

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**REPEAT BREEDER İNEKLERDE TOHURLAMA SONRASI
PROGESTERON, hCG VE PROGESTERON+hCG
UYGULAMASININ GEBE KALMA ORANLARI ÜZERİNE
ETKİSİ**

Hasan ALKAN

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK DOĞUM ve JİNEKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. Hüseyin ERDEM**

KONYA-2018

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**REPEAT BREEDER İNEKLERDE TOHUMLAMA SONRASI
PROGESTERON, hCG VE PROGESTERON+hCG
UYGULAMASININ GEBE KALMA ORANLARI ÜZERİNE
ETKİSİ**

Hasan ALKAN

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK DOĞUM ve JİNEKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Hüseyin ERDEM

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 16102021 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2018

Araştırma Görevlisi Hasan ALKAN tarafından sunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Mehmet GÜLER
Selçuk Üniversitesi

İmza.....

Danışman

Prof. Dr. Hüseyin ERDEM
Selçuk Üniversitesi

İmza.....

Üye

Prof. Dr. Abdullah KAYA
Selçuk Üniversitesi

İmza.....

Üye

Prof. Dr. Yavuz NAK
Uludağ Üniversitesi

İmza.....

Üye

Prof. Dr. Hakan SAĞIRKAYA
Uludağ Üniversitesi

İmza.....

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu.....tarih vesayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ender ERDOĞAN
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

İneklerde repeat breeder sorunu, doğum-gebe kalma/buzağılama aralığının uzamasına, kesime giden hayvan oranının ve gebelik başına düşen tohumlama sayısının artmasına yol açarak önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Sorunun en önemli nedenleri arasında ise luteal yetersizlikler yer almaktadır. Luteal yetersizlikler, fertilizasyon sonrası embriyonun iyi gelişmemesine ve gelişimi için uygun ortamın sağlanamamasına bağlı olarak erken/geç embriyonik ölümlere neden olmaktadır. Bu nedenle luteal yetersizliklerin önlenmesi amacıyla tohumlama sonrası hormonal uygulamalar yapılmaktadır. Sunulan tezde de repeat breeder ineklerde, erken embriyonal gelişim döneminde ekzojen progesteron, hCG ve bu iki hormonun kombine uygulanmasıyla plazma progesteron düzeyinin artırılması hedeflenmiştir. Ayrıca uygulanan hormonların, gebe kalma oranının artırılması ve/veya embriyonik ölümlerin azaltılması üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Doktora öğrenimim ve tez çalışmam süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hüseyin ERDEM'e, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Tefvik TEKELİ'ye, Prof. Dr. Dursun Ali DİNÇ'e, Prof. Dr. Mehmet GÜLER'e, Prof. Dr. İbrahim AYDIN'a, Dr. Öğretim Üyesi Sakine Ülküm ÇİZMECİ'ye, Araş. Gör. Fatma SATILMIŞ'a, Araş. Gör. Mehmet Buğra KIVRAK'a, tez çalışmamın istatistiklerinin değerlendirmesindeki yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Agah TEKİNDAL'a, projenin KOÇAŞ TİM bünyesinde gerçekleştirilmesine izin veren Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğü'ne, ayrıca KOÇAŞ TİM'de çalışan ve bana her daim yardımcı olan Veteriner Teknisyen İbrahim ŞENEL'e ve Veteriner Teknisyen Oğuz AYDIN'a sonsuz teşekkür ederim.

Zor zamanlarda yanımda olan, her zorluğun üstesinden birlikte geldiğini bana hep kanıtlayan, desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen ve her durumda yanımda olan eşim Dr. Kübra KARAKAŞ ALKAN'a ve hayatımın her aşamasında beni sevgi ve sabırla destekleyip yol gösteren, engeller karşısında asla vazgeçmememi öğütleyen ve hiçbir zaman bana olan inançlarını ve güvenlerini kaybetmeyen değerli aileme, her zaman yanımda oldukları için şükranlarımı sunarım.

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

İÇİNDEKİLER	Sayfa
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
1.1. Repeat Breeder'in Tanımı	1
1.2. Repeat Breederin Önemi	1
1.3. Repeat Breeder İnsidansı	2
1.4. Repeat Breederin Etiyolojisi	4
1.4.1. Fertilizasyonun Önemi	5
1.4.2. Erken Embriyonik Ölümler	6
1.4.3. Hormonal Yetersizlikler	9
1.4.4. Maternal Faktörler	14
1.4.5. Suni Tohumlama ile İlgili Faktörler	16
1.5. Repeat Breeder İneklerin Tanısı	18
1.5.1. Rektal Palpasyon	19
1.5.2. Ultrasonografik Muayene	19
1.5.3. Vaginal Muayene	20
1.5.4. Ovidukt Açıklık Testi	21
1.5.5. Endometrial Sitoloji	22
1.5.6. Uterusun Bakteriyolojik Kültürü	22
1.5.7. Hormonal Testler	23
1.6. Repeat Breeder İneklerin Tedavisi	24
1.6.1. Östrüslerin Doğru Tespiti	24
1.6.2. Embriyo Transferi	25
1.6.3. İntrauterin Tedaviler	26
1.6.4. Alternatif Tedavi Seçenekleri	27
1.6.5. Hormonal Tedavi	27

2. GEREÇ ve YÖNTEM	33
2.1. Gereç	33
2.2. Yöntem	35
2.2.1. Östrüs Senkronizasyonu ve Suni Tohumlamaların Yapılması	35
2.2.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	35
2.2.3. Kan Örneklerinin Alınması	36
2.2.4. Progesteron Analizi	36
2.2.5. Gebelik Muayenelerinin Yapılması	36
2.2.6. İstatistiksel Analizler	36
3. BULGULAR	39
4. TARTIŞMA	47
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	58
6. KAYNAKLAR	60
7. EKLER	69
EK A: Etik Kurul Belgeleri	69
EK B: İzin belgesi	70
8. ÖZGEÇMİŞ	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

-	Eksi
%	Yüzde
°	Derece
®	Telif hakkı Alınmış
+	Artı
±	Artı Eksi
<	Küçüktür
=	Eşittir
>	Büyüktür
/	Bölme
≤	Küçük Eşittir
≥	Büyük Eşittir
\$	Dolar
χ^2	Ki Kare
α	Alfa
μ	Mikro
τ	Tau
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BVD	Bovine Viral Diare
C	Santigrat
CIDR	Controlled İnternal Drug Release
CVM	Kompleks Vertebral Malformasyon
dk	Dakika
DUMPS	Üridine Monofosfat Sentezi Yetmezliği
E2	Östrojen
ECLIA	Electrochemiluminescence İmmunoassay
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
ELISA	Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
FXI	Koagulasyon Faktör XI
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropin

IBR	Enfeksiyöz Bovine Rhinitreachitis
IFN	İnterferon
IGF	İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü
IGF-I	İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-I
IGF-II	İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-II
kg	Kilogram
LH	Luteinleştirici Hormon
mg	Miligram
mHz	Megahertz
ml	Mililitre
ng	Nanogram
P4	Progesteron
PGF_{2α}	Prostaglandin F 2 Alfa
pH	Hidrojenin Gücü
PMN	Polimorf Nüklear
PRID	Progesterone Releasing İntravaginal Device
RIA	Radioimmunassay
SGS	Sağımda Geçen Gün Süresi
spp	Tür
TİGEM	Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğü
TİM	Tarım İşletmesi Müdürlüğü
TMR	Total Mix Ration
USG	Ultrasonografi
VKS	Vücut Kondisyon Skoru

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Repeat Breeder İneklerde Tohumlama Sonrası Progesteron, hCG ve Progesteron+hCG Uygulamasının Gebe Kalma Oranları Üzerine Etkisi

Hasan ALKAN

Veterinerlik Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2018

Sunulan çalışmanın amacı, repeat breeder ineklerde tohumlama sonrası progesteron ve hCG uygulaması ile luteal fonksiyon desteklenerek; plazma progesteron düzeyinin artırılması, embriyonik ölüm oranlarının azaltılması ve dolayısıyla gebe kalma oranlarının artırılmasıdır.

Çalışma materyalini; en az bir kez doğum yapmış, 10 yaşından küçük, seksüel siklusları düzenli olan ve rektal palpasyon/ultrasonografik muayenelerde genital sisteminde herhangi bir sorun tespit edilmeyen, en az 3 kez tohumlandığı halde gebe kalmamış, 169 baş sağlıklı, Holstein ırkı inek oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen ineklere PGF2 α ön senkronizasyonu ile birlikte ovsynch östrus senkronizasyon programına uygulandı. Senkronizasyon bitiminde sabit zamanlı olarak tohumlanan inekler (0. gün) inekler 4 eşit gruba ayrıldı. Birinci gruba (Progesteron grubu, n=40) dahil edilen ineklere, 84. saatte (3,5. günde) vaginaya PRID yerleştirildi ve 9. günde vaginadan uzaklaştırıldı. İkinci gruba (hCG grubu, n=40) dahil edilen ineklere 7. günde hCG kas içi uygulandı. Üçüncü grup (Progesteron+hCG grubu, n=40) hayvanlara ise progesteron ve hCG uygulamaları kombine edilerek yapıldı. Dördüncü gruptaki (Kontrol grubu, n=40) hayvanlara herhangi bir uygulama yapılmadı. Tüm ineklerden progesteron düzeyinin değerlendirilmesi amacıyla 3,5, 7, 12 ve 18. günlerde olmak üzere 4 kez kan örneği alındı. Tohumlanan ineklerin gebelik muayeneleri 30. günde real time ultrasonografi ile yapıldı. Ultrasonografik muayenede gebe kalma oranı Grup I'de %40,47; Grup II'de %37,50; Grup III'te %44,44 ve Grup IV'te ise %30,95 olarak belirlenmiştir (p>0,05). Yapılan progesteron ölçümlerinde tüm gruplarda tohumlama sonrası 3,5. günde progesteron düzeyi <2 ng/ml'nin altında olan inek oranı oldukça yüksek bulunmuştur. Bu oran Grup I'de %69,05; Grup II'de %75,0; Grup III'te %68,88; Grup IV'te ise %73,80 olarak belirlenmiştir. Bu oranlar repeat breeder ineklerde gebeliğin erken dönemlerinde progesteron düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir. Ayrıca kontrol grubunda tohumlama sonrası 3,5. günde progesteron düzeyi <2 ng/ml olan ineklerde gebe kalma oranı diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur (p<0,05). Grup I'de ise progesteron düzeyi <2 ng/ml'nin altında olan ineklere progesteron takviyesi yapılmasının olumlu etki oluşturduğu tespit edilmiştir (p<0,05).

Sonuç olarak repeat breeder ineklerde tohumlama sonrası hormon uygulamalarının gebe kalma oranını istatistik olarak artırmamasına rağmen hormon takviyesi yapılan gruplarda gebe kalma oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla tohumlanan hayvanlarda 3,5. günde progesteron düzeyi belirlenmesi, seviyesi düşük bulunan hayvanlara hormonal destek sağlanmasının hem repeat breeder inek oranının düşmesine hem de sürüdeki gebelik oranının artmasına olanak sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Gebe kalma oranı; hCG; progesteron; repeat breeder inek.

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Effect of Progesterone, hCG and Progesterone+hCG Treatment After Artificial Insemination on Conception Rates in Repeat Breeder Cows

Hasan ALKAN
Department of Obstetrics and Gynaecology

PhD THESIS / KONYA-2018

The aim of the present study was to support the luteal function with progesterone and hCG treatment following insemination in repeat breeder cows; thereby increasing the level of plasma progesterone, reducing embryonic death rates and thus increasing conception rates.

Study material was consisted of 169 healthy Holstein breed cows who had at least one birth, were under 10 years of age, had regular sexual cycles and had no problems in the genital system in rectal palpation / ultrasonographic examinations, were not pregnant despite inseminated at least 3 times. The cows included in the study were applied to the ovsynch estrus synchronization program with PGF2 α pre-synchronization. At the end of the synchronization, the cows inseminated at fixed time (day 0) were divided into 4 equal groups. The cows included in the first group (Progesterone group, n = 40), PRID were placed in the vagina at the 84th hour (day 3.5) and removed from the vagina on the 9th day. In the second group (hCG group, n = 40), hCG was administered intramuscularly on the 7th day. In the third group cows (Progesterone + hCG group, n = 40) were combined with progesterone and hCG applications. In the fourth group (control group, n = 40), no application was made to the animals. In order to evaluate the progesterone level of all cows, blood samples were collected 4 times on 3.5, 7, 12 and 18 days. Pregnancy examinations of the cows were performed by real time ultrasonography on the 30th day. In ultrasonographic examination, the conception rate was 40.47% in Group I; 37.50% in Group II; 44.44% in Group III and 30.95% in Group IV ($p > 0.05$). In progesterone measurements, the ratio of cows with progesterone levels < 2 ng / ml was found to be quite high in all groups on day 3.5 after insemination. This rate was determined as 69.05% in Group I; 75.0% in Group II; 68.88% in Group III and 73.80% in Group IV. These rates indicate that progesterone levels are low in the early stages of pregnancy in repeat breeder cows. In the control group, the cows with progesterone levels < 2 ng / ml were found to be lower in the control group at day 3.5 than the other groups ($p < 0.05$). In group I, progesterone concentration was found to have a positive effect on cows with progesterone levels < 2 ng / ml ($p < 0.05$).

In conclusion, although the conception rate of post-insemination hormone treatments did not increase the rate of conception in repeat breeder cows statistically, conception rate was higher in the hormone applied groups than the control group. Therefore, the determination of the level of progesterone on the day 3.5 in the inseminated animals is expected to provide the hormonal support to the animals with low levels, allowing both decrease the rate of repeat breeder cow and increase the rate of pregnancy in the herd.

Key Words: Conception rate; hCG; progesteron; repeat breeder cow.

1. GİRİŞ

1.1. Repeat Breeder'in Tanımı

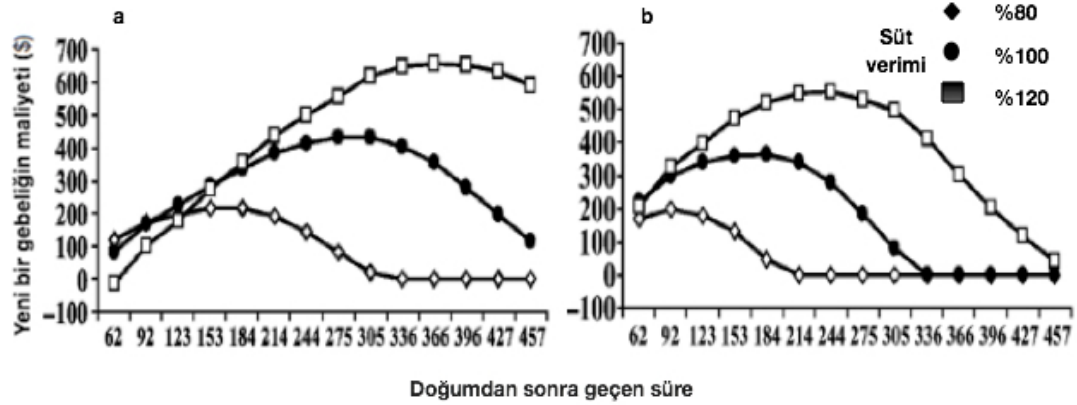
Repeat breeder literatürde inekler için kullanılan bir terimdir. Fertil bir boğa ile doğal aşım veya suni tohumlama ile üç kez tohumlandığı halde gebe kalmamış inekler repeat breeder inek (Çeviren inek, döl tutmayan inek) olarak tanımlanmaktadır. Daha geniş bir ifade ile; en az bir kez doğum yapmış, on yaşından küçük, seksüel siklusları düzenli olan (18-24 gün), genital organlarında klinik bir bozukluk belirlenmeyen, anormal vajinal akıntısı olmayan, 3 kez veya daha fazla suni tohumlama veya fertilitesi belirlenmiş boğa ile doğal aşım yapıldığı halde gebe kalmamış ineklere "repeat breeder inek" denilmektedir (Youngquist ve Bierschwal 1985, Noakes ve ark 2009, Ptaszynska 2009, Alaçam 2010).

1.2. Repeat Breederin Önemi

Geçtiğimiz son 70 yıl içerisinde yapılan bilimsel çalışmalarla ineklerin süt verimlerinde önemli artışlar elde edilmiştir. Buna karşın aynı başarı fertilitite parametrelerinde sağlanamamıştır. Normal şartlarda bir inekten yılda bir buzağı alınması temel reproduktif amaçtır. Bunun sağlanabilmesi için başarılı bir doğum (0. gün), sorunsuz bir postpartum dönem (0-42. gün) ve ilerleyen dönemde (42-90. gün) gebeliğin elde edilmesi gereklidir. Ancak çoğu sütçü inek işletmesinde yaşanan birtakım sorunlara bağlı olarak repeat breeder oranı yüksek seyrederek. Buna bağlı olarak da doğum-gebe kalma aralığı daha uzun ve gebelik başına düşen tohumlama sayısı daha yüksek olmaktadır. Dolayısıyla gebelik başına maliyetin artması, ineğin damızlık değerinin düşmesi günümüz süt sığırcılığı işletmelerinin en önemli ekonomik sorunu haline gelmiştir (Bartlett ve ark 1986, Dochi ve ark 2008, Perez-Marin ve ark 2012).

Repeat breeder sorunun işletmelere maliyeti, her süt sığırcılığı işletmesinin durumuna göre değişkenlik gösterir. Bir gebeliğin maliyetinde; ineğin yaşı, gelecekte beklenen üretim, sağımda geçen süresi, gebelik dönemi ve süt fiyatı gibi birçok faktör etkilidir. Bunlar içerisinde önemli olduğu düşünülen iki kriter ise, süt verimi ve sağımda geçen gün süresidir. Repeat breeder ineklerde en yüksek maliyet girdisini genellikle sağımda geçen gün süresi oluşturmaktadır (Bilby 2008). Sütçü inek işletmelerinde boş geçen günler; süt fiyatları, bölge ve idare şekline bağlı olarak

çeşitli maliyet artışına sebep olmaktadır. Boş geçen gün süresi 100-130 gün aralığında olan bir ineğin işletmeye günlük maliyeti 0,5 \$, 130-160 gün aralığında 1,42 \$, 160-175 gün aralığında 2,99 \$ ve >175 günde ise 4,52 \$ olmaktadır (McSweeney 2004). Yapılan bir çalışmada bir gebeliğin maliyetinde; süt verimi, sağılan gün süresi ve laktasyon sayısı ile olan ilişki değerlendirilmiştir. Uzun süredir sağılan ineklerde, bir gebeliğin oluşmasında maliyetin daha fazla olduğu belirlenmiştir (Şekil 1.1; De Vries 2006). Ayrıca repeat breeder sorunu; ineklerden, yaşamı boyunca daha az sayıda yavru ve süt verimi elde edilmesine de neden olmaktadır (Perez-Marin ve ark 2012)



Şekil 1.1. Birinci (a) ve ikinci (b) laktasyondaki ineklerde, yeni bir gebeliğin oluşması için süt verimi ve sağımda geçen gün sürelerine göre maliyet grafiği (De Vries 2006).

1.3. Repeat Breeder İnsidansı

Süt ineği işletmelerinde her tohumlama sonrası, gebe kalma oranı yaklaşık %50-55 beklenilmektedir. Bu şartlarda işletmede repeat breeder inek oranı %9-12 oranında gerçekleşmektedir. Bir sütçü inek işletmesinde yapılan tohumlamalarda gebe kalma oranı düştüğünde işletmedeki hayvanların gebe kalması için daha fazla servis periyoduna ve daha fazla tohumlamaya gereksinim olması doğal bir sonuçtur. Bunun sonucunda repeat breeder inekler, işletmede önemli bir problem haline gelmektedir. Değişik oranlarda elde edilen gebe kalma oranlarına bağlı olarak, repeat breederin da görülme olasılığı farklılık göstermektedir (Çizelge 1.1; Brunner 1984). Örneğin normal bir işletmede, gebeliklerin şekillenmesi için 4 veya daha fazla tohumlama gereken inek oranının %12,5 olması, sorunun başladığının bir belirtisi

olabilmektedir. Bu oranın %30'lara ulaşması anılan işletmede ciddi problemlerin olduğunu bir işarettir (Dinç 2014).

Çizelge 1.1. Değişik gebe kalma oranlarında repeat breeder görülme olasılığı (Brunner 1984).

Gebe kalma oranı	3 tohumlama sonrası gebelik oranı (%)	Repeat breeder inek oranı (%)	5 tohumlama sonrası gebelik oranı (%)	5 tohumlama sonrası gebe kalmayanların oranı (%)
70	97	3	100	0
60	94	6	99	1
50	88	12	94	6
40	78	22	92	8
30	66	34	83	17
20	49	51	67	33

Sütçü inek işletmelerinde repeat breeder insidansı; bölge, çevre ve idare koşullarına bağlı olarak da farklılık göstermektedir. Yapılan birçok çalışmada işletmelerdeki repeat breeder inek insidansının, %10,1–24 arasında olduğu ifade edilmektedir (Salasel ve ark 2010, Yusuf ve ark 2010). İsveç'te yapılan bir çalışmada; 1541 sürüde ve toplam 57616 inekte repeat breeder insidansı araştırılmıştır. Repeat breeder hayvanların toplam oranının %10,1 ve sürü bazında bakıldığında ise ortalama bu oranın %7,5 olduğu bildirilmiştir. Özellikle sürü hayvan sayısı azaldığında ve doğum-ilk tohumlama aralığı kısaldığında sürüdeki repeat breeder inek oranının arttığı belirlenmiştir (Gustafsson ve Emanuelson 2002).

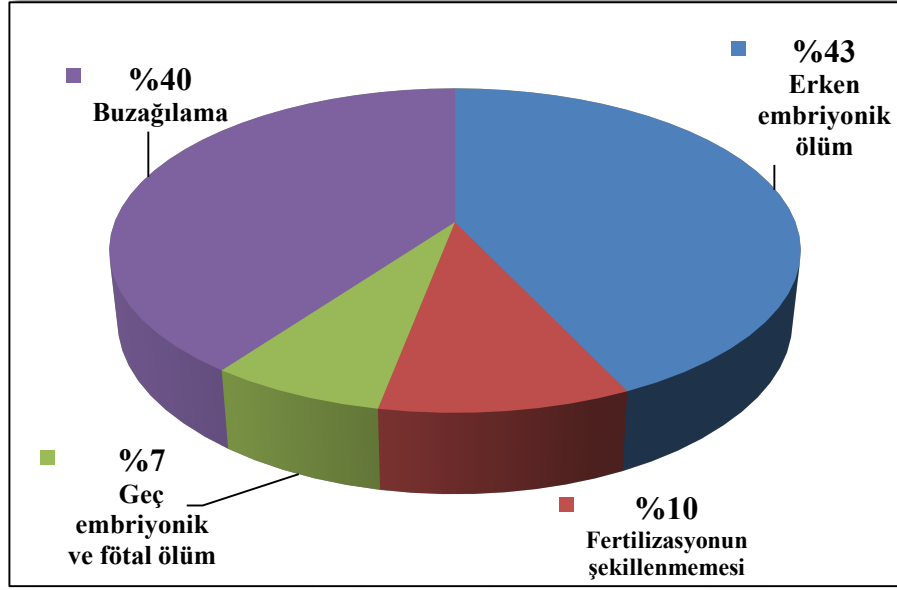
Yusuf ve ark (2010), repeat breeder inek oranını; birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü doğumunu yapan ineklerde sırasıyla %19,4; %12,2; %9,8 ve %11,2 olarak belirlemişlerdir. Ayrıca sürülerdeki repeat breeder inek oranı ise ortalama %14 olarak bulunmuştur (Çizelge 1.2). Zobel ve ark (2011)'nin yapmış olduğu bir başka çalışmada ise; Simental, Holstein Friesian, Kırmızı Holstein ve melez ırk ineklerde, repeat breeder inek oranı sırasıyla %13,88; %38,77; %15,30 ve %42,42 olarak belirlenmiştir.

Çizelge 1.2. Fertilité özelliğine göre laktasyondaki sütçü ineklerin reprodüktif performansı (Yusuf ve ark 2010).

	Fertilité	
	Normal	Repeat breeder
Toh. inek sayısı	479	86
İlk tohumlama günü	81±2 ^a	74±4 ^a
Gebelik oranı ≤100 gün (%)	50,1	1,2
Gebelik oranı ≤150 gün (%)	75,2	11,6
Gebelik oranı ≤210 gün (%)	94,8	31,4
Gebelik oranı ≤300 gün (%)	99,8	50,0
Gebelik oranı ≤400 gün (%)	99,8	58,1
Gebelik oranı >435 gün (%)	100	58,1
Doğum-gebe kalma aralığı (gün)	114±3 ^a	211±10 ^b
Gebelik başına tohumlama sayısı	1,7±0,1 ^a	4,7±0,2 ^b

1.4. Repeat Breederin Etiyolojisi

Yapılan birçok bilimsel çalışmada repeat breeder inek sorununun tek bir nedene bağlı olmadığı ve multifaktöriyel nedenlerle meydana geldiği ifade edilmektedir. Repeat breeder sorunu ineğe, boğaya, çevresel ve yönetimsel birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (Perez-Marin ve ark 2012). Repeat breederin nedenleri arasında; uterus, serviks ve vajina enfeksiyonları, endokrin ve ovulasyon bozuklukları, anatomik defektler, ovum kalitesi, enfeksiyöz hastalıklar, tohumlama zamanının yanlışlığı, östrüslerin belirlenmesindeki yetersizlikler, düşük fertiliteli sperma seçimi, hijyen koşulları, beslenme bozuklukları gibi birçok faktör yer almaktadır (Bilby 2008). Repeat breederin oluşumunda çok fazla faktör etkili olmasına rağmen en önemli iki nedenin; fertilizasyonun şekillenmemesi ve erken embriyonik ölümlerin olduğu ileri sürülmektedir (Bilby 2008, Alaçam 2010). Repeat breeder ineklerde, fertilizasyonun şekillenmemesi ve erken embriyonik ölümler hemen hemen aynı öneme sahiptir. Bu ineklerde fertilizasyon kayıplarının insidansı %29-40, erken embriyonik ölümlerin oranı ise %29-47 olarak belirlenmiştir (Şekil 1.2; Ayalon 1978, Diskin ve ark 2012).



