyon oranlarına sahip çalışmalar da mevcuttur. Kastelic ve ark (1999), düzenli sikluslar gösteren ineklerde uyguladıkları norgestomet-PMSG kombinasyonu ile %66,7 oranında östrüs gözlemlenmiştir.

Progestagenlerle östrüs indüksiyonu çalışmalarında çeşitli nedenlere bağılı ovaryum disfonksiyonlarının sonuçları etkilediğı düşünülmektedir. Emziren ineklerde NOR-EV protokolü sonrası %38 oranında senkronize östrüs belirtileri tespit edilmiştir (Fanning 1992). Emzirme sırasında yüksek oranda salgılanan prolaktin hormonunun antigonadotropik etkisi olduğı ve baskılanmış ovaryum fonksiyonlarının PMSG hormonu ile uyarımı gerekliliğı ortaya çıkmaktadır. Yine Thompson ve ark (1999), anöstrüs sorunlu ineklerde norgestomet uygulamasında %0, siklik ineklerde ise %40 oranında östrüs indüksiyonu sağlamışlardır. Bu çalışmaların sonuçlarına bakılacak olursa anöstrüs sorunu bulunan ya da riski taşıyan ineklerde NOR-EV-PMSG kombinasyonunun mutlaka PGF_{2α} ile desteklenmelidir.

Sunulan çalışmada Crestar tedavi grubunda PMSG ile folliküler uyarım desteğı bulunmakla birlikte östrüs sadece %35 oranında gözlenebilmiştir. Suböstrüs olgusunda ovaryan disfonksiyon bulunmamasına karşılık östrüs beldeklerinin görülememesi nedeniyle henüz açıklığa kavuşmamış hormonal dengesizliklerle açıklanmaktadır. Bu nedenle siklik ineklerdeki norgestomet-östradiol valereat-PMSG kombinasyonlarının yaratacağı östrüs indüksiyon değıerlerine ulaşmaması beklenen bir durumdur. Çalışmada kontrollu tohumlamalar östrüs beldekleri göz önüne alınmaksızın 48-72. saatlerde iki kez yapılmıştır. Bu uygulamaya rağmen Grup 1'e ait %30 'luk düşük gebelik oranı göz önüne alındığında, suböstrüslü ineklerde crestar sonrası östrüs indüksiyon başarı yüzdesinin ilk tohumlamadaki gebelik oranı ile paralellik gösterebileceğı düşünülebilir.

Çalışmada ikinci grup olan Crestar-Plus protokolünde uygulamanın 7. gününde luteolitik etkili cloprostenol enjeksiyonu ile daha başarılı bir siklus taklidi yapılması amaçlanmış ve %65 oranında östrüs indüksiyonu sağlanmıştır. Benzer çalışmalar incelendiğinde anöstrüs sorunu bulunan ineklerde Nak ve ark. (2005) sunulan çalışma ile aynı protokolü izleyerek anöstrüslü ineklerde 9 günlük NOR-EV-PMSG-PGF2 α kombinasyonu uygulamışlar ve östrüs görülme oranını %50 olarak bildirmişlerdir. Beal ve ark (1984) ise benzer bir çalışmada %78 düzeyinde östrüs indüksiyonu sağladıklarını kaydetmişlerdir. Sunulan çalışma sonucunda elde edilen oran benzer çalışmalardaki veriler arasında bulunmuştur. Aynı gruba ait %45'lik gebelik oranı göz önüne alındığında, östrüs beldekleri göz önüne alınmaksızın 56. saatte yapılan tek tohumlama ile makul oranda gebelik sağlandığı düşünülmektedir.

Çalışmada Crestar ve Crestar-plus uygulaması sonucu %35 ve %65 oranında östrüs indüksiyonu sağlanmıştır. Yapılan incelemede iki grup arasında matematiksel bir fark bulunmakla birlikte istatistiksel açıdan önemli bir farka rastlanmamıştır. Bu parametre açısından benzer sonuçlar içeren araştırma sonuçları (Nak ve ark 2005) bulunmakla birlikte %90 üzerinde seyreden çalışma bulguları kadar yüksek değerlere ulaşamamıştır (Pinheiro ve ark 1998, Mateus ve ark 2002). Bunun en temel olası nedenlerinin; bakım-besleme ve hayvanların refah düzeylerindeki olumsuz faktörler, sürü genelinde yaygın olarak rastlanan ayak problemleri bölgenin aşırı sıcak bir iklime sahip olması ve östrüs tespitiindeki yetersizlikler olabileceği düşünülmektedir.

Pinheiro ve ark (1998), 9 günlük norgestomet uygulaması ve implantın çıkarılmasını takiben 500 IU PMSG enjeksiyonu sonrası ortalama östrüs görülme zamanı $70,5 \pm 4.8$ saat olarak tespit edilmiştir. Kastelic ve ark (1999), benzer uygulama sonrasında bu aralığı 48.0 ± 4.4 saat olarak belirlemişlerdir.

Sunulan çalışmada uygulama sonrası ortalama östrüs gösterme aralığı Grup 1'de $52,80 \pm 3,67$ ve Grup 2'de $48,31 \pm 2,19$ saat olarak belirlenmiştir. Bu değerlerin literatür

bilgiyle uyumlu olduğu, diğerk araştırmacıların kaydettiği zaman aralıklarının içinde kaldığı görölmektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre gebelik oranları Grup 1’de %30 ve Grup 2’de %45 olduğu, gruplar arasında istatistiksel bir farklılığa rastlanmadığı belirlendi. Bu durum önceki çalışmalarda belirlenen ilk tohumlamada gebe kalma oranlarıyla büyük benzerlikler göstermektedir.

