



Sütçü İneklerde Döl Veriminin Artırılmasına Yönelik Tohumlama Sırası/Sonrası GnRH Uygulamaları

Ömer Faruk YEŞİLKAYA^{1a}, Hüseyin ERDEM^{1b}✉

1. Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı, Konya, TÜRKİYE.

ORCID: 0000-0002-7721-2576^a, 0000-0002-1416-5354^b

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
30.06.2020	02.12.2020	26.04.2021

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Yeşilkaya ÖF, Erdem H: Sütçü İneklerde Döl Veriminin Artırılmasına Yönelik Tohumlama Sırası/Sonrası GnRH Uygulamaları. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.,16(1): 101-109, 2021. DOI: 10.17094/ataunivbd.761446

Öz: Süt sığırcılığı işletmelerinde en önemli sorun, suni tohumlamalardan optimal gebe kalma oranlarının elde edilememesidir. Optimal gebe kalma oranı başlıca ovulasyon mekanizmasındaki aksaklıklar ve erken/geç embriyonik ölümler nedeniyle elde edilememektedir. Bu sorunun çözümünde ise değişik hormonlar ve stratejiler uygulanmaktadır. Bu hormonlardan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) suni tohumlama sırası ve/veya sonrasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Suni tohumlama sırasında uygulanan GnRH ile ovulasyonun gecikmesi veya anovulasyon gibi durumların engellenmesi/azaltılması amaçlanmaktadır. Suni tohumlama sonrasında ise değişik günlerde uygulanan GnRH ile progesteron seviyesi yükseltilerek, erken/geç embriyonik ölümlerin önlenmesi/azaltılması amaçlanmaktadır. Elde edilen sonuçlara göre her iki uygulama sonrasında gebe kalma oranının arttığı belirtilmektedir. Buna ilaveten, pratik uygulanabilirliği ve kolaylıkla temin edilebilmesi, bilinen yan etkilerinin ve et/sütte kalıntı sorununun olmaması önemli avantajları olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla her bir gebelik çok büyük değer taşıdığı için, GnRH uygulaması suni tohumlama sırasında/sonrasında her zaman önerilebilir. Sunulan derlemede suni tohumlama sırasında ve/veya sonrasında GnRH uygulamasının döl verimi üzerine yaptığı katkı değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fertilite, GnRH, İnek, Suni tohumlama sırası, Suni tohumlama sonrası.

Effect of GnRH Treatment During/After

Insemination for Increasing Fertility of Dairy Cows

Abstract: The most important problem in dairy farms is that optimal conception rates cannot be obtained from artificial inseminations. Optimal conception rates cannot be obtained due to ovulation problems and early/ late embryonic losses. Therefore, different hormones and strategies are conducted in the solution process. One of these hormones, which is gonadotropin-releasing hormone (GnRH), is widely used during and / or after artificial insemination. It is aimed to prevent / reduce delay in ovulation or anovulation with GnRH that is administrated during artificial insemination. When GnRH is administrated on different days, progesterone level is increased, therefore it is aimed to prevent/ reduce early/ late embryonic losses. According to obtained results, it can be stated that conception rate has been increased after both administrations. In addition, it is stated that GnRH hormone has many vital advantages such as its practical applicability, common availability, no side effects and no residue in meat / milk. Therefore, GnRH treatment can always be suggested during / after artificial insemination due to the effects on conception. This review summarizes the effects of GnRH, which is conducted during and / or after artificial insemination, on fertilization has been indicated.

Keywords: After artificial inseminations, Dairy Cow, During artificial inseminations Fertility, GnRH.

✉ Hüseyin Erdem

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı, Konya, TÜRKİYE
e-posta: erdemh@selcuk.edu.tr

GİRİŞ

Süt sığırcılığı işletmelerinin en önemli sorunu, tohumlamalardan optimal gebe kalma oranlarının elde edilememesidir. Bu soruna bağlı olarak doğum-gebe kalma aralığı uzamakta ve gebelik başına tohumlama sayısı artmaktadır. Buna karşın döl verimi parametrelerinden olan yılda bir buzağı elde edilmesi için; ineklerin doğumları sonrası fizyolojik olarak en kısa zamanda gebe kalması ve gebeliklerini sürdürmesi gereklidir. Bu amaçla değişik hormonlardan yararlanılmakta ve stratejiler geliştirilmektedir. Bu hormonlardan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) yaygın olarak kullanılmaktadır.

GnRH, hipofizden folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon (LH) salgılanmasını uyaran hipotalamik bir nörohormondur. Reprodüktif fizyolojinin başlatıcısı olarak da düşünülen GnRH, memelilerde ilk kez domuz (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) hipotalamusundan izole edilmiştir (1). Molekül ağırlığı 1183 daltondur ve 10 adet aminoasitin yan yana dizilmesiyle meydana gelen bir dekapeptittir. GnRH'nın FSH ve LH salgılabilmesi için 30-120 dakika aralıklarla puls dalgalar şeklinde salgılanması gerekir. Yarılanma ömrü çok kısa olup, 2-5 dakika arasında değişmektedir (2).