Şekil 1.2. Sağlıklı Holstein ineklerde tohumlama sonrası gebelik kayıplarının dağılımı (Diskin ve ark 2012).

1.4.1. Fertilizasyonun Önemi

Gebeliklerin sağlanmasında ilk adım fertilizasyonun meydana gelmesidir. Başarılı bir fertilizasyon için; dişi (östrus, ovulasyon, gamet transportu) ve erkekte (spermatazoa üretimi, sperm kalitesi, gamet transportu) meydana gelen bir dizi olayın senkronize bir şekilde gerçekleşmesi gerekmektedir. Bu basamaklardan herhangi birinin gerçekleşmemesi veya doğru zamanda olmaması, fertilizasyonun şekillenmemesine neden olmaktadır (Barrett ve ark 2004).

Fertilizasyon oranı; düve, etçi sığır ve düşük verimli sütçü ineklerde fertilitesi bilinen sperma kullanıldığında yaklaşık olarak >%90 kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda özellikle yüksek süt verimli ineklerde bu oranın %83'e kadar düştüğü bildirilmektedir (Sartori ve ark 2010). Repeat breeder ineklerde ise fertilizasyon oranının %60-70 olarak elde edildiği bildirilmektedir (Perez-Marin ve ark 2012).

Oosit ve sperm transportunun aksaması, ovulasyon öncesi yapılan rektal palpasyon sırasında preovulatör folikülün patlaması, ovulasyonun gecikmesi, yanlış zamanda tohumlama, zayıf spermatazoa ve düşük oosit kalitesi, ineğin yaşı, ovulasyon sorunları, metritis, salpingitis, vaginitis, servisitit, ovidukt tıkanıklığı ve ovabursal adezyonlar gibi faktörlerin sığırlarda fertilizasyonun şekillenmemesine neden olduğu bilinmektedir (Barrett ve ark 2004, Wodaje ve Mekuria 2016).

Ovulasyon; hormonların dalga genişliği, frekansı ve zamanlamasına bağlı bir mekanizmadır. Hormonların salınımındaki sorunlar, dominant folikülün kalıcı (oosit kalitesinin kötüleşmesi) hale geçmesine veya atreziye olmasına neden olmaktadır. Östrus-ovulasyon arası süre normal şartlardan daha uzun sürdüğünde, tohumlamaların erken olmasına neden olmaktadır. Bu da fertilizasyon zamanı spermatazoanın yaşlanmasından dolayı oositi dölleyebilme kapasitesinin azalmasına neden olarak fertilizasyon oranlarını düşürmektedir. Bazı durumlarda ise folikül ovule olamaz ve anovulasyon şekillenir. Repeat breeder ineklerde anovulasyon oranının normal ineklerden daha yüksek olduğu ve oranın %2-16 arasında değiştiği bildirilmektedir (Wodaje ve Mekuria 2016).

Sperma kalitesinin düşük olması da gebe kalma oranlarının beklenilenden daha az olmasıyla sonuçlanmaktadır. Bunun nedeninin de genellikle fertilizasyonun şekillenmemesi veya embriyonik ölümlerin olduğu ifade edilmektedir. Sperma kalitesi ile birlikte; spermanın saklama koşulları, tohumlama için çözdürülmesi sırasında oluşan birtakım aksaklıklar da fertilizasyonun şekillenmemesinde etkili olabilmektedir (Barrett ve ark 2004).

Ovaryum, bursa ovarika, ovidukt ve kornu uterilerin çevresindeki dokularla yapışmış olduğu ve ovidukt'un tıkanıklığında, mekanik olarak ovum ve spermatazoanın buluşmasında gerçekleşmemekte ve fertilazasyon engellenmektedir (Dinç 2014). Endometritis, salpingitis ve servisitisi gibi genital kanalın yangılı durumlarında da spermatazoanların yaşamı olumsuz etkilenmekte ve fertilizasyon oranları düşmektedir. Ayrıca BVD (Bovine Viral Diarhae), *Leptospira hardjo*, *Ureplasma spp.* ve *Mycoplasma bovis* gibi viral ve bakteriyel etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlar da fertilizasyona olumsuz etki etmektedir (Barrett ve ark 2004).

1.4.2. Erken Embriyonik Ölüm

İneklerde embriyonal dönem fertilizasyonun gerçekleşmesiyle başlayıp (0. gün) 42. güne kadar devam etmektedir (Barrett ve ark 2004). Embriyo tek hücreli dönemden 8. güne kadar zona pellusida içerisinde yer almaktadır. Fertilizasyondan sonraki 3-4. günler arasında embriyo oviduktan uterusu göç etmeye başlar ve bu dönemde 8-16 hücrelidir. Beş-6. günlerde (16-32 hücreli) embriyo kompakt hale

geçer ve morula olarak değerlendirilir. Sekizinci günde blastosist içerisinde blastosist kavitesi ve yaklaşık olarak 120 hücreli, iç hücre kümesi (%25) ve trofektoderm (%75) katmanları şekillenir. Yaklaşık olarak 9-10. günlerde, blastosist zona pellusidadan ayrılır ve uzamaya başlayacağı 13. güne kadar genişlemeye devam etmektedir. Konseptus 13. günde 5.25 mm çapında küre halinden, 16. günde 52 mm çapında ovoid görünüme dönüşmektedir. Gebeliğin maternal kabulü, embriyonun trofektoderm hücrelerinden salgılanan interferon tau tarafından 16-18. günler arasında gerçekleşmektedir. Karunkula-kotiledoner bağlanma ise 21. günde tam anlamıyla meydana gelmektedir. Embriyonel dönem 42. günde farklılaşmanın tamamlanması ile son bulmaktadır. Embriyo artık fötüs olarak adlandırılır ve bu dönemde temel doku, organ ve sistemler gelişmiştir (Thatcher ve ark 2006, Perez ve ark 2012).

Embriyonik kayıplar; erken ve geç embriyonik ölümler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Erken embriyonik ölümler, fertilizasyonun gerçekleşmesinden 24. güne kadar meydana gelirken; geç embriyonik ölümler ise 25-42. günler arasında şekillenmektedir (Ayad ve ark 2012). Maternal kabul döneminden önce meydana gelen embriyonik ölümlerde beklenen östrüs siklus normal zamanda görülmektedir. Maternal kabulden daha sonra meydana gelen ölümlerde ise beklenen östrüs zamanında sapma meydana gelir ve bu süre bir önceki östrüsten 25-40 gün sonra olabilmektedir (Barrett ve ark 2004).

Embriyonik ölümlerin oranı yapılan birçok çalışmada elde edilen verilere göre çeşitlilik göstermektedir. Normal şartlarda sığırlarda ilk servis periyodunda tohumlama sonrası embriyonik ölüm oranı %10-40 arasında değişmektedir. Repeat breeder ineklerde ise bu oran, gebeliğin 30-42. günlerine kadar ele alındığında %65'i bulmaktadır (Bilodeau-Goeseels ve Kastelic 2003). Humblot (2001) 1395 Holstein inekte yaptığı çalışmada; gebe kalma oranı, erken ve geç embriyonik ölüm oranlarını sırasıyla %42,9; 31,6 ve 14,7 olarak belirlemiştir. Erdem (1997) yaptığı doktora tez çalışmasında 22-45. günler arasında embriyonik ölüm oranını %30 olarak belirlediğini bildirmiştir.

Embriyolar, özellikle morula aşamasından blastosiste geçiş döneminde (5-8. günler arası) mortaliteye daha çok duyarlıdırlar. Birden fazla doğum yapmış ineklerde 8. güne kadar olan kayıplar tüm embriyonik ölümlerin %62'sini

oluşturmaktadır. Tek doğum yapmış hayvanlarda ise bu oran %92 gibi çok daha yüksek orandadır (Inskeep ve Dailey 2005). Repeat breeder ineklerde de embriyonik kayıpların büyük bir bölümü tohumlama sonrası 5-7. günlerde meydana gelmektedir. Çünkü bu dönemde erken gelişim döneminde olan embriyo uterusu giriş yapmakta ve kendi proteinlerini sentezlemeye başlamaktadır (Barrett ve ark 2004).

Thatcher ve ark (1994) repeat breeder ineklerde embriyonik kayıpların yaklaşık %30'unun gebeliğin ilk 7 günü içerisinde meydana geldiğini bildirmektedirler. Ayrıca bu süreçten sonra ise meydana gelen embriyonik kayıpları, 8-17. günler (toplam kayıpların yaklaşık %40'ı) ve 17-24. günler (toplam kayıpların yaklaşık %24'ü) olmak üzere ikiye ayırmaktadırlar. Barrett ve ark (2014) ise repeat breeder ineklerde embriyonik ölüm oranlarını en fazla 6-7. günlerde meydana geldiğini bildirmişlerdir (Çizelge 1.3).

Çizelge 1.3. Embriyonik ölüm zamanları (Parantez içindeki oranlar embriyonik ölüm oranlarıdır) (Barrett ve ark 2004).

Gebelik günleri	Normal İnekler		Repeat Breeder İnekler	
	Sayı	Gebelik Oranı (%)	Sayı	Gebelik Oranı (%)
2-3	10/12	83 (17)	12/17	71 (29)
4-5	22/25	88 (12)	20/25	80 (20)
6-7	10/12	83 (17)	5/12	42 (58)
8-10	13/18	72 (28)	9/18	50 (50)
11-13	16/18	89 (11)	9/18	50 (50)
14-16	16/20	80 (20)	10/20	50 (50)
17-19	12/21	57 (43)	9/21	43 (57)
35-42	9/13	69 (31)	8/24	35 (65)

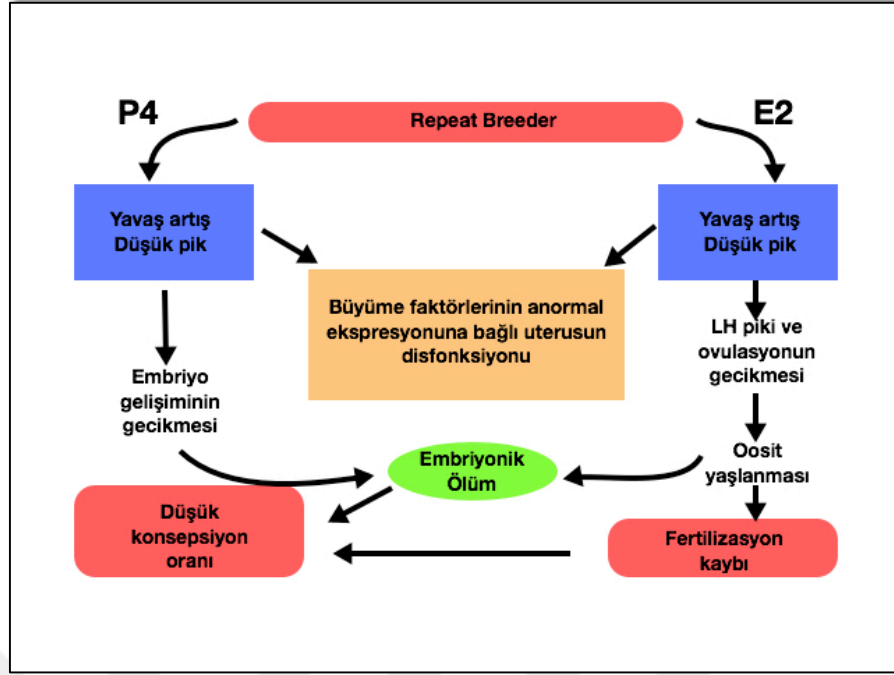
Foliküler dalga ve ovulasyon zamanı ile ilişkili olarak oositin yaşı, ovulasyon öncesi-sırası-sonrasında hormonal iletişim, spesifik ve nonspesifik etkenlere bağlı meydana gelen endometritis, sıcaklık stresi, genetik faktörler, beslenme, mastitis ve özellikle korpus luteumun fonksiyonel yetersizliği gibi faktörler ineklerde embriyonik ölümlerin önemli nedenlerindedir (Barrett ve ark 2004, Diskin ve ark 2012).

İneklerde meydana gelen çok erken (0-7 gün) embriyonik ölümler özellikle oosit kalitesinin düşük olmasından ve uygun olmayan uterus ortamından kaynaklanmaktadır. Oosit kalitesi, fertilizasyon sonrası embriyonun gelişimini direk veya indirekt olarak etkilemektedir. Zayıf kalitedeki oositlerin fertilizasyonu sonrası embriyodaki bölünmeler çok yavaş veya düzensiz olarak devam etmektedir. Ayrıca bu dönemde embriyo, ovulasyon sonrası 4-5 gün uterusu göç etmeden önce ovidukt içerisinde yer almaktadır. Ovidukt bu dönemde gelişmekte olan zigota besin (iyon, aminoasit ve glikoz) ve lokal büyüme faktörleri (IGF-I ve IGF-II) sağlamaktadır. Ovidukt içerisindeki IGF sinyal yolağında oluşan problemler laktasyondaki ineklerde erken embriyo gelişiminde olumsuz etki oluşturabilmektedir. Ayrıca oviduktun musküler mekanizması, spermin ve oositin transportunu sağlayan siliar hareketler de erken gelişim döneminde oldukça önemlidir. Çünkü fertilizasyon sonrası embriyonun yanlış zamanda (çok erken veya çok geç) uterusu geçişi de erken embriyonik ölümlere sebep olmaktadır (Walsh ve ark 2011).

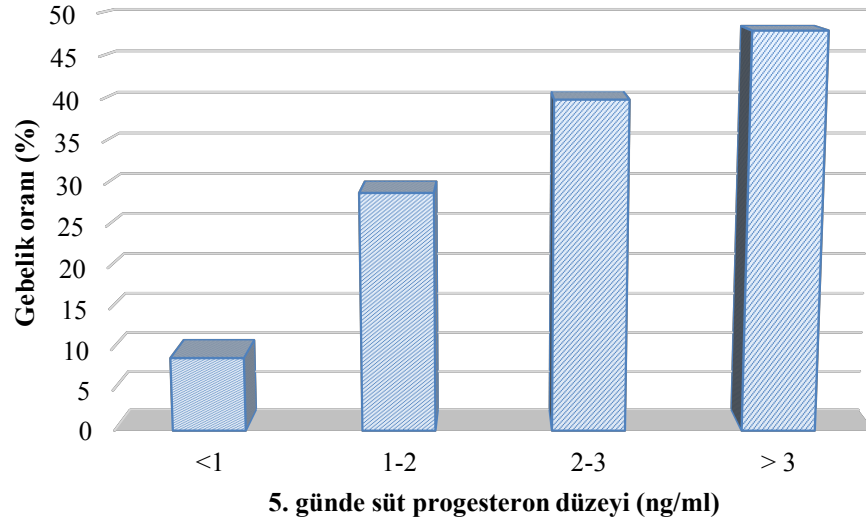
Embriyo tohumlama sonrası 5-7 günler arasında uterusu göç etmektedir. Bu sürelerden 15. güne kadar gelişen blastosist, uterusun kornusunda uzamış ipliksi konseptus içerisinde gelişmeye devam etmektedir. Özellikle bu dönemde uterusun mikroortamı embriyonun kalitesinde önemli rol oynamaktadır. Progesteronun ve IGF'nin düşük düzeyleri erken embriyonik gelişimi desteklemek için yetersiz kalmaktadır. Bunun sonucunda da embriyonik ölümler şekillenmektedir (Walsh ve ark 2011).

1.4.3. Hormonal Yetersizlikler

Korpus luteum tarafından üretilen progesteron, gebeliğin sağlanması ve sürdürülmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu yüzden yetersiz luteal fonksiyon yani düşük düzeyde progesteron salınımı, erken embriyonik ölümler ile ilişkilendirilmektedir (Bilodeau-Goeseels ve Kastelic 2003). Yapılan çalışmalarda da luteal yetersizliklerin, fertilizasyon sonrası embriyonun iyi gelişmemesine ve gelişimi için uygun ortamın sağlanamamasına bağlı olarak erken/geç embriyonik ölümlere neden olduğu bildirilmektedir (Şekil 1.3; Mann ve Lamming 1999, Thatcher ve ark 2001, Morris ve Diskin 2008, Katagiri 2011).



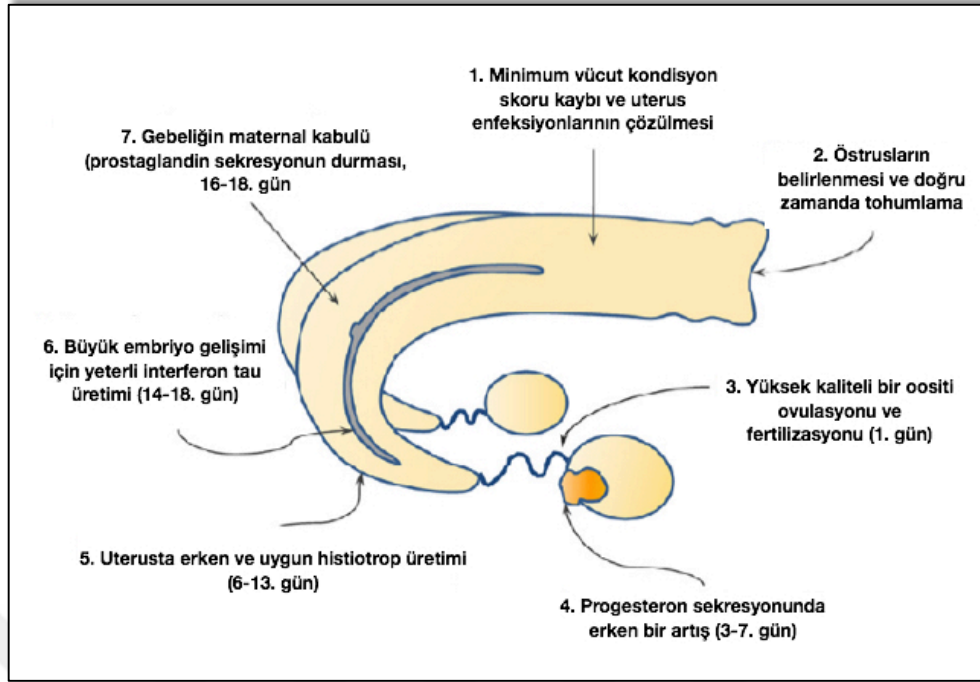
Şekil 1.3. Repeat breeder ineklerde fertilitenin düşmesine neden olan potansiyel mekanizmalar ve endokrin bozukluklar (Katagiri 2011).



Şekil 1.4. Sütçü ineklerde tohumlama sonrası 5. günde süt progesteron düzeyinin gebelik oranına etkisi (Mann 2006).

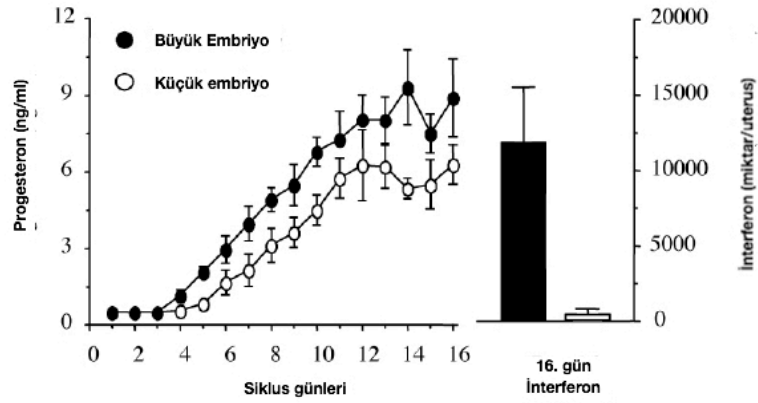
Erken embriyonal gelişim maternal progesteron düzeyi ile yakından ilişkilidir. Çünkü progesteron hormonu uterusu embriyonun büyümesini, gelişimini ve canlılığını etkileyen birçok moleküler, biyokimyasal ve fizyolojik etkileşimleri yönetmektedir. Ayrıca progesteron; uterusun sekresyon derecesini, konseptusun

gelişimini, embriyonun lüteolizisini baskılayan interferon tau üretim yeteneğini, PGF_{2α}'nın salınım ve zamanını da etkilemektedir (Morris ve Diskin 2008). Bu nedenle progesteronun yetersiz salınımı; embriyonun zayıf gelişmesine ve sonuçta erken embriyonik kayıplara neden olmaktadır (Mann ve Lamming 1999). İneklerde tohumlama sonrası 6-8 günler arası en kritik dönemdir. Çünkü bu dönemde embriyo, morula aşamasından blastosist aşamasına geçiş yapar ve aynı zamanda oviduktan uterusu gelmektedir. Dolayısıyla bu dönem repeat breeder ineklerde embriyonik ölümlerin en sık meydana geldiği dönem olarak kabul edilmektedir (Shelton ve ark 1990). Gebeliğin devamlılığı için gerekli olan progesteron, tohumlama sonrası yaklaşık olarak 4. günde önemli miktarlarda üretilmektedir (Villarroel ve ark 2004). Yapılan çalışmalarda bu dönemde, özellikle tohumlama sonrası ilk 6 günlük periyotta düşük plazma progesteron düzeyine sahip olan ineklerin, gebe kalma oranları da düşük bulunmuştur (Thatcher ve ark 2001). Düşük fertilitite oranlarının elde edildiği inek ve düvelerde tohumlama sonrası ilk 6 gün içerisinde progesteron artışının normalden daha düşük ve toplam progesteron düzeylerinin daha az olduğu belirlenmiştir (Shelton ve ark 1990). Bu yüzden tohumlama sonrası ilk hafta progesteron salınımının yetersiz olması, repeat breeder ineklerde embriyo gelişiminin gecikmesiyle ilişkilendirilmektedir. Embriyo gelişimindeki bu gecikme PGF_{2α} salınımını engellemek için yeteri miktarda interferon tau üretmemesine ve daha sonraki aşamada gebeliğin maternal kabulünün sağlanamamasına neden olabilmektedir. Nitekim tohumlama sonrası gebeliğin maternal kabul sürecinde yani 16. günler civarında zayıf gelişen embriyoların, az ya da yetersiz interferon tau ürettikleri belirlenmiştir. Çünkü bu ineklerde ovulasyon sonrası dönemde, progesteron miktarındaki artış düşük seviyelerde seyretmektedir. Ancak bunun aksine erken dönemde progesterondaki artışın yüksek olması ise, embriyonun daha iyi bir uzunlamasına gelişim oranına sahip olmasına ve daha fazla miktarda interferon tau üretmesine sebep olmaktadır (Şekil 1.4-5; Mann ve Lamming 1999).



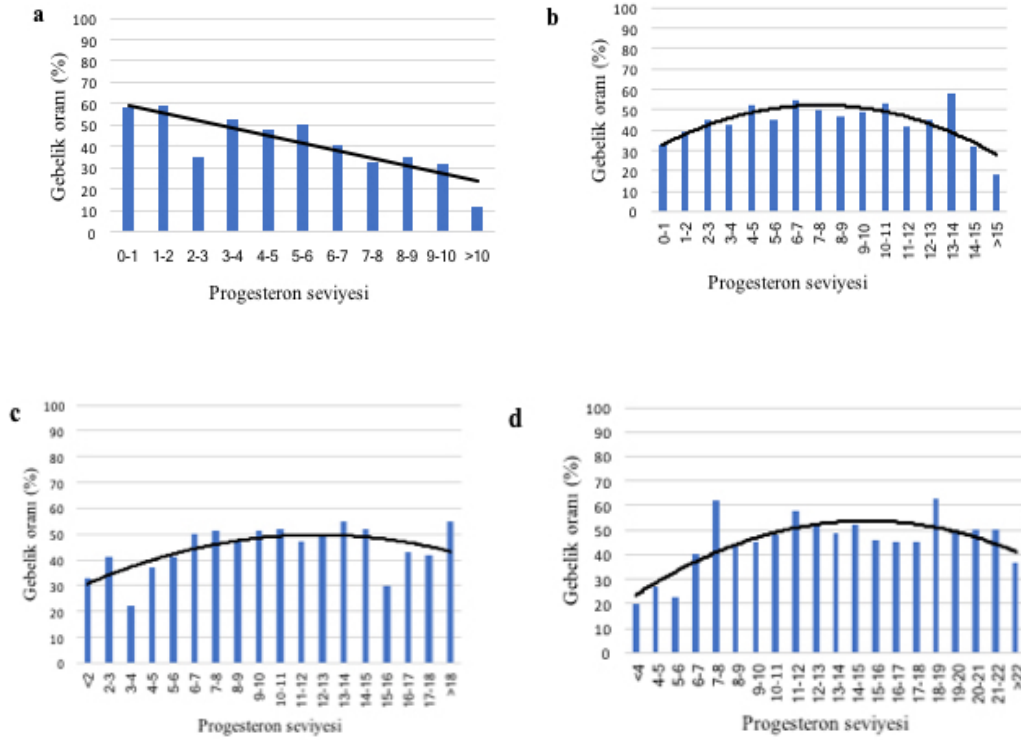
Şekil 1.5. Sütçü ineklerde gebeliğin meydana gelmesinde etkili olan faktörler (Walsh ve ark 2011).