Östrüs senkronizasyonlarında başarıyı gösteren en önemli parametre olan gebelik oranı, çalışmada sadece ilk gebelik oranı ile sınırlandırılmıştır. Konuyla ilgili çok sayıda yürütölmüş araştırma bulunmaktadır. Bu araştırmaların verileri incelendiğinde gebelik oranlarının %18,2 ile %80 arasında geniş bir varyasyon gösterdiği görölmüştür (Rentfrom ve ark. 1987, Kumar ve Mandepa 2004). Crestar uygulaması sonrası yapılan tohumlamalar sonucu %75 ve üzerinde (Mwaanga ve ark 2003, Kumar ve Mandepa 2004) gebelik oranlarına rastlanmaktadır.

Favero ve ark (1995), sadece norgestomet uyguladıkları çalışmalarında 48. saatteki tohumlamalar sonrası gebelik oranını %45, Ghallab ve ark. (1984) 8 günlük implant uygulamasında doğal aşım ile %48,8 oranında gebelik elde etmişlerdir.

Sunulan çalışmada Grup 1’de 48 ve 72. saat sonrası yapılan iki tohumlama sonrasında %30 oranında gebelik elde edilmiştir. Aynı tedavi ve tohumlama protokolünü izleyen Voss ve Holtz (1985) %34,7 oranında gebelik elde ederken, benzer tedavi protokollerinin gebelik oranları üzerindeki etkisi incelendiğinde Mateus ve ark (2002) %36, Brown ve ark (1988) %40,6, Kastelic ve ark (1998) ise %41,7 oranında gebelik sağlamıştır.

Norgestomet implantlarının bir gün daha fazla kullanımının gebelik oranı üzerinde nispeten iyileştirici etkisi olabileceği düşünölmektedir. NOR-EV-PMSG kombinasyonunu 10 gün süreyle uygulayan Çolak ve İzgür (1990) %44, Singh ve ark (1998) %48,6, Bhosrekar ve ark (1986) %49,6, Lokhande ve ark (1983) %59 oranında gebelik elde etmişlerdir. Fanning (1992), emziren ineklerde yüksek prolaktin etkisine

karşın ilk tohumlamada %58 gebelik oranı sağlarken, anöstrüs sorunlu ineklerdeki 10 günlük implant denemelerinde %75 ve %80 oranında gebelik yüzdesi elde edilmiştir (Mwaanga ve ark 2003, Kumar ve Mandepa 2004).

NOR-EV-PMSG uygulamasının 10 güne çıkartıldığı ancak daha düşük dozda PMSG (400 IU) verildiğinde ilk tohumlamada gebe kalma oranının %33'te kaldığı görülmüştür (Corbet ve ark 1998). Sunulan literatür bilgileri ışığında Crestar tedavi grubuna ait gebelik sonuçlarının beklenen sınırlar içerisinde olduğu görülmektedir. İlerleyen çalışmalarda NOR-EV-PMSG protokolünün 10 güne çıkartılması ve en az 500 IU PMSG enjeksiyonları ile daha yüksek gebelik oranı elde edilmesi mümkün olabilir.

Bael ve ark (1984), NOR-EV-PMSG-PGF2 α kombinasyonu uyguladıkları ineklerde %55 oranında gebelik elde etmişlerdir. Sunulan çalışmada ise 56. saatte tek tohumlama yapılmış ve % 45 oranında gebelik elde edilmiştir.

5. SONUÇ

1. Bu çalışmadan elde edilen en önemli bulgu, suböstrüslü sütçü ineklerde yapılacak NOR-EV-PMSG kombinasyonu olan klasik Crestar uygulamasının son döneminde implant çıkartılmadan 48 saat önce yapılacak PGF2 α enjeksiyonunun östrüs gösterme oranı ve ilk tohumalamada gebelik oranı üzerinde istatistik yönden önemli olmasa da, pratik yönden arttırıcı etkisi olduğudur.
2. Suböstrüslü inekler üzerinde yürütülen bu çalışmada hastalığın tanısı konduktan hemen sonra gestagen tedavi protokolleri uygulanmıştır. Oysaki suböstrüslü ineklerin de aynı hakiki anöstrüs sorununda olduğu gibi en az 15 günlük bakım - besleme desteği yapılması tavsiye edilebilir.
3. Sonuç olarak, iki çalışma grubu arasında tüm döl verimi parametreleri açısından istatistiki yönden önemli bir farka rastlanmamıştır. Bu durumun, beslenme başta olmak üzere, bu çalışmada incelenmeyen, çevresel ve bireysel faktörlerde aranması gerektiği kanısına varılmıştır.

ÖZET

Suböstrüslü Sütçü İneklerde Norgestomet İle Birlikte Prostaglandin Kullanımının Fertilite Üzerine Etkisi

Bu çalışmada, postpartum dönemde suböstrüs sorunu gözlenen sütçü ineklerde Crestar (Norgestomet içeren kulak implantı+PMSG) ve Crestar-Plus (Norgestomet içeren kulak implantı+PGF₂ α +PMSG) uygulamalarının çeşitli fertilite parametreleri (östrüs gösterme oranı, östrüs gösterme aralığı ve ilk tohumlamada gebe kalma oranı) üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Aynı işletmedeki son doğum tarih üzerinden 60 gün geçmiş, 11 gün ara ile yapılan rektal muayenelerde ovaryumlar üzerinde CL rastlandığı halde östrüs beldekleri göstermeyen 40 sütçü inek rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1'deki ineklere (n=20) sıfırıncı günde norgestomet içeren kulak implantı yerleştirildi ve aynı anda norgestomet ve oestradiol valerate içeren enjektabl solüsyon kas içi olarak uygulandı. Dokuzuncu günde implantların çıkartılmasını takiben 500 IU PMSG im olarak enjekte edildi. Deri altı implantlarının çıkartılmasını takiben 48-72. saatlerde çift sun'i tohumlama yapıldı.

