

İneklerde Kromozomal, Hormonal, Beslenme Sorunlarına ve Isı Stresine Bağlı Erken Embriyonik Ölümler

*Dr. Osman ERGENE

* Yakın Doğu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilimdalı Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

Özet

İneklerde tek tohumlama sonrası, %45-65 oranları arasında bir gebelik oranı bildirilmektedir. Bunun yanında fertilizasyon oranı ise %89-100 arasında bildirilmiştir. Fertilizasyon oranı ile gebelik oranı arasındaki bu farkın nedeni embriyonik veya fetal ölümlere bağlanmaktadır. Embriyonik ölümler ayrıca genetik olarak uygun olmayan embriyoların doğumdan önce eliminasyonu olarak da tanımlanabilirler (1). Hazırlanan bu derlemede de ineklerde kromozomal, hormonal, beslenme sorunlarına ve ısı stresine bağlı erken embriyonik ölümler özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Erken Embriyonik Ölümler, İnek

Chromosomal, Hormonal, Nutrition Problems and Heat Stress related Early Embryonic Mortality in Cows

Summary

After first insemination of cows, pregnancy rate is determined between %45-65. Additionally, fertilization rate is reified as %89-100. Difference between fertilization and pregnancy rate is generally defined as embryonic or fetal mortality. Embryos which has genotypic abnormalities are eliminated before parturation and it can also be defined as embryonic mortalities (1). In this article, cow's chromosomal and hormonal early embryonic mortalities and early embryonic mortalities that related to heat stress and nutrition problems are summarized.

Key Words: Cow, Early Embryonic Mortality

Giriş

Embriyonik ölüm nedenleri arasında birçok sebep gösterilirken bunlar genel anlamda genetik ve çevre kategorileri olarak ikiye ayrılabilirler. Daha sonra bu kategoriler de kendi içerisinde embriyoyu etkileyen iç nedenler ve dış nedenler olmak üzere çeşitli faktörlere ayrılabilir (1).

Embriyonik ölüm nedenleri düşünülürken göz önünde bulundurulması gereken esas nokta ölümün ne zaman gerçekleştiğinin bilinmesidir. Progesteron ölçümleri ile bu konuda yeni bilgiler elde edilmiştir. Morfolojik olarak normal olan embriyoların transferi sonrası 24. günden önce %25 oranında bir kayıp bildirilmiştir. Otuz-60. günler arasında ise %10 oranında gebeliğin sonlandığı belirtilmiştir. Embriyonik ölüm zamanı hakkındaki en kesin bilgi, ineklerin kesime sevk edildiği çalışmalarda elde

edilmiştir. Düve ve normal ineklerde embriyoların %20 oranında, 12-16. günler arasında dejenere olduğu bildirilmiştir. Repeat breeder gibi zayıf fertiliteye sahip hayvanlarda ise kayıpların 4-7. günler arası şekillendiği bildirilmiştir (2).

Peters, (3), yaptığı çalışmada tohumlama sonrası %90 oranında fertilizasyon oranı tespit etmiştir. Daha sonra 10-13. günler civarında gebelik oranının, embriyo gelişmesinin başarısız olması sonucu, %80'e düştüğü belirlenmiştir. Ondokuzuncu gün civarlarında bu oranın, luteolizisin embriyo tarafından engellenememesi ve embriyo gelişimi için yeterli progesteron sekresyonunun olmaması sonucu, %60-65'lere gerilediği bildirilmiştir. Bunlara ek olarak %25-30 oranında ise gebeliklerin embriyonik ölümlere bağlı sonlandığı bildirilmiştir. %5-10 fetal kayıp ve %5 oranında da abort hesaplandığı zaman gebelik oranının %50 civarında olduğu bildirilmiştir.

Araştırmacı erken embriyonik ölümlerin embriyo gelişim bozukluğu sonucu ortaya çıksa da, daha sık olarak embriyonun luteolizisi engelleyememesi sonucu şekillendiğini ileri sürmektedir.

Genetik ve Kromozomal Anomalilere Bağlı Erken Embriyonik Ölümler

Gebeliğin şekillenmesi ve gelişimi embriyo, uterus ve ineği içeren komplike bir süreçtir. Embriyonal yaşamı sürekli etkileyen tek bir faktörden bahsedilemezken, genetik, hormonal etkilerin, beslenmenin, stres ve hayvan sağlığı gibi faktörlerin düzenlenmesiyle embriyonik kayıp rastlantısının düşürülebileceği bildirilmiştir (4).