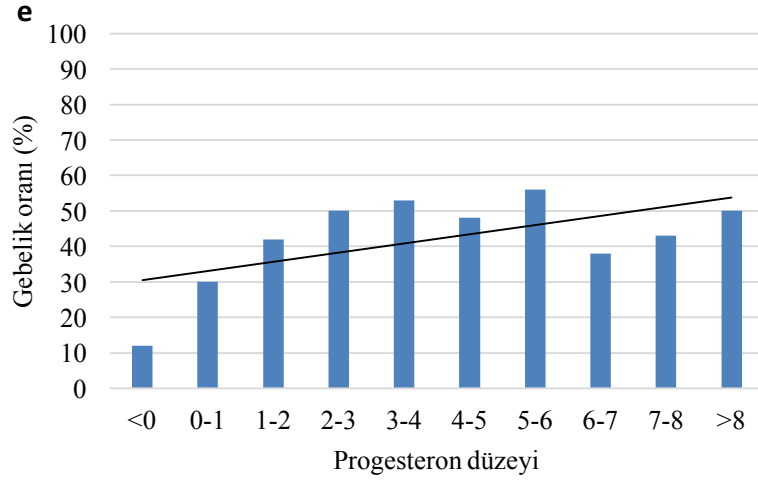
Ovulasyon sonrası progesteron düzeyinin artışıdaki bir günlük gecikme, embriyonun gelişiminin yavaşlamasına ve 13. günde interferon tau üretiminin ise olması gerekenden 3 kat daha az olmasıyla sonuçlanmaktadır. Progesteron miktarı ovulasyon sonrası 2-5. günler arasında normal seviyelerde arttığında ise, 14. günde embriyo gelişimine önemli derecede avantaj sağlamaktadır. Çünkü bu dönemde progesteron miktarı yüksek seyreden hayvanlarda embriyo uzunluğu, progesteron miktarı düşük seyredenlere göre 10 kat daha fazla artmaktadır. Bu yüzden tohumlama sonrası progesteron miktarının artışı ineklerde embriyo gelişiminin kontrolünde en önemli kriterdir. Bu noktadan yola çıkarak tohumlama sonrası erken dönem (5-9 günler arası) progesteron desteğinin sağlanması, 16. günde interferon tau üretiminde önemli bir artışla sonuçlanmaktadır (Şekil 1.6; Mann ve Lamming 1999).



Şekil 1.6. Tohumlama sonrası 16. günde daha iyi (büyük) ve zayıf (küçük) gelişmiş embriyolardan salgılanan interferon tau ve plazma progesteron düzeyleri (Mann 2006).

Stronge ve ark (2005) yaptıkları çalışmada, sütçü ineklerde tohumlama sonrası 5-7. günler arasında progesteron düzeyinin düşük olmasının, fertilitenin azalmasına sebep olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca progesteron düzeyinin, embriyoların hayatta kalmasında önemli bir yere sahip olduğu belirtilmiştir (Şekil 1.7).





Şekil 1.7. Tohumlama sonrası 4. gün (a), 5. gün (b), 6. gün (c), 7. gün (d) süt progesteron düzeyleri (ng/ml), embriyoların hayatta kalma oranı ve olasılığı (e) arasındaki ilişki (Stronge ve ark 2005).

1.4.4. Maternal Faktörler

Repeat breeder sendromunun etiolojisinde; yaş, genetik bozukluklar, genital sistemdeki anormal bozukluklar, genital kanal enfeksiyonları ve yapı bozuklukları gibi maternal faktörler de yer almaktadır (Perez-Marin ve ark 2012).

Maternal yaşın etkisi

Sütçü ineklerde yaşın fertilité ile negatif ilişki içerisinde olduğu bildirilmektedir. Repeat breeder inek oranının, yaşlı ineklerde daha yüksek görülmesi bu görüşü desteklemektedir. Bunun nedeninin hipotalamus ve hipofiz bezinin hormon düzeylerinin değişmesi ve ovaryum yanıtının azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Perez-Marin ve ark 2012).

Repeat breeder ineklerde, oosit ve spermanın yaşı da oldukça önemli bir yere sahiptir. Yaşlanmış dominant folikülün ovulasyon sonrası fertilizasyon oranı düşük olmakta ve fertilizasyon şekillense bile erken embriyonik ölümler kaçınılmaz olmaktadır (Barrett ve ark 2004).

Genetik faktörler

Bireyler anne ve babalarının; genetik üstünlüklerini ve kromozomal veya genetik anormalliklerini, diferansiyasyon sürecinde kalıtım yoluyla almaktadırlar.

Yaklaşık olarak %10'dan daha az sayıda embriyo, kromozomal veya genetik anormalliğe sahiptir. Bu da yüksek akrabalık ve gametlerin yaşlanmasıyla ilişkilendirilmektedir (Wodaje ve Mekuria 2016).

Otosomal resesif genler ve kromozomal anormallikler erken embriyonik ölümlere sebep olan faktörler arasında yer almaktadır (El-Khadrawy ve ark 2011). Repeat breeder ineklerde de kromozomal anormallik olan 1/29 Robertsonian translokasyonu ve trisomi X belirlenmiştir (Perez-Marin ve ark 2012). Robertsonian translokasyonu çeşitli hayvan türlerinde belirlenen bir kromozomal anormalliktir. Bu anormallik gebe kalma oranının azalmasına, abort oranının artmasına, blastosist aşamasına gelme oranının azalmasına sebep olmaktadır (El-Khadrawy ve ark 2011).

Holstein ineklerde embriyo veya fötusun hayatta kalmasını etkileyen 3 adet resesif defekt bulunmaktadır. Üridine monofosfat sentezi yetmezliği (DUMPS) gebeliğin ilk 2 ayında fetal ölümlere sebep olan otozomal resesif bir genidir. Kompleks vertebral malformasyon (CVM) ve pıhtılaşma faktör XI (FXI) proteininin eksikliği de holstein ineklerde fetal ölümlere sebep olan diğer resesif kromozomal defektlerdir (Diskin ve ark 2012).

Genital kanalın anatomik problemleri

İneklerde genital kanal; oositin gelişimi, spermatozoa transportu, fertilizasyon ve implantasyon için uygun bir ortam hazırlamaktadır. Bu yapıların anatomik ve fonksiyonel olarak değişimi gebeliğin sonlanmasına veya infertiliteye sebep olmaktadır. Bu yüzden ineklerin kongenital ve edinsel defektler yönünden iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Genital organların problemleri arasında oviduktal anormalliklere sıklıkla rastlanılmaktadır. İneklerde bu problem %6-15 arasında görülmeyle birlikte infertilite veya repeat breeder etiolojisinde önemli bir yere sahiptir (Wodaje ve Mekuria 2016).

Ovaryum, ovidukt ve bursa ovarika arasındaki adezyonlar, unilateral veya bilateral tıkanıklıklar, orta dereceli hidrosalpinx, perisalpingitis, peritonitis gibi faktörler de repeat breeder inek sendromuna sebep olmaktadır. Serviks, defansif bir bariyerdir ve aynı zamanda sperm rezervuarıdır. Çoğu zaman burada yangıya bağlı meydana gelen servikal travmatik stenoz, obstrüksiyon ve adezyon gibi yapısal değişiklikler de repeat breederden neden olmaktadır. Ayrıca vajinanın pH'sının ve bakteri florasının değişmesine sebep olan enfeksiyöz problemler; spermin

canlılığının azalmasına yol açarak repeat breeder oluşumuna yol açmaktadırlar. Aynı zamanda ürovajina, pneumovajina ve vaginitis de repeat breeder ineklerde teşhis edilmiştir (Perez-Marin ve ark 2012).

Subklinik endometritis

Uterus ortamı, normal bir embriyonik gelişim için olumlu/olumsuz etki yapabilmektedir. Bu yüzden uterusda meydana gelen herhangi bir sorun embriyonun hayatta kalmasını olumsuz yönde etkilemekte ve repeat breederin oluşumuna neden olmaktadır. Yapılan birçok çalışmada repeat breeder ile endometriyal bozukluklar arasında bir korelasyon belirlenmiştir (Perez-Marin ve ark 2012, Pothman ve ark 2015). Uterus enfeksiyonları (spesifik ve nonspesifik); serviks ve uterusun involüsyonunu bozarak, foliküler gelişimi aksatarak, embriyonik ölüm ve repeat breeder oranını artırarak reproduktif parametreleri olumsuz etkilemektedir (Perez-Marin ve ark 2012).

Subklinik endometritise, repeat breeder ve gebelik kaybı görülen ineklerde daha sık rastlanılmaktadır. Subklinik endometritisin klinik belirtilerinin bulunmaması nedeniyle tanısı oldukça zordur. Bu yüzden teşhis amacıyla endometrial biyopsi veya sitoloji yapılarak, polimorf nükleer nötrofil (PMN) oranının belirlenmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda postpartum farklı günlerde PMN oranının %5-18 arasında değiştiği ve bu orana bakılarak subklinik endometritis tanısı konulduğu bildirilmiştir (Pothman ve ark 2015).

Salasel ve ark (2010) yaptıkları çalışmada, repeat breeder ineklerde PMN oranı >3 aldıklarında subklinik endometritisin prevalansını %52,7 olarak belirlemişlerdir. Aynı araştırmacılar subklinik endometritisin reproduktif performansı azalttığı ve repeat breeder insidensini artırdığını ifade etmektedirler. Yapılan başka bir çalışmada ise; repeat breeder ineklerde PMN oranı >5 alındığında subklinik endometritis prevalansı %12,7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada subklinik endometritis ve uterus enfeksiyonuna sebep olan yaygın patojenlerin, repeat breeder oluşumunda minör rol oynadıkları ileri sürülmektedir (Pothman ve ark 2015).

1.4.5. Suni Tohumlama ile İlgili Faktörler

Östrus belirlemedeki yetersizlikler

İneklerde normal östrüs siklusunda östrüs belirtilerinin görülmesi, ovulasyon zamanı ile ilişkili olarak doğru tohumlamanın yapılabilmesinde en önemli noktayı oluşturmaktadır. Son 50 yıl içerisinde östrustaki hayvanların altta durma oranları %80'den %50'ye, östrus davranışı süreleri de 15 saatten 5 saate kadar düştüğü belirtilmektedir. Östrus beldeklerinin zayıflaması, östrusların belirlenebilme oranının azalmasına ve dolayısıyla doğru zamanda tohumlamaların yapılamamasına veya tohumlamaların yapılamamasına neden olmaktadır (Walsh ve ark 2011). Yanlış zamanda tohumlama yapıldığında gebelikler sağlanamayacağı için doğum-gebe kalma aralığının uzaması ve tohumlama sayısının artması söz konusudur. Bu durum buzağı ve süt kayıplarına neden olmaktadır (Kalkan ve Öcal 2012).

Östrus tespitlerinin yetersiz ve etkinliğinin düşük olması; tohumlamaların çok erken, geç veya yanlış zamanda olmasına sebep olmakta ve bu da dolaylı olarak repeat breeder oluşuma katkı sağlamaktadır. Aksoy ve ark (1993) inek ve düvelerde yaptıkları çalışmada östrüste olduğu iddiası ile kliniğe gelen hayvanların sadece %52,3'ünün gerçekten östrüste olduğunu bildirmişlerdir. Dinç (2014) ise işletmelerde östrusta olarak belirlenen ineklerin %13-32'sinin östrusta olmadığı tespit edildiğini bildirmiştir. İneklerin %15'inin luteal fazda, kalan %15'inin ise foliküler fazın uygun olmayan döneminde tohumlandığı belirlenmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise östrusta tohumlandığı düşünülen ineklerin %5,9'unun luteal fazda olduğu tespit edilmiştir (Sönmez ve ark 2006).

Modern sürülerde ayak hastalıklarına bağlı olarak da östrusların tespitinde problemler yaşanmaktadır. Ayak hastalıklarının insidensi sütçü işletmelerde %2-20 arasında değişmektedir. Ayak hastalıkları östrusların oluşmasına etki etmemekle birlikte östrus davranışlarının azalmasına neden olmaktadır. Bağlı sistemlerde bakılan inekler serbest dolaşanlara göre daha az östrus davranışı göstermektedirler. Ancak merada dolaşan inekler ise serbest dolaşimli barınaklarda bulunan hayvanlara göre, her bir saatteki atlama sayısı (11,2 ve 5,2 sırasıyla) daha fazla görülmektedir (Walsh ve ark 2011).

Sperma kalitesi ve tohumlama tekniği

İşletmelerde yüksek gebe kalma oranı ve ideal doğum-gebe kalma aralığının elde edilmesi için diğer bir unsur, tohumlamalarda kullanılacak boğanın optimal fertilitate parametrelerine sahip olması gerekmektedir. Spermanın çözdürülmesi

sonrası en az 6 milyon motil sperma içermelidir. Günümüzde dondurulmuş sperma payetleri içerisinde spermatazoonların %50'sinin çözündürme sonrası motilitesinin kaybolacağı düşünülerek günümüzde 15-20 milyon spermatazoon bulunmaktadır (Wodaje ve Mekuria 2016).

Doğal aşımında ejakulat vajinaya, tohumlamada ise sperma uterusu bırakılmaktadır. Daha sonra spermatazoon birtakım aşamalardan geçerek fertilizasyonun şekilleneceği ovidukta ulaşmaya çalışmaktadır. Sperm dışının tubuler genital kanalında yol almaya başlar ve birkaç dakika içerisinde ovidukta ulaşır. Utero-tubal isthmus sperm rezervuarı olarak görev almakta ve spermatazoonların ampullaya doğru yukarı çıkmasını kademeli olarak sağlamaktadır. Bu sayede polispermiyi engeller ve spermin ovidukt içerisinde oositi bulmasını sağlamaktadır. Dışı genital kanalda meydana gelen hasarlar veya tohumlamanın yanlış yere yapılması (örneğin serviksin girişine, kontralateral kornuya) spermatazoonun transportunu olumsuz etkilemektedir (Perez-Marin ve ark 2012).

Genital kanalda oluşan enfeksiyonların en önemli nedeni suni tohumlama esnasında hijyen kurallarına uyulmamasıdır. Suni tohumlama sırasında katater uterus içerisine girmekte ve normal uterus ortamı patojenik bakterilerin etkisi ile değişebilmektedir. Bunun sonucunda da akut, kronik ve subklinik enfeksiyonlar gibi reproduksiyona zarar veren problemler çıkmaktadır. Bu nedenle tohumlama ekipmanlarının kullanımında titizlik gösterilmelidir (Perez-Marin ve ark 2012).

1.5. Repeat Breeder İneklerin Tanısı

Repeat breeder etiolojisinde birçok faktör bulunması nedeniyle tanısı oldukça zor bir sorundur. Repeat breeder ineklerin belirlenmesinde ilk yapılması gereken, sürü ve bireysel seviyede tam bir klinik geçmişin incelenmesidir. Hayvanın yaşı, doğum sayısı, süt verimi, önceki hastalıkları, reproduktif durumu, östrus siklusu, tohumlama verileri, boğa/sperma, östrusların tespit yöntemi, ayak hastalıkları, mastitis, yem tüketimi ve çiftlik şartları mutlaka değerlendirilmelidir. Bu kayıtların incelenmesinin ardından anatomik, morfolojik ve fonksiyonel incelemelerin yapılması gerekmektedir (Çizelge 1.4; Perez-Marin ve ark 2012, Wodaje ve Mekuria 2016).

Repeat breeder ineklerin belirlenmesinde genel olarak; vajinal muayene, rektal muayene, ultrasonografi, hormon analizleri, ovidukt açıklık testi, endometrial

sitoloji ve bakteriyal kültür yöntemleri kullanılmaktadır (El-Khadrawy ve ark 2011, Wodaje ve Mekuria 2016).

Çizelge 1.4. Repeat breeder ineklerin tanısında kullanılan yöntemler (Barrett ve ark 2004).

I. Anamnez	
I. Kayıtların incelenmesi	
I. Genel klinik muayene ve vücut kondisyon skoru	
IV. Reprodüktif organların muayenesi	* Rektal muayene * Ultrasonografik muayene * Vajinal muayene * Ovidukt açıklık testi
V. Laboratuvar testleri	- Hormon analizi - Uterus sitolojisi - Bakteriyolojik kültür

1.5.1. Rektal Palpasyon

Rektal palpasyon; sığırlarda yüksek doğruluk, kolay uygulanabilme ve ucuz maliyeti nedeniyle yaygın olarak yapılan bir muayene yöntemidir. Bu muayenede önce bir eldiven giyilmiş bir el vasıtasıyla rektumdaki dışkı boşaltılır ve ardından genital organlar muayene edilir. İlk olarak serviks değerlendirilir. Serviks; sert yapıda, tubular ve içerisinde 3-4 kat fibröz kıvrımların olduğu, 5-10 cm uzunluğunda, 1,5-7 cm çapında ve gebe olmayan ineklerde pelviste yer alan genital organdır. Kranialinde uterus yer alır ve palpe edilebilir. Östrus döneminde kontraktıl, ödemli ve ventrale doğru kıvrılmış halde olan uterus luteal dönemde yumuşak ve gevşek durumdadır. En son ovaryumlar muayene edilir. Ovaryumlar pelvis duvarının ventrolateralinde yer almaktadır. Siklusun çeşitli dönemlerine göre üzerinde değişik gelişim aşamasında foliküller ve korpus luteum bulunmaktadır (Perez-Marin ve ark 2012).

Rektal muayene sırasında; ovaryumların durumu, korpus luteum ve folikül varlığı, ovidukt ile ilgili sorunlar (piyosalpinks, hidrosalpinks vb), uterus kornularının durumu, uterus dokusunun kıvamı, uterus enfeksiyonları ve doğmasal veya edinsel anomaliler (metritis, adezyon vb) ve vajinal akıntı (palpasyonla uyarılarak) kontrol edilmektedir (Barrett ve ark 2004).

1.5.2. Ultrasonografik Muayene

Ultrasonografik muayene, repeat breederin etiyolojisinde önemli yeri olan ovaryum problemlerinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılan güvenilir bir yöntemdir. Tohumlama sırasında ovaryumların muayenesi ile fonksiyonel ve patolojik yapılar tespit edilebilmekte ve folikülün çapı, lokasyonu belirlenebilmektedir. Ayrıca anovulatör östrus veya ovulasyonun gecikmesi saptanabilmektedir. Tohumlama sonrası ise korpus luteumun yapısı, çapı ve anormaliteleri tespit edilebilmektedir (Dinç 2014).

Ultrasonografik muayene, östrus siklusu esnasında dolaşımdaki hormon düzeyinin değişmesine bağlı olarak uterusun şekil ve ekotekstür değişikliklerinin belirlenmesine de yardımcı olmaktadır. Bu sayede hormonal dengesizlikler belirlenebilmektedir. Ayrıca metritis, pyometra, maserasyon, mumifikasyon ve ovaryum kistleri gibi patolojilerin tanısında da kullanılabilir (Perez-Marin ve ark 2012).

Perez-Marin ve Espana (2007), yaptıkları çalışmada repeat breeder ineklerin etiyolojisinde yer alan ovaryum kisti, yanlış tohumlama, düşük progesteron düzeyi, luteal disfonksiyon ve ovulasyon sorunlarının belirlenmesinde ultrasonografik muayene ile birlikte plazma progesteron düzeyi ölçümlerinin yapılabileceğini bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada (Jaureguiberry ve ark 2017) ise repeat breeder ineklerde, uterus lumeninde bulunan sıvının fertilité ile ilişkisi ultrasonografik muayene aracılığıyla değerlendirilmiştir. Repeat breeder ineklerin %20'sinde uterus lumeninde ≥ 2 mm sıvı olduğu ve bu sıvının gebe kalma oranını azalttığı tespit edilmiştir.

1.5.3. Vajinal Muayene

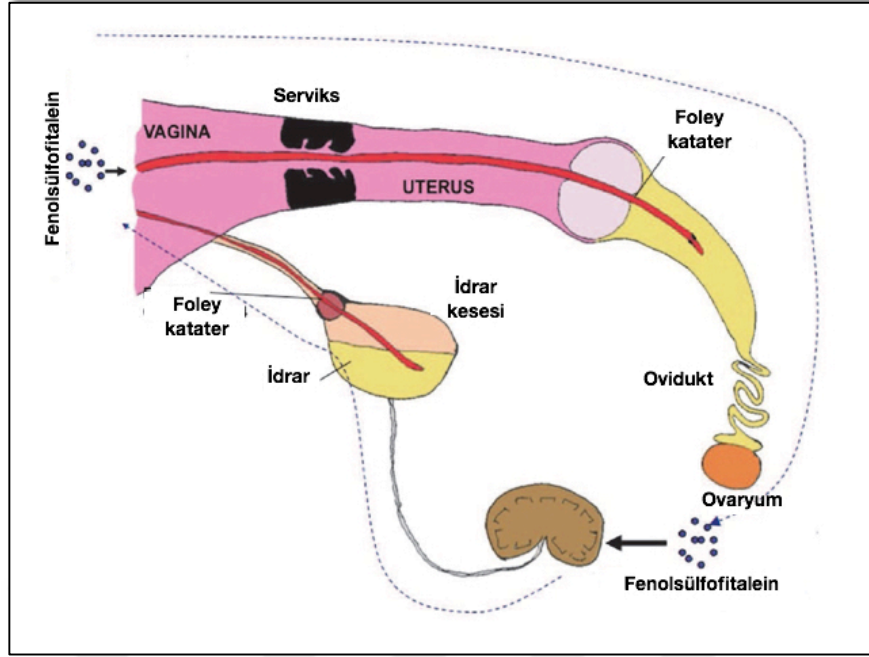
Vajinal muayene çiftlik şartlarında elle ve vajinal spekulum kullanılarak iki şekilde yapılabilmektedir. Elle yapılan muayenede anterior vajinadaki mukus toplanabilmekte ve elle alınan mukus, koku, renk ve kıvam bakımından değerlendirilebilmektedir. Ayrıca serviks ve vajina duvarındaki lezyon ve anormallikler palpe edilebilmektedir (Barrett ve ark 2004). Vajinal spekulum aracılığıyla yapılan muayenede de vajina ve serviks değerlendirilebilmektedir. Bu uygulama sırasında spekulumun temiz, kuru ve steril olmasına dikkat edilmelidir.

Spekulumun vajinaya yerleştirilmesinin ardından vajinada ve serviksteki adezyonların varlığı, anormal yapılar ve servikal sorunlar gözlenebilmektedir. Ayrıca ürovajina, pneumavajina, purulent içerik (metritis, vaginitis), kan (metöstrus), açık ve temiz akıntılar (çara) belirlenebilmektedir (Perez-Marin ve ark 2012, Wodaje ve Mekuria 2016).

1.5.4. Ovidukt Açıklık Testi

Ovidukt tıkanıklığını oluşturan lezyonların %50'si rektal palpasyon ile tespit edilememektedir. Repeat breeder ineklerde ovidukt açıklığının belirlenmesinde farklı yöntemler kullanılabilir (Dinç 2014). Ovidukt tıkanıklığının belirlenmesinde kullanılan bir testte; 30 gram nişasta 500 ml steril solüsyon içerisinde çözündürülür ve intraperitoneal olarak enjekte edilir. Nişasta buradan ovidukt eğer tıkanık değil ise ovidukta ulaşır ve daha sonra servikal mukusa geçmektedir. Servikal mukusa ulaşması yaklaşık olarak 12 saat sürmekte ve 2-4 gün arasında burada kalmaktadır. Daha sonra bu mukustan örnek toplanmakta ve lugol ile boyanarak mikroskop altında incelenmektedir (Wodaje ve Mekuria 2016).

Ovidukt açıklığının belirlenmesinden kullanılan diğeri bir yöntem fenolsülfofitalein testidir. Bu testin geçerliliği postmortem hava insufflasyon testi ile doğrulanmıştır (Perez-Marin ve ark 2012, Dinç 2014). Bu testte fenolsülfofitalein uterusun kornularına verilmektedir. Bunun için foley katateri uterusun kornusuna yerleştirilir ve balon kornunun uç kısmında şişirilir. Eğer ovidukt açık ise verilen boya abdominal boşluğa geçer ve idrarda tespit edilebilir. Uygulamadan 20 dakika sonra idrar kesesine katater yerleştirilir ve ovidukt normal ise kırmızımsı idrar elde edilmektedir. Aynı işlem 4 saat sonra bu kez diğeri ovidukta uygulanmaktadır (Şekil 1.8; Perez-Marin ve ark 2012).



Şekil 1.8. Repeat breeder ineklerde şematize olarak ovidukt açıklık tesitinin uygulanması.

1.5.5. Endometrial Sitoloji

Repeat breeder ineklerde uterusun endometrial sitolojisi, özellikle subklinik endometritislerin tanısı amacıyla kullanılmaktadır. Polimorfnükleer nötrofil oranı değerlendirilerek endometritis belirlenmeye çalışılmaktadır (El-Khadrawy ve ark 2011). Bu amaçla pamuk swap, uterus biyopsisi, uterus lavajı veya sitobrush gibi teknikler kullanılarak endometrial hücreler ve yangı hücreleri değerlendirilmektedir (Kasimanickam ve ark 2005).