Grup 2'deki ineklere (n=20) ise aynı protokole ek olarak 7. günde 250 μ g cloprostenol enjeksiyonu yapılarak uygulandı. Deri altı implantlarının çıkarılmasını izleyen 56. saatte tohumlama yapıldı. Tedavilerin bitiminden itibaren 5 gün süreyle günde 2 kez östrüs beldekleri takip edildi. Östrüs gösterme oranı, östrüs görülme aralığı (saat) ve ilk tohumlamada gebe kalma oranları sırasıyla Grup 1'de %35, 52,80 $\pm$ 3,67, %30 ve Grup 2'de %65, 48,31 $\pm$ 2,19, %45 olarak kaydedildi. Yapılan istatistiki incelemeler sonrası her iki grupta önemli bir farklılık gözlenmedi (p>0.05).

Özet olarak, norgestomet tedavisine ilave olarak PGF₂ α kullanılan ineklerde östrüs görülme ve gebe kalma oranlarının daha yüksek, östrüs görülme aralığının ise daha kısa olduğu ancak bu verilerin istatistiksel açıdan önemli olmadığı görülmüştür.

Ancak çalışmanın daha fazla denek kullanılarak yinelenmesinin daha detaylı veriler elde edilmesi açısından gerekliliği görölmüştür.

Anahtar Sözcükler: östrüs senkronizasyonu, norgestomet, suböstrüs, sütçü inek.

SUMMARY

The Effectiveness of Norgestomet and Prostoglandin Combined Treatment on Fertility in Dairy Cows with Subestrus

In this study, effectiveness of Crestar (ear implant that contains Norgestomet + PMSG) and Crestar-Plus (ear implant that contains Norgestomet + PGF₂ α + PMSG) treatments on fertility parameters (oestrus detection rates, first service pregnancy rate and days to first service) in postpartum dairy cows with problem of subestrus were investigated. This study was performed on cows after 60 days postpartum (n=40) which have functional luteal structures in ovaries by two rectal examination 11 days apart without signs of oestrus. Cows were divided randomly into two groups. Cows in group I (n=20); subcutaneously norgestomet implants were administered into ears on day 0 combined with intramuscularly norgestomet and estradiol valerate injectable solution. Implants were removed on day 9 and 500 IU of PMSG were injected. Approximately 48-72 hours after the implants were removed double artificial inseminations were performed. Cows in group II (n=20); same applications were done as Group I and additionally 250 μ g of cloprostenol were administered intramuscularly on day 7. Approximately 56 hours after the implants were removed and artificial inseminations were performed.

Observations of oestrus signs were done two times in a day during 5 days after the hormonal administrations. Oestrus detection rates, days to first service and first service pregnancy were determined 35%, 52,80 $\pm$ 3,67, 30% and 65%, 48,31 $\pm$ 2,19, 45% for Group I and II, respectively. There were no statistically significant difference in any parameters between the two groups (p>0.05).

In conclusion, using additionally PGF₂ α with norgestomet treatment can cause

higher rates of oestrus detection and first service pregnancy and low duration until the first oestrus time without a statistical significance. However, further studies with high numbers of animals are need to be examined.

Key Words: estrus synchronization, norgestomet, subestrus, dairy cow

KAYNAKLAR

- Aksoy M, Işık K, Çoyan K, Semacan A, Ataman MB, Taşal I** (1993) *Köy koşullarındaki sığırlarda PGF2 α kontrollu sun'i tohumlama uygulamaları*. Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi, 33: 13-19.
- Alaçam E** (1999) *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite*, Medisan Yayın Evi, Ankara.
- Alaçam E** (1994) *Büyük Ruminantlarda İnfertilite, Reprodüksiyon, Suni Tohumlama, Doğum ve İnfertilite*, E. Alaçam (eds), pp: 265-289, Ankara.
- Alaçam E** (1997) *Dişi Üreme Organlarının Muayenesi*, ALAÇAM E, (eds) *Evcil Hayvanlarda Doğum Ve İnfertilite*, Medisan Yayınevi, Ankara, pp: 45-58.
- Alaçam E, Tekeli T, Çoyan K, Işık K** (1993) *İnaktif ovaryumlu diüvelerde flurogestone asetat (FGA) ve gebe kısırak serum gonadotropini (PMSG) ile sağıaltım girişimleri*. Hayvancılık Araştırma Dergisi, 3, 110-112.
- Alila HW, Hansel W** (1984) *Origin of different cell types in the bovine corpus luteum as characterized by spesific monoclonal antibodies*, Biology of Reproduction, 31: 1015-1025.
- Auletta F, Flint APF** (1988) *Mechanism control ling corpus luteum function in sheep, cows, non- human primates, and women especially in relation to the time of luteolysis*, Endocrine Review, 9: 88-105.
- Beal WE, Good GA, Peterson LA** (1984) *Estrous synchronization and pregnancy rates in cyclic and noncyclic beef cows and heifers treated with Syncro-Mate-B or Norgestomet and Alfapostol*, Theriogenology 84: 59-66.
- Bearden HJ, Fuquay JW** (2000) *Physiological and physiological causes for reproductive failure*, Prentice-Hall (eds), Applied Animal Reproduction, 5th 328-338, New Jersey.
- Bhosrekar MR, Mangurkar HR, Patil SG, Purghit JR, Humblot P, Thibier M** (1986) *Reproductive efficiency and feasibility of estrus control prior to artificial insenination in crossbred bovine females in India*, Revue de Elevage et de Medecine Veterinaire des Pays Tropicaux, 39: 129-137.
- Boyd JS, Omran SN** (1991) *Diagnostic ultrasonography of bovine female reproductive tract*, In Practice, 5: 109-118.