Birçok genotipik anomaliler gebeliğin ilk iki haftası içerisinde embriyo ölümlerine neden olmaktadır. Letal genin gebeliğin ilk beş gününde embriyo ölümlerine neden olduğu bildirilmiştir. Embriyo ölümlerine neden olan bir diğer genotipik faktör ise anormal kromozom sayısı olarak belirtilmektedir. Anormal kromozom sayısı embriyoda anormal gelişmeye ve fötüsün ilk 3 ay içerisinde ölümüne neden olmaktadır (5).

İneklerde ilk tespit edilen kromozomal anomali iki nonhomolog akrosentrik kromozom arasında şekillenen birleşme sonucunda ortaya çıkan 1/29 translokasyonudur. Bunun sonucunda bir submetasentrik kromozom şekillenmektedir. Normal bir inek 60 kromozoma sahip iken homozigos veya heterozigos bireyler bu translokasyon sonucu 58-59 kromozoma sahiptirler (1). En belirgin kromozomal anomali ise 1/29 Robertsonian translokasyonudur. Bu anomalide iki kromozom (1 ve 29) arasında bir yapışma söz konusudur ve bu yapışma sonrası tek kromozom şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu şekilde bir translokasyondan altı değişik tipte gamet şekillenebilmektedir. Şekillenen gametlerden sadece iki tip yaşamını sürdürebilen embriyo oluşturabilmektedir. Diğer dört tipten şekillenen embriyolar ise gelişimlerinin birinci ya da ikinci haftasında ölmektedirler (6).

Kawarsky ve ark. (7), kromozom kompozisyonu ve embriyonal gelişim arasındaki bağlantıyı ortaya koyabilmek için, sığır kumulus oosit komplekslerini in-vitro olarak mature etmişler ve bir tanesi 1/29 translokasyon taşıyıcısı olan, üç farklı boğa sperması ile döllenmişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar iki günlük embriyolarda bir gelişme farkının olmadığını ancak beşinci günde yapılan incelemeler sonucunda kromozomal anormalliği olan embriyoların gelişmelerinin yavaşladığını bildirmişlerdir

Hormonal Nedenlere Bağlı Erken Embriyonik Ölümler

Oosit kalitesi folliküler ve hormonal etki ile ilişkili durumdadır. Östrus siklusu boyunca düşük progesteron etkisi altında olan veya senkronizasyon için düşük dozda progesteron uygulaması sonrası dominant follikül persiste hale gelebilmekte ve östradiol sekresyonu yükselmektedir. Persiste follikülden ovule olan oosit ileri olgunlaşma safhasında olabilir. Bu oositin fertilize olabilme yeteneğinin olduğu bildirilirken, gelişen embriyoların 16 hücreli aşamadan önce öldükleri bildirilmektedir (8). Bu tarz folliküllerden şekillenen oositlerde prematüre mayozis, perivitellin boşlukta genişleme, intraselüler vakuoller ve lipid damlacıklarının sayısında artış gözlenmektedir (9).

İneklerde her seksüel siklus sırasında genellikle 2 ya da 3 folliküler dalga şekillenmektedir. Folliküler dalgalar bir grup follikülün gelişimi ile başlar fakat bunlardan yalnızca biri dominant hale gelir. Sonuç olarak, iki ve üç dalgalı sikluslarda sadece son dalganın dominant follikülü ovulasyon gösterir. Siklus uzunlukları benzer olmakta bu yüzden iki folliküler dalga sonucu gelişen ovulatorik follikülün baskınlık dönemi daha uzun, çapı büyük, östradiol üretimi yüksek olmaktadır. Bu bilgiden yola çıkarak etçi ineklerde yapılan bir çalışmada gebelik oranları 2 dalgalı siklusa sahip hayvanlarda (%82) 3 dalgalı siklus gösterenlere oranla (%100) daha düşük bulunmuştur. Sütçü ineklerde yapılan bir başka çalışmada ise gebelik oranları sırasıyla %58 ve %95 olmuştur (10).