Sığırlarda uterusun temel savunma mekanizması, uterus lumeninde bulunan nötrofillerdir. Antijenik materyal ile karşılaştığında bu hücreler dolaşımdan uterus lumenine akın etmektedirler. Bu yüzden uterus lumeninde nötrofil varlığının belirlenmesi, aktif bir yangının en iyi göstergesi olmaktadır. Normal ve sağlıklı bir uterus lumeninde nötrofiller çok az sayıda bulunmaktadır (Azawi 2008). Yapılan çalışmalarda, repeat breeder ineklerde subklinik endometritislerin teşhisinde PMN oranı $\geq 3-5$ olarak kabul edilmektedir (Salasel ve ark 2010, Pothmann ve ark 2015).

1.5.6. Uterusun Bakteriyolojik Kültürü

Repeat breeder ineklerin genital kanalında birçok patojenin lokalize olduğu ve bu mikroorganizmaların başarılı bir fertilizasyonu olumsuz etkilediği

bildirilmektedir. Spesifik ve nonspesifik enfeksiyöz hastalıklar; vulvitis, vaginitis, servisitit ve endometritislere neden olabilmektedir. Genellikle uterusun yangılı hastalıkları, uterus lumeninde bakteriyel kontaminasyon ile başlamakta ve patojenlerin mukozaya tutunması ile devam etmektedir. Daha sonrasında ise bakteriler, kolonize olmakta veya epitelyuma penetre olarak endotoksin salgılamaktadır. Uterusun yangısı aktif bir bakteriyel enfeksiyon olmasa bile embriyonik ölümlere neden olarak repeat breeder oluşumunu tetiklemektedir. Bu yüzden infertile problemi yaşayan ineklerde bakteriyel kültür yapılarak uterusun değerlendirilmesi önemlidir. Sığırlarda özellikle servikal anatomiden dolayı örnekler katater kullanılarak alınabilmektedir. Bunun için 30-60 ml steril tuzlu su uterusu verilerek geri alınır ve bu yıkantıdan bakteriyolojik ekim yapılmaktadır (Perez-Marin ve ark 2012).

Yapılan çalışmalarda repeat breeder ineklerin uterusundan izole edilen bakteriler genellikle; *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, ve *Pseudomonas spp.*'dir (Gani ve ark 2008, Nath ve ark 2014).

1.5.7. Hormonal Testler

Cinsiyet hormonları, nörotransmitterler ve benzer diğer maddeler, ineklerde seksüel siklusun düzenlenmesinde görev almaktadırlar. Bu maddelerin sentezi, salınımı, aktivasyonu veya etkileşimlerinde meydana gelen dengesizlik; reproduktif değişikliklere neden olarak repeat breeder ve fertilitenin azalmasına yol açmaktadır. Progesteron hormonu hem kolay tespit edilebilmesi hem de östrus siklusu hakkında bilgi vermesi nedeniyle reproduktif kapasitenin bir sensörü olarak düşünülmektedir. Progesteron ölçümü, doğru amaç ve test ile yapıldığında; ovaryum fonksiyonunu değerlendirmek ve ovulasyonun gecikmesi, kalıcı korpus luteum, ovaryum kisti ve suprabazal progesteron düzeyi gibi durumların tespitinde kullanılabilir (Perez-Marin ve ark 2012).

Plazma progesteron düzeyinin, tohumlama sonrası 7-8. günlerde yapılması; ovulasyonun gerçekleştiğini ortaya koymak ve korpus luteumun fonksiyonel yapısının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Özellikle progesteron düzeyinin düşük olması veya yükselmenin geç şekillenmesi, repeat breeder ineklerde

embriyonal bölünmelerin yavaş ilerlemesine neden olmaktadır. Bu yüzden bu dönemde progesteron düzeyinin belirlenmesi önem taşımaktadır (El-Khadrawy ve ark 2011). Ayrıca tohumlama sonrası 18-24. günler arasında plazma progesteron düzeyinin ölçülmesi ile erken gebelik tanısı yapılabileceği gibi erken embriyonik ölümlerin belirlenmesinde de yararlanılabilir. Hormonal ölçümlerin yapılmasında genellikle radioimmunoassay (RIA) ve enzimimmunoassay (ELİSA) yöntemleri kullanılmaktadır (Perez-Marin ve ark 2012).

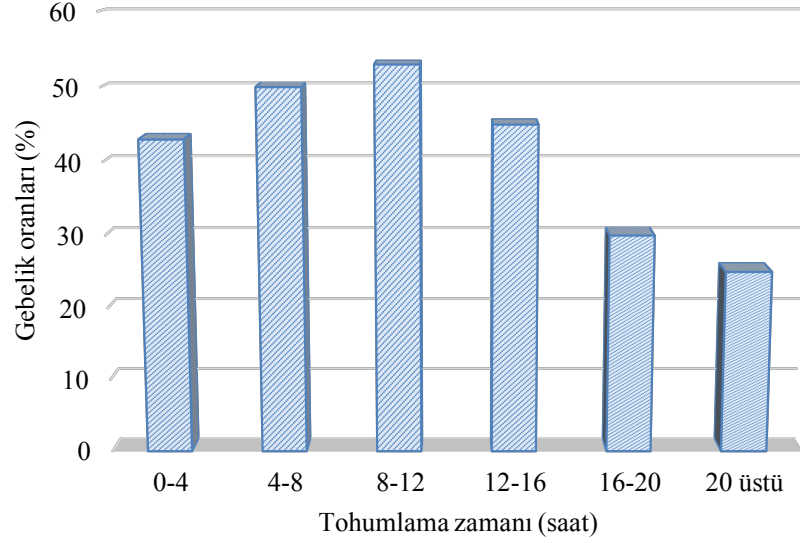
1.6. Repeat Breeder İneklerin Tedavisi

Repeat breeder sendromunun etiyolojisinde birçok faktörün rol oynaması nedeniyle, sorunun tamamen ortadan kaldırılması mümkün olmamaktadır. Öncelikle vakalara doğru tanı konulmalı ve tedavi seçeneklerinden en etkili olabileceği düşünülen güvenilir yöntemler uygulanmalıdır. Bir sürüde başarılı sonuç alınmış bir tedavi yöntemi başka bir sürüde etkili olmayabilir. Sorunun sürü veya bireysel düzeyde olup olmadığı da kesinlikle ayırt edilmelidir. Çünkü her iki durumda da tedavi seçimi farklılık göstermektedir. Örneğin beslenme bozukluğuna bağlı olgularda tüm sürüye yönelik uygulamalar yapılırken, yüksek süt verimine bağlı şekillenen vakalarda ise bireysel tedaviler değerlendirilmelidir (Dinç 2014).

1.6.1. Östrüslerin Doğru Tespiti

Östrüslerin yetersiz veya yanlış tespiti, repeat breederin etiyolojisinde sık karşılaşılan bir durumdur. Birçok sütçü işletmede östrüs belirleme oranı %50'den daha az ve östrusta olduğu düşünülen hayvanların %70-95'i gerçekten östrusta olduğu için, östrüslerin doğru ve etkili bir şekilde tespit edilmesi gerekmektedir. Gerçekten östrusta olup tohumlamaya getirilen hayvan sayısının artırılması amacıyla, östrüs belirleme yöntemlerinin kombine kullanılması önerilmektedir. Birkaç yöntemin birlikte kullanılmasıyla sürülerde daha yüksek gebelik oranları elde edilebilmektedir. Östrüsler klasik ve teknik yöntemler ile tespit edilebilmektedir. Klasik yöntemler gözlem ve bir önceki kızgınlığın kayıtlarına göre yapılmaktadır. Teknik yöntemler ise; progesteron ölçümü, kondüktivimetreyle vajina mukozasının direncinin ölçümü, vücut ısısı ölçümü, USG muayenesi, pedometre, basınca duyarlı atlama dedektörü, kamera sistemi kullanımınıdır. (Rorie ve ark 2003, Sarıbay ve Erdem 2008, Kalkan ve Öcal 2012).

Östrusların doğru tespitinin dışında, hayvanların tohumlama zamanı da repeat breeder oluşumuna sebep olmaktadır. Genellikle östrusta olduğu belirlenen ineklerin, östrüsün orta evresinin sonunda ve geç evrenin başında tohumlanması önerilmektedir. Pratik olarak sabah östrüs gösterenler akşam, akşam gösterenler ise sabah tohumlanmaktadır. Östrusta olduğu tespit edilen bir inek, ortalama 8-12 saat sonra tohumlanmalıdır (Şekil 1.9; Kalkan ve Öcal 2012).



Şekil 1.9. Östrusun başlamasından sonraki farklı saatlerde tohumlanan ineklerin gebelik oranları (Nebel ve ark 2000).

1.6.2. Embriyo Transferi

Embriyolar özellikle morula aşamasından blastosiste geçiş döneminde (5-8. günler arası) mortaliteye oldukça yatkındırlar (Inskeep ve Dailey 2005). Repeat breeder ineklerde de embriyonik kayıpların büyük bir bölümünün bu dönemde meydana geldiği bildirilmektedir (Barrett ve ark 2004). Bu yüzden fertilizasyonun şekillenmemesi ve erken embriyonik ölüm gibi riskleri ortadan kaldırılmasında repeat breeder ineklerin embriyo transferi ile gebe kalmaları alternatif bir seçenektir. Nitekim Dochi ve ark (2008); repeat breeder ineklere in vitro olarak üretilen donmuş çözdürülmüş embriyoların transferi sonrası gebelik oranlarını araştırmışlardır. Hayvanlar iki gruba ayrılmış ve birinci grup, östrusta olduğu tespit edilen hayvanlar tohumlanmış ve aynı zamanda 7-8. günlerde in vitro olarak üretilen embriyolar transfer edilmiştir. İkinci gruptaki hayvanlar ise östrusta tohumlanmamış ve 7-8.

günlerde sadece embriyo transferi yapılmıştır. Gebelik oranları östrusta tohumlanan ve sonrasında embriyo transferi yapılan grupta daha yüksek bulunmuştur.

1.6.3. İntrauterin Tedaviler

Reproduktif kanalın enfeksiyonları (örneğin subklinik endometritis), repeat breeder oluşumuna neden olan diğer bir etkidir. Bu durumların ortadan kaldırılması amacıyla intrauterin antibiyotik ve antiseptik solüsyonlar kullanılabilir (Perez-Marin ve ark 2012).

İneklerde subklinik endometritisi tedavi etmek amacıyla; aminoglikozit (gentamisin, kanamisin, streptomisin) ve tetrasiklin (oksitetrasiklin) grubu antibiyotikler intrauterin olarak sıklıkla kullanılmaktadır. İntrauterin uygulanan antibiyotikler, uterus ortamını iyileştirerek veya savunma mekanizmasını güçlendirerek etki etmektedirler. Bunun yanında bu ilaçların kullanılmasıyla, lökositlerin fagositik aktivitesini inhibe edebileceği de düşünülmelidir. Aynı zamanda endometritiste, birçok ilacın absorpsiyonu azalmakta, uterusun derin katları ve genital organların diğer bölümlerinde terapötik etkiye ulaşmamaktadır. Hatta bazen geniş spektrumlu antibiyotiklerin intrauterin kullanılması sonucu, maya ve mantarların üremesine zemin hazırlanmaktadır. Repeat breeder ineklerden üretilen *Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Escheriachia coli* ve *Pseudomonus spp.* 'lerinin; antibiyogram testinde amoksisilin, oksitetrasiklin ve siproflaksasine orta veya yüksek düzeyde duyarlı oldukları belirlenmiştir (Dinç 2014).

Ergün ve ark (2009); subklinik endometritis belirlenen repeat breeder ineklere, tohumlama sonrası 24. saatte antibiyotik uygulaması yapmışlardır. Tohumlama sonrası antibiyotik uygulanan grupta gebe kalma oranı, kontrol grubuna göre daha yüksek (sırasıyla %75,00 ve %41,70) bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada ise; repeat breeder ineklere çift doz PGF_{2α} uygulanmıştır. Çalışma grubundaki ineklere birinci PGF_{2α} uygulamasından 7 gün sonra ilk olarak uterus lavajı yapılmış ve daha sonra sephapirin intrauterin olarak verilmiştir. Kontrol grubuna ise sadece uterus lavajı yapılmış ve antibiyotik uygulanmamıştır. İkinci PGF_{2α} uygulamasından sonra tohumlanan ineklerde gebe kalma oranı çalışma grubunda %70 ve kontrol grubunda ise %56,52 olarak belirlenmiştir (Ahmedi ve Dehghan 2007). Ahmed ve Elsheikh (2014) ise, repeat breeder ineklerde intrauterin

olarak uygulanan %1'lik Lugol solüsyonunun subklinik endometritisleri tedavi etmede başarılı olduğunu bildirmişlerdir.

1.6.4. Alternatif Tedavi Seçenekleri

Repeat breeder ineklerde yapılan bir çalışmada, insülin uygulamasının gebe kalma oranı ve endokrin profil üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada iki grup oluşturulmuş insülin grubuna (n=11); östrus sonrası 8, 9 ve 10. günde deri altı 0,2 mg/kg dozunda insülin uygulanmış, 12. günde bu hayvanlara prostaglandin kas içi enjekte edilmiş ve östrus gösteren hayvanlar tohumlanmıştır. Kontrol grubuna ise sadece 12. günde prostaglandin enjeksiyonu yapılmıştır. İlk servis periyodunda gebe kalma oranı (sırasıyla %45,4 ve %33,3) ve ortalama gebelik oranlarında (sırasıyla %63,6 ve %40), insülin ve kontrol grupları arasında istatistiksel farklılık belirlenmemiştir. Ancak insülin grubunda progesteron düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek (sırasıyla $2,9 \pm 0,4$ ng/ml; $2,2 \pm 0,4$ ng/ml) bulunmuştur. Ayrıca insülin ve glikoz düzeyi, gebe olan ineklerde diğerlerine göre daha yüksek olarak belirlenmiştir. Bu yüzden repeat breeder ineklerde insülin uygulamasının fertiliteye faydalı olabileceği ileri sürülmektedir (Selvaraju ve ark 2002).

Singh ve ark (2000) yaptıkları çalışmada; bakteriyel uterus enfeksiyonu bulunan repeat breeder ineklere uterusun savunma mekanizmasını uyarmak amacıyla östrusta, intrauterin olarak *E. coli* lipopolisakkaridi uygulamışlardır. Uygulamadan 6 saat sonra uterus yıkaması yapılmış ve tedavi grubunda toplam lökosit sayısının 100 kat daha fazla arttığı tespit edilmiştir. Hücrelerin %80'den fazlasının nötrofiller olduğu ve %60'dan fazla ise fagositik aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. Ayrıca bu hayvanlarda bir sonraki östrus siklusunda, servikovajinal akıntının temiz olduğu (%75) ve bakteriyel gelişimin olmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar doğrultusunda, *E. coli* lipopolisakkaridinin tek doz intrauterin uygulamasının enfeksiyonu ortadan kaldırmaya yardımcı olduğu ve bu sayede fertilitayı iyileştirebileceği ifade edilmektedir.

1.6.5. Hormonal Tedavi

Repeat breeder ineklerde gebe kalma oranını artırmak amacıyla birçok hormonal tedavi seçeneği bulunmaktadır. Ekzojen progesteron desteği bu uygulamalar arasında yer alan önemli seçenektir. Progesteron desteği; tek başına

veya diğ er hormonlar ile birlikte kombine olarak, östrus siklusunun farklı dönemlerinde uygulanarak gebeliğ i korumak ve gebeliğ in maternal kabulünü artırmak amacıyla kullanılabilir. Fertiliteyi artırmak için gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve analogları, insan koriyonik gonadotropini (hCG) de luteal fazda veya tohumlama sırasında uygulanabilir. Bu hormonlar özellikle repeat breederin etiyolojisinde yer alan embriyonik ölümlere neden olan progesteron yetersizliğini ortadan kaldırmak amacıyla kullanılmaktadır. Prostaglandinler ise östrüs belirtilerini artırmak amacıyla eskiden beri yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Tohumlama sonrası uygulanan GnRH, progesteron ve hCG ile yapılan uygulamalarla kan progesteron düzeyleri artmasına rağmen gebelik oranlarında artış veya herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilen farklı sonuçlar bulunmaktadır (Perez-Marin ve ark 2012).

Progesteron uygulamaları

Progesteron, gebeliğ in sürdürülmesi ve implantasyonun sağlanması için gerekli hormondur. Korpus luteumun fonksiyonunda meydana gelen bozuklukta ise progesteron düzeyinde azalma meydana gelir ve bu da fertilitenin negatif etkilenmesine neden olur (Perez-Marin ve ark 2012). Çünkü progesteron konseptusun beslenmesinde histotropik çevrenin oluşturulmasında esansiyel bir hormondur. Aynı zamanda luteolizisi engelleyerek konseptusun gelişmesini artırır ve yeterli interferon-tau salınımını uyarır (Santos ve ark 2004).

Repeat breeder ineklerde özellikle embriyonun uterusu giriş yaptığı dönem ve blastosist aşaması (fertilizasyon sonrası 6-8. günler) embriyonik ölümler için en kritik dönemdir. Nitekim düşük fertiliteye sahip ve repeat breeder düvelerde östrüstan sonraki ilk 6 gün içerisinde total progesteron düzeyi ve progesteron miktarındaki artış hızı daha düşük bulunmuştur (Shelton ve ark 1990, Bage ve ark 2002). Repeat breeder ineklerde, erken dönem embriyonik ölümleri engellemek amacıyla tohumlama sonrası değişik günlerde progesteron desteğinin yapıldığı çok sayıda bilimsel çalışmalar bulunmaktadır (Villarroel ve ark 2004, Kendall ve ark 2009, Pandey ve ark 2016).

Shams-Esfanabadi ve Shirazi (2006), repeat breeder ineklerde tohumlama sonrası progesteron desteğinin gebe kalma oranı üzerine etkisini araştırmışlardır. Uygulama grubuna tohumlama sonrası 5. günde vajinaya CIDR yerleştirilmiş ve 19.

günde uzaklaştırılmıştır. Kontrol grubuna ise herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Gebe kalma oranı CIDR grubunda %46,6, kontrol grubunda ise %37 olarak belirlenmiştir ($p<0.05$). Ghasemzadeh-Nava ve ark (2007), repeat breeder ineklerde yaptıkları çalışmada; birinci gruba tohumlama sonrası 5. günde CIDR yerleştirmişler ve 9. günde uzaklaştırmışlar, ikinci gruba ise 5. günde CIDR yerleştirmişler ve 19. günde uzaklaştırmışlar, üçüncü gruba ise herhangi bir uygulama yapmamışlardır. Gebe kalma oranları birinci, ikinci ve üçüncü grupta sırasıyla %55, %41,7 ve %30 olarak belirlenmiştir. Birinci grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık belirlenmiştir. Sonuç olarak repeat breeder ineklerde progesteron desteği yararlı etki oluşturmasına rağmen gebe kalma oranındaki artış önemli oranda kısa dönem tedavi (4 gün süreyle) grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Repeat breeder ineklerde yapılan başka bir çalışmada ise; tohumlama sonrası çalışma grubuna 6-10. günler arasında intramuskuler progesteron ve kontrol grubuna ise fizyolojik tuzlu su uygulanmıştır. Gebe kalma oranı progesteron grubunda 4, 5 ve 6. tohumlama sonrası %64,7 ve kontrol grubunda ise %50 olarak belirlenmiştir (Thuemmel ve ark 1992).

Ergene (2012) repeat breeder ineklerde; birinci gruba tohumlama sonrası 12. günde GnRH enjeksiyonu, ikinci gruba 4-11. günler arasında PRID, üçüncü gruba 11-18. günler arası PRID ve dördüncü grubuna ise hiçbir uygulama yapmamıştır. Gebe kalma oranlarını birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü grupta sırasıyla %20; %26,6; %40 ve %20 olarak belirlemiştir. Sonuç olarak tohumlama sonrası PRID ve GnRH uygulamasının gebe kalma oranını artırmamakla birlikte uygulama gruplarında serum progesteron düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir.

GnRH uygulamaları

Repeat breeder sendromu nedenleri arasında anovulasyon, ovulasyonun gecikmesi ve gonadotropin salgılamındaki aksamalar da yer almaktadır. Bu nedenle repeat breeder ineklerde suni tohumlama zamanı GnRH uygulaması yapılarak, ovulasyonun sağlanması ve hızlandırılması hedeflenmektedir. Bu etkisini direk olarak hipofiz bezini etkileyerek FSH, LH salgılamasını ve sekresyonu uyararak göstermektedir. Gonadotropin salgılamasının artması sonucu ise foliküllerin ovulasyonu için gerekli olan preovulator LH piki gerçekleşmektedir. (Perez-Marin ve ark 2012).

Kharche ve Srivastava (2007) yaptıkları çalışmada repeat breeder ineklerde, tohumlama zamanı farklı dozlarda uygulanan GnRH'nin gebe kalma oranı üzerine etkisini araştırmışlardır. Birinci gruba tohumlama zamanı 20 µg, ikinci gruba 10 µg buserelin asetat, üçüncü gruba ise fizyolojik tuzlu intramuskuler olarak uygulanmıştır. Uygulama sonrası gebe kalma oranları sırasıyla %45; %25 ve %17 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak tohumlama sırasında uygulanan GnRH'nin gebe kalma oranını artırdığı bildirilmiştir. BonDurant ve ark (1991) yapmış oldukları çalışmada da tohumlama sırasında uygulanan GnRH'nin gebe kalma oranını artırma eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir (Gebe kalma oranları; GnRH grubu %43,2; Kontrol grubu %39,3; p>0.05).

Archbald ve ark (1993) repeat breeder ineklerde yaptıkları çalışmada östrusları, gözleme dayalı olarak ve östrüs belirleme aygıtı ile tespit etmişlerdir. Kızgınları tespit edilen ineklere tohumlama öncesi ve sırasında GnRH enjeksiyonu yapılmıştır. Çalışma sonucunda tohumlama öncesi ve sırasında uygulanan GnRH enjeksiyonunun repeat breeder ineklerde gebe kalma oranını artırmadığı bildirilmiştir.

GnRH, repeat breeder ineklerde aynı zamanda siklusun luteal fazında aksesör korpus luteum oluşturarak progesteron düzeyinin artırılması amacıyla da kullanılmaktadır. GnRH ve analogları luteal dönemde var olan dominant folikülün ovulasyonuna neden olarak aksesör korpus luteum oluşumunu uyarmaktadır. GnRH ve analogları bu amaç için özellikle ovaryumda dominant folikülün bulunduğu 4-6 ve 11-13. günlerde kullanılabilir. Ayrıca siklusun 11-13. günlerinde ovaryumda var olan dominant folikülün ovule olması, luteolizis döneminde östradiol salgılayacak olan folikülü ortadan kaldırmaktadır. Bu da luteolizis döneminde oksitosin reseptörlerinin sayısında ve PGF_{2α} üretiminde azalmaya neden olmaktadır. Bu sayede konseptusa zaman kazandırılarak gebeliğin maternal kabulünün gerçekleşmesi sağlanmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar tartışmalıdır (Ergene 2011).

Hailu ve ark (2014) repeat breeder ineklerde yaptıkları çalışmada, tohumlama sonrası 12. günde uygulanan GnRH'nin gebe kalma oranını artırdığını bildirmişlerdir (Gebe kalma oranları; GnRH grubu %55, kontrol grubu %32, p<0.05).

Repeat breeder ineklerde yapılan bir çalışmada tohumlama sonrası 5-6. günlerde; birinci gruba GnRH, ikinci gruba hCG, üçüncü gruba CIDR ve dördüncü gruba fizyolojik tuzlu su uygulanmıştır. Grupların gebelik oranları sırasıyla %26,9, %60, %56, ve %29,6 olarak belirlenmiştir. GnRH grubunda gebe kalma oranı diğer

gruplara göre daha düşük bulunmuştur. CIDR ve hCG uygulamasının repeat breeder ineklerde kullanımının gebe kalma oranını artırmada daha başarılı olduğu bildirilmiştir (Khoramian ve ark 2011). Howard ve ark (2006) ise tohumlama sonrası 5. günde gebelik oranları artırmak amacıyla GnRH enjeksiyonu yapmışlar ve çalışma grubunda gebelik oranlarında istatistiksel bir farklılık belirlenemediğini bildirmişlerdir (GnRH %26,7; Kontrol %24,3).

hCG uygulamaları

Repeat breeder ineklerde gebe kalma oranının artırılması amacıyla kullanılan diğer bir hormon hCG'dir. Bu hormon ovulasyonun uyarılması, luteotropik etkinin artırılması ve aksesör korpus luteum oluşturulması amacıyla kullanılmaktadır (Perez-Marin ve ark 2012). hCG'nin dominant folikülden ovulasyonu uyarma mekanizması GnRH'ya benzemektedir. Yarılanma ömrü daha uzun olması ve ovaryum üzerine direk etki göstermesi nedeniyle daha fazla tercih edilmektedir (De Rensis ve ark 2010).

Alnimer ve Shamoun (2015) repeat breeder ineklerde yaptıkları çalışmada; birinci gruba hiçbir uygulama yapmamışlar, ikinci gruba tohumlama sonrası 4. günde hCG ve üçüncü gruba ise 6. günde hCG uygulaması yapmışlardır. Gebelik oranları 45. günde birinci, ikinci ve üçüncü grupta sırasıyla %30,9; %32,4 ve %38,9 olarak belirlenmiştir. Birinci ve üçüncü grup arasında istatistiksel fark belirlenmesine rağmen diğer gruplar arasında fark bulunmamaktadır. Sonuç olarak tohumlama sonrası 6. günde hCG uygulamasının, repeat breeder ineklerde gebe kalma oranını artırmak için yararlı olabileceği kanısına varmışlardır.