- Brand A, Kruip THA** (1982) *Eustrus Synchronisation*. Grunert E, Berchtold M (eds) *Fertilitätsstörungen beim Weiblichen Rind*. Paul Parey Verlag, pp:451-462. Berlin und Hamburg.
- Brink JT, Kiracofe GH** (1988) *Effect of estrous cycle stage at Syncro-Mate B treatment on conception and time to estrus in cattle*, *Theriogenology*, 29(2): 513-518.
- Britt JH** (1975) *Prospects for controlling reproductive processes in cattle, sheep and swine from recent findings in reproduction*, *Journal of Dairy Science*, 62: 651-665.
- Brown LN, Odde KG, King ME, Lefever DG, Neubauer CJ** (1988) *Comparison of melengestrol acetate-prostaglandin F(2)alpha to Syncro-Mate B for estrus synchronization in beef heifers*, *Theriogenology*, 30(1): 1-12.
- Burfenning PJ, Anderson DJ, Kinkie RA, Williams J, Fred1ch RL** (1978) *Synchronization of estrous with pg f2a in beef cattle*, *Journal Of Animal Science*, 47: 999-1003.
- Busch W, Zerobin K** (1996) *Fruchtbarkeitskontrolle bei Gross-und Kleintieren*, Gustav Fischer Verlag Jena, Stuttgart.
- Butler WR, Smith RD** (1989) *Interrelationships between energy balance and postpartum reproductive function in dairy cattle*, *Journal of Dairy Science*, 72, 767-783.
- Bülbül B, Ataman MB** (2005) *Saha şartlarındaki ineklerde farklı östrüs senkronizasyon yöntemlerinin fertilité üzerine etkisinin araştırılması*, *Veteriner Bilimleri Dergisi*, 21(3-4), 15-22.
- Carrick MJ, Shelton JN** (1967) *The synchronization of estrus in cattle with proges progestagen- impregnated intra-vaginal sponges*, *Journal of Reproduction and Fertility*, 14: 21.
- Chauhan FS, Mgongo FOK, Kessy BM** (1984) *Recellf advanees inhormonal therap)" of hovine reproductive disorders: a review*, *Veterinary Bulletin*, 54(12): 991-997.
- Christian RE, Casida LE** (1948) *The effects of progesterone in altering the estrus cycle of the cow*, *Journal of Animal Science*, 7: 540.

- Corbet NJ, Miller RG, Bindon BM, Burrow HM, D'Occhio MJ, Entwistle KW, Fitzpatrick LA, Wilkins JF, Kinder JE** (1999) *Synchronization of estrus and fertility in zebu beef heifers treated with three estrus synchronization protocols*. Theriogenology, 51: 647-659.
- Cornwell Dg, Hentges Jf, Fields MJ** (1985) *Lutayse as a synchroniser of Brahman heifers*, Journal Animal Science, 61 (1): 416-417.
- De Bois CHW** (1961) *Endometritis en vruchtbaarheid bij het rund*. PhD Thesis, Universty of Utrecht, The Netherlands
- Çınar M** (1999) *PGF2 ile senkronize sütçü ineklerde tohumlama sırasında ve/veya tohumlamayı izleyen 12. günde GnRH uygulamalarının fertilité üzerine etkileri*, Doktora tezi, S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Çolak A, İzgür H** (1990) *İnek ve düvelerde PGF2 α , medroxyprogesterone aceate ve norgestomet ile östrus senkronizasyonu üzerine çalışmalar*. Turkish Journal of Veterinary and Animal Science, 14: 498-502.
- Çoyan K** (1994) *Evcil Hayvanlarda Reprodüksiyon Sun'i Tohumlama Doğum ve İnfertilite* Alaçam E, Dizgievi, pp25-36, Konya.
- De Kruif A** (1977) *Een onderzoek van runderen in anöstrus*, Tijdschr Diergeneesk, 102, 247-253.
- De Kruif A, Mansfeld R, Hoedemaker M** (1998) *Tierärztliche Bestandsbetreuung beim Milcrind*, Enke Verlag, Stuttgart.
- Dransfield MBG, Nebel RL, Pearson RE, Warnick LD** (1998) *Timing of insemination for dairy cows identified in estrus by a radiotelemetric estrus detection system*, Journal of Dairy Science, 81: 1874-1882.
- Dziuk PJ, Cook B** (1966) *Passage of steroids through silicone rubber*, Endocrinology, 78: 208-209.
- Edmondson AJ, Fissore RA, Bondurant RH** (1986) *The use of ultrasonography for the study of the bovine reproductive tract I, Normal and pathological ovarian structures*, Animal Reproduction Science 12: 157-165.
- Edqvist LE, Stabenfeldt GH** (1993) *The Hormones of Reproduction*, King GJ (eds), *Reproduction in Domesticated Animals*, Elsevier Science Publishers, pp: 55-73, Amsterdam.

- Elmarimi AA, Gibson CD, Morrow DA, Marteniuk J, Gerloff B, Melancon J** (1983) *Use of prostaglandin f_{2a} treatment of unobserved estrus in lactating dairy cattle*, American Journal of Veterinary Research, 44: 1081-1084.
- Esslemont RJ, Spincer I** (1993) *The incidence ve costs of diseases in dairy herds*, DAISY Report No 2, 58.
- Esslemont RJ, Baillie JH, Cooper MJ** (1985) *Fertility Management In Dairy Cattle*, Collins Press, pp:30, London.
- Etherington WG, Fetrow J, Sequin BE, Marsh WE, Weaver LD, Rawson CL** (1991). *Dairy reproductive health management: Evaluating dairy herd reproductive performance- Part 1*. Comp. North America. Food Animal; 13: 1353-1359.
- Fanning MD, Spitzer JC, Burns GL, Plyler BB** (1992) *Luteal function and reproductive response in suckled beef cows after metestrus administration of a norgestomet implant and injection of estradiol valerate with various dosages of injectable norgestomet*. Journal of Animal Science, 70: 1352-1356.
- Favero RJ, Faulkner DB, Nash TG, Kesler DJ** (1995) *Effect of norgestomet treatment after insemination on the calving rate of postpartum suckled beef cows*. Journal of Animal Science, 73: 3230-3234.
- Fissore RA, Edmondson AJ, Pashen RL, Bondurant RH** (1986) *The use of ultrasonography for the study of the bovine reproductive tract II, Non-pregnant, pregnant and pathological conditions of the uterus*, Animal Reproduction Science 12: 167-177.
- Folman Y, Kaim M, Herz Z, Rosenber M** (1990) *Comparision of methods for the synchronization of estrus cycle dairy cows. 2. Effects of progesterone and parity on conception*, Journal of Dairy Science, 73: 2817-2825.
- Fukui Y, Mutah K, Tsubaki M, Odagiri I, Masuto Y, Ono H, Yagura H** (1984) *The use of a progesterone releasing intravaginal device (prid) on synchronization of estrus in Japanese Black Cattle*, Japanese Journal Of Animal Reproduction, 30: 117-126.
- Garverick HA, Zollers WG, Smith MF** (1992) *Mechanism associated with corpus luteum life- span in animals having normal or subnormal luteal function*, Animal Reproduction Science, 28: 111-124.
- Ghallab AN, Ott RS, Charik GF, Kesler DJ, Faulkner DB, Hikon JE** (1984) *Effect of repetitive norgestonet treatmants on pregnancy rates in cyclic and anestrous beff heifers*, Theriogenology 22: 67-74.