Beslenme Sorunlarına Bağlı Erken Embriyonik Ölümler

Birçok çalışma beslenme fertilité ilişkisini konu almış ancak bunlardan sadece birkaçı embriyonik ölümler üzerine spesifik etkilere yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalarda da, muhtemelen farklı deneysel koşullar ve beslenmenin etkilerinin çok sayıda mekanizma yoluyla şekillenebilecek olmasından ötürü birbiri ile uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir (11). Her ne kadar beslenmenin fertilité üzerine olumsuz etkilerinin sonucu embriyonun ölümü olabilirse de beslenmenin embriyo kalitesini folliküler çevre, oositin gelişimsel kapasitesi ya da erken embriyonik gelişim esnasındaki değişimler yoluyla mı etkilediği açık değildir (12).

Beslenmenin embriyonik ölümler üzerine etkilerini içeren az sayıda çalışma bulunurken, çalışmalar daha çok fertilitasyondaki başarısızlıkları içermektedir. Bunun yanında enerji ve protein seviyelerinin gebeliğin gelişmesinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Postpartum tohumlama öncesinde ineklerin vücut kondüsyon skorlarını düzeltmeli ve

özel gereksinimler için yeterli ve dengeli rasyonlar düzenlenmelidir. Vücut kondüsyon skoru artan ineklerde embriyonik ölümlerin azaldığı bildirilmektedir (4).

Yapılan çalışmalarda rasyonlardaki protein fazlalığının embriyonik mortaliteyi artırdığını ileri sürülmektedir. Yüksek seviyelerdeki protein uterustaki progesteron konsantrasyonu veya kan üre konsantrasyonu gibi sekresyonları değiştirebilmektedir. Bu değişimlerin ise embriyonik gelişme üzerine toksik etkili olabileceği bildirilmiştir (13; 14; 4).

Rasyonlardaki protein içeriğinin fertiliteye etkileri incelenirken göz önünde bulundurulması gereken bir nokta da rumendeki yıkımlanmadır. Rasyondaki protein içeriği rumen mikroorganizmalarının hidrolizasyon yeteneklerine göre parçalanabilen ya da parçalanamayan olmak üzere iki kısma ayrılır. Normalden fazla rumende parçalanabilir protein içeren bir rasyonla beslenen bir sürüde gözlenen fertilitate probleminin rasyonun tekrar formüle edilmesi ile çözüldüğünü bildirilmiş; anılan sorunların fertilizasyonun şekillenmemesi ile gebeliğin anne tarafından tanınmasından önce oluşan embriyonik ölümlerin önemli bir nedeni olduğu belirtilmiştir (15).

Enerji alımında kısa süreli değişimler embriyo üzerine olumsuz etkilerde bulunmaktadır. Rasyondaki enerji miktarının tohumlamanın hemen sonrasında, iki hafta süreyle, yaşama payı gereksiniminin iki katından 0.8 katına indirildiğinde toplanan embriyo sayısının kontrol grubuna oranla % 30 azaldığı izlenmiştir. Araştırmacılar, tohumlama sonrası dönemde ani rasyon değişikliklerinden kaçınılması gerektiğini de vurgulamışlardır (16).

Toksik bitkilerin etkileri çevre ile birlikte çeşitlilik göstermektedir. Bazı toksinler yılın belli sezonlarında toksik etki gösterirken, bazıları ise embriyonun farklı gelişim aşamalarında etkili olmaktadır. Toksik bitkiler boğalarda spermatogenezisi, ineklerde ise oogenezi etkileyerek fertilitateyi düşürmektedirler. Toksik bitkilerin embriyonik ölümlerin yanı sıra abortlara, iskelet anomalilerine ve fetal büyüme geriliğine de neden oldukları bildirilmektedir (17).

Östrojenik etkili yem maddeleri embriyonik ölümlere sebep olabilmektedir. Tohumlama gününde periferik östrojen konsantrasyonlarının gebelik oranları ve embriyonik kayıplara etkilerinin izlendiği bir çalışmada, rasyonlarında 1-2 kg/gün oranında fiğ (Vicia Sativa) bulunan ineklerde östrojen konsantrasyonlarının ve embriyonik ölüm oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (18). Baklagiller

familyasına ait birçok bitki türü yapısında fitoöstrojenler içermektedir. Yonca, üçgül gibi bitkilerde, soya fasülyesi, pamuk tohumu, keten tohumu, kolza tohumu gibi yağlı tohumlarda soya ve mısır yağında, patates, şeker pancarı, arpa, pirinç, çavdar, mercimek, fiğ gibi birçok yem maddesinde biyolojik etkileri birbirine benzer östrojenik bileşikler bulunmaktadır (19).