GnRH üretimi ile ilgili hipotalamik nöronlar, hipotalamusun mediobazal bölümünde bulunur. Buradaki özelleşmiş nöronlarda öncü polipeptid yapıdan enzimatik işlemlerle oluşturulup ve aksonlar boyunca aşağıya doğru ilerleyerek hipotalamusun 'median eminentia' bölümünün dış kısmında depo granüller içerisinde depolanır. Burada üretilen GnRH, hücrelerin terminal bölgeleri tarafından doğrudan kan kapıllarına salınır ve hipotalamo – hipofizier portal sistem aracılığıyla hipofizien ön lobuna taşınır. Burada bulunan gonadotrop hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak gonadotrop hücrelerden gonadotropinlerin (FSH ve LH), sentez ve salgılanmasını sağlar (3). GnRH'yı sentezleyen nöronların aktivitesi aralıklı ve episodiktir. Buna bağlı

olarak GnRH'nın pulsatil salınımı (71-216 adet/dk) adenohipofizden FSH'nın sentez ve salınımını gerçekleştirmektedir. Böylece hipofizden pulsatil tarzda salınan FSH, ovaryumda folikülogenezisi uyarılmaktadır. Bir diğer salgılanma tarzı da surge (20-36 dalga/24 saat) ise adenohipofizden LH'nın salgılanmasını ve LH'nın etkisiyle folikülün son olgunlaşması ve ovulasyonu gerçekleştirmektedir (4).

Süt ineklerinde GnRH; seksüel senkronizasyon programlarında, erken/geç embriyonik ölümlerin önlenmesi/azaltılmasında, kistik ovaryum olgularının tedavisinde, postpartum dönem siklik aktivitenin başlatılmasında, sıcaklık stresi, anovulasyon veya ovulasyonun gecikmesi olgularında ovulasyonun uyarılması amacıyla çok sık kullanılan bir hormondur. Sunulan makalede, süt ineklerinde GnRH'nın suni tohumlama sırası ve/veya sonrasında döl verimi parametrelerinin iyileştirilmesi amacıyla kullanımı hakkında bilgilerin verilmesi amaçlanmıştır.

1. SUNİ TOHURLAMA SIRASINDA GnRH UYGULAMALARI

Süt ineklerinde yetersiz beslenme, yüksek süt verimi, negatif enerji dengesi, sıcaklık stresi, postpartum dönem sorunları, düşük vücut kondüsyon skoru gibi durumlarda döl verimi parametreleri düşmektedir (5). GnRH, FSH ve LH gibi gonadotropik hormonların yetersizliği özellikle preovulatör folikül gelişimini, ovulasyon mekanizmasını ve korpus luteum oluşumunu olumsuz yönde etkilemektedir (6).

Hormonal dengesizliklere bağlı olduğu düşünülen döl verimi sorunlarının çözümünde çeşitli stratejiler uygulanmaktadır (7). Bu stratejilerden birisi de suni tohumlama sırasında GnRH uygulamalarıdır. Eksojen GnRH uygulamasından 2 saat sonra LH piki oluşmakta ve 2-2.5 saat sonra plazma LH düzeyi yaklaşık 4 kat artmaktadır (8). Dolayısıyla suni tohumlama sırasında uygulanan GnRH ile LH pikinin desteklenebileceği veya öncesinde sekonder LH pikinin oluşturulabileceği

belirtilmektedir. Suni tohumlama sırasında GnRH uygulaması ile LH dalgasının süresinin ve genişliğinin de artırılacağı ifade edilmektedir (9). Bu etkilere bağlı olarak ovulasyon sonrasında luteal hücrelerin hipertrofisi ve hiperplazisi desteklenmekte ve korpus

luteumun hızla gelişimi sağlanabilmektedir. Dolayısıyla plazma progesteron seviyesi artırılarak erken embriyonik gelişim desteklenmekte ve gebe kalma oranı artırılabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Suni tohumlama sırasında GnRH uygulamasının gebe kalma oranı üzerine etkisi.

Table 1. Effects of GnRH treatment on conception rate during artificial insemination.