Pandey ve ark (2016) repeat breeder ineklere; birinci gruba herhangi bir uygulama yapmamışlar, ikinci gruba tohumlama sonrası 5. gün GnRH, üçüncü gruba 5. gün hCG ve dördüncü gruba ise 5. gün intravajinal progesteron yerleştirmişlerdir. Gebelik oranları sırasıyla %37,5; %50; %75; %37,5 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak repeat breeder ineklerde hCG'nin aksesör korpus luteum oluşumu sağlayarak ve progesteron düzeyini artırarak, gebe kalma oranını artırdığı düşünülmüştür. Buna karşın repeat breeder ineklerde yapılan başka bir çalışmada ise, tohumlama sonrası 5-6. günlerde vajinaya yerleştirilen 7 gün süreli CIDR ve tohumlama sonrası 5. günde yapılan hCG uygulamasının gebe kalma oranlarına herhangi olumlu bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Kendall ve ark 2009).

Repeat breeder ineklerde gebe kalma oranını artırmak amacıyla hormonlar tek tek uygulanabileceği gibi kombine olarak da kullanılabilirler. Bu amaçla repeat breeder ineklerde yapılan bir çalışmada; birinci gruba tohumlamadan 4-6 saat önce GnRH, ikinci gruba 5-7. günler arası progesteron, üçüncü gruba tohumlama sonrası 16-18. günler arası meloksikam, dördüncü gruba ilk 3 tedavi seçeneği birlikte uygulanmış ve beşinci gruba ise herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Gebe kalma oranları sırasıyla %20; %27,45; %22,58; %35,71 ve %17,76 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak repeat breeder ineklerde gebe kalma oranının artırılması amacıyla hormonların ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kombine kullanımının yararlı olabileceği vurgulanmıştır (Amiridis ve ark 2009).



2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu tez çalışmasının etik kurul izinleri, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (2016/49).

Çalışma Aksaray ilinde bulunan Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğü Koçaş Tarım İşletmesi'nde (38°27'27.8"N, 33°50'20.3"E) Ekim 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında gerçekleştirildi. İşletmede 1700 baş Holstein ırkı sağmal inek ve toplam 4000 baş Holstein ırkı sığır bulunmaktadır. İşletmedeki ineklerin 305 gün laktasyon süt verimleri 6750-11125 kg arasında ve ortalama süt verimleri 26,3 kg'dır. İşletmede hayvanlar 150 başlık serbest dolaşimli padoklarda gruplar halinde barındırılmaktadır. Hayvanlara düzenli olarak Brucella, IBR, BVD, Enterotoksemi, Şap, Çiçek ve Mantar aşılı uygulanmaktadır. Hayvanların rasyonları total mix ration (TMR) ile hazırlanmakta ve yemleme günde iki kez yapılmaktadır. Rasyonda; mısır silajı, yonca silajı, kuru yonca, fiğ, tiritikale, saman, kesif yem, vitamin ve mineral desteği bulunmaktadır. İşletmenin gönüllü bekleme süresi ise 65 gündür.

Çalışmanın hayvan materyalini; en az bir kez doğum yapmış, 2,5-7 yaşlarında, seksüel siklusları düzenli olan ve rektal palpasyon/ultrasonografik muayenede genital sisteminde herhangi bir sorun tespit edilmeyen, en az 3 kez tohumlandığı halde gebe kalmamış, 169 baş sağlıklı Holstein ırkı inek oluşturdu. Çalışmaya tohumlama sayısı 3-7 arasında olan ve sağılan gün sayısı 250 günden az olan inekler dahil edildi. Buna karşın güç doğum, retensiyo sekundinarum, metritis gibi doğum sırasında veya sonrasında sorun yaşamış olan inekler çalışmaya alınmadı.

Belirlenen kriterler doğrultusunda çalışmada kullanılacak olan hayvanlar, ilk olarak işletmenin kayıt programı olan Dairy Plan (GEA Farm Technologies, ABD) üzerinden seçildi. Daha sonra seçilen ineklere rektal muayene ve ultrasonografik muayene (6,0 MHz linear prob, Falcovet, Pie Medical, Hollanda) yapıldı. Bu muayeneler sırasında ovaryum, ovidukt, uterus ve serviks değerlendirildi (Mortimer ve ark 1997). Muayeneler sırasında genital organlarında adezyon, kist ve metritis gibi sorunlar belirlenen hayvanlar çalışmaya dahil edilmedi. Genital organlarında

herhangi bir sorun tespit edilmeyen ve ovaryum üzerinde aktif bir korpus luteum bulunan inekler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan ineklerin vücut kondisyon skorları da değerlendirilerek (Mishra ve ark 2016) skoru 2,75-3,75 olan hayvanlar materyal olarak kullanıldı. Ayrıca çalışmadaki hayvanlar bir kez kullanıldı.



2.2. Yöntem

2.2.1. Östrus Senkronizasyonu ve Suni Tohumlamaların Yapılması

Ovaryumda korpus luteum pozitif (CL +) olarak belirlenmiş olan repeat breeder ineklere, $PGF_{2\alpha}$ ön senkronizasyonu ile birlikte ovsynch östrus senkronizasyon programı uygulandı. Bu amaçla ilk gün ineklere rektal ve ultrasonografik muayene sonrası 5 ml $PGF_{2\alpha}$ (25 mg, Dinoprost, Dinolytic[®], Zoetis, ABD) kas içi enjeksiyonu yapıldı. $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonundan 12 gün sonra 10 µg GnRH (Buserelin, Receptal[®], Intervet, Hollanda) kas içi olarak uygulandı ve GnRH'dan 7 gün sonra ikinci $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonu kas içi yapıldı. Bu enjeksiyondan 48 saat sonra ikinci GnRH enjeksiyonu kas içi olarak uygulandı. Son enjeksiyondan 16-18 saat sonra sabit zamanlı olarak tohumlama işlemi gerçekleştirildi. Tohumlamalar fertilitesi bilinen boğa spermaları ile yapıldı ve tüm tohumlamalar deneyimli ve aynı veteriner hekim tarafından gerçekleştirildi.

2.2.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Sabit zamanlı tohumlamaları yapılan (0. gün) inekler rastgele 4 eşit gruba ayrıldı.

-Birinci Grup (Progesteron grubu, n=42): Bu gruba dahil edilen ineklere 84. saatte (3,5. günde) PRID (1,55 g, PRID Delta[®], Ceva, Fransa), özel aplikatörü vasıtasıyla vajinaya yerleştirildi ve 9. günde vajinadan uzaklaştırıldı.

-İkinci Grup (hCG grubu, n=40): Bu gruba dahil edilen ineklere 7. günde 1500 IU hCG (Chorulon, Intervet, Hollanda) kas içi yolla uygulandı.

-Üçüncü Grup (Progesteron+hCG grubu, n=45): Bu grubu oluşturan ineklere ise PRID ve hCG uygulamaları kombine edilerek uygulandı. Bu amaçla 84. saatte vajinaya PRID yerleştirilmiş ineklere 7. günde hCG uygulandı ve 9. günde PRID vajinadan uzaklaştırıldı.

-Dördüncü Grup (Kontrol grubu, n=42): Bu gruptaki hayvanlara herhangi bir uygulama yapılmadı ve kontrol olarak değerlendirildi.

2.2.3. Kan Örneklerinin Alınması

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan hayvanlardan progesteron düzeyinin değerlendirilmesi amacıyla tohumlama sonrası 3,5 (84. saat), 7, 12 ve 18. günlerde olmak üzere toplam 4 kez kan örneği alındı. Kan örnekleri v. coccygea'dan 10 ml vakumlu EDTA'lı tüplere toplandı. Alınan kan örnekleri; 3000 devir/dk, 15 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazmalar analiz edilinceye kadar -20 °C'de muhafaza edildi (Şekil 2.1).

2.2.4. Progesteron Analizi

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

2.2.5. Gebelik Muayenelerinin Yapılması

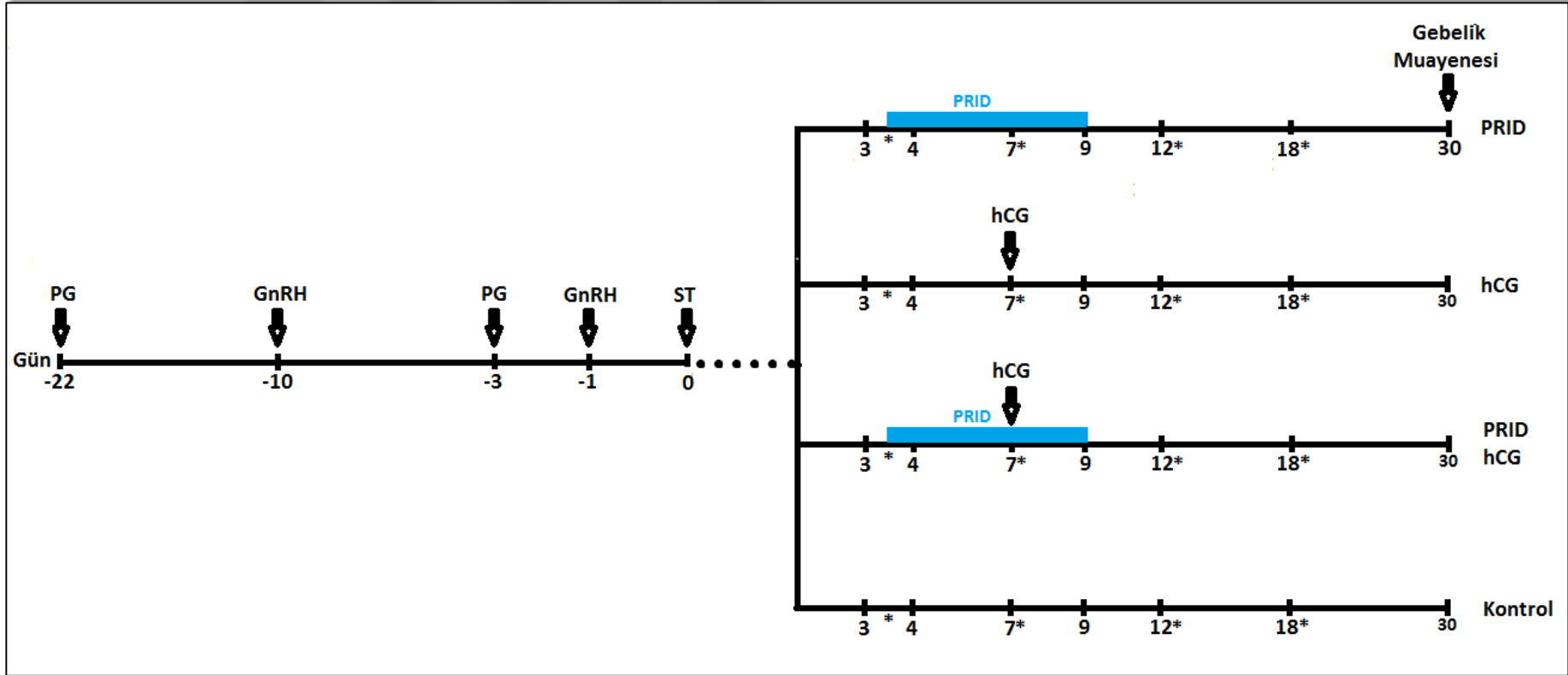
Tohumlanan ineklerin gebelik muayeneleri 30. günde real time ultrason cihazı ile yapıldı. Bu muayenede uterusu non-ekojen bir bölge içerisinde hipoekojen embriyonun görülmesi gebelik pozitif olarak değerlendirilerek kaydedildi. Ayrıca bu günde yapılan USG muayenesinde gebe olan hayvanların ovaryumlarındaki mevcut CL varlığı kaydedildi.

Gebe olarak belirlenmiş inekler 45. günde ikinci kez USG ile muayene edildi. Bu muayeneler sonrası 30-45 gün aralığında meydana gelen embriyonik ölümler tespit edildi. Embriyonik ölümlere; birinci USG muayenesinde gebe olduğu belirlenen hayvanların daha sonraki muayenesinde (45. gün) embriyo bulunmadığı, embriyonun kalp atımının tespit edilemediği veya embriyonal sıvıların rezorbe olduğu zaman karar verildi.

2.2.6. İstatistiksel Analizler

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Değişkenler ortalama±standart sapma ve Medyan (Maksimum-Minimum) yüzde ve frekans değerleri kullanılmıştır. Verilerin tekrarlanan ölçümler varyans analizine uygunluğu Mauchy's Küresellik Testi ve Box-M Varyansların Homojenliği Testi ile değerlendirilmiştir. Ortalamaların

karşılaştırmaları için faktöriyel düzende faktörlerden biri tekrarlanan ölçümler varyans analizi kullanılmıştır. Eğer parametrik testlerin (faktöriyel düzende tekrarlanan ölçümler varyans analizi) önşartlarını sağlamıyorsa serbestlik derecesi düzeltilmeli Greenhouse-Geisser (1959) yada Huynh-Feldt (1976) testlerinden biri kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalar ise Düzeltilmiş Bonferroni Testi ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenler normallik, varyansların homojenliği ön şartlarının kontrolü yapıldıktan sonra (Shapiro Wilk ve Levene Testi) değerlendirilmiştir. Veri analizi yapılırken, iki grup karşılaştırması için Bağımsız 2 grup t testi (Student's t test), önşartlar sağlamadığında ise Mann Whitney-U testi, üç ve daha fazla grup karşılaştırması için Tek Yönlü Varyans Analizi ve çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD testi ile sağlanmadığında ise Kruskal Wallis ve çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Sürekli iki değişken arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı ile parametrik test ön şartlarını sağlamadığı durumda ise Spearman Korelasyon Katsayısı ile değerlendirilmiştir. Kategorik veriler Fisher's Exact Test ve Ki Kare testi ile analiz edilmiştir. Beklenen frekansların %20'den küçük olduğu durumlarda bu frekansların analize dahil edilmesi için "Monte Carlo Simulasyon Yöntemi" ile değerlendirme yapılmıştır. Testlerin anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ ve $p < 0,01$ değeri kabul edilmiştir.



Şekil 2.1. Çalışmada uygulanan östrüs senkronizasyon protokolü ve çalışma gruplarının oluşturulması (* Kan örneklerinin alındığı günler).

3. BULGULAR

Sunulan tez çalışmasında repeat breeder olarak belirlenmiş 169 baş Holstein ırkı inek kullanılmıştır. Grup I'e (PRID) 42 baş, Grup II'ye (hCG) 40 baş, Grup III'e (PRID+hCG) 45 baş, Grup IV'e (Kontrol) 42 baş repeat breeder inek dahil edilmiştir. Grupların ortalama yaşı (ay) ($p=0,09$), laktasyon sayısı ($p=0,06$) çalışmaya başlarken laktasyon süt verimleri (kg, $p=0,12$), sağılan gün süreleri (SGS, $p=0,68$), tohumlama sayıları ($p=0,12$) ve vücut kondisyon skorları (VKS, $p=0,97$) çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Grupların ortalama (ort \pm std sapma) yaş, laktasyon sayısı, süt verimi, sağılan gün süreleri, tohumlama sayısı, VKS değerleri.

Grup	n	Yaş (ay)	Laktasyon sayısı	Süt verimi (kg)	Sağılan gün süresi	Tohumlama sayısı	VKS
Grup I (PRID)	42	59,35 \pm 18,83	2,81 \pm 1,48	23,90 \pm 8,22	198,26 \pm 36,81	4,28 \pm 0,55	3,07 \pm 0,27
Grup II (hCG)	40	51,57 \pm 17,83	2,25 \pm 1,25	23,72 \pm 7,10	202,17 \pm 47,04	4,67 \pm 0,91	3,08 \pm 0,27
Grup III (PRID+hCG)	45	54,66 \pm 16,39	2,62 \pm 1,07	23,55 \pm 5,32	208,71 \pm 39,99	4,46 \pm 0,69	3,08 \pm 0,23
Grup IV (Kontrol)	42	55,14 \pm 23,72	2,47 \pm 1,62	22,02 \pm 6,19	207,50 \pm 35,64	4,59 \pm 0,91	3,10 \pm 0,22

Tohumlama sonrası 30. günde yapılan ultrasonografik muayenede gebe kalma oranı Grup I'de %40,47; Grup II'de %37,50; Grup III'te %44,44 ve Grup IV'te ise %30,95 olarak belirlenmiştir ($p>0,05$). Gebe olduğu tespit edilen ineklere tohumlama sonrası 45. günde yapılan ikinci gebelik muayenesinde ise gebe kalma oranı Grup I'de %38,09; Grup II'de %37,50; Grup III'de %42,22; Grup IV'te ise %28,57 olarak belirlenmiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.2).

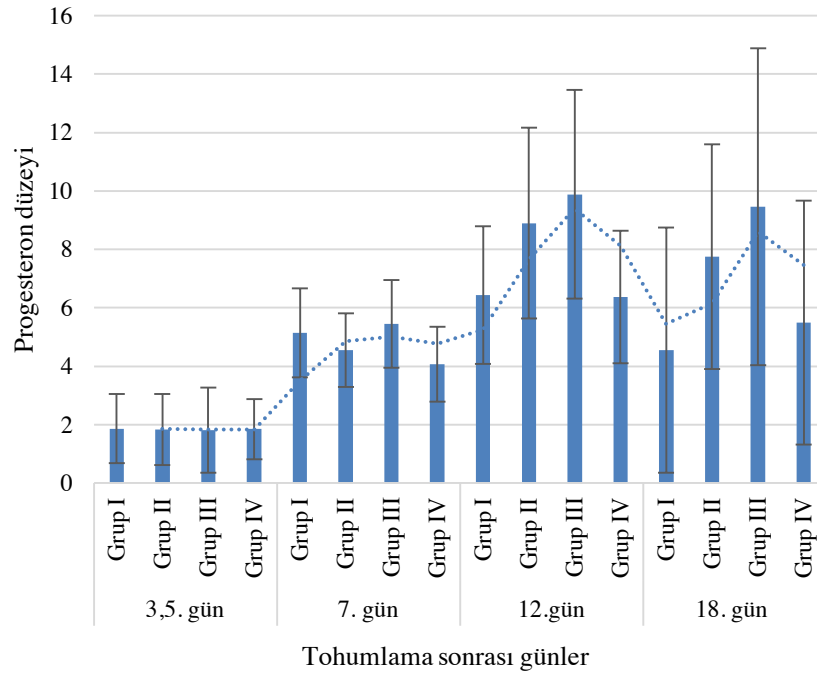
Çizelge 3.2. Grupların tohumlama sonrası 30 ve 45. gün gebelik muayenesi sonuçları ve embriyonik ölüm oranları.

Grup	30. gün	45. gün	Embriyonik ölüm oranı
Grup I (PRID)	17/42 (%40,47)	16/42 (%38,09)	1/17 (%5,88)
Grup II (hCG)	15/40 (%37,50)	15/40 (%37,50)	-
Grup III (PRID+hCG)	20/45 (%44,44)	19/45 (%42,22)	1/20 (%5,0)
Grup IV (Kontrol)	13/42 (%30,95)	12/42 (%28,57)	1/13 (%7,69)

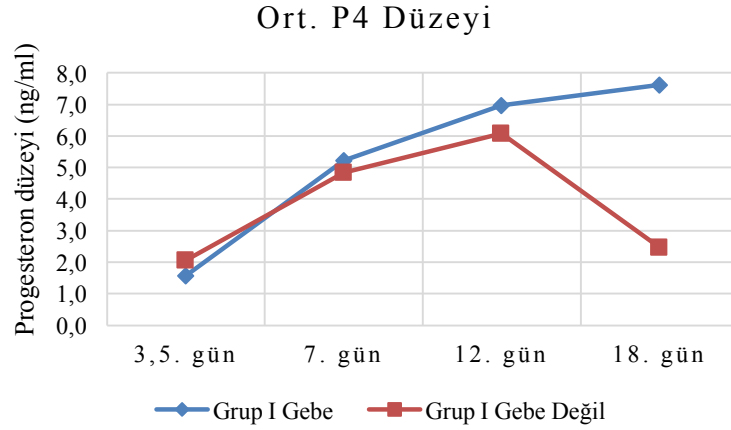
Tohumlama sonrası grupların 3,5; 7; 12 ve 18. günlerdeki ortalama progesteron değerleri çizelge 3.3'te sunulmuştur. Tohumlama sonrası 3,5. günde gruplar arasında plazma progesteron düzeylerinde istatistiksel açıdan bir farklılık tespit edilememiştir. Tohumlama sonrası 7. günde plazma progesteron seviyesi PRID uygulanan gruplarda (Grup I ve III), hCG (Grup II) ve kontrol grubuna (Grup IV) göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Tohumlama sonrası 12. günde ise plazma progesteron seviyeleri hCG uygulanan gruplarda (Grup II ve III), kontrol ve PRID grubuna göre daha yüksek belirlenmiştir ($p<0,05$). Tohumlama sonrası 18. günde ise plazma progesteron seviyeleri hCG uygulanan gruplarda (Grup II ve III), kontrol ve PRID grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 3.1-5).

Çizelge 3.3. Tohumlama sonrası 3,5; 7; 12 ve 18. günlerdeki ortalama progesteron değerleri. a-d: satırlar içerisindeki A-D sütunları içerisindeki farklılıkları ifade etmektedir ($p<0,05$)

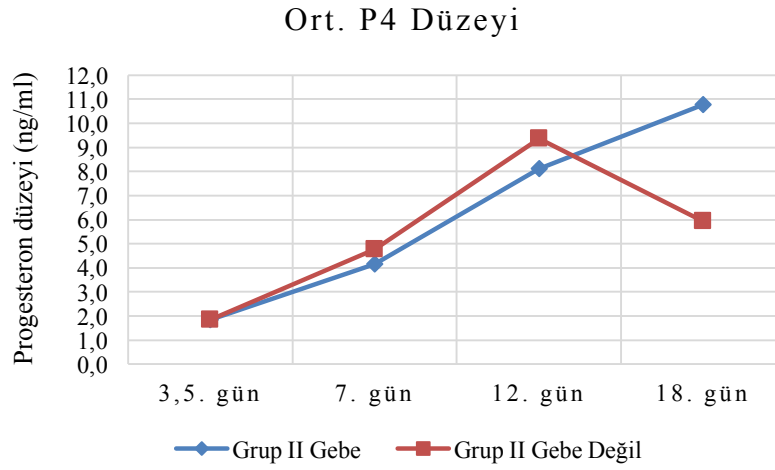
Grup	3,5. gün (ng/ml)	7. gün (ng/ml)	12. gün (ng/ml)	18. gün (ng/ml)
Grup I (PRID)	1,86±1,19 ^{aA}	5,15±1,52 ^{bdA}	6,43±2,36 ^{cA}	4,54±4,19 ^{dA}
Grup II (hCG)	1,83±1,21 ^{aA}	4,54±1,26 ^{bdB}	8,90±3,25 ^{cB}	7,74±3,85 ^{dB}
Grup III (PRID+hCG)	1,81±1,46 ^{aA}	5,45±1,50 ^{bdA}	9,88±3,57 ^{cB}	9,45±5,4 ^{dB}
Grup IV (Kontrol)	1,84±1,03 ^{aA}	4,07±1,29 ^{bcB}	6,37±2,27 ^{cA}	5,49±4,17 ^{cA}



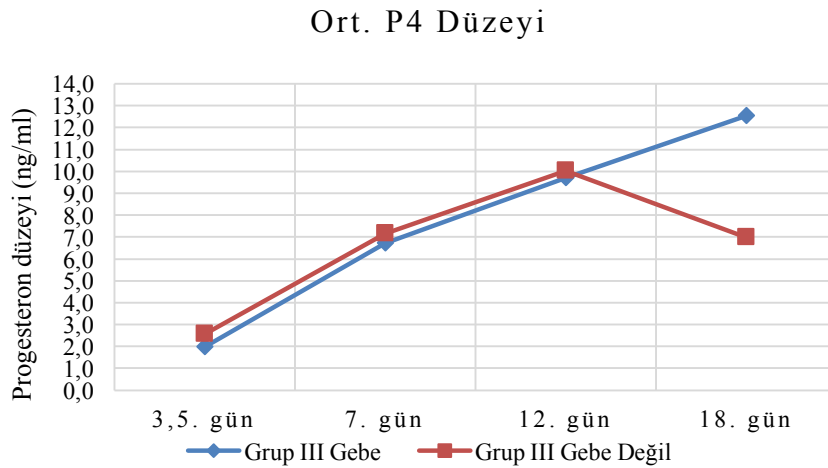
Şekil 3.1. Tohumlama sonrası grupların 3,5; 7; 12 ve 18. günlerde ortalama progesteron düzeyleri.



Şekil 3.2. Grup I repeat breeder ineklerin tohumlama sonrası 3,5; 7; 12 ve 18. günlerde gebelik (+) ve gebelik (-) durumlarına göre ortalama P4 düzeyleri.