Bakır ve Zn evcil hayvanların üreme fonksiyonlarının normal işlemesi için gerekli en önemli esansiyel minerallerdendir. Bu minerallerin yetersizliğinde, fertilitate oranında azalma, ovulasyon bozukluğu, fertilizasyonda düşüş, fetal gelişme bozukluğu, embriyonik ölüm, endokrin bezlerin fonksiyon yetersizliği, östrus siklusunun farklı safhalarının baskılanması, suböstrus, anöstrus, güç doğum, doğum esnasında aşırı kanama ve retensiyon sekondinariyum gibi bozuklukların görülebileceği bildirilmiştir (21). Düşük çinko içeren rasyonla beslenen sığırlarda embriyonik ölüm oranı yüksek bulunmuştur (22). Çinko, bakır ve manganezin yeterli oranda rasyona ilave edilmesinin, fertilizasyon ve embriyonun yaşama şansının artırılmasında önemli rol oynadığı kaydedilmiştir (23).

Yıldız ve Balıkcı (20), ineklerin kan serumundaki bazı mineral maddeler (Ca, Cu, Zn, Mg ve K) ile embriyonik ölüm arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Materyal olarak, 3-8 yaşlarında toplam 45 adet İsviçre Esmeri ırkı inek kullanılmıştır. Kan örnekleri tohumlamayı izleyen 7 ve 21. günlerde alınmıştır. Çalışmada kullanılan hayvanların gebelik durumları, tohumlamayı izleyen 7 ve 21. günde EPF aktivitesiyle teşhis edilerek; hayvanlar gebe, gebe olmayanlar ve embriyonik ölüm grupları olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır. Bu hayvanlardan tohumlamayı izleyen 7 ve 21. günlerde alınan serum örneklerinde EPF aktivitesi Rozet İnhibisyon Testi (RIT) ile, serum Ca, Cu, Zn, Mg ve K miktarları ise atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak; gebe grubun serum Ca düzeyi ortalamaları, gebe olmayan ve embriyonik ölüm grupları ortalamalarından daha düşük saptanmıştır. Gebe grubun serum Cu düzeyi ortalamaları, gebe olmayan ve embriyonik ölüm grupların ortalamalarından istatistiki olarak daha yüksek saptanmıştır. Embriyonik ölüm grubunun serum Zn düzeyi ortalamaları, gebe olan ve gebe olmayan grupların ortalamasından istatistiki olarak daha düşük bulunmuştur. Gruplar arasında Mg ve K düzeyleri açıdan istatistiki olarak önemli bir fark saptanamamıştır. Sonuç olarak araştırmacılar, serum Zn ve Cu düzeylerindeki azalmanın embriyonik ölümün nedenlerinden biri olabileceği kanısına varmışlardır

Aslan ve ark. (24) erken gebelik ve embriyo/fetal kayıplarda periferik kanda progesteron, vitamin E,

vitamin B₁₂, β-karoten ve folik asit konsantrasyonlarını incelemişler; gebe hayvanlarda gebe olmayan ve embriyo/fötal kayıp şekillenenlere kıyasla korpus luteum çapının daha büyük, progesteron, β-karoten ve vitamin E konsantrasyonlarının daha yüksek olduğunu, vitamin B₁₂ ve folik asit konsantrasyonlarının ise farklılık göstermediğini bildirmişlerdir.

Isı Stresine Bağlı Erken Embriyonik Ölümler

Tropikal bölgeler ve yılın sıcak mevsimlerinde karşılaşılan fertilité düşüklüğü tüm dünya inek populasyonunun yaklaşık %60'ını etkilemektedir. Bu çerçevede, ısı stresinin folliküler dinamik, östrus belirleme, konsepsiyon oranı, steroid ve gonadotropin konsantrasyonları üzerine etkileri yanında embriyogenezis ile uterus – ovidukt üzerinde de önemli olumsuz etkileri bulunmaktadır (25).