Sığır	Uygulama nedeni	Etken	Uygulama dozu	Gebe Kalma Oranı (%)		Referans
				GnRH	Kontrol	
Sütçü	Repeat Breeder	Buserelin asetat	20 µg 10 µg	68 59	32	Hailu ve ark. (10)
Sütçü	Sıcaklık Stresi	Buserelin asetat	21 µg 10.5 µg	67.82 55.38	49.45	Jaswal ve Singh (11)
Sütçü	Sıcaklık Stresi	Gonadorelin diasetat	100 µg	24.10	-	Garcia-Ispuerto ve ark. (12)
Sütçü	Sıcaklık Stresi	Depherelin (Gonadorelin asetat)	100 µg	33.50	-	Gümen ve ark. (13)
Sütçü	Yüksek Verimi	Süt Buserelin asetat	10 µg	44.30	47.60	Valenza ve ark. (14)
Sütçü	Yüksek Verimi	Süt Gonadorelin diasetat	100 µg	23	33	Mendonça ve ark. (15)
Sütçü	Yüksek Verimi	Süt Gonadorelin hidroklorür	100 µg	26.30	25.20	Sertkol ve Sarıbay (16)
Sütçü	Yüksek Verimi	Süt Buserelin asetat	5 µg 10 µg	72 80	-	

Repeat breeder, sıcaklık stresi ve yüksek süt verimine sahip ineklerde döl veriminin artırılması amacıyla tohumlama sırasında GnRH uygulaması yaygın bir stratejidir. Süt sığırcılığında hayvan refahı bakımından ortam sıcaklığının 5-25 °C arasında olmasının daha uygun olduğu bilinmektedir. Süt inekleri için >25 °C ortam sıcaklığının döl verimini olumsuz etkilediği, strese neden olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (5). Sıcaklık stresi; ovulasyonun gecikmesi, anovulasyon ve ovaryum kistlerinin insidansının artmasına, oositin fertilizasyon yeteneğinin azalmasına, erken embriyonal gelişimin zayıflamasına neden olmaktadır (17). Sıcaklık stresinin granüloza hücrelerinde ki steroidogeneze negatif etkisinin olduğu bilinmektedir. Böylece hem foliküler sıvıda hem de plazmada östrojen seviyesi azalmaktadır (18). Buna bağlı olarak ineklerde östrus belirtilerinin süresi ve yoğunluğu da kısalmaktadır. Bu hayvanlarda suböstrus şekillenmekte ve doğal olarak östrus tespiti zorlaşmaktadır. Östrus tespiti ile ilgili sorunlarda suni

tohumlanmanın uygun zamanda yapılamaması veya ovulasyon gecikmesine bağlı olarak fertilizasyon ve gebe kalma oranlarında azalma söz konusudur (19). Aynı zamanda sıcaklık stresi durumunda folikülden inhibin salınımı azalmaktadır. Buna bağlı olarak inhibinin FSH salınımı üzerine negatif feedback etkisi gecikmekte ve FSH salınımı devam etmektedir. Böylece hem ovulasyonun gerçekleşmesi gecikir hem de oosit daha fazla süre dominant folikül aşamasında kaldığı için yaşlanmakta ve fertilizasyon yeteneği azalmaktadır (20). Bununla birlikte sıcaklık stresi hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı aktive etmektedir. Böylece hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgılanmakta ve buna bağlı olarak hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) sentezlenmektedir. ACTH, ineklerde ana kortikotropin hormon olan kortizolün adrenal bezden salgılanmasını uyarmaktadır. Kortizol seviyesinin yükselmesi hipotalamustan GnRH sentez ve salınımını baskılamaktadır. Aynı zamanda hipofiz

bezinden LH ve folikülden östrojen salınımını azaltmaktadır (21).

Yapılan çalışmalarda; sıcaklık stresine maruz kalan ineklerde bütün bu olumsuz etkiler, suni tohumlama sırasında GnRH uygulamasıyla preovulatr LH dalgası desteklenmesi, ovulasyonun gecikmesi veya anovulasyon durumlarına bağı gebelik kayıplarının engellenmesi/azaltılması amaçlanmıştır. Araştırmacılar, GnRH uygulamasının östrus başlangıcı ile LH piki arasındaki süreyi azalttığını ve LH pikini desteklediğini, ovulasyon gecikmesi gibi nedenlerle yaşanabilecek gebelik kayıplarını azalttığını bildirmektedirler (11,12). Yapılan diğr bir çalışmada ise Jaswal ve Singh (11), sıcaklık stresindeki ineklere suni tohumlama sırasında GnRH'nın iki kat dozu (20.1 µg Buserelin asetat) ve normal dozu (10.5 µg Buserelin asetat) uygulandığında gebe kalma oranı sırasıyla %67 ve %55 olarak elde edilmiştir. Suni tohumlama sırasında uygulanan farklı GnRH analoglarının gebe kalma oranına etkisi de incelenmiştir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada Garcia-Ispuerto ve ark. (12), gonadorelin uygulanan hayvanlarda %24.1, depherelin uygulanan hayvanlarda %33.5 gebe kalma oranı elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre depherelinin ovulasyonu uyarmak amacıyla diğr GnRH analoglarına alternatif olarak kullanılabilceği ifade edilmektedir.