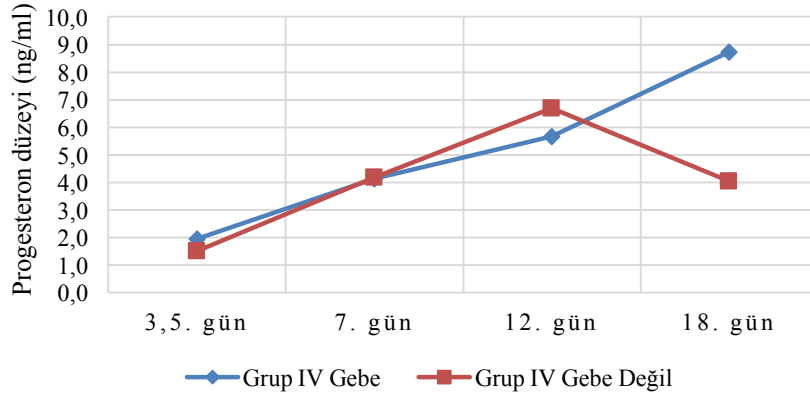


Şekil 3.3. Grup II repeat breeder ineklerin tohumlama sonrası 3,5; 7; 12 ve 18. günlerde gebelik (+) ve gebelik (-) durumlarına göre ortalama P4 düzeyleri.



Şekil 3.4. Grup III repeat breeder ineklerin tohumlama sonrası 3,5; 7; 12 ve 18. günlerde gebelik (+) ve gebelik (-) durumlarına göre ortalama P4 düzeyleri.

Ort. P4 Düzeyi



Şekil 3.5. Grup IV repeat breeder ineklerin tohumlama sonrası 3,5; 7; 12 ve 18. günlerde gebelik (+) ve gebelik (-) durumlarına göre ortalama P4 düzeyleri.

Grupların tohumlama sonrası farklı günlerdeki progesteron ölçümlerine göre 30. günde gebe kalma oranları karşılaştırılmıştır (Çizelge 3.4). Tüm gruplarda tohumlama sonrası 3,5. günde progesteron düzeyi <2 ng/ml'nin altında olan inek oranı oldukça yüksek bulunmuştur. Bu oran Grup I'de %69,05; Grup II'de %75,0; Grup III'te %68,88; Grup IV'te ise %73,80 olarak belirlenmiştir. Bu oranlar repeat breeder ineklerde gebeliğin erken dönemlerinde progesteron düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir. Tohumlama sonrası 3,5. günde progesteron düzeyi <1 ve $1-2$ ng/ml arasında olan Grup I'deki hayvanlara PRID uygulamasının gebe kalma oranını artırdığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Yani tohumlama sonrası erken dönem progesteron düzeyi <2 ng/ml'nin altında olan ineklere progesteron takviyesi yapılmasının olumlu etki oluşturduğu tespit edilmiştir. Çünkü progesteron düzeyi düşük olan kontrol grubundaki ineklerde gebe kalma oranı oldukça düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca tohumlama sonrası 3,5; 7 ve 12. günlerde gebe (+) ve gebe (-) hayvanların progesteron düzeylerinde farklılık olmamasına rağmen 18. günde gebe (+) ineklerde progesteron düzeyinin gebe (-) olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.4. Tohumlama sonrası 3,5; 7; 12 ve 18. günlerdeki progesteron düzeylerine göre 30. günde gebe kalma oranları (CR: Gebe kalma oranı).

Grup	3,5. Gün			7. gün			12. gün			18. gün		
	P4 seviyesi (ng/ml)	n	30. gün CR	P4 seviyesi (ng/ml)	n	30. gün CR	P4 seviyesi (ng/ml)	n	30. gün CR	P4 seviyesi (ng/ml)	n	30. gün CR
Grup I (PRID)	<1	7	4/7 (%57,14)	<2	1	-	2-3	2	1/2 (%50,0)	<2	15	-
				2-3	6	2/6 (%33,33)				2-3	-	-
	1-2	22	11/22 (%50,0)	3-5	16	5/16 (%31,25)	3-5	9	2/9 (%22,22)	3-5	9	5/9 (%55,55)
				5-7	13	7/13 (%53,84)	5-7	18	7/18 (%38,88)	5-7	8	4/8 (%50,0)
>2	13	2/13 (%15,38)	>7	6	3/6 (%50,0)	>7	13	7/13 (%53,84)	>7	10	8/10 (%80,0)	
Grup II (hCG)	<1	9	3/9 (%33,33)	<2	2	-	2-3	1	-	<2	4	-
				2-3	2	1/2 (%50,0)				2-3	3	-
	1-2	21	8/21 (%38,09)	3-5	26	13/26 (%50,0)	3-5	4	2/4 (%50,0)	3-5	2	-
				5-7	7	1/7 (%14,28)	5-7	4	1/4 (%25,0)	5-7	7	2/7 (%28,57)
>2	10	4/10 (%40,0)	>7	3	-	>7	31	12/31 (%38,70)	>7	24	13/24 (%54,16)	
Grup III (PRID+hCG)	<1	3	2/3 (%66,66)	<2	1	1/1 (%100)	2-3	1	-	<2	7	-
				2-3	-	-				2-3	-	-
	1-2	28	14/28 (%50,0)	3-5	10	3/10 (%30,0)	3-5	2	1/2 (%50,0)	3-5	2	1/2 (%50,0)
				5-7	16	9/16 (%56,25)	5-7	5	4/5 (%80,0)	5-7	4	-
>2	14	4/14 (%28,57)	>7	18	7/18 (%38,88)	>7	37	15/37 (%40,54)	>7	32	19/32 (%59,37)	
Grup IV (Kontrol)	<1	12	1/12 (%8,33)	<2	3	-	2-3	2	-	<2	11	-
				2-3	6	3/6 (%50,0)				2-3	1	-
	1-2	19	6/19 (%31,57)	3-5	23	6/23 (%26,08)	3-5	8	4/8 (%50,0)	3-5	8	1/8 (%12,50)
				5-7	9	4/9 (%44,44)	5-7	18	7/18 (%38,88)	5-7	8	3/8 (%37,50)
>2	11	6/11 (%54,54)	>7	1	-	>7	14	2/14 (%14,28)	>7	14	9/14 (%64,28)	

Çizelge 3.5. Tohumlama sonrası gebe (+) ve gebe olmayan (-) ineklerin 3,5; 7; 12 ve 18. günlerdeki ortalama progesteron değerleri.

Grup	30. gün	3,5. gün (ng/ml)	p	7. gün (ng/ml)	p	12. gün (ng/ml)	p	18. gün (ng/ml)	p
Grup I (PRID)	Gebe (+)	1,58	0,22	5,23	0,53	6,96	0,33	7,61	0,001
	Gebe (-)	2,05		4,84		6,07		2,46	
Grup II (hCG)	Gebe (+)	1,84	0,99	4,16	0,34	8,12	0,19	10,76	0,001
	Gebe (-)	1,83		4,77		9,36		5,93	
Grup III (PRID+hCG)	Gebe (+)	1,99	0,12	6,71	0,46	9,69	0,69	12,54	0,001
	Gebe (-)	2,56		7,14		10,03		6,99	
Grup IV (Kontrol)	Gebe (+)	1,95	0,28	4,14	0,95	5,66	0,29	8,72	0,001
	Gebe (-)	1,51		4,18		5,69		4,04	

Tüm grupların laktasyon sayılarına göre 30. günde gebe kalma oranları çizelge 3.6'da sunulmuştur. Laktasyon sayıları 1, 2 ve ≥ 3 olarak gruplandırılmıştır. Grup I'de laktasyon sayısı artıkaça gebe kalma oranlarının düştüğü tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Diğer gruplarda ise laktasyon sayılarına göre istatistiksel bir farklılık tespit edilememiştir. Ancak laktasyon sayısı ≥ 3 olan hayvanların gebe kalma oranları laktasyon sayısı 1 ve 2 olanlara göre daha düşük bulunmuştur.

Çizelge 3.6. Laktasyon sayılarına göre 30. günde gebe kalma oranları.

Grup	Laktasyon sayıları	n	30. gün gebe kalma oranı	p
Grup I (PRID)	1	4	3/4 (%75)	0,04
	2	19	9/19 (%47,36)	
	≥ 3	19	5/19 (%26,31)	
Grup II (hCG)	1	13	5/13 (%38,46)	0,51
	2	13	5/13 (%38,46)	
	≥ 3	14	5/14 (%35,71)	
Grup III (PRID+hCG)	1	22	11/22 (%50,0)	0,39
	2	14	5/14 (%35,71)	
	≥ 3	9	4/9 (%44,44)	
Grup IV (Kontrol)	1	14	4/14 (%28,57)	0,53
	2	13	5/13 (%38,46)	
	≥ 3	15	4/15 (%26,66)	

Grupların süt verimlerine göre 30. günde gebe kalma oranları çizelge 3.7’de verilmiştir. İneklerin süt verimleri <20, 20-30 ve >30 olacak şekilde değerlendirilmiştir. Süt verimlerine göre Grup I, Grup II ve Grup III’te istatistiksel bir farklılık belirlenememiştir ($p>0,05$). Ancak Grup IV’te süt verimleri arttıkça gebe kalma oranının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Çizelge 3.7. Süt verimlerine göre 30. günde gebe kalma oranları.

Grup	Süt verimi	n	30. gün gebe kalma oranı	p
Grup I (PRID)	<20	7	2/7 (%28,57)	0,37
	20-30	20	11/20 (%55,0)	
	>30	15	4/15 (%26,66)	
Grup II (hCG)	<20	11	4/11 (%36,36)	0,50
	20-30	22	9/22 (%40,90)	
	>30	7	2/7 (%28,57)	
Grup III (PRID+hCG)	<20	12	5/12 (%41,66)	0,38
	20-30	30	13/30 (%43,33)	
	>30	3	2/3 (%66,66)	
Grup IV (Kontrol)	<20	19	9/19 (%47,36)	0,02
	20-30	19	4/19 (%21,05)	
	>30	4	0/4	

Gruplar sağımda geçen gün sürelerine göre de karşılaştırılmıştır (Çizelge 3.8). Sağımda geçen gün süreleri 120-160, 161-200 ve >200 olarak sınıflandırılmıştır. Sağımda geçen gün sürelerine göre gruplar arasında istatistiksel bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Çizelge 3.8. Sağımda geçen gün sürelerine göre gebe kalma oranları.

Grup	SGS	n	30. gün gebe kalma oranı	p
Grup I (PRID)	120-160	7	4/7 (%57,14)	0,37
	161-200	15	5/15 (%33,33)	
	>200	20	8/20 (%40,0)	
Grup II (hCG)	120-160	9	4/9 (%44,44)	0,26
	161-200	11	5/11 (%45,45)	
	>200	20	6/20 (%30,0)	
Grup III (PRID+hCG)	120-160	9	3/9 (%33,33)	0,10
	161-200	15	5/15 (%33,33)	
	>200	21	12/21 (%57,14)	
Grup IV (Kontrol)	120-160	6	1/6 (%16,66)	0,48
	161-200	12	5/12 (%41,66)	
	>200	23	7/23 (%30,43)	

Vücut kondisyon skorlarına göre grupların tohumlama sonrası 30. günde gebe kalma oranları çizelge 3.9’da sunulmuştur. Gruplar vücut kondisyon skoru $\leq 3,25$ ve $>3,25$ olacak şekilde karşılaştırılmıştır. Vücut kondisyon skoruna göre 2,75-3,75 arasında olan repeat breeder ineklerin gebe kalma oranları arasında istatistiksel bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Çizelge 3.9. Vücut kondisyon skoruna göre 30. günde gebe kalma oranları.

Grup	VKS	n	30. gün gebe kalma oranı	p
Grup I (PRID)	$\leq 3,25$	37	15/37 (%40,54)	0,36
	$>3,25$	5	2/5 (%40,0)	
Grup II (hCG)	$\leq 3,25$	34	12/34 (%35,29)	0,27
	$>3,25$	6	3/6 (%50,0)	
Grup III (PRID+hCG)	$\leq 3,25$	39	18/39 (%46,15)	0,29
	$>3,25$	6	2/6 (%33,33)	
Grup IV (Kontrol)	$\leq 3,25$	38	13/38 (%34,21)	0,21
	$>3,25$	4	0/4	

4. TARTIŞMA

Modern süt inekçiliğinin günümüzde en önemli sorunu/sorunları doğum-gebe kalma aralığının uzaması, gebelik başına düşen tohumlama sayısının artması ve gebeliğin elde edilememesine bağlı damızlık değerinin düşmesi veya kaybolmasıdır. Bunların yanında buzağı elde edilememesine bağlı gelirin düşmesi, ek ilaç maliyetleri ve reforme hayvan sayısının artması da sorunlar arasında yer almaktadır. Repeat breeder sendromu da bu olumsuzlukların ortaya çıkmasında önemli bir etkidir. Bu nedenle döl verimi parametrelerinin normal hale getirilmesi için yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Sunulan doktora tezi çalışması da bu soruna bir çözüm bulmaya yöneliktir.

Repeat breeder ineklerde, tohumlama sonrası erken dönem progesteron düzeyi oldukça önemlidir (Perez-Marin ve ark 2012). Yapılan çalışmalarda ineklerde progesteron düzeyinin normalden düşük olmasının, erken dönem gebelik kayıplarının daha fazla olmasına yol açtığı belirlenmiştir (Thatcher ve ark 2001). Çünkü progesteron konseptusun histiotropik beslenmesi için gereklidir (Santos ve ark 2004). Ayrıca lüteolizisin engellenmesi ve konseptusun interferon tau salgılamasının uyarılmasında görev almaktadır (Mann ve Lamming 2001).

Ovulasyon sonrası 4-6. günler arasında progesteron düzeyi ile embriyonun hayatta kalması arasında pozitif ilişki olduğu tespit edilmiştir. Düşük progesteron düzeyine bağlı olarak embriyonik kayıpların ortaya çıktığı bildirilmektedir (McNeill ve ark 2006). Stronge ve ark (2005); 5. günde süt progesteron düzeyi 7,4 ng/ml olan ineklerde maksimum embriyonun hayatta kaldığını ve progesteron düzeyi düşük olan ineklerde embriyonun hayatta kalmasının yetersiz olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca tohumlama sonrası 4-7. günler arasında progesteron düzeyinin günlük artış oranı 4,7 ng/ml olduğunda embriyonun yaşama oranının arttığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda tohumlama sonrası progesteron düzeyinin artışındaki bir gecikmenin embriyo gelişimini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Tohumlama sonrası 4. günde progesteron düzeyi sütte >3 ng/ml olan ineklerin gebe kalma oranının yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu yüzden progesteron artışındaki bir gecikme gebe kalma oranını olumsuz etkilemektedir (Mann ve Lamming 1999). Yapılan çalışmada da 3,5. günde progesteron miktarı düşük olan ineklerde kontrol grubunda gebe kalma oranı oldukça düşük bulunmuştur. Bu oran progesteron takviyesi yapılan gruplarda yüksek

bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu yüzden özellikle repeat breeder ineklerde 3,5. günde progesteron düzeyi < 2 ng/ml'nin altında olan ineklere erken dönem progesteron uygulamasının faydalı olacağı düşünülmektedir. Dolayısıyla tohumlanan ineklerde 19-24. gün arasında progesteron düzeyinin belirlenmesiyle gebe olmayan ineklerin belirlenmesinden ziyade; 3,5. günde yapılan analizlerle progesteron desteğine ihtiyaç duyan hayvanların tespit edilmesinin daha önemli olacağı düşünülmektedir.

Yapılan bu çalışmada tohumlama sonrası 3,5. günde progesteron düzeyi düşük olan (< 2 ng/ml) hayvan oranı Grup I'de %69,05; Grup II'de %75,0; Grup III'te %68,88; Grup IV'te ise %73,80 olarak belirlenmiştir. Repeat breeder ineklerin etiolojisinde bu oran ortalama %72,18 olarak bulunmuştur. Kimura ve ark (1987), repeat breeder ineklerin %62'sinin erken luteal faz esnasında anormal progesteron düzeyine sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bu yüzden düşük progesteron salınımının repeat breeder inek sendromunun ortaya çıkmasında önemli sebeplerden biri olduğu bildirilmiştir. Singh ve ark (2005) repeat breeder düvelerde yaptıkları çalışmada, tohumlama sonrası progesteron artışının normal düvelere göre daha yavaş olduğunu tespit etmişlerdir. Kendall ve ark (2009) ise, repeat breeder ineklerde yetersiz progesteron düzeyi (< 3 ng/ml) olan hayvanların insidansının %34 olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca tohumlama sonrası 5. günde progesteron düzeyi 3-4 ng/ml arasında olan ineklerde gebe kalma oranı en yüksek bulunmuştur. Bage ve ark (2002); repeat breeder düvelerde yaptıkları çalışmada, progesteron düzeyinin kontrol grubuna göre sayısal olarak daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bunun sonucu olarak embriyonik gelişimin gecikebileceği ve maternal kabul dönemi olan 16-17. günlerde sinyalin gerçekleşmemesi nedeniyle embriyonik ölüm olabileceği vurgulanmıştır. Ghanem ve Nishibori (2015), plazma progesteron ve luteal fonksiyonun repeat breeder ineklerde gebe kalma oranı ile yakından ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Anormal luteal fonksiyonu olan repeat breeder ineklerde gebe kalma oranı %27 iken, bu oran normal luteal fonksiyona sahip ineklerde %57 olarak belirlenmiştir. Starbuck ve ark (2001), tohumlama sonrası 5. günde yeterli progesteron düzeyine (> 3 ng/ml) sahip ineklerde gebe kalma oranını %50-55, düşük progesteron düzeyi (< 1 ng/ml) bulunan ineklerde ise bu oranı < 10 belirlemişlerdir. Sunulan tez çalışmasında da kontrol grubunda 3,5. günde progesteron seviyesi < 1 olan ineklerde gebe kalma oranı %8,33; 1-2 arasında olan ineklerde %31,57; > 2 olan ineklerde ise %54,54 olarak belirlenmiştir. Yani tohumlama sonrası progesteron

seviyesi düşük olan ineklerde gebe kalma oranının düşük olduğu ancak progesteron seviyesi arttıkça gebe kalma oranının yükseldiği tespit edilmiştir. Aynı şekilde progesteron seviyesi düşük olan repeat breeder ineklere tohumlama sonrası eksojen progesteron desteği uygulamasında gebe kalma oranını artırdığı tespit edilmiştir. Bu artışın temel sebebinde erken dönem progesteron seviyesinin artırılmasının embriyo gelişimini hızlandırmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda repeat breeder ineklerde tohumlama sonrası farklı hormonal uygulamalar ile progesteron düzeyi yükseltilerek gebe kalma oranlarının artırılması hedeflenmiştir (Bondurant ve ark 1991, Khoramian ve ark 2011, Ergene 2012, Pandey ve ark 2016). Sunulan bu çalışmada da PRID, hCG hormonlarının tohumlama sonrası farklı günlerde ve kombine uygulanmasının gebe kalma oranları üzerine etkisi araştırılmıştır. Uygulanan hormonların gebe kalma oranları üzerine istatistiki açıdan anlamlı bir etkisi olmamakla birlikte ($p>0,05$); tüm deneme gruplarında gebe kalma oranları, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda özellikle tohumlama sonrası 3,5. günde progesteron düzeyi ≤ 2 ng/ml olan ineklere, erken dönem PRID uygulamasının gebe kalma oranını artırdığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bir başka deyişle progesteron düzeyi düşük olan hayvanlarda tohumlama sonrası 3,5. günde eksojen progesteron uygulamasının daha başarılı olduğu belirlenmiştir. Nitekim kontrol grubunda progesteron düzeyi düşük olan (≤ 2 ng/ml) ineklerde gebe kalma oranı oldukça düşük elde edilmiştir ($p<0,05$). Kontrol grubuna göre diğer gruplarda gebe kalma oranının sayısal olarak daha yüksek olmasının sebebi olarak, eksojen progesteron ve hCG uygulaması ile plazma progesteron düzeyinin artırmış olması düşünülmektedir. Çünkü özellikle tohumlama sonrası erken dönem eksojen progesteron uygulamalarının, embriyo gelişimini hızlandırdığı ve bu sayede interferon tau düzeyini artırdığı bildirilmektedir (Mann ve ark 2006, Carter ve ark 2008)

Tohumlama sonrası yapılan hormonal uygulamalarda gebe kalma oranları arasında farklılıklar söz konusu olabilmektedir. Repeat breeder ineklerde yapılan bir çalışmada, tohumlama sonrası GnRH, hCG ve CIDR uygulamaları değerlendirilmiştir. hCG ve CIDR gruplarında gebe kalma oranları, GnRH ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Khoramian ve ark 2011). Aynı şekilde yapılan başka çalışmalarda da tohumlama sonrası 5-12. günler (Hokmabad ve ark

2012), 5-9. günler (Ghasemzadeh-Nava ve ark 2007) ve 3,5-18. günler (Jeong ve ark 2016) arasında CIDR uygulamalarının gebe kalma oranını artırmada başarılı olduğu bildirilmiştir. Garcia-Ispuerto ve Lopez-Gatius (2017) ise hem erken dönem (3-5. gün) hem de geç dönemde (15-17. gün) yapılan progesteron desteğinin gebe kalma oranını artırdığını bildirmişlerdir. Yan ve ark (2016) ise yaptıkları meta-analiz çalışmasında, gebe kalma oranı düşük olan (<%45) sürülerde gebe kalma oranını artırmak amacıyla uygulanan progesteron desteğinin özellikle 3-7. günler arasında başlandığında başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Uygulamaların bu sürelerden önce/sonra ya da yüksek fertilitite oranına sahip sürülerde yapıldığında ise fayda sağlanamadığı ifade edilmektedir. Söz konusu farklı sonuçların alınması uygulama yapılan dönemlerin farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Parr ve ark (2017) da repeat breeder düvelerde yaptıkları çalışmada, düşük progesteron düzeyi bulunan düvelerde ekzojen progesteron uygulamasının başlama ve uygulama süresinin korpus luteum ve embriyo gelişimini etkilediğini bildirmişlerdir. Tohumlama sonrası 4. günde progesteron desteği uygulandığında embriyo gelişiminin daha iyi olduğu belirlenmiştir. Ancak uzun süreli progesteron uygulamasının korpus luteum gelişiminde negatif etki oluşturabileceği tespit edilmiştir. Thummel ve ark (1992) ise ekzojen uygulanan progesteronun, korpus luteumdan üretilen progesteron miktarını etkilemediğini ve özellikle yüksek progesteron düzeyine sahip repeat breeder ineklerde gebe kalma oranının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Repeat breeder ineklerde gebeliğin erken dönemlerinde ekzojen uygulanan progesteron, vena jugularis'teki progesteron miktarını artırmaktadır. Bu sayede ovaryumdan periferel dolaşıma daha az miktarda progesteron geçişi olmaktadır. Sonuç olarak progesteron miktarı artırılarak embriyonik ölüm oranı azaltılabilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda özellikle kısa ve erken dönem progesteron desteğinin gebe kalma oranını yükselttiği bildirilmiştir. Çünkü uygulanan progesteron desteğinin, aynı zamanda endometriyal protein ve büyüme faktörlerinin sekresyonunu artırarak erken embriyonel gelişimi kontrol ettiği bilinmektedir. Ayrıca erken dönem progesteron desteği embriyonunun hayatta kalması ve blastosistin fenotipik gelişimini etkilememesine rağmen 13. günde konseptusun uzamasını geliştirmektedir (Carter ve ark 2008). Ancak progesteron artışının gecikmesi sonucunda; konseptusun uzaması ve endometriyal

transkripsiyon negatif etkilenecek gebe kalma oranı düşmektedir (Garrett ve ark 1988, Forde ve ark 2011).

Sığırlarda konsepsiyondan sonra kısa süreli progesteron yükselmesi, konseptusun uzamasının artmasında da oldukça önemlidir (Lonergan ve ark 2016). Garrett ve ark (1988), gebeliğin 1, 2, 3 ve 4. günlerinde progesteron desteğinin 2-5. günlerde plazma progesteron düzeyini artırdığını ve 14. günde daha büyük konseptus gelişimine sebep olduğunu bildirmişlerdir ($p<0,05$). Yapılan başka bir çalışmada ise; yüksek progesteron düzeyine sahip hayvanlarda tohumlama sonrası 13 ve 16. günlerde canlı embriyo oranının normal progesteron düzeyine sahip olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$). Aynı zamanda progesteron düzeyinin yüksek seyretmesinin 13 ve 16. günlerde embriyo uzunluğunu önemli derecede artırdığı belirlenmiştir. Kenyon ve ark (2013), embriyo transferi yapılan ineklerde 0-14. günler arasında progesteron düzeyindeki erken dönem artışın gebeliğin şekillenmesi ile yakından ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda 14. gündeki progesteron düzeyinin, 28-63. günler arasındaki gebeliğin sürdürülmesinde de önemli olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca 14. günde progesteron düzeyi <5 ng/ml olduğunda gebe kalma oranının daha düşük olduğu belirlenmiştir. O'Hara ve ark (2014), zayıf kalitedeki blastosistin gelişiminde progesteronun önemini araştırmışlardır. Östrusun 2. günü hCG ve 3-5. günler arasında PRID uygulamasının progesteron düzeyini artırdığı belirlenmiştir. Zayıf blastosistin transferinden sonra; hCG enjeksiyonunun 14. günde konseptus uzunluğunu 2 kat, progesteron desteğinin ise 5 kat kontrol grubuna göre artırdığı belirlenmiştir. Sonuç olarak progesteron desteğinin zayıf kalitedeki blastosistin gelişimine yardım ettiği tespit edilmiştir.