- Goehring C** (1998) *Regulation der Freisetzung von Luteinisierendem Hormon beim Rind*. Tierarztliche Hochschule, Hannover.
- Gonzalez-Padilla E, Wiltbank JN, Niswender GD** (1975) *Puberty in beef heifers. The interrelationship between pituitary, hypothalamic and ovarian hormones*, Journal of Animal Science, 40(6): 1091-1104.
- Grunert E** (1986) *Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten der Endometritis beim Rind*, Collegium Veterinarium, XVII, 43-47.
- Grunert E, Bechtold M** (1982) *Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind*, Verlag Parey, Berlin.
- Hansel W, Beal WE** (1979). *Ovulation control in cattle*, Hawk HW, Montclair NJ, Allanheld Osmun and Co, (eds) *Beltsville Symposia in Agricultural Research III Animal Reproduction*, p: 91.
- Hansel W, Blair RM** (1996) *Bovine corpus luteum a historic overview and implications for future research*, Theriogenology, 45 (7): 1267-1294.
- Hansel W, Fortune JE** (1978) *The application of ovulation control*, Crighton DB, Haynes NB, Foxcraft GR, Lamming GE (eds) *Control of Ovulation*, Butterworths, pp:237-263, London.
- Hansel W, Malven PV** (1960) *Estrus cycle regulation in beef cattle by orally active progestational agents* Journal of Animal Science 19: 1324.
- Hardin DR** (1984) *The Benefits Of Palpation Before Synchronization*. Agri- Practise, 5(7): 29-32.
- Heinonen K** (1988) *Relationship between rectal findings of corpus luteum and whole milk progesterone levels in post partum beef cows*, Acta Veterinaria Scandinavia, 29: 239-243.
- Heuwieser H, Oltenacu PA, Lednor AJ, Foote RH** (1997) *Evaluation of different protocols for prostaglandin synchronization to improve reproductive performance in dairy herds with low estrus detection efficiency*, Journal of Dairy Science, 80: 2766-2774.

- Hixon DL, Kesler DJ, Troxel TR, Vincent DL, Wiseman BS** (1981) *Reproductive hormone secretions and first service conception rate subsequent to ovulation control with Synchro-Mate B*, Theriogenology, 16(2): 219-229.
- Hopkins SM** (1986) *Bovine anestrus*, Morrow DA (eds), *Current Therapy in Theriogenology*, W.B. Saunders, pp: 247-250, London.
- Inskip EK, Dailey RA, Rhodes RC** (1982) *Some considerations on the value of hormonal assays and a knowledge of hormonal profiles to production of red meat animals*, South Africa Journal of Animal Science, 12: 95-101.
- Ireland J, Murphee RL, Coulson PB** (1980) *Accuracy Of Predicting Stages Of Bovine Estrous Cycle By Gross Appearance Of The Corpus Luteum*. Journal of Dairy Science, 63: 155-160.
- Jackson PJ, Johnson CT, Furr BF, Beattie JF** (1979) *Influence of stage of oestrous cycle on time of estrus following cloprostenol treatment in the bovine*, Theriogenology, 12: 153-167.
- Kastelic JP, Olson WO, Martinez M, Cook RB, Mapletoft RJ** (1999) *Synchronization of estrus in beef cattle with norgestomet and estradiol valerate*, Canadian Veterinary Journal, 40(3): 173-178.
- Kelton DF, Leslie KE, Etherington WG, Bonnett BN, Walton JS** (1991) *Accuracy of rectal palpation and of a rapid milk progesterone enzymeimmunoassay for determining the presence of a functional corpus luteum in suboestrus dairy cows*, Canadian Veterinary Journal, 32: 286-291.
- Kılıçoğlu Ç, Alaçam E** (1983) *Veteriner Doğum Bilgisi ve Üreme Organlarının Hastalıkları*, Medisan Yayın Evi, Ankara.
- King ME, Kiracofe GH, Stevenson JF, Schalles RR**. (1976) *Effect of stage of the estrus cycle on interval to estrus after prostaglandin $F_{2\alpha}$ in beef cattle*, Theriogenology, 18: 191-200.
- King ME, Kiracofe GH, Stevenson JJ, Schalles RR** (1982) *Effect of the estrous cycle on interval to estrus after $PGF_{2\alpha}$ in beef cattle*, Theriogenology, 18: 191-200.
- Kumar H, Mandepa MK** (2004) *Fertility management in rural buffalos by hormonal therapies during the summer season*. Buffalo Bulletin, 23: 30-33.
- Lauderdale JW** (1972) *Effects of $PG F_{2\alpha}$ on pregnancy and estrus cycle of cattle*, Journal of Animal Science, 35: 246.