Isı stresi dinlenme halindeki homeotermik bir hayvanın vücut ısısını arttıracak dış etkenlerin toplamı olarak ifade edilmektedir. Günün her saati vücut sıcaklığının korunması için gerekli enerji miktarının sağlandığı çevre sıcaklıkları arası bölge termonötral bölge olarak bilinir. Bu bölgede vücut iç sıcaklığındaki değişimler minimumdur. Vücut sıcaklığını sabitlemek için metabolizmada değişimlerin meydana geldiği bölge “ Termonötral Bölge” olarak tanımlanmaktadır. Sığırlar için nem oranı elemine edildiğinde ideal termonötral aralık 16-25 derecedir (26).

Isı stresinin derecelendirilmesi amacıyla farklı matematiksel formüller geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanı ısı-nem indeksidir (Temperature Humidity Index). Aşağıdaki formül ile hesaplanabilen ısı-nem indeksinde reproduktif fonksiyonlar için kritik değer 72 olarak kabul edilmektedir (27).

Isı-Nem İndeksi = $CI - [0.55 - (0.55 RN/100)] \cdot CI - 58.8$

CI: çevre ısısı Fahrenheit derece; RN: % relatif nem.

Isı stresinin başarılı gebelik şeklenmesi için gerekli faktörler üzerine olumsuz etkili olduğu tespit edilmiştir. Isı stresi altındaki hayvanlarda folliküler dinamiğin etkilendiği, tersiyer follikülün dominant folliküle büyüebilme olasılığının zayıfladığı bildirilmiştir. Bunun ikinci folliküler dalgadaki dominant follikülün erken ortaya çıkması ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (28). Erken ortaya çıkan bu follikül ovule olduğu zaman ısı stresi altında olmayan ineklerde ovule olan folliküle oranla daha yaşlı olduğu tespit edilmiş ve preovulatorik

follikülün dominantlaşma sürecinin fertilité ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir (29).

Isı stresi altında folliküler hücrelerin steroidogenik kapasiteleri azalmaktadır. Granulosa hücrelerinden östradiol sentezi için gerekli olan androjen üretiminin azaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte plazma progesteron konsantrasyonlarının da ısı stresi altındaki ineklerde azaldığı belirtilmiştir (30). Düşük progesteron konsantrasyonu ise dominant follikülde ve korpus luteumdaki steroidogenezi etkilemekte ve anormal oosit maturasyonuna neden olmakta, endometrial morfolojiyi etkilemekte ve embriyo ölümlerine neden olabilmektedir (8).

Yaz aylarında granuloza hücrelerinden östradiol üretimi %50, granuloza hücrelerinin canlılığı da %60 azalmaktadır. Isı stresinde granuloza hücrelerinden östradiol sentezinde görev alan 17α-hidroksilaz aktivitesinde bir azalma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu dönemde dominant folliküldeki follikül sıvısında granuloza hücrelerinin aktivitesindeki azalma ile birlikte östradiol konsantrasyonunun düştüğü gözlenmiştir (31).

Birçok araştırmacı ısı stresi altında plazma progesteron konsantrasyonunun düştüğüne inanmaktadır. Yapılan laboratuvar çalışmalarında da luteal hücrelerin 40°C'de 38°C'ye maruz kalan hücelere göre %30 daha az progesteron ürettikleri gözlemlenmiştir. Düşük progesteron konsantrasyonu folliküler gelişimi bozmakta, anormal oosit maturasyonuna ve erken embriyonik ölüme sebep olmaktadır. Ayrıca düşük progesteron konsantrasyonu, endometriyumun morfolojisini ve fonksiyonunu değiştirmektedir (25).

Yüksek çevre sıcaklığının üreme üzerinde olumsuz etkileri bulunmakta olup, bu etkiler şöyle sıralanabilir:

- Erken embriyonik ölümler ve zayıf buzağılar,
 - Döl tutmada başarısızlık, östrus siklusunda aksamalar,
 - Üreme etkinliğinde düşme,
 - Servis periyodu, buzağılama aralığı ve buzağılama ile ilk tohumlama arası sürelerde uzama,
 - Uterusun işlevinde ve hormonal fonksiyonlarda aksama,
 - Sperma niteliği ve niceliğinde düşme (32).
- Isı stresinin oosit kalitesi ve embriyonik gelişme üzerine temel etkileri şu şekilde sıralanabilir;
- Isı uygulamaları embriyo gelişimi ve oosit maturasyonunu hem in vivo hem de in vitro sistemlerde olumsuz etkilemektedir.
 - Embriyonun gelişimi ile birlikte ısıya toleransı artmaktadır.