Tohumlama sonrası hCG uygulamasıyla da progesteron düzeyi artırılarak repeat breeder ineklerde gebe kalma oranını yükseltmeye çalışılmıştır (Pandey ve ark 2016). Alnimer ve Shamoun (2015) tohumlama sonrası 4 ve 6. günlerde yapılan hCG uygulamalarının, 12. günde progesteron düzeyini kontrol grubuna göre daha fazla yükselttiğini ve gebe kalma oranını artırdığını bildirmişlerdir. hCG uygulamaları; primer korpus luteumun boyutunu ve luteal hücre sayısını artırarak, dominant folikülü ovulasyona uğratarak/lüteinleştirerek aksesör korpus luteum oluşumunu uyararak/korpus luteum gelişimini hızlandırarak gebe kalma oranının artırılmasına katkıda bulunmaktadır (Fricke ve ark 1993, Santos ve ark 2001, De

Rensis ve ark 2010). Nitekim sunulan tez çalışmasında deneme gruplarında elde edilen gebe kalma oranının daha yüksek olmasının; uygulama ile muhtemelen daha iyi embriyo gelişiminin sağlanmasından ve uygun uterus ortamının hazırlanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tohumlama sonrası hormon uygulamalarının gebe kalma oranını artırdığını bildiren çalışmalar olduğu gibi herhangi bir etkisinin olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Ergene ve Alaçam (2011), repeat breeder ineklere tohumlama sonrası farklı günlerde PRID (4-11 gün, 11-18 gün) uygulamasının gebe kalma oranını artırmada etkisiz, progesteron düzeyinin artırılmasında etkili olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise tohumlama sonrası 5-19. günler arasında uygulanan progesteron desteğinin gebe kalma oranını değiştirmedeği belirlenmiştir (Shams-Esfanabadi ve Shirazi 2006). Arndt ve ark (2009) da tohumlama sonrası uzun süreli ekzojen progesteron uygulamasının gebelik kayıplarını azaltmada etkili olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca ekzojen uygulamanın dolaşımdaki progesteron değerini değiştirmedeği ve gebelik kayıplarının daha çok progesteron metabolizmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kendall ve ark (2009) repeat breeder ineklerde yaptıkları çalışmada, CIDR ve hCG uygulamasının gebe kalma oranını istatistiki açıdan artırmadığını bildirmişlerdir. Ancak hCG grubunda gebe kalma oranı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.

Pandey ve ark (2016) tohumlama sonrası 5. günde uygulanan hCG ve GnRH'nın gebeliğin maternal kabulünden önce plazma progesteron düzeyini artırdığını ve bu sayede gebe kalma oranının yükseldiğini bildirmişlerdir. Ancak kısa süreli progesteron desteği uygulanmasının gebe kalma oranını artırmadığı belirlenmiştir. Progesteron düzeyi, ekzojen uygulama ile artmasına rağmen ekzojen kaynağın uzaklaştırılmasından sonra düşmeye başlamıştır. Bu yüzden gebeliğin maternal kabul döneminde progesteron düzeyinin düşük olmasından dolayı gebe kalma oranının düşük olduğu düşünülmektedir. Yapılan bu çalışmada da PRID uygulanan grupta progesteron seyri benzerlik göstermektedir. Ancak erken dönem progesteron takviyesi yapılan gruplarda (I ve III) gebe kalma oranları daha yüksek bulunmuştur. Çünkü progesteron düzeyi düşük olan hayvanlarda erken dönem ekzojen progesteron uygulaması, gelişimi yavaş devam eden embriyoların bölünmelerini hızlandırmakta ve histiotropik beslenmeyi artırmaktadır. Bu sayede

daha iyi gelişen embriyolar, gebeliğin maternal kabul döneminde daha fazla interferon tau salgılanmasına neden olmaktadır. Bu durumda da daha fazla gebe kalma oranı elde edilmektedir (Mann ve Lamming 1999).

Laktasyon sayısı, ineklerin repeat breeder sendromuna yakalanmasında önemli bir kriterdir (Bonneville-Hebert ve ark 2011). Çünkü laktasyon sayısının artmasıyla beraber süt verimi, negatif enerji dengesi, embriyonik ölüm oranı, hipokalsemi ve reproduktif hastalıkların insidensi de yükselmektedir (Moss ve ark 2002). Bu nedenler de repeat breeder görülme sıklığını artırmaktadır. Bonneville-Hebert ve ark (2011) doğum sayısı artıkça ineklerde repeat breeder görülme olasılığının ve kesime gitme yüzdesinin arttığını bildirmişlerdir. Bunun aksine başka bir çalışmada ise düvelerde, çok doğum yapmış ineklere göre 2 kat daha fazla repeat breeder olgusuyla karşılaşıldığını tespit etmişlerdir (Zobel ve ark 2011). Yusuf ve ark (2010) da ilk doğumunu yapan hayvanlarda daha fazla repeat breeder görülmesinin doğum sonrası ovaryum faaliyetlerinin başlaması ile ilgili problemlerden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Yapılan bu çalışmada ise repeat breeder görülme olasılığının doğum sayısı ile ilişkili olmadığı kanısına varılmıştır. Çünkü yapılan çalışmada kullanılan ineklerin yapılan muayenelerinde ovaryum faaliyetlerinde herhangi bir anormallik, süt verimlerinde gruplar arasında farklılık ve negatif enerji dengesi söz konusu değildi.

Sunulan bu tezde repeat breeder ineklerde laktasyon sayısının gebe kalma oranı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı kanısına varılmıştır. Ancak sadece grup I'de laktasyon sayısı artıkça gebe kalma oranının düştüğü tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Balendran ve ark (2008) doğum sayısının gebe kalma oranı üzerinde oldukça etkili olduğunu ve doğum sayısı artıkça gebe kalma oranının düştüğünü bildirmişlerdir. Yusuf ve ark (2010), Mellado ve ark (2012) ve Bayril ve ark (2016) repeat breeder ineklerde laktasyon sayısının gebe kalma oranı üzerine etkili olduğunu ve laktasyon sayısı düşük olan ineklerde gebe kalma oranının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bir çalışmada repeat breeder etçi ırk sığırlarda (düve ve inek), embriyo transferi sonrası alıcıların doğum sayısının gebe kalma oranı üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Doğum sayısının gebe kalma oranı üzerinde etkisinin olmadığı fakat yaz sezonunda ineklerde gebe kalma oranının daha düşük olduğu belirlenmiştir (Ono ve ark 2016). Kendall ve ark (2009) repeat breeder ineklerde

hCG uygulamasının multipar ineklerde gebe kalma oranını artırdığını ancak primipar ineklerde ise etkili olmadığını bildirmişlerdir. Tohumlama sonrası 5. günde hCG enjeksiyonu yapılan bir çalışmada ise doğum sayısının gebe kalma oranında etkili olmadığı tespit edilmiştir (Shams-Esfanabadi ve ark 2007). Alnimer ve Shamoun (2015) ise repeat breeder ineklerde tohumlama sonrası farklı günlerde hCG uygulaması yaptıklarında primipar ve multipar ineklerde benzer gebe kalma oranları elde etmişlerdir. Repeat breeder ineklerde tohumlama sonrası progesteron desteği yapılan çalışmalarda da laktasyon sayısının gebe kalma oranı üzerinde etkisinin olmadığı belirlenmiştir (Shams-Esfanabadi ve Shirazi 2006; Ababneh ve ark 2007). Villarroel ve ark (2004) ise progesteron desteği uygulanan repeat breeder ineklerde laktasyon sayısı arttıkça gebe kalma oranının düştüğünü bildirmişlerdir. Garcia-Ispuerto ve ark (2016) ve Garcia-Ispuerto ve Lopez-Gatius (2017) ise yüksek süt verimli ineklerde progesteron desteği uygulamasının primipar ineklerde multipar ineklere göre gebe kalma oranını daha fazla artırdığını bildirmişlerdir.

Sunulan tezde, repeat breeder inekler süt verimlerine göre değerlendirildiğinde; grup I, II ve III'te süt veriminin gebe kalma oranı üzerine herhangi bir istatistiki etkisinin olmadığı ancak kontrol grubunda ise süt verimi arttıkça gebe kalma oranının düştüğü tespit edilmiştir. İlk üç grupta gebe kalma oranlarının farklılık göstermemesinin sebebinin tohumlama sonrası uygulanan hormonlara bağlı olabileceği düşünülmektedir. Fakat kontrol grubunda herhangi bir uygulama yapılmaması nedeniyle gebe kalma oranının düşük olduğu kanısına varılmıştır. Yapılan bir çalışmada süt veriminin laktasyon sonundaki gebe kalma oranını (%36) etkilediği bildirilmiştir. Çünkü süt veriminin artması servis periyodu sayısının yükselmesine yol açarak gebe kalma oranının düşmesine neden olmaktadır. Mellado ve ark (2012) repeat breeder ineklerde yaptıkları çalışmada yüksek süt verimine sahip ineklerde gebe kalma oranı düşük verimlilere göre 1,5 kat daha az bulunmuştur. Sonuç olarak süt veriminin gebe kalma oranı üzerinde negatif etkili olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir meta analiz çalışmasında ise süt veriminin fertilité ile yakından ilişkili olduğu ve süt miktarının artmasının embriyonik kayıplara neden olduğu tespit edilmiştir (Bedere ve ark 2018). Toledo-Alvarado ve ark (2017) farklı ırk ineklerde yaptıkları çalışmada Holstein ve İsviçre esmeri ırkı ineklerin daha yüksek süt verimine sahip oldukları belirlenmiştir. Bu ırklarda diğer ırklara (Simmental) göre süt verimlerinin daha yüksek olması sebebiyle reproduktif

performanslarının düşük olduğu bildirilmiştir. Berger ve ark (2017) ise yüksek ve düşük süt verimli ineklerde gebe kalma oranının, süt miktarından etkilenmediğini bildirmişlerdir. Ancak bu çalışma repeat breeder ineklerde yapılmamıştır. Bu yüzden çalışmanın farklılık gösterebileceği düşünülmektedir. İneklerde yüksek süt veriminin reproduktif performansın düşmesine neden olduğu bilinmektedir. Çünkü yüksek süt üretmek için alınan yem miktarı arttığında karaciğer kan akımının yükselmesine sebep olmaktadır. Bu da steroid katabolizmasını hızlandırmakta ve dolaşımdaki düzeylerini düşürmektedir. Sonuç olarak bütün bu değişimler reproduktif performansı olumsuz etkilemektedir (LeBlanc 2013).

Sütçü inek işletmelerinde karlılık çoğunlukla reproduktif etkinliğe bağlıdır. Çünkü ineğin gebe kalmadan geçirdiği her gün işletmeye ekstra maliyet getirmektedir (De Vries 2006). Repeat breeder inekler de uzun süre gebe kalmadan işletmede buldukları için işletmeye gider oluşturmaktadırlar (Bayril ve ark 2016). Yapılan bu çalışmada repeat breeder ineklerin sağımda geçen gün süreleri ortalama 204 gün olarak belirlenmiştir. Bu süre bir ineğin optimal şartlarda gebe kalması için oldukça uzun bir süredir. Ayrıca sunulan bu tezde sağımda geçen gün süresinin gebe kalma oranı üzerine etkisi değerlendirildiğinde ise dört grupta da herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Nitekim repeat breeder ineklerde yapılan bazı çalışmalarda da sağımda geçen gün süresinin gebe kalma oranı üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Villarroel ve ark 2004, Shams-Esfandabadi ve Shirazi 2006, Shams-Esfandabadi ve ark 2007). Yusuf ve ark (2010) ise sağımda geçen gün süreleri arttığında gebe kalma oranının yükseldiğini ancak normal ineklere göre gebe kalma oranının daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca repeat breeder ineklerde gebe kalma için geçen sürenin 211 gün ve tohumlama sayısının ise 4,7 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda repeat breeder ineklerin yalnızca %58,1'nin gebe kaldığı ve sağımda 300 gün geçmesine rağmen hala tohumlamaların devam ettiği vurgulanmıştır. Repeat breeder ineklerde yapılan diğer bir çalışmada, servis sayısı arttığında yani sağımda geçen gün süreleri yükseldiğinde gebe kalma oranının düştüğü ve servis sayısı <6 olan ineklerde gebe kalma oranının >6 olan ineklere göre 1,5 kat daha fazla olduğunu bildirilmiştir (Mellado ve ark 2012). Fischer-Tenhagen ve ark (2010) ise servis periyodu sayısı >3 olduğunda gebe kalma oranının düştüğünü bildirmişlerdir. Mellado ve ark (2016) ise yüksek süt verimli ineklerde servis sayısı arttıkça gebe kalma oranının düştüğünü belirtmişlerdir. Laktasyon sonunda

toplam gebe kalma oranının %36 olduğu tespit edilmiştir. Gebe kalma oranının düşmesi de sütçü işletmelerde repeat breeder probleminin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yusuf ve ark (2011) ilk tohumlama gününün de gebe kalma oranı üzerinde etkili olduğunu bildirmişlerdir. İneklerin erken tohumlanmasının, gebe kalma süresini kısalttığı, gebe kalma oranını arttırdığı ve repeat breeder görülme olasılığını düşürdüğü belirlenmiştir. Inchaisri ve ark (2011) da en yüksek gebe kalma oranının ilk tohumlamada gerçekleştiği ve tohumlama sayısı artıkça gebe kalma oranının düştüğünü belirtmişlerdir. Sunulan tez projesinde sağılan gün sürelerinin gebe kalma oranı üzerinde etkisinin olmamasının nedeninin; tohumlama sonrası hormon uygulamalarından ve gruplardaki hayvanların tohumlama sayılarının benzer olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü tüm gruplardaki sağılan gün süreleri arasında istatistiksel bir farklılık söz konusu değildir.

Vücut kondisyon skoru, sürülerin sağlık ve beslenme durumunu kontrol ve idare etmek amacıyla yaygın bir şekilde kullanılan indirekt bir yöntemdir (Roche ve ark 2009). Vücut kondisyon skoru, fenotipik olarak ineğin süt verimi, sağlığı ve reproduktif performansı ile yakından ilişkilidir (Dechow ve ark 2001). Genellikle hayvanın zayıflık ve şişmanlığına göre 5 skala şeklinde sınıflandırılmaktadır (Lopez-Gatiüs ve ark 2003). Bu değişik skalaların da gebeliği etkileyebileceği tespit edilmiştir. Roche ve ark (2007) çiftleşme zamanı ineklerin VKS'nun 2,75-3,75 arasında olması gerektiğini ve bu ineklerin gebe kalma şansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bu tezde de vücut kondisyon skoru 2,75-3,75 arasında olan inekler çalışmaya dahil edilmiştir. Grupların vücut kondisyon skorları arasında istatistiksel herhangi bir farklılık bulunmamaktadır. Grupların vücut kondisyon skorlarının ($\leq 3,25$; $> 3,25$) gebe kalma oranı üzerine etkisi değerlendirildiğinde ise; gruplarda herhangi bir istatistiksel bir farklılık tespit edilememiştir. Bu tez çalışmasında vücut kondisyon skoru 2,75-3,75 arasında olan repeat breeder ineklerde gebe kalma oranlarında etkisinin olmadığı kanısına varılmıştır. Bedere ve ark (2018) yaptıkları meta-analiz çalışmasında doğumdan sonra düşük kondisyon skoruna sahip ineklerin gebe kalma oranının düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bunun temel sebebinin de fertilizasyonun olmaması ve erken embriyonik ölümler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kondisyon kaybına bağlı olarak artan esterleşmemiş yağ asitlerinin oosit ve endometriyum hasarına neden olarak embriyonik ölümlere sebep olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak da ineklerde infertilite

sorunlarının ortaya çıktığı düşünülmektedir. Snijders ve ark (2000) in vitro fertilizasyon çalışması öncesi vücut kondisyon skorlarını karşılaştırmışlar; oosit elde etme oranları üzerinde vücut kondisyonun etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Ancak vücut kondisyon skoru düşük olan ineklerden ($\leq 2,5$) elde edilen oositlerin blastosiste ulaşma oranlarında düşüş olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle vücut kondisyon skorunun oosit kalitesinde etkili olduğunu bildirilmiştir. Moreira ve ark (2000) da vücut kondisyon skorunun gebe kalma oranı üzerinde etkili olduğunu belirtmişlerdir. Özellikle ilk servis periyodunda ovsynch uygulanan hayvan gruplarında vücut kondisyon skoru 2,5 altında olan ineklerde gebe kalma oranı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (%11,1; %25,6). Ayrıca düşük kondisyon skoruna sahip sürülerde, ineklerin yıl boyunca gebe kalma oranının düşük olduğu tespit edilmiştir. Buckley ve ark (2003) da vücut kondisyon skoru $\leq 2,5$ olan ineklerde gebe kalma oranının düşük olduğunu ancak VKS $> 2,75$ olan ineklerde gebe kalma oranlarında herhangi bir farklılık olmadığı belirlemişlerdir. Sunulan tezde de vücut kondisyon skorları 2,75-3,75 arasında olan repeat breeder inekler çalışmaya dahil edildiği için gebe kalma oranlarında farklılık olmadığı düşünülmektedir. Çalışmada belirlenen vücut kondisyon skorları gebeliklerin şekillenmesi için en ideal aralıklardır. Bu nedenle gebe kalma oranlarında vücut kondisyon skorlarına göre farklılık olmadığı düşünülmektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Günümüz sütçü inek işletmeciliğinin en önemli sorunlarından bir tanesi gebeliklerin istenilen zaman süreci içerisinde sağlanamamasıdır. Bu sorun süt ineği işletmelerinin mevcut ve gelecek planlarını sekteye uğramaktadır. Ayrıca bu işletmelerin damızlık yetiştiriciliğinden uzaklaşmasına, sadece süt üretimi yapan işletmeler haline dönüşmesine ve mevcut hayvanlar ile ıslah çalışmalarının yapılamamasına sebep olmaktadır. Bu sorunların ortaya çıkmasında da işletmelerin repeat breeder inek oranı oldukça önemli bir yere sahiptir. Sunulan bu tez çalışması da repeat inek sorununa bir çözüm getirmek amacıyla yapılmıştır. Çalışma sonucunda;

- Repeat breeder ineklerde döl veriminin artırmak amacıyla uygulanan PRID, hCG ve PRID+hCG uygulamaları gebe kalma oranını istatistikî açıdan artırmamasına rağmen deneme yapılan tüm gruplarda gebe kalma oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.
- Repeat breeder ineklerde geç embriyonik ölüm oranı ortalama %4,64 olarak belirlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel bir farklılık tespit edilmemiştir.
- Repeat breeder ineklerde tohumlama sonrası erken dönem progesteron seviyesinin düşük seyrettiği ve tohumlama sonrası 3,5. günde progesteron seviyesi <2 ng/ml olan ineklerde gebe kalma oranının düştüğü belirlenmiştir.
- Repeat breeder ineklerde tohumlama sonrası 3,5. günde progesteron seviyesi <2 ng/ml olan inek oranı ortalama %72,02 olarak bulunmuştur.
- Tohumlama sonrası progesteron seviyesi düşük seyreden repeat breeder ineklere, erken dönem progesteron uygulamasının gebe kalma oranını artırdığı tespit edilmiştir..
- Repeat breeder ineklerde laktasyon sayısının gebe kalma oranı üzerine etkisinin olmadığı kanısına varılmıştır.
- Repeat breeder ineklerde süt veriminin gebe kalma oranı üzerinde etkisinin olduğu düşünülmektedir. Çünkü kontrol grubunda süt verimi artıkcça gebe kalma oranının düştüğü tespit edilmiştir.
- Sağımda geçen gün süresinin repeat breeder ineklerde gebe kalma oranını etkilemediği belirlenmiştir.

- Çalışmada repeat breeder olarak tespit edilen ineklerin vücut kondisyon skorları 2,75-3,50 olarak belirlenmiştir. Bu vücut kondisyon skorlarına sahip repeat breeder ineklerde gebe kalma oranı vücut kondisyonundan etkilenmemektedir.

Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda repeat breeder ineklerde gebe kalma oranı üzerinde progesteron seviyesinin oldukça önemli olduğu görülmektedir. Çünkü progesteron hormonu uterus embriyonun büyümesini, gelişmesini ve canlılığını doğrudan etkilemektedir. Progesteron; uterus sekresyonunun artmasını, embriyonun beslenmesini, daha hızlı gelişmesini ve elangasyonun artmasını sağlamaktadır. Bu sayede maternal kabul döneminde yeteri miktarda interferon tau salgılayarak gebeliğin devam etmesini desteklemektedir. Sonuç olarak da gebe kalma oranının artmasını sebep olmaktadır. Bu etkileri nedeniyle sunulan tez çalışması sonucunda repeat breeder ineklerde tohumlama sonrası progesteron seviyesi düşük olanlarda eksojen progesteron desteğinin uygulanmasının faydalı olacağı tespit edilmiştir.

6. KAYNAKLAR

- Ababneh MM, Alnimer MA, Husein MQ, 2007. Effect of post insemination progesterone supplement on pregnancy rates of repeat breeder friesian cows. *Asian-Australas J Anim Sci*, 20(11), 1670.
- Ahmadi MR, Dehghan SA, 2007. Evaluation of the Treatment of Repeat Breeder Dairy Cows with Uterine Lavage plus PGF2alpha, with and without Cephapirin. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 31(2), 125-129.
- Ahmed FO, Elsheikh, AS, 2014. Treatment of repeat breeding in dairy cows with Lugol's Iodine. *J. Agric. Vet. Sci*, 7, 22-26.
- Aksoy M, Alan M, Tekeli T, Semacan A, Çoyan K, 1993. İnek ve düvelerde östrus belirleme hataları ve suni tohumlama uygulamasındaki önemi. *Hay Araş Derg*, 3(1): 28-30
- Alaşam E, 2010. İnekte infertilite sorunu. In: Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite. Ed: Alaşam E 7. Baskı. Ankara, Medisan, p: 267-291.
- Alnimer MA, Shamoun AI, 2015. Treatment with hCG 4 or 6 days after TAI to improve pregnancy outcomes in repeat-breeding dairy cows. *Anim Reprod Sci*, 157, 63-70.
- Amiridis GS, Tsiligianni T, Dovolou E, Rekkas C, Vouzaras D, Menegatos I, 2009. Combined administration of gonadotropin-releasing hormone, progesterone, and meloxicam is an effective treatment for the repeat-breeder cow. *Theriogenology*, 72(4), 542-548.
- Archbald LF, Sumrall DP, Tran T, Klapstein E, Risco C, Chavatte P, 1993. Comparison of pregnancy rates of repeat-breeder dairy cows given gonadotropin releasing hormone at or prior to the time of insemination. *Theriogenology*, 39(5), 1081-1091.
- Arndt WJ, Holle AJ, Bauer ML, Kirsch JD, Schimek DE, Odde KG, Vonnahme KA, 2009. Effect of post-insemination progesterone supplementation on pregnancy rate in dairy cows. *Can J Vet Res*, 73(4), 271.
- Ayad A, Touati K, Iguer-Ouada M, Benbarek H, 2012. Different factors affecting the embryonic mortality in cattle. *Res Opin Anim Vet Sci*, 2(11), 559-572.
- Ayalon, N. (1978). A review of embryonic mortality in cattle. *J Reprod Infertil*, 54(2), 483-493.
- Azawi OI, 2008. Postpartum uterine infection in cattle. *Anim Reprod Sci*, 105(3), 187-208.
- Båge R, Gustafsson H, Larsson B, Forsberg M, Rodriguez-Martinez H, 2002. Repeat breeding in dairy heifers: follicular dynamics and estrous cycle characteristics in relation to sexual hormone patterns. *Theriogenology*, 57(9), 2257-2269.
- Balendran A, Gordon M, Pretheeban T, Singh R, Perera R, Rajamahedran R, 2008. Decreased fertility with increasing parity in lactating dairy cows. *Can J Vet Res*, 88(3), 425-428.

- Barrett DC, Boyd H, Mihm M, 2004. Failure to conceive and embryonic loss. In: Bovine medicine diseases and husbandry of cattle. Eds: Andrews AH, Blowey RW, Boyd H, Eddy RG, 2nd ed, Oxford: Blackwell, p: 552-576.
- Bartlett PC, Kirk JH, Mather EC, 1986. Repeated insemination in Michigan Holstein-Friesian cattle: incidence, descriptive epidemiology and estimated economic impact. *Theriogenology*, 26 (3), 309-322.
- Bayril T, Yilmaz O, Cak B, 2016. Effect of timing of artificial insemination relative to spontaneous estrus on reproductive performance and calf gender ratio in repeat breeder holstein cows. *J Anim Plant Sci*, 26(4), 924-930.
- Bedere N, Cutullic E, Delaby L, Garcia-Launay F, Disenhaus C, 2018. Meta-analysis of the relationships between reproduction, milk yield and body condition score in dairy cows. *Livest Sci*, 210, 73-84.
- Berger H, Lietzau M, Tichy A, Herzog K, 2017. Pregnancy outcome is influenced by luteal area during diestrus before successful insemination but not by milk production level. *Theriogenology*, 104, 115-119.
- Bilby TR, 2008. Getting those repeat breeders bred. *Western Dairy News*, 8 (7), 145-146.
- Bilodeau-Goeseels S, Kastelic JP, 2003. Factors affecting embryo survival and strategies to reduce embryonic mortality in cattle. *Can J Vet Res*, 83(4), 659-671.
- BonDurant RH, Revah I, Franti C, Harman RJ, Hird D, Klingborg D, McCloskey M, Weaver L, Wilgenberg B, 1991. Effect of gonadotropin-releasing hormone on fertility in repeat-breeder California dairy cows. *Theriogenology*, 35(2), 365-374.
- Bonneville-Hébert A, Bouchard E, Tremblay DD, Lefebvre R, 2011. Effect of reproductive disorders and parity on repeat breeder status and culling of dairy cows in Quebec. *Can J Vet Res*, 75(2), 147-151.
- Brunner MA, 1984. Repeat Breeding. Erişim tarihi: 24.02.2017. Erişim adresi: <http://www.wvu.edu/~Agexten/forglvst/Dairy/dirm23.pdf>
- Buckley F, O'sullivan K, Mee JF, Evans RD, Dillon P, 2003. Relationships among milk yield, body condition, cow weight, and reproduction in spring-calved Holstein-Friesians. *J Dairy Sci*, 86(7), 2308-2319.
- Carter F, Forde N, Duffy P, Wade M, Fair T, Crowe MA, Evans AC, Kenny DA, Roche JF, Lonergan P, 2008. Effect of increasing progesterone concentration from Day 3 of pregnancy on subsequent embryo survival and development in beef heifers. *Reprod Fertil Dev*, 20(3):368-75.
- De Rensis, F., Lopez-Gatiús, F., Garcia-Ispuerto, I., Techakumpu, M., 2010. Clinical use of human chorionic gonadotropin in dairy cows: an update. *Theriogenology* 73, 1001–1008.
- De Vries A, 2006. Economic value of pregnancy in dairy cattle. *J Dairy Sci*, 89:3876–3885.