Yüksek süt verimine sahip ineklerde hormonal dengesizlik ve yetersizliğe bağı olarak döl verimi sorunları giderek artmaktadır. Çünkü bu hayvanlarda daha büyük çapta Graaf folikülü ovule olmasına rağmen östradiol seviyesi düşük seyretmektedir. Buna ilaveten düşük süt verime sahip ineklerle karşılaştırıldığında ise; luteal doku alanı daha fazla olmasına rağmen progesteron seviyesi daha düşük seyretmektedir (22). Yüksek süt verimi fazla miktarda enerji gerektirir. Bu enerjiyi karşılamak için hayvanların yem tüketimi artmaktadır. Buna bağı olarak karaciğere kan akımı artmakta ve metabolizma hızı yükselmektedir. Metabolizma hızının yükselmesi ile steroid hormonlar daha hızlı parçalanmaktadır. Yüksek süt verimine sahip hayvanlarda folikül ya da korpus luteumdan salgılanan steroid hormonları

normal düzeylerde olsalar bile, metabolizma hızının daha yüksek olması nedeniyle dolaşımındaki östradiol ve progesteron seviyesinin yükselmesi de yavaş olmaktadır (23). Östradiol seviyesindeki yavaş yükselişe bağı olarak preovulatr LH dalgasının uyarılması da gecikmektedir. Bu nedenle yüksek süt verimine sahip hayvanlarda ovulasyon gecikmekte ve daha büyük çaplı Graaf folikülü ovule olmaktadır. Ayrıca ovulasyonun gecikmesi ile oosit daha uzun süre LH dalgalanmasına maruz kaldığı için oosit kalitesi de olumsuz yönde etkilenmektedir (24). Yapılan çalışmalarda suni tohumlama sırasında GnRH kullanımı, yüksek süt verimine sahip ineklerde steroid metabolizma hızına bağı ovulasyon gecikmesi, anovulasyon ve ovaryumda şekillenebilecek kistik yapıları engellemek amacıyla kullanılmıştır. Çınar (25), laktasyondaki ineklerde suni tohumlama sırasında GnRH uygulamasıyla gebe kalma oranı %40 iken, kontrol grubunda %25 elde edildiğini bildirmektedir. Benzer şekilde Shephard ve ark. (26), suni tohumlama sırasında GnRH uygulamasının gebe kalma oranında %11 oranında artış sağladığını belirtmektedirler. Buna karşın Gümen ve ark. (13), suni tohumlama sırasında GnRH uygulanan ve uygulanmayan hayvanlarda gebe kalma oranını sırasıyla %45 ve %50 bulmuşlardır. Dolayısıyla suni tohumlama sırasında GnRH uygulamasının gebe kalma oranına etkisinin olmadığını belirtmektedirler. Başka bir çalışmada Valenza ve ark. (14) ise, GnRH uygulanan grupta gebe kalma oranı %23, kontrol grubunda ise %33 oranında elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre suni tohumlama sırasında GnRH kullanımı ile hayvanın fizyolojik durumu ve özelliklerine göre farklı gebe kalma oranları sağlanmaktadır. Aynı zamanda GnRH dozu ve çeşidi de sonuçları etkileyebilmektedir (16).

2. SUNİ TOHURLAMA SONRASINDA GnRH UYGULAMALARI

Süt sığırcılığı işletmelerinde erken ve geç embriyonik ölümler ile erken fetal ölümler ekonomik kayıplara neden olan önemli sorunlardır. Gebeliğin 24. gününden önce gerçekleşen kayıplar erken

embriyonik ölüm, 24. gününden sonra gerçekleşen ölümler ise geç embriyonik ölümler olarak tanımlanmaktadır (27). Düve ve ineklerde fertilizasyon oranları %85-90 arasında olmasına rağmen buzağılama %40 oranındadır. Tohumlama-doğum arasındaki bu kayıpların embriyonik ve fetal ölümlerden ileri geldiği, ölümlerin de %70-80'inin tohumlama sonrası 8-16. günler arasında meydana geldiği bildirilmektedir. Özellikle yüksek süt verimine sahip ineklerde, orta ve düşük süt verimine sahip ineklere göre erken embriyonik ölüm (suni tohumlama sonrası 7. günden önce) oranının daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (28). Nitekim bu hayvanların suni tohumlama sonrası 5. günde uterus yıkantıları değerlendirildiğinde oosit kalitesinin, fertilizasyonun ve erken dönem embriyo gelişiminin olumsuz etkilendiği belirlenmiştir. Aynı zamanda sıcaklık stresi, uterusu gelen kan akımının azalmasına ve uterus ortamının bozulmasına neden olabilir. Ayrıca endometriyumdan luteolitik hormon salınımı artırarak erken luteolizise neden olur (17). Buna ilaveten sıcaklık stresi gebeliğin maternal kabulü ve embriyonik gelişimde önemli rolü olan interferon-tau salınımı azaltmaktadır. Bu sebeplere bağlı olarak embriyonik kayıpların artırdığı bildirilmektedir (29). Gebeliğin 28-84. günleri arasındaki geç embriyonik ve erken fetal ölüme bağlı kayıpların ise yaklaşık %7 oranında olduğu bildirilmektedir (30).