- Leblanc JS, Leslie KE, Ceelen HJ, Kelton DF, Keefe GP** (1998) Measures of estrus detection and pregnancy in dairy cows after administration of gonadotrophin releasing hormone within an estrus synchronization program based on prostaglandin $F_{2\alpha}$, *Journal of Dairy Science*, 81: 375-381.
- Lokhande SM, Patil VH, Manajan DC, Phannis YP, Humblot P, Thibier M** (1983) *Fertility on synchronized estrus in crossbred (bos taurus*bos indutus) heifers*, *Theriogenology* 20: 397-406.
- Lopez FG, Santolariap YJ, Rutlant J, Lopez MB** (2001) *Persistent ovarian follicles in dairy cows: A therapeutic*, *Theriogenology*, 56: 649-659.
- MacMillan KL, Peterson AJ** (1993) *A new intravaginal progesterone releasing device for cattle (CIDR-B) for oestrous synchronisation, increasing pregnancy rates and the treatment of postpartum anoestrous*, *Animal Reproduction Science*, 33: 1-25.
- Macmillan KL, Henderson HV** (1984) *Analyses of the variation in the interval form an injection of prostaglandin $F_{2\alpha}$ to oestrus as a method of study ing patterns of follicle development during dioes- trus in dairy cows*, *Animal Reproduction*, 6: 245-254.
- Mapletoft RJ, Martínez MF, Colazo MG, Kastelic JP** (2003) *The use of controlled internal drug release devices for the regulation of bovine reproduction*, *Journal of Animal Science*, 81: 28-36.
- Markusfeld O** (1987) *Inactive ovaries in high-yielding dairy cows before service: aeiology and effect on conception*. *Veterinary Record*, 121: 149-153.
- Mateus L, Lopes Da Costa L, Alfaro Cardos JJ, Robalo Silva J** (2002) *Treatment of unobserved oestrus in a dairy cattle herd with low oestrus detection rate up to 60 days postpartum*, *Reproduction in Domestic Animals*, 37: 57-60.
- Mauer RE, Webel SK, Brown MD** (1975) *Ovulation control in cattle with progesterone intravaginal device (PRID) and gonadotropin releasing hormone (GnRH)*, *Annales de Biologie Animale Biochimie Biophysique*, 15: 291-296.
- Mauleon P, Rey J** (1966) *Effect of fluorogestone acetate absorbed by the vaginal route on estrus and ovulation in cattle*, *Proceedings 2nd International Congress Hormonal Steroids*, pp:348, Milan.

- Mcdonald LE** (1980) *Reproductive Patterns Of Cattle*, Veterinary Endocrinology And Reproduction, Third Edition, Lea&Febiger, pp: 383, Philadelphia.
- McLeod BJ, Williams ME** (1991) *Incidence of ovarian dysfunction in postpartum dairy cow and the effectiveness of its clinical diagnosis and treatment*, Veterinary Record, 128: 121-124.
- Mialot JP, Laumonnier G, Ponsart C, Fauxpoint H, Brassin E, Ponter AA, Deletang F** (1999) *Postpartum subestrus in dairy cows: Comparision of treatment with prostaglandin F_{2a} or GNRH + prostaglandin F_{2a} + GNRH*, Theriogenology, 52: 901-911.
- Mialot JP, Ponsart C, Gipoulou Ch, Bihoreau JL, Roux Mx, Deletang F** (1998) *The fertility of autumn calving suckler beef cows is increased by the addition of prostaglandin to progesterone and eCG estrus synchronization treatment*. Theriogenology, 49:1353-1363.
- Milvae RA, Hinckley ST, Carlson JC** (1996) *Luteotropic and luteolytic mechanisms in the bo vine corpus luteum*, Theriogenology, 45 (7): 1327-1349.
- Moffatt RJ, Zollers WG Jr, Welshons WV, Kieborz KR, Garverick HA, Smith MF** (1993) *Basis of norgestomet action as a progestogen in cattle*, Domestic Animal Endocrinology, 10(1): 21-30.
- Momont HW, Sequin BE** (1984) *Influence of day of estrous cycle on response to PGF_{2a} products*, Proceedings of the 19th International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination 7/7: 336-338.
- Mortimer RG, Forin PW, Stevens RD** (1997) *Reproductive examinations of the non-pregnant cow*, Younquist RS (eds), *Current Therapy In Large Animal Theriogenology*, W.B. Saunders, pp:268-273, Philadelphia.
- Munro RK, Moore NW** (1985) *Effects of progesterone, oestradiol benzoate and cloprostenol on lu teal function in the heifer*, Journal of Reproduction and Fertility, 73: 353-359.
- Murugavel K** (2003) *Reproductive performance of dairy cows following different estrous synchronization protocols*, Doktora tezi, Universitat Autònoma de Barcelona.
- Mwaanga ES, Janowski T** (2000) *Anestrus in dairy cows, causes prevalence and clinical forms*, Reproduction of Domestic Animals, 35: 193-200.