- Embriyo tarafından ısı-şoku proteinleri üretilmekte ve bunların stres esnasında embriyonun korunmasında potansiyel etkileri bulunmaktadır.
- Termal strese embriyonun rezistansının artırılmasında antioksidanların potansiyel etkileri bulunmaktadır.

Isı stresinin uterustaki ortam ve endometriyum fonksiyonlarına etkileri şu şekilde değerlendirilebilir;

- Isı etkisi esnasında endometriyumdan ısı şoku proteini üretimi artmaktadır.
- Konseptus tarafından IFN- τ üretimi azalmaktadır.
- Isı stresi PGF_{2a} üretim ve sekresyonunu arttırmakta, bu durum gebeliğin tanınması ve korpus luteum devamlılığını olumsuz etkilemektedir (25)

Lopez-gaitus ve ark., (33) yaptıkları bir çalışmada kış aylarında embriyonik ölümleri %4.6 oranında hesaplarken, yaz aylarında bu oranın %12.7' ye ulaştığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. King, W. A. (1991). Embryo-mediated pregnancy failure in cattle. *Can Vet J.*, 32: 99-103.
2. Wathes, D. C. (1992). Embryonic mortality and the uterine environment. *Journal of Endocrinology*, 134: 321-325.
3. Peters, A. R. (1996). Embryo mortality in the cow. *Anim Breed Abst.*, 64: 587-598.
4. LAMB, C. (2006). Embryonic mortality in cattle. Erişim: [http://www.iowabeefcenter.org/pdfs/bch/02_220.pdf]. Erişim Tarihi: 28.11.2006.
5. King, W. A. (1990). Chromosome abnormalities and pregnancy failure in domestic animals. *Adv Vet Sci Comp Med.*, 34: 229-250.
6. Bilodeau-goeseels, S. (2006). Embryonic development and factors affecting embryo survival in the cow. Erişim: [http://www.dairy1to1.com/offer/pdf/bilodeau.pdf]. Erişim Tarihi: 28.11.2006.
7. Kawarsky, J. S., Basur, P. K., Stubbings, R. B., et. al. (1996). Chromosomal abnormalities in bovine embryos and their influence on development. *Biology of Reproduction*, 54: 53-59.
8. Ahmad, N., Schick, F. N., Butcher, R. L., et. al. (1995). Effect of persistent follicles on early embryonic losses in beef cows. *Biology of Reproduction*, 52: 1129-1135.
9. Mihm, M., Knight, G., Boland, M. P., et. al. (1999). Effect of dominant follicle persistence on follicular fluid oestradiol and inhibin and on oocyte maturation in heifers. *Journal of Reproduction and Fertility*, 116: 293-304.
10. Inskeep, E. K. (2000). Factors that effect embryonic survival in the cow: application of technology to improve calf crop. In: Proc 49th Annual Beef Cattle Short Course. Gainesville. Florida. p: 19-28.
11. Humblot, P. (1999). The frequency and variation of embryonic mortality and the use of pregnancy specific proteins to monitor pregnancy failure in ruminants. Annual ESDAR Conference. p: 19-28.
12. Boland, M. P., Lonergan, P., O'Callaghan, D. (2001). Effects of nutrition on endocrine parameters, ovarian physiology and oocyte and embryo development. *Theriogenology*, 55: 1323-1340.
13. Blanchard, T., Ferguson, J., Love, L., et. al. (1990). Effects of dietary crude-protein type on fertilization and embryo quality in dairy cattle. *Am J Vet Res.*, 51: 905-908.
14. Elrod, C. C., Butler, W. R. (1993). Reduction of fertility and alteration of uterine pH in heifers fed excess ruminally degradable protein. *J Anim Sci.*, 71: 694-701.
15. Ferguson, J. D., Blanchard, T., Galligan, et. al. (1988). Infertility in dairy cattle fed a high percentage of protein degradable in the Rumen. *Journal of the Veterinary Medical Association*, 192: 659-662.
16. Dunne, L. D., Dıskın, M. G., Boland, et. al. (1999). The effect of pre- and post-insemination plane of nutrition on embryo survival in beef heifers. *Animal Science*, 69: 411-417.
17. James, L. F., Panter, K. E., Nielsen, et. al. (1992). The effect of natural toxins on reproduction in livestock. *J Anim Sci.*, 70: 1573-1579.
18. Shore, L. S., Rios, C., Marcus, S., et. al. (1998). Relationship between peripheral estrogen concentrations at insemination and subsequent fetal loss in cattle. *Theriogenology*, 51: 101-107.
19. Yalçın, S. (2002). Yemlerde antinutrisyonel faktörler. Alınmıştır: Yem Hijyeni ve Teknolojisi, Ed.: A. Ergün, İ. Çolpan, G. Yıldız, S. Küçükersan, Ş. D. Tuncer, S. Yalçın, M. K. Küçükersan, A. Şehu. Ankara: Pozitif Matbaacılık, s:318-345.
20. Yıldız, A., Balıkcı, E. (2004). İneklerin kan serumlarındaki bazı mineraller ile embriyonik ölüm arasındaki ilişki. *YYÜ Vet Fak Derg.*, 15 (1-2): 11-15.
21. Erkal, N. (1984). Samsun yöresi sığırlarının kan serumunda bakır ve çinko düzeyleri