Süt sığırılığında artan süt veriminin, döl veriminin azalmasına neden olduğu yapılan araştırmalarla ortaya konulmuştur. Yüksek süt verimine sahip ineklerin laktasyon sırasındaki metabolik değişimlere bağlı olarak östrus oluşumu ve yoğunluğunun azalmasına ek olarak embriyonik ölüm oranında artış olduğu bildirilmektedir (31). Daha önce belirtildiği gibi yüksek süt verimine sahip ineklerde metabolizma hızı yüksek olduğu için tohumlama sonrası progesteron seviyesi yavaş yükselmekte ya da düşük düzeyde kalmaktadır (24). Aynı zamanda sıcaklığın yüksek olduğu bölgelerdeki sütçü işletmelerde sıcaklık stresine bağlı olarak luteal dönemde progesteron seviyesinin düşük seyretmesi ve embriyo gelişiminin yavaş olması embriyonik ölümlerin görülme olasılığını artırmaktadır (5). Bu nedenle embriyonik ölümlerin önemli nedenlerinden birinin düşük progesteron seviyesi olduğu ileri sürülmektedir (32). Gebe kalmayan ineklerin suni tohumlamadan sonraki 5-6. günde serum progesteron seviyesinin düşük olduğu ve buna bağlı embriyonik ölümler nedeniyle başarılı bir gebeliğin sağlanmadığı bildirilmektedir (31). Bu nedenle özellikle suni tohumlama sonrasında serum progesteron seviyesini artırmak amacıyla farklı uygulamalar yapılmaktadır. Bu uygulamalar arasında suni tohumlama sonrası farklı günlerde GnRH enjeksiyonları bulunmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Suni tohumlama sonrasında GnRH uygulamasının gebe kalma oranı üzerine etkisi.

Table 2. Effects of GnRH treatment on conception rate after artificial insemination.

Sığır	Etken madde	Uygulama dozu	Uygulama zamanı (gün)	Gebe Kalma Oranı (%)		Referans
				GnRH	Kontrol	
Sütçü	Gonadorelin hidroklorür	100 µg	5	26.10	25.20	Mendonça ve ark. (15)
Sütçü	Buserelin asetat	10 µg	5	50	37.50	Pandey ve ark. (33)
Sütçü	Buserelin asetat	20 µg	5-6	26.90	29.90	Khoramian ve ark. (34)
Sütçü	Depherelin (Gonadorelin asetat)	100 µg	5-7	31.90	28.60	Lopez-Gatius ve Garcia-Ispierto (35)
Sütçü	Lecirelin asetat	100 µg	7	40	10	Akhtar ve ark. (36)
Sütçü	Gonadorelin diasetat	100 µg	11	45.45	45.45	Besbaci ve ark. (37)
Sütçü	Buserelin asetat	20 µg	12	78.60	61.10	Ataman ve ark. (38)
Sütçü	Buserelin asetat	10 µg	5 ve 13	44	25	Mehni ve ark. (39)

Suni tohumlama sonrası 4-5. günlerde yüksek progesteron seviyesine sahip hayvanlarda daha iyi embriyo gelişiminin olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle erken luteal dönemde progesteron seviyesinin yüksek tutulması gereklidir (24). Erken luteal dönemde aksesör korpus luteumların oluşturularak progesteron seviyesinin artırılması iyi bir yöntem olarak görülmektedir (35). İneklerde foliküler gelişim seksüel siklusun 2 ya da 3. gününde başlamakta ve her bir foliküler dalga 7-10 gün sürmektedir (40). Bu nedenle seksüel siklus içerisinde 2 ya da 3 foliküler dalga görülmekte ve siklusun uzunluğu ortalama 21 gün sürmektedir. Üç dalgalı bir siklusta ovulasyonu takiben ilk foliküler dalgadaki dominant folikül 5-7. günler arasında, ikinci foliküler dalgadaki dominant folikül 11-13. günler arasında ovaryum üzerinde bulunabileceği tahmin edilmektedir (34). İki dalgalı bir siklusta ise ovulasyonu takiben ilk foliküler dalgadaki dominant folikül 7-10. günler arasında, ikinci foliküler dalgadaki dominant folikül 19-20. günler arasında östrusla birlikte görülebileceği bildirilmektedir (40). Folikülogeneziste sürecinde antral folikül aşamasındaki foliküller gonadotropinlere cevap vermektedir. Bununla birlikte çapı ≥ 10 mm olan dominant folikül GnRH enjeksiyonuna cevap vermektedir. Bu nedenle folikülün luteinleşmesini sağlamak veya ovulasyona uğratarak aksesör korpus luteum oluşturulması için en erken 5. gün GnRH enjeksiyonunun uygulanabileceği ifade edilmektedir (41). Buna karşın spontan korpus luteum desteklenerek progesteron üretiminin artırılmasını sağlanabilir. Çünkü spontan korpus luteumdaki küçük luteal hücrelerin büyük luteal hücrelere dönüşümünü uyarılarak progesteron üretiminin artırılabilirliği ifade edilmektedir (42). Suni tohumlama sonrası 5-7. günler ve 11-13. günler arasında GnRH uygulaması yapılan bir çalışmada, iki korpus luteuma sahip hayvanlar sırasıyla %43.9 ve %33.5 oranında elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre suni tohumlama sonrası 5-7. günlerde GnRH uygulanan hayvanlarda, 11-13. günde GnRH uygulanan hayvanlara göre aksesör korpus luteum oluşumu daha yüksek elde edildiği