- Mwaanga ES, Zdunczyk S, Janowski T, Kotowski K** (2003) *Diagnosis and treatment of ovarian afuction disorder with a norgestomet ear-implant (Crestar) in dairy cows*, Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy, 47: 171-175.
- Nak Y, Nak D, Seyrek İntaş K, Tek HB, Keskin A, Tuna B** (2005) *Ovsynch, PRD + PGF2 α + PMSG ve norgestomet içeren kulak implantı + PGF2 α + PMSG ile sağılan siklik ve asiklik anöstruslu ineklerde kızgınlık ve gebelik oranlarının karşılaştırılması*, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 1-2-3-4: 33-39.
- National Committee for Clinical Laboratory Standarts Evulation Protocols, SC1,** (1989) Villanova, PA: NCCLS.
- Nebel RL and Jobst Sm** (1998) Evaluation of systematic breeding programs for lactating dairy cows: A review, Journal of Dairy Science, 81: 1169-1174.
- Noakes DE, Parkinson TJ, EnglandGCW** (2001) *İnfertility in the cow*, Arthhur's Veterinary Reproduction and Obstetrics, p: 416-464.
- O'Connor ML** (1993) *Heat detection and timing of insemination for cattle*, Extension Circular 402, The Pennsylvania State University.
- O'Farrel K** (1994) *Measurement of fertility in seasonally calving dairy herds*. R & H Hall Technical Bulletin (2): 8.
- Olsen JD, Bretzlaif KN, Mertimer RG, Ball L** (1986) *The metritis-pyometra complex*. Merrow DA (eds), *Current Therapy in Theriegenology*, W.B. Saunders, pp:237-236, Philadelphia.
- Parker R, Mathis C** (2002) *Reproductive tract anatomy and physiology of the cow*. Extension livestock specialists, Guide B-212, New Mexico State University.
- Perry RC, Corah LR, Kiratoce GH, Stevenson JS, Beal WE** (1991) *Endocrine changes and ultrasonography of ovaries in suckled beef cows during resumption of postpartum estrous cycles*, Journal of Animal Science, 69: 2548-2555.
- Pierson RA, Ginther O** (1988) *Ultrasonic image of the ovaries and uterus in cattle*, Theriogenology, 29: 21-37.
- Pinheiro OL, Barros CM, Figueiredo RA, do Valle ER, Encarnação RO, Padovani CR** (1998) *Estrous behavior and the estrus-to-ovulation interval in Nelore cattle (Bos indicus) with natural estrus or estrus induced with prostaglandin*

F2 alpha or norgestomet and estradiol valerate, Theriogenology, 49(3): 667-681.

Ponsart C, Khireddine B, Ponter AA, Humbolt P, Mialot JP, Grimard B (2000) Influence of type of energy supply on LH secretion, follicular growth and response to estrus synchronization treatment in feed restricted suckled beef cows, Theriogenology, 57:1373-1387.

Pursley JR, Mee MO, Wiltbank MC (1995) *Synchronization of ovulation in dairy cows using PGF_{2α} and GnRH*, Theriogenology, 44: 915-923.

Radostits OM, Lehse KE, Fetrow J (1994) Herd Health: Food Animal Production Medicine, 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 141-158.

Rathbone MJ, Kinder JE, Fike F, Kojima F, Clopton D, Ogle CR, Bunt CR (2001) *Recent advances in bovine reproductive endocrinology and physiology and their impact on drug delivery system design for the control of the estrous cycle in cattle*, Drug Delivery Reviews, 50: 227-320.

Rentfrom LR, Randel RD, Nevendorff DA (1987) *Effect of estrus synchronization with Syncro-Mate-B on serum luteinizing hormone, progesterone and conception rate in Brahman heifers*, Theriogenology 28: 355-362.

Rettmer I, Stevenson JS, Corah LR (1992) *Endocrine responses and ovarian changes in inseminated dairy heifers after an injection of a GnRH agonist 11 to 13 days after estrus*, Journal of Animal Science, 70: 508-517.

Roche JF (1976) *Synchronization of estrus in cattle*, World Review Animal Production XII, p: 79-88.

Roche JF, Ireland J, Mawhinney S (1981) *Control and induction of ovulation in cattle*, Journal of Reproduction and Fertility, 30: 211-222.

Ruckebusch Y, Phaneuf LP, Dunlop R (1991) *Physiology of Small and Large Animals*, BC. Decker Inc., Philadelphia, Chapter 53, p: 563-572.

Salmanoğlu R (1998) *İnaktif ovaryumlu ineklerde progestagen tedavisiyle birlikte PMSG veya GnRH uygulamalarının fertiliteye etkisi*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 45: 145-150.

Sanchez T, Wehrman ME, Bergfeld EG, Peters KE, Kojima FN, Cupp AS, Mariscal V, Kittok RJ, Rasby RJ, Kinder JE (1993) *Pregnancy rate is greater when the corpus luteum is present during the period of progestin*

treatment to synchronize time of estrus in cows and heifers, Biology and Reproduction, 49(5): 1102-1107.

Schmid VG, Russe M, Bambauer R (1989) *Untersuchungen zur Ätiologie der 'stillen Brunst' beim Milchrind*, Wain Tietartaltitz, 76: 85-88.

Semacan A (1994) *Postpartum sorunlu ve normal ineklerde PGF2 α kontrollu tohumlamaların fertilité üzerine etkisi*. Veteriner Bilimleri Dergisi, 10: 105-110.

Shah SNH, Willemse A.H., Van De Wiel, DFM (1990) *Descriptive epidemiology and treatment of postpartum anestrus in dairy buffalo under small farm conditions*, Theriogenology, 33(6): 1333-1345.

Singh U, Khurana NK, Inderjeet (1998) *Plasma progesterone profiles and fertility status of anestrus Zebu cattle treated with norgestomet-estradiol-eCG regimen* Theriogenology, 50: 1191-1199.

Smith RD, Pomerantz AJ, Beal WE, Mccann JP, Pilbeam TE, Hansel W (1984) *Insemination of Holstein heifers at a preset time after estrous cycle synchronization using progesterone and prostaglandin*, Journal of Animal Science, 58: 792-800.

Stevenson JS, Kobayashi Y, Thompson KE (1999) *Reproductive performance of dairy cows in various programmed breeding systems including ovsynch and combinations of gonadotrophin releasing hormone and prostaglandin F_{2 α}* Journal of Dairy Science, 82: 506-515.

Stevenson JS, Hoffman DP, Nichols DA, McKee Rm, Krehbiel CL (1997) *Fertility in estrus cyclic and noncyclic virgin heifers and suckled beef cows after induced ovulation*. Journal of Animal Science, 75: 1343-1350.

