

neklerde Embriyonik Ya amın Desteklenmesine Yönelik Hormonal Giri imler

Osman ERGENE

Yakın Do u Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Do um ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Lefko a-KKTC

Özet: Erken embriyonik ölümlerde luteal fonksiyonun yetersizli i de önemli bir sebep olarak bildirilmektedir. Korpus luteumun regresyonu veya fonksiyonunun kısa-uzun süre yetersizli i embriyonik ölüm veya abortus ile sonuçlanmaktadır. Böyle durumlarda gebeli in anne tarafından tanınma süreci tamamlanıncaya kadar (<18 gün) geçen sürede, PGF₂ salgılanmasını engellemek ve yeterli progesteron deste i sa lamak üzere progesteron, GnRH veya hCG hormonu uygulamaları önerilmektedir. Bu derlemede ineklerde embriyonik ya amın desteklenmesine yönelik giri imler özetlenmi tir.

Anahtar Kelimeler: Embriyo, GnRH, hCG, progesteron

The Hormonal Approaches to Improve Embryonic Survival in Cows

Summary: Insufficient luteal functions are known as an important cause of early embryonic mortality in cows. Regression of corpus luteum or insufficient functions of corpus luteum result in embryonic mortality or abortions. Application of progesterone, GnRH or hCG hormones are suggested to be used to improve the embryonic survival during the implantation of embryo. In this article, the approaches to improve embryonic survival in cows have been summarized.

Key Words: Embryo, GnRH, hCG, progesterone

Giri

Erken embriyonik ölümleri engellemek amacı ile son yıllarda gebeli in anne tarafından tanınması süresinde PGF₂ salgılanmasını engellemek ve yeterli progesteron deste i sa lamak üzere progesteron, GnRH veya hCG hormonu uygulamaları önerilmektedir (10,16).

1- Progesteron Hormonu Uygulamaları

neklerde embriyonik ölümlerin azaltılmasına yönelik giri imlerden bir tanesi, tohumlama sonrası do rudan progesteron uygulamaları olarak ortaya çıkmı tir. Progesteron salan intravaginal gereç (PRID), kontrollü intravaginal ilaç salınımı (CIDR), kulak implantları uygun progesteron hormonu seçenekleridirler (3, 27).

nekler üzerinde yapılan birçok çalı manın bulgularına göre, östrusu izleyen diöstrus döneminde dü ük progesteron konsantrasyonuna sahip ineklerde konsepsiyon oranları da dü ük olarak belirlenmektedir (13, 27). neklerde progesteron uygulamasının gebelik oranları üzerine etkilerini kapsamlı olarak ara tırmak üzere birçok ara tırma ve yayın yapılmı ve yapılmaya da devam edilmektedir. Bu çalı malarda birçok de i ik ırktaki inek, farklı gebelik dönemlerinde progesteron ile tedavi edildi i bildirildi. Çalı maların bazılarında ekzojen

progesteronun gebelik üzerine olumlu etkileri tespit edilirken bazılarında herhangi bir olumlu etki bildirilmektedir (16, 27).

Shams-Esfanabadi ve Shirazi (27) tohumlama sonrası CIDR uygulamalarının repeat breeder Holstein ineklerde gebelik oranlarına etkisini ara tırdılar. Çalı ma, laktasyondaki 600 ba Holstein ırkı inek üzerinde, Nisan-Haziran ayları arasında yapıldı. nekler iki gruba ayrıldı ve tedavi grubundaki hayvanlara tohumlama sonrası 5. günden 19. güne kadar CIDR uygulandı. Kontrol grubundaki hayvanlara ise herhangi bir uygulama yapılmadı. Hayvanlar tohumlama sonrası 45-50. günlerde gebelik yönünden kontrol edildi. Tedavi grubundaki 60 inekten 28'i, kontrol grubundaki 54 inekten ise 20'si gebe olarak tespit edildi. Ara tırcılar sonuç olarak, iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığını bildirdi.

Larson ve ark. (11) yüksek süt verimli ineklerde dü ük konsepsiyon oranlarının önemli bir nedeninin yetersiz progesteron konsantrasyonuna ba lı olarak implantasyon öncesi yetersiz embriyo geli imi olarak bildirdi. Yapılan çalı mada embriyo gelişimine yardımcı olmak amacı ile tohumlama sonrası 3, 5 ve 10. günler arası progesteron uygulaması yapıldı. Kontrol grubundaki hayvanlara herhangi bir uygulama yapılmazken, tedavi grubundaki hayvanlara tohumlama sonrası 3, 5. günden 10. güne kadar CIDR uygulaması yapıldı. Progesteron analizi için tohumlama gününde, tohumlama sonrası 2 veya 3. gün, 4 ve 22. gün süt örnekleri top-

landı. Ara tırcılar çalı ma sonucunda CIDR uygulanan tedavi grubundaki hayvanlarda progesteron konsantrasyonunda 4. günde kontrol grubuna göre 0.7 ng/ml'lik bir artı hesapladılar. Gebelik oranları kontrol grubunda %35 (22/63) hesaplanırken, tedavi grubunda %48 (32/67) oranında gebelik bildirildiler. İlk ve ikinci laktasyonda bulunan ineklerde yapılan tedavi de erlendirilmesinde ise gebelik oranlarında ciddi bir fark bildirilmektedir. Bu gebelik oranları kontrol grubunda %33 (18/55) iken tedavi grubunda gebelik oranları %51 (31/61) olarak bildirilmektedir. Sonuç olarak ara tırcılar özellikle ilk ve ikinci laktasyondaki ineklerde gebelik gelişimi için eksojen progesteron etkisinin önemli olduğunu ileri sürmektedirler.

Carothers (4) ısı stresi altındaki sütçü ineklerde gebelik oranlarını ve serum progesteron konsantrasyonunu artırmak için CIDR uygulamasının etkisini ara tırdı. Bu amaçla yapılan birinci uygulamada tedavi grubuna tohumlama sonrası 5 ile 12. günler arası, ikinci uygulamada ise tedavi grubuna tohumlama sonrası 5 ile 19. günler arası CIDR uygulaması yapıldı. İkinci uygulamada da kontrol gruplarına herhangi bir uygulama yapılmadı. Uygulama günü ve takip eden her gün uygulama yapılan hayvanlarda rektal ısı ölçülmü ve kan örnekleri

toplandı. Toplanan kanlarda serum progesteron konsantrasyonları RIA yöntemi ile ölçüldü. Gebelikler ortalama 30. gün ultrasonografi ile tespit edildi. Çalı malar sonucunda iki tedavi grubu ile kontrol grupları arasında serum progesteron de erleri arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı bildirildi. Birinci uygulamada tedavi grubunda % 33.3 oranında gebelik tespit edilirken, kontrol grubunda ise % 31.8 gebelik oranı bildirildi. İkinci uygulamada tedavi grubunda % 26.7 oranında gebelik tespit edilirken, kontrol grubunda ise % 33.3 gebelik oranı bildirildi. İkinci uygulamada da tedavi ile kontrol gruplarında gebelik oranları bakımından istatistiksel bir fark bulunamadı. Sonuç olarak ara tırcı sıcaklık stresi altındaki sütçü ineklerde tohumlama sonrası progesteron uygulamalarının gebelik oranları ve serum progesteron konsantrasyonunu artırmada bir etkisi olmadığı ileri sürmektedir.

Macmillan ve ark. (15) ise