görülmektedir. Başka bir çalışmada ise suni tohumlama sonrası 5., 6., 7. günlerde GnRH uygulaması sonucunda sırasıyla ineklerin %60, %33, %36'sında uygulama sonrası 28. günde iki korpus luteum tespit edilmiştir. İki korpus luteum bulunan ineklerde tek korpus luteum bulunan ineklere göre daha yüksek oranda gebeliklerin sağlandığı ifade edilmektedir (32). Suni tohumlama sonrası 17. gün ovaryum muayenesinde total korpus luteum alanının suni tohumlama sonrası 5. günde GnRH uygulanan ineklerde (1471.9 ± 116.1 mm²), kontrol (943.4 ± 136.3 mm²) ve suni tohumlama sonrası 11. günde GnRH uygulanan ineklere (1213.2 ± 246.7 mm²) göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak toplam luteal alanın artması ile progesteron seviyesinin doğru orantılı olarak arttığı düşünülmektedir (5).

Suni tohumlama sonrası geç luteal dönemde GnRH enjeksiyonlarıyla ikinci foliküler dalgadaki dominant folikülü ovulasyona uğratarak ya da luteinleştirmek amaçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda özellikle suni tohumlama sonrası 11-14. günler arasında GnRH uygulamaları yapılmaktadır. Geç luteal dönemde uygulanan GnRH enjeksiyonu ovaryum üzerinde bulunan folikülün büyüme aşamasına bağlı olarak atreziye olmasına, luteinleşmesine veya ovulasyona gitmesine neden olur (43). Böylece aksesör korpus luteum oluşumu sağlanarak progesteron seviyesi de artırılabilir. Geç luteal dönemde progesteron düzeyinin yükseltilmesi ve östrojen seviyesinin düşürülmesiyle, oksitosin reseptörlerinin regülasyonu engellenebilir ve böylece PGF_{2 α} salınımı durdurulabilir (44). Bu amaçla yapılan bir çalışmada, GnRH uygulamasının korpus luteum ömrünü uzattığı ve gelişmekte olan embriyonun maternal kabulünü desteklediği için gebe kalma oranını artırdığı belirtilmektedir (39). Düvelerde suni tohumlama sonrası 12. günde GnRH uygulaması yapılan bir çalışmada ise, uygulamanın gebe kalma oranını artırdığı ve gebelik başına düşen tohumlama sayısını azalttığı bildirilmektedir (45). Buna karşın suni tohumlama sonrası 12. günde GnRH uygulanan

diğer bir çalışmada ise, uygulamanın siklusun 18. ve 21. günlerinde (östrus = 0. gün) progesteron seviyesini arttırmakla birlikte gebe kalma oranını etkilemediği bildirilmektedir (38).

SONUÇ

GnRH tohumlama sırasında ve/veya sonrasında gebeliğin arttırılmasına yönelik kullanılabilen ilaçlardan birisidir. Ayrıca enjektabl olması nedeniyle uygulanması pratik, düşük maliyetli, kolay temin edilebilen, bilinen bir yan etkisi olmayan ve et/sütte kalıntı bırakmayan güvenilir bir ilaçtır.