Stevenson JS, Schmidt, MK, Call EP (1984) *Stage of estrous cycle, time of insemination and seasonal effects on estrus and fertility of holstein heifers after prostaglandin F_{2 α}* , Journal of Dairy Science, 67: 1798-1805.

Şendağ S, Çelik HA, Aydın I, Çolak M, Ümütlü S (2001) *Hakiki anöstrus ve suböstrüslü diüve ve ineklerin progesterone releasing intravaginal device (PRID) ile tedavisi*. Veteriner Bilimleri Dergisi, 17: 129-134.

Tekeli T, Dinç DA, Erdem H, Uçar M (1996) *Süt ineklerinde fertilité ve meme sağığı*, Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Tarımsal Araştırma Genel Müdürlüğü, Hayvancılık Merkezi Araştırma Enstitü Müdürlüğü, pp:5-15, Konya.

- Thatcher WW, Macmillan KL, Hansen PJ, Drost M** (1989) *Concepts for regulation of corpus luteum function by the conceptus and ovarian follicles to improve fertility*, Theriogenology, 31: 149-165.
- Thompson KE, Stevenson JS, Lamb GC, Grieger DM, Löest CA** (1999). *Follicular, hormonal and pregnancy responses of early postpartum suckled beef cows to GnRH, norgestomet and Prostaglandin F2 α* . Journal of Animal Science, 77: 1823-1832.
- Tregaskes LD, Broadbent PJ, Dolman DF, Grimmer SP, Franklin MF** (1994) *Evaluation of crestar, a synthetic progesterone regime, for synchronising oestrus in maiden heifers used as recipients of embryo transfers*, Veterinary Record, 134(4): 92-94.
- Trimberger GW, Hansel W** (1955) *Conception rate and ovarian function following estrus control by progesterone injections in dairy cattle*, Journal of Animal Science 14: 224-232.
- Twagiramungu H, Guibault LA, Proulx J, Villeneuve P, Dufour JF** (1992) *Influence of an agonist of gonadotrophin-releasing hormone (Buserelin) on estrus syneronization and fertility in beef cows*, Journal o Animal Science, 70:1904-1910.
- Ünal EF, Gökçen H, Nak Y, Tümen H** (1992) *PRID (Progesteron Salan Vaginal Alet) kullanımı ile inek ve diüvelerde anöstrusun sağaltımı*, Uludag Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 11(2): 91-100.
- Vandeplassche M** (1982) *Reproductive efficiency in castle, A guideline for projects in developing countries*, Food and Animal Production and Healt 25: 118 Rome, Italy.
- Vailes LD, Washburn SP, Britt JH** (1992) *Effect of various steroid milieus or physiological states on sexual behavior of Holstein cows*, Journal of Animal Science, 70: 2094.
- Villa-Godoy A, Hughes TL, Emery RS, Enright WJ, Schmidt M, Schmidt MK, Stanisiewski EP, Zinn SA, Fogwell RL** (1986) *Effects of energy balance and body condition on luteal function in heifers*, Journal of Animal Science, 63: 369.
- Voss HJ, Holtz W** (1985) *Controlling estrus in dairy cows A comparative field study*, Theriogenology 24: 151-162.
- Walker WL, Nebel RL, Mcgilliard ML** (1996) *Time of ovulation relative to mounting activity in dairy cattle*, Journal of Dairy Science, 79: 1555-1561.

- Watts TL, Fuguay JW** (1985) *Response and fertility of dairy heifers following injection with prostaglandin $F_{2\alpha}$ during early, middle or late diestrus*, Theriogenology, 23: 655-661.
- Webel SK** (1976) *Control of the estrus cycle in cattle with a progesterone releasing intravaginal device*, Proceedings of the VIII th International Congress Animal Reproduction, p:521, Krakow.
- Wolfenson D, Thatcher WW, Savlo JD, Badinga D, Luey MC** (1994) *The effect of a GnRH analogue on the dynamics of follicular development and synchronization of estrus in lactating dairy cows*, Theriogenology, 42: 633-644.
- Wiltbank MC** (2000) *Improving reproductive efficiency*. Dairy Updates, Reproduction and Genetics No.601, University of Wisconsin, USA.
- Yavas Y, Walton JS** (2000) *Induction of ovulation in postpartum suckled beef cows: a review*, Theriogenology, 54(1):1-23.
- Yaniz JL, Murugavel K, Lopez-Gatius F** (2004) *Recent developments in oestrus synchronization of postpartum dairy cows with and without ovarian disorders*, Reproduction of Domestic Animal 39: 86-93.
- Yiğit A, Arıkan Ş** (2001) *İneklerde östrus siklusu süresince gelişen steroidojenik ve non-steroidojenik luteal hücrelerin büyüklük dağılımlarında meydana gelen değişiklikler*, Turkish Journal of Veterinary Animal Science, 25: 545-550.
- Young IM** (1989) *Dinoprost 14-day oestrus synchronisation Schedule for dairy cows*, Veterinary Record. 124: 587-588.
- Youngquist RS** (1986) *Cystic follicular deteneration in the cow*, Morrow DA (eds) *Current Therapy in Theriogenology*, W.B. Saunders, pp:243-246, Philadelphia.
- Zerbe H, Gregory L, Grunert E** (1999) *Zur Behandlung ovariell bedingter Zyklusstörungen beim Milchrind mit Progesteron-abgebenden Vorrichtungen*, Tierärztliche Umschau, 54: 189-192.
- Zonturlu A, Çetin H, Atlı MO** (2005) *Anöstrus semptomu gösteren ineklerde PRID uygulamalarının çeşitli fertilité parametrelerine etkisi*. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 52: 161-165.

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Ömerli/MARDİN de doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Aydın’da tamamladım. 1996 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi’ni kazandım. 2001 yılında mezun oldum. 2006 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisansa başladım. Halen Muğla Medica- Vet Hayvan Hastanesinde görev yapmaktayım.