- üzerinde araştırma. Doğa Bilim Derg 8, 2: 101-115.
22. Clark, C. K., Anesotegui, R. P., Paterson, J. A. (1995). The relationship between feeding mineral nutrition of the beef cows and reproductive performance. The Bovine Practitioner, 29: 38-42.
 23. Doyle, J. C., Huston, J. E., Thompson, P. V. (1990). Influence of mineral supplementation on bovine serum, liver and endometrium at day 1 and day 12 of the oestrus cycle. Theriogenology, 34: 21-31.
 24. Aslan, S., Handler, J., Arbeiter, K. (1998). Frühgravidität und embryonale bzw. frühfetale mortalität bei der kuh – gelbkörperdynamik, progesteron-, vitamin-E-, vitamin-B₁₂-, β -carotin- und folsäurekonzentrationen im peripheren blut. Wien. Tierarztl. Mschr. 85: 141-147.
 25. Wolfenson, D., Roth, Z., Meidan, R. (2000). Impaired reproduction in heat stressed cattle: basic and applied aspects. Animal Reproduction Science, 60-61: 535-547
 26. Smith, J., Harner, J., Dunkham, D., et. al. (1998). Dairy management strategies to control heat stres. Erişim: [<http://www.oznet.ksu.edu/library/lvstk2/mf2319.pdf>]. Erişim tarihi: 28.11.2006.
 27. Kennedy, B. S. (2006). Thermoregulation and the effects of heat stres on dairy cattle. Erişim: [<http://gpvec.unl.edu/HeatDrought/HSDairyReview.htm>]. Erişim tarihi: 24.12.2006.
 28. Wolfenson, D., Thatcher, W. W., Badinga, L., et. al. (1995). Effect of heat stres on follicular development during the estrous cycle in lactating dairy cattle. Biol. Reprod., 52: 1106-1113.
 29. Mihm, M., Baguisi, A., Boland, M. P., et. al. (1994). Association between the duration of dominance of the ovulatory follicle and pregnancy rate in beef heifers. J Reprod Fertil., 102: 123-130.
 30. Wolfenson, D., Lew, B. J., Thatcher, W. W., et. al. (1997). Seasonal and acute heat stres effects on steroid production by dominant follicles in cows. Anim Reprod Sci., 47: 9-19.
 31. Rensis, F. D., Scaramuzzi, R. J. (2003). Heat stres and seasonol effect on reproduction in dairy cows. Theriogenology, 60: 1139-1151.
 32. Atasever, S., Erdem, H., Kul, E. (2006). Süt sığırlarında verim üzerine etkili bazı iklimsel stres faktörleri. Erişim: [http://4uzbk.sdu.edu.tr/4UZBK/HYB/4UZBK_032.pdf]. Erişim tarihi: 24.12.2006.
 33. Lopez-Gatiuis, F., Santolaria, P., Yaniz, J. L., et. al. (2004). Timing of early foetal loss for single and twin pregnancies in dairy cattle. Reprod Dom Anim., 39: 429-433.

Yazışma Adresi: Dr. Osman ERGENE

Yakın Doğu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Doğum ve Jinekoloji Anabilimdalı Lefkoşa, Kuzey
Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

Email: ergene67@yahoo.com GSM: 0533 855 98 65