Döl veriminin arttırılmasına yönelik GnRH uygulanan çalışmaların sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde; olumsuz bir etkisinin söz konusu olmadığı, gebeliğin sağlanması ve sürdürülmesine değişik oranlarda katkı yaptığı görülmektedir. Sonuç olarak, her gebelik çok büyük değer taşıdığı için, tohumlama girişimlerinde her zaman önerilebilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Schally AV., 1987. Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland. *Science*, 202, 18-28.
- Millar RP., 2005. GnRHs and GnRH receptors. *Anim Reprod Sci*, 88, 5-28.
- Adams TE., 2005. Using gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH analogs to modulate testis function and enhance the productivity of domestic animals. *Anim Reprod Sci*, 88, 127-139.
- Gürler H., Fındık M., 2015. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon. *Türkiye Klinikleri Veteriner J Vet Obstet Gynecol-Special Topics*, 1, 7-11.
- Willard S., Gandy S., Bowers S., Graves K., Elias A., Whisnant C., 2003. The effects of GnRH administration postinsemination on serum concentrations of progesterone and pregnancy rates in dairy cattle exposed to mild summer heat stress. *Theriogenology*, 59, 1799-1810.
- Hamid SA., Kamruzzaman SM., 2018. Effects of GnRH on Conception Rate at the Time of Artificial Insemination in Crossbred Dairy Cows. *IJAST*, 1, 19-33.
- Mwaanga ES., Zdunczyk S., Janowski TZ., 2004. Comparative study on the efficacy of hormonal and non hormonal treatment methods in ovarian afuction affected dairy cows. *B Vet I Pulawy*, 48, 265-268.
- Osawa T., Nakao T., Kimura M., Kaneko K., Takagi H., Moriyoshi M., Kawata K., 1995. Fertirelin and buserelin compared by LH release, milk progesterone and subsequent reproductive performance in dairy cows treated for follicular cysts. *Theriogenology*, 44, 835-847.
- Ambrose JD., Pires MFA., Moreira F., Diaz T., Binelli M., Thatcher WW., 1998. Influence of deslorelin (GnRH-agonist) implant on plasma progesterone, first wave dominant follicle and pregnancy in dairy cattle. *Theriogenology*, 50, 1157-1170.
- Hailu B., Gebrekidan B., Raju S., Birhanu A., Tadesse G., 2015. Effects of gonadotropin releasing hormone analogue in enhancements of pregnancy in repeat breeding dairy cows in and around Mekelle, Tigray, Ethiopia. *Anim Vet Sci*, 3, 12-17.
- Jaswal RS., Singh M., 2013. The effect of administration of gonadotropin releasing hormone analogue at estrus or during luteal phase on reproductive performance of dairy cows maintained under sub-temperate climate. *Iran J Vet Res*, 14, 57-60.
- Garcia-Ispuerto I., De Rensis F., Perez-Salas JA., Nunes JM., Prades B., Serrano-Perez B., Lopez-Gatius F., 2019. The GnRH analogue dephereline given in a fixed-time AI protocol improves ovulation and embryo survival in dairy cows. *Res Vet Sci*, 122, 170-174.
- Gümen A., Keskin A., Yilmazbas-Mecitoglu G., Karakaya E., Cevik S., Balci F., 2011. Effects of

- GnRH, PGF_{2α} and oxytocin treatments on conception rate at the time of artificial insemination in lactating dairy cows. *Czech J Anim Sci*, 56, 279-283.
14. Valenza A., Giordano JO., Lopes JrG., Vincenti L., Amundson MC., Fricke PM., 2012. Assessment of an accelerometer system for detection of estrus and treatment with gonadotropin-releasing hormone at the time of insemination in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 95, 7115-7127.
 15. Mendonça LGD., Mantelo FM., Stevenson JS., 2017. Fertility of lactating dairy cows treated with gonadotropin-releasing hormone at AI, 5 days after AI, or both, during summer heat stress. *Theriogenology*, 91, 9-16.
 16. Sertkol R., Sarıbay MK., 2017. Laktasyondaki İneklerde Tohumlama Anında Azaltılan GnRH Dozunun Gebelik Oranı Üzerine Etkisi. *Harran Üniv Vet Fak Derg*, 6, 46-50.
 17. De Rensis F., Scaramuzzi RJ., 2003. Heat stress and seasonal effects on reproduction in the dairy cow a review. *Theriogenology*, 60, 1139-1151.
 18. Vanselow J., Vernunft A., Koczan D., Spitschak M., Kuhla B., 2016. Exposure of lactating dairy cows to acute pre-ovulatory heat stress affects granulosa cell-specific gene expression profiles in dominant follicles. *PloS one*, 11, e0160600.
 19. De Rensis F., Garcia-Ispuerto I., Lopez-Gatius F., 2015. Seasonal heat stress: Clinical implications and hormone treatments for the fertility of dairy cows. *Theriogenology*, 84, 659-666.
 20. Kadzere CT., Murphy MR., Silanikove N., Maltz E., 2002. Heat stress in lactating dairy cows: a review. *Livest Prod Sci*, 77, 59-91.
 21. Huber E., Notaro US., Recce S., Rodriguez FM., Ortega HH., Salvetti NR., Rey F., 2020. Fetal programming in dairy cows: effect of heat stress on progeny fertility and associations with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis functions. *Anim Reprod Sci*, 216, 106348.
 22. Lopez H., Caraviello DZ., Satter LD., Fricke PM., Wiltbank MC., 2005. Relationship between level of milk production and multiple ovulations in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 88, 2783-2793.
 23. Sangsritavong S., Combs DK., Sartori R., Armentano LE., Wiltbank MC., 2002. High feed intake increases liver blood flow and metabolism of progesterone and estradiol-17β in dairy cattle. *J Dairy Sci*, 85, 2831-2842.
 24. Wiltbank M., Lopez H., Sartori R., Sangsritavong S., Gümen A., 2006. Changes in reproductive physiology of lactating dairy cows due to elevated steroid. *Theriogenology*, 65, 17-29.
 25. Çınar M., 1999. PGF_{2α} ile senkronize sütçü ineklerde tohumlama sırasında ve/veya tohumlamayı izleyen 12. günde GnRH uygulamalarının fertilité üzerine etkisi. Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Türkiye.
 26. Shephard RW., Morton JM., Norman ST., 2014. Effects of administration of gonadotropin-releasing hormone at artificial insemination on conception rates in dairy cows. *Anim Reprod Sci*, 144, 14-21.
 27. 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, 1417-1433.
 28. Diskin MG., Waters SM., Parr MH., Kenny DA., 2016. Pregnancy losses in cattle: potential for improvement. *Reprod Fertil Dev*, 28, 83-93.
 29. Sartori R., Sartor-Bergfelt R., Mertens SA., Guenther JN., Parrish JJ., Wiltbank MC., 2002. Fertilization and early embryonic development in heifers and lactating cows in summer and lactating and dry cows in winter. *J Dairy Sci*, 85, 2803-2812.
 30. Silke V., Diskin MG., Kenny DA., Boland MP., Dillon P., Mee JF., Sreenan JM., 2002. Extent, pattern and factors associated with late embryonic loss in dairy cows. *Anim Reprod Sci*, 71, 1-12.
 31. Thatcher WW., Guzeloglu A., Meikle A., Kamimura S., Bilby T., Kowalski AA., Badinga L.,