- Dechow CD, Rogers GW, Clay JS, 2001. Heritabilities and correlations among body condition scores, production traits, and reproductive performance. *J Dairy Sci*, 84(1), 266-275.
- Diñç DA, 2014. Repeat breeder çeviren inek, nereye kadar?. Süt Sığırı İşletmelerinde Sürü Sağlığı ve Yönetimi Kongresi, 22-25 Mayıs 2014, Kuzey Kıbrıs.
- Diskin MG, Parr MH, Morris DG, 2012. Embryo death in cattle: an update. *Reproduction, Fertility and Development*, 24(1), 244-251.
- Dochi O, Takahashi K, Hirai T, Hayakawa H, Tanisawa M, Yamamoto Y, Koyama H, 2008. The use of embryo transfer to produce pregnancies in repeat-breeding dairy cattle. *Theriogenology*, 69 (1), 124-128.
- Erdem H, 1997. İneklerde real-time ultrasonografi ile embriyonik ölümlerin insidansının belirlenmesi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Ergene O, 2011. İneklerde embriyonik yaşamın desteklenmesine yönelik hormonal girişimler. *Erciyes Üniv Vet Fak*, 8(2), 119-126.
- Ergene O, 2012. Progesterone concentrations and pregnancy rates of repeat breeder cows following postinsemination PRID and GnRH treatments. *Turk J Vet Anim Sci*, 36(3), 283-288.
- Ergene, Alaçam E, 2011. Progesterone concentrations of pregnant repeat breeder cows following post insemination PRID and GnRH treatments. *Development*, 1, 3.
- Ergün Y, Alacam E, Aydın Y, Seyrek A, 2009. Evaluation of the incidence of subclinical endometritis and results of intrauterine treatment in repeat breeder dairy cows. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 49(2), 77-89.
- Fischer-Tenhagen C, Thiele G, Heuwieser W, Tenhagen BA, 2010. Efficacy of a treatment with hCG 4 days after AI to reduce pregnancy losses in lactating dairy cows after synchronized ovulation. *Reprod Domest Anim*, 45(3), 468-472.
- Forde N, Beltman ME, Duffy GB, Duffy P, Mehta JP, O'Gaora P, Roche JF, Lonergan P, Crowe MA, 2011. Changes in the endometrial transcriptome during the bovine estrous cycle: effect of low circulating progesterone and consequences for conceptus elongation. *Biol Reprod* 84:266–78.
- Fricke, P.M., Reynolds, L.P., Redmer, D.A., 1993. Effect of human chorionic gonadotropin administered early in the estrous cycle on ovulation and subsequent luteal function in cows. *J Anim Sci Technol*, 71, 1242– 1246.
- Gani MO, Amin MM, Alam MGS, Kayesh MEH, Karim MR, Samad MA, Islam MR, 2008. Bacterial flora associated with repeat breeding and uterine infections in dairy cows. *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine*, 6(1), 79-86.
- Garcia-Ispuerto I, López-Gatius F, 2017. Progesterone supplementation in the early luteal phase after artificial insemination improves conception rates in high-producing dairy cows. *Theriogenology*, 90, 20-24.

- Garcia-Ispuerto I, López-Helguera I, Serrano-Pérez B, Paso V, Tuono T, Ramon A, Mur-Novales R, Tutusaus J, López-Gatius F, 2016. Progesterone supplementation during the time of pregnancy recognition after artificial insemination improves conception rates in high-producing dairy cows. *Theriogenology*, 85(7), 1343-1347.
- Garrett JE, Geisert RD, Zavy MT, Morgan GL, 1988. Evidence for maternal regulation of early conceptus growth and development in beef cattle. *J Reprod Infertil*, 84(2), 437-446.
- Ghanem ME, Nishibori M, 2015. Effects of season on plasma progesterone profiles in repeat breeding cows. *Vet Med*, 60(5).
- Ghasemzadeh-Nava H, Kohsari H, Tajik P, 2007. Maintenance of pregnancy in repeat breeder dairy cows by CIDR administration after breeding. *Pak J Biol Sci*, 10(14), 2402-2406.
- Graden AP, Olds D, Mochow CR, Mutter LR, 1968. Causes of fertilization failure in repeat breeding cattle. *J Dairy Sci*, 51(5), 778-781.
- Gustafsson H, Emanuelson U, 2002. Characterisation of the repeat breeding syndrome in Swedish dairy cattle. *Acta Vet Scand*, 43(2), 115-125.
- Hailu B, Gebrekidan B, Alemayehu G, Teklu T, 2015. Effects of buserelin acetate on conception rate in repeat breeding dairy cattle. *Indian J Anim Sci*, 35(2), 47-49.
- Hokmabad RV, Sarabi AH, Mosaferi S, 2012. Comparative study of after insemination use of CIDR and GnRH in fertility rate improvement in repeat breeder cows. *Res J Agric & Biol Sci*, 7(5), 204-205.
- Howard JM, Manzo R, Dalton JC, Frago F, Ahmadzadeh A, 2006. Conception rates and serum progesterone concentration in dairy cattle administered gonadotropin releasing hormone 5 days after artificial insemination. *Anim Reprod Sci*, 95(3), 224-233.
- Humblot P, 2001. Use of pregnancy specific proteins and progesterone assays to monitor pregnancy and determine the timing, frequencies and sources of embryonic mortality in ruminants. *Theriogenology*, 56(9), 1417-1433.
- Inchaisri C, Jorritsma R, Vernooij JCM, Vos PLAM, Van der Weijden GC, Hogeveen H, 2011. Cow effects and estimation of success of first and following inseminations in Dutch dairy cows. *Reprod Domest Anim*, 46(6), 1043-1049.
- Inskeep EK, Dailey RA, 2005. Embryonic death in cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 21(2), 437-461.
- Jaureguiberry M, Giuliadori MJ, Mang AV, Madoz LV, Pothmann H, Drillich M, de la Sota RL, 2017. Short communication: Repeat breeder cows with fluid in the uterine lumen had poorer fertility. *J Dairy Sci*, in pres.
- Jeong JK, Choi IS, Kang HG, Hur TY, Kim IH, 2016. Effects of gonadotropin-releasing hormone administration or a controlled internal drug-releasing insert after timed artificial insemination on pregnancy rates of dairy cows. *J Vet Med Sci*, 17(4), 577-582.

- Kalkan C, Öcal H, 2012. Üreme fizyolojisi. In: Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji. Eds: Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A, 1st ed. Malatya: Medipres, s. 15-57.
- Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, Gartley CJ, Leslie KE, Walton JS, Johnson WH, 2005. A comparison of the cytobrush and uterine lavage techniques to evaluate endometrial cytology in clinically normal postpartum dairy cows. *Can Vet J*, 46(3), 255-259.
- Katagiri S, 2011. A new approach to repeat breeding in cows: treatments targeting the endometrial growth factor-cytokine network. *Thai J Vet Med (Suppl)*, 41: 51-53.
- Kendall NR, Flint APF, Mann GE, 2009. Incidence and treatment of inadequate postovulatory progesterone concentrations in repeat breeder cows. *Vet J*, 181(2), 158-162.
- Kenyon AG, Mendonca LGD, Lopes G, Lima JR, Santos JEP, Chebel RC, 2013. Minimal progesterone concentration required for embryo survival after embryo transfer in lactating Holstein cows. *Anim Reprod Sci*, 136(4), 223-230.
- Kharche SD, Srivastava SK, 2007. Dose dependent effect of GnRH analogue on pregnancy rate of repeat breeder crossbred cows. *Anim Reprod Sci*, 99(1), 196-201.
- Khoramian B, Farzaneh N, Garoussi MT, Mohri M, 2011. Comparison of the effects of gonadotropin-releasing hormone, human chorionic gonadotropin or progesterone on pregnancy per artificial insemination in repeat-breeder dairy cows. *Res Vet Sci*, 90(2), 312-315.
- LeBlanc SJ, 2013. Is a high level of milk production compatible with good reproductive performance in dairy cows? *Animal Frontiers*, 3, pp.84-91.
- Lonergan P, Forde N, Spencer T, 2016. Role of progesterone in embryo development in cattle. *Reprod Fertil Dev*, 28(2), 66-74.
- López-Gatius F, Yániz J, Madriles-Helm D, 2003. Effects of body condition score and score change on the reproductive performance of dairy cows: a meta-analysis. *Theriogenology*, 59(3-4), 801-812.
- Mann GE, 2006. Progesterone and fertility. *Biotechnologia da reprodução em bovinos. Brezilya*.
- Mann GE, Fray MD, Lamming GE, 2006. Effects of time of progesterone supplementation on embryo development and interferon- τ production in the cow. *Vet J*, 171(3), 500-503.
- Mann GE, Lamming GE, 1999. The influence of progesterone during early pregnancy in cattle. *Reprod Dom* 34, 269-274.
- Mann GE, Lamming GE, 2001. Relationship between maternal endocrine environment, early embryo development and inhibition of the luteolytic mechanism in cows. *Reproduction*, 121(1), 175-180.

- McNeill, RE, Diskin MG, Sreenan JM, Morris DG, 2006. Associations between milk progesterone concentration on different days and with embryo survival during the early luteal phase in dairy cows. *Theriogenology*, 65(7), 1435-1441.
- McSweeney K, 2004. Embryonic loss: what causes it, what amount is normal, and how do i manage it?. Erişim Tarihi: 15.02.2017. Erişim adresi: <https://www.cvmb.colostate.edu/ilm/proinfo/cdn/2004/Jan04EmbryonicLoss.pdf>.
- Mellado M, Flores JM, de Santiago A, Veliz FG, Macías-Cruz U, Avendaño-Reyes L, García JE, 2016. Extended lactation in high-yielding Holstein cows: Characterization of milk yield and risk factors for lactations > 450 days. *Livest Sci*, 189, 50-55.
- Mellado M, Zuñiga A, Veliz FG, de Santiago A, Garcia JE, Mellado J, 2012. Factors influencing pregnancy per artificial insemination in repeat-breeder cows induced to ovulate with a CIDR-based protocol. *Anim Reprod Sci*, 134(3-4), 105-111.
- Mishra S, Kumari K, Dubey A. 2016. Body condition scoring of dairy cattle: A review. *RRJVS*, 2, 58-65.
- Moreira F, Risco C, Pires MFA, Ambrose JD, Drost M, DeLorenzo M, Thatcher WW, 2000. Effect of body condition on reproductive efficiency of lactating dairy cows receiving a timed insemination. *Theriogenology*, 53(6), 1305-1319.
- Morris D, Diskin M, 2008. Effect of progesterone on embryo survival. *Animal*, 2(8):1112-1119.
- Mortimer, R. G, P. W. Farin and R. D. Stevens. 1997. Reproductive examination of the non-pregnant cow (Ed. R. S. Youngquist). *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. Published By W.B Saunders Co., Philadelphia, USA. pp.268-275.
- Moss N, Lean IJ, Reid SWJ, Hodgson DR, 2002. Risk factors for repeat-breeder syndrome in New South Wales dairy cows. *Prev Vet Med*, 54(2), 91-103.
- Nath BK, Das BC, Bari MS, Rahman MA, 2014. Prevalence and Risk Factors of Repeat Breeding in Commercial Dairy Farms of Chittagong District of Bangladesh. *Int j nat sci res*, 4(1), 21-27.
- Nebel RL, Dransfield MG, Jobst SM, Bame JH, 2000. Automated electronic systems for the detection of oestrus and timing of AI in cattle. *Anim Reprod Sci*, 60, 713-723.
- Noakes DE, 2009. *Arthur's veterinary reproduction and obstetrics*. Ninth ed. Saunders Elsevier, p. 463-523.
- O'Hara L, Forde N, Duffy P, Randi F, Kelly AK, Valenza A, Rodriguez P, Lonergan P, 2016. Effect of combined exogenous progesterone with luteotrophic support via equine chorionic gonadotrophin (eCG) on corpus luteum development, circulating progesterone concentrations and embryo development in cattle. *Reprod Fertil Dev*, 28(3), 269-277.
- Ono T, Isobe T, Morita Y, Do LTK, Tanihara F, Taniguchi M, Takagi M, Otoi T, 2016. Effects of parity and season on pregnancy rates after the transfer of embryos to repeat-breeder Japanese Black beef cattle. *Archiv Tierzucht*, 59(1), 45-49.

- Pandey NKJ, Gupta HP, Prasad S, Sheetal SK, 2016. Plasma progesterone profile and conception rate following exogenous supplementation of gonadotropin-releasing hormone, human chorionic gonadotropin, and progesterone releasing intra-vajinal device in repeat-breeder crossbred cows. *Vet World*, 9(6), 559.
- Parr MH, Scully S, Lonergan P, Evans ACO, Crowe MA, Diskin MG, 2017. Establishment of critical timing of progesterone supplementation on corpus luteum and embryo development in beef heifers. *Anim Reprod Sci*, 180, 1-9.
- Perez-Marin CC, Moreno LM, Calero GV, 2012. Clinical approach to the repeat breeder cow syndrome. In: *A bird's-eye view of veterinary medicine*. Ed: Perez-Marin CC, 1st ed. Rijeka: Intech, p:337-362.
- Pérez-Marín CC, España F, 2007. Oestrus expression and ovarian function in repeat breeder cows, monitored by ultrasonography and progesterone assay. *Reprod Domest Anim*, 42(5), 449-456.
- Pothmann H, Prunner I, Wagener K, Jaureguiberry M, de la Sota RL, Erber R, Aurich C, Ehling-Schulz M, Drillich M, 2015. The prevalence of subclinical endometritis and intrauterine infections in repeat breeder cows. *Theriogenology*, 83(8), 1249-1253.
- Ptaszynska M 2009. *Compendium of animal reproduction*, Eighth ed. Intervet International Bv, p. 230-234.
- Roche JR, Friggens NC, Kay JK, Fisher MW, Stafford KJ, Berry DP, 2009. Invited review: Body condition score and its association with dairy cow productivity, health, and welfare. *J Dairy Sci*, 92(12), 5769-5801.
- Roche JR, Macdonald KA, Burke CR, Lee JM, Berry DP, 2007. Associations among body condition score, body weight, and reproductive performance in seasonal-calving dairy cattle. *J Dairy Sci*, 90(1), 376-391.
- Rorie RW, Bilby TR, Lester TD, 2002. Application of electronic estrus detection technologies to reproductive management of cattle. *Theriogenology*, 57(1), 137-148.
- Salasel B, Mokhtari A, Taktaz T, 2010. Prevalence, risk factors for and impact of subclinical endometritis in repeat breeder dairy cows. *Theriogenology*, 74(7),1271-1278.
- Santos JEP, Thatcher WW, Chebel RC, Cerri RLA, Galvao KN, 2004. The effect of embryonic death rates in cattle on the efficacy of estrus synchronization programs. *Anim Reprod Sci*, 82, 513-535.
- Santos, JE, Thatcher WW, Pool L, Overton MW, 2001. Effect of human chorionic gonadotropin on luteal function and reproductive performance of high-producing lactating Holstein dairy cows. *J Anim Sci*, 79(11), 2881-2894.
- Sarıbay MK, Erdem H, 2008. İneklerde gözlem yöntemi ile östrüs tespiti. *Vet Hekim Der Derg*, 79(3), 43-50.
- Sartori R, Bastos MR, Wiltbank MC, 2009. Factors affecting fertilisation and early embryo quality in single-and superovulated dairy cattle. *Reprod Fertil Dev*, 22(1), 151-158.

- Selvaraju S, Agarwal SK, Karche SD, Srivastava SK, Majumdar AC, Shanker U, 2002. Fertility responses and hormonal profiles in repeat breeding cows treated with insulin. *Anim Reprod Sci*, 73(3), 141-149.
- Shams-Esfanabadi N, Shirazi A, 2006. Effects of supplementation of repeat-breeder dairy cows with CIDR from 5-19 post-insemination on pregnancy rate. *Pakistan J Biol Sci*, 9(11), 2173-2176.
- Shams-Esfandabadi N, Shirazi A, Mirshokrai P, Bonyadian M, 2007. Influence of hCG administration after AI on conception rates and serum progesterone concentration in cattle. *Pak J Biol Sci*, 10(16), 2709-2713.
- Shelton K, Gayerie De Abreu MF, Hunter MG, Parkinson TJ, Lamming GE, 1990. Luteal inadequacy during the early luteal phase of subfertile cows. *J Reprod Fertil*, 90(1), 1-10.
- Singh J, Sidhu SS, Dhaliwal GS, Pangaonkar GR, Nanda AS, Grewal AS, 2000. Effectiveness of lipopolysaccharide as an intrauterine immunomodulator in curing bacterial endometritis in repeat breeding cross-bred cows. *Anim Reprod Sci*, 59(3), 159-166.
- Snijder SEM, Dillon P, O'Callaghan D, Boland MP, 2000. Effect of genetic merit, milk yield, body condition and lactation number on in vitro oocyte development in dairy cows. *Theriogenology*, 53(4), 981-989.
- Sönmez M, Türk G, Demirci E, 2006. İneklerde klinik muayene ve progesteron test kitleleri ile yapılan östrus teşhisinin gebelik oranları üzerine etkisi. *Vet Bil Derg*, 22 (3-4), 57-62.
- Starbuck GR, Darwash AO, Mann GE, Lamming GE, 2001. The detection and treatment of post insemination progesterone insufficiency in dairy cows. *BSAP Occasional Publication*, 26(2), 447-450.
- Stronge AJH, Sreenan JM, Diskin MG, Mee JF, Kenny DA, Morris DG, 2005. Post-insemination milk progesterone concentration and embryo survival in dairy cows. *Theriogenology*, 64(5), 1212-1224.
- Taşal İ, 2011. İneklerde repeat breeder (Dönen inek) sendromunun klinik yönden irdelenmesi. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri*, 2(1), 74-84.
- Thatcher WW, Guzeloglu A, Bilby TR, 2006. Early embryonic mortality in modern dairy cows: causes, consequences and remedies. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 75, 106-113.
- Thatcher WW, Moreira F, Santos JE, Mattos RC, Lopes FL, Pancarci SM, Risco CA, 2001. Effects of hormonal treatments on reproductive performance and embryo production. *Theriogenology*, 55(1), 75-89.
- Thatcher WW, Staples CR, Danet-Desnoyers G, Oldick B, Schmitt EP, 1994. Embryo health and mortality in sheep and cattle. *J Anim Sci Technol*, 72, 16-30.

- Thuemmel AE, Gwazdauskas FC, Whittier WD, McGilliard ML, 1992. Effect of progesterone supplementation in repeat-breeder cattle on conception and plasma progesterone. *J Endocrinol Invest*, 15(5), 393-396.
- Toledo-Alvarado H, Cecchinato A, Bittante G, 2017. Fertility traits of Holstein, Brown Swiss, Simmental, and Alpine Grey cows are differently affected by herd productivity and milk yield of individual cows. *Dairy Sci*, 100(10), 8220-8231.
- Villaruel A, Martino A, BonDurant RH, Dèletang F, Sischo WM, 2004. Effect of post-insemination supplementation with PRID on pregnancy in repeat-breeder Holstein cows. *Theriogenology*, 61(7-8),1513-1520.
- Walsh SW, Williams EJ, Evans ACO, 2011. A review of the causes of poor fertility in high milk producing dairy cows. *Anim Reprod Sci*, 123(3), 127-138.
- Wodaje HB, Mekuria TA, 2016. Risk factors of repeat breeding in dairy cattle. *Advan Biol Res*, 10 (4): 213-221.
- Yan L, Robinson R, Shi Z, Mann G, 2016. Efficacy of progesterone supplementation during early pregnancy in cows: A meta-analysis. *Theriogenology*, 85(8), 1390-1398.
- Youngquist RS, Bierschwal CJ, 1985. Clinical management of reproductive problems in dairy cows. *J Dairy Sci*, 68(10), 2817-2826.
- Yusuf M, Nakao T, Ranasinghe RB, Gautam G, Long ST, Yoshida C, Koike K, Hayashi A, 2010. Reproductive performance of repeat breeders in dairy herds. *Theriogenology*, 73(9), 1220-1229.
- Yusuf M, Nakao T, Yoshida C, Long ST, Gautam G, Bimalka RMS, Ranasinghe K, Koike K, Hayashi A, 2011. Days in milk at first AI in dairy cows; its effect on subsequent reproductive performance and some factors influencing it. *J Reprod Dev*, 57(5), 643-649.
- Zobel R, Tkalcic S, Buic V, Pipal I, Geres D, Samardzija M, 2011. Repeat breeder syndrome in dairy cows: influence of breed and age on its prevalence and the success of a hormone therapy. *Turk J Vet Anim Sci*, 35(6), 405-411.

7. EKLER

EK A: Etik Kurul Belgesi



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



Toplantı Tarihi	31.05.2016	Toplantı Sayısı	2016/05	Karar Sayısı	2016/49
<p>S.Ü. Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hüseyin ERDEM tarafından sunulan “Repeat Breeder İneklerde Tohumlama Sonrası Progesteron, hCG ve Progesteron+ hCG Uygulamasının Gebe Kalma Oranları Üzerine Etkisi” başlıklı Tez Projesi başvurusu değerlendirilmiştir.</p> <p>Bu çalışmada uygulanacak Progesteron, hCG ve bu iki hormonun kombine uygulamasıyla gebe kalma oranlarının artırılması ve/veya erken embriyonik ölümlerin azaltılması üzerine etkilerinin değerlendirileceği ifade edilmektedir.</p> <p>Başvuruda, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu (SÜVDAMEK) Yönergesi ilkelerine uyulduğuna, projenin araştırma etiği açısından “Uygun olduğuna” oy birliği ile karar verilmiştir.</p>					
 Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ Başkan		 Doç. Dr. Özgür ÖZDEMİR Başkan Yardımcısı			
 Prof. Dr. Mutlu SEVİNÇ Üye		 Doç. Dr. Serdar İZMİRLİ Raportör Üye			
 Doç. Dr. Mustafa GARİP Üye		Ayşegül KURTBEOĞLU Konya Doğayı ve Hayvanları Koruma Derneği Üyesi (Katılmadı)		Salih Zeki ALPTEKİN Sivil Üye (Katılmadı)	

EK B: İzin Belgesi



TIGEM - HAYVANCILIK İŞLERİ DAİRE
BAŞKANLIĞI - BÜYÜKBAŞ HAYVANCILIK ŞUBE
MÜDÜRLÜĞÜ
23.06.2016 16:59 17310632 - 746.01.02.01 -
E:2016.31.1196



T.C.
TARIM İŞLETMELERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
Hayvancılık İşleri Daire Başkanlığı

Sayı : 17310632/746.01.02.01
Konu : Tez Projesi

Posta

Sayın: Prof. Dr. Hüseyin ERDEM
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi
Alaaddin Keykubat Kampüsü

Selçuklu- KONYA

İlgi: 20.06.2016 tarih ve 49979045 sayılı yazımız.

"Repeat Breeder İneklerde Tohumlama Sonrası Progesteron, hCG ve Progesteron+hCG uygulamasının Gebe Kalma Oranları Üzerine Etkisi" konulu doktora tez projesini Koçaş Tarım İşletmesi Müdürlüğümüzde uygulama talebiniz projenin İşletmelerimize sağlayacağı katkılar dikkate alınarak işleme ek maliyet ile işçilik masrafı getirmemesi ve araştırma sonuçundan bilgi verilmesi kaydı ile uygun bulunmuş, konu ile ilgili işleme gerekli talimat verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederiz.

Mehmet ŞAHİN
Hayvancılık İşleri Daire
Başkanı

Dr. Halil İbrahim ÖZBAYAT
Genel Müdür Yardımcısı

Güvenli Elektronik İmza
Aşh ile Aynıdır.

Telefon: Fax:
E-posta: info@tigem.gov.tr Ağ: www.tigem.gov.tr

Bilgi için: Erdal BERKE
Ticaret Sicil No: 59619

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.tigem.gov.tr> adresinden f7ca59e1-ac5c-458f-91e8-a025b31b2d1a kodu ile erişebilirsiniz.
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanununa göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

8. ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Balıkesir ilinin Ayvalık ilçesinde doğdu. İlköğretim eğitimini 2002 yılında Atatürk İlköğretim Okulu'nda ve lise eğitimini de 2006 yılında Ayvalık Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2006 yılında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ni kazandı ve 2011 yılında eğitimini tamamladı. 2011 yılında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı ve 2013 yılında mezun oldu. 2014 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı'na Araştırma Görevlisi olarak atandı ve halen çalışmaya devam etmektedir. Evlidir.