- Pershing R., Bartolome J., Santos JEP., 2003. Regulation of embryo survival in cattle. *Reprod Suppl*, 61, 253-266.
32. Dolezel R., Chambert C., Musilova D., Cech S., Palenik T., 2017. Induction of accessory corpus luteum by gonadorelin in relation to the time of treatment and the follicle size in inseminated cows. *Czech J Anim Sci*, 62, 195-200.
33. 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-vaginal device in repeat-breeder crossbred cows. *Vet World*, 9, 559.
34. 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, 312-315.
35. Lopez-Gatius F., Garcia-Ispuerto I., 2020. Treatment with an elevated dose of the GnRH analogue dephereline in the early luteal phase improves pregnancy rates in repeat-breeder dairy cows. *Theriogenology*. In press.
36. Akhtar MS., Saleem M., Ahmad E., Ahmad T., Lashari MH., Ayaz MM., Lodhi LA., Ahmad I., Hussain I., Akhtar M., 2018. Effect of leirelin acetate, hCG or progesterone administration on day 7 post-insemination on conception rate and progesterone concentration in cross-bred cattle. *Iraqi J Vet Sci*, 32, 149-152.
37. Besbaci MM., Abdelli A., Belabdi I., Benabdelaziz A., Khelili R., Mebarki M., Kaidi R., 2018. Effects of GnRH or hCG on day 11 after artificial insemination in cows luteal activity. *J Hell Vet Med*, 69, 1227-1234.
38. Ataman MB., Erdem H., Bülbül B., Ümütlü S., Çolak M., 2011. The effect of buserelin injection 12 days after insemination on selected reproductive characteristics in cows. *Acta Vet Brno*, 80, 171-177.
39. Mehni SB., Shabankareh HK., Kazemi-Bonchenari M., Eghbali M., 2012. The comparison of treating Holstein dairy cows with progesterone, CIDR and GnRH after insemination on serum progesterone and pregnancy rates. *Reprod Dom Anim*, 47, 131-134.
40. Adams GP., Jaiswal R., Singh J., Malhi P., 2008. Progress in understanding ovarian follicular dynamics in cattle. *Theriogenology*, 69, 72-80.
41. Diskin MG., Austin EJ., Roche JF., 2002. Exogenous hormonal manipulation of ovarian activity in cattle. *Dom Anim Endocrinol*, 23, 211-228.
42. Stevenson JS., Phatak AP., Rettmer IMMO., Stewart RE., 1993. Postinsemination administration of receptal: follicular dynamics, duration of cycle, hormonal responses, and pregnancy rates. *J Dairy Sci*, 76, 2536-2547.
43. Cinar M., Güzeloğlu A., Erdem H., 2012. Effect of presence of corpus luteum at the beginning of Ovsynch protocol on pregnancy rates in lactating dairy cows. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 18, 513-516.
44. Mann GE., Lamming GE., 1995. Effect of the level of oestradiol on oxytocin induced prostaglandin F₂α release in the cow. *J Endocrinol*, 145, 175-180.
45. Erdem H., Tekeli T., Yenice M., 2002. Holstein ırkı düvelerde tohumlamayı izleyen 12. günde GnRH uygulamalarının fertilité üzerine etkisi. *Hay Araş Derg*, 12, 50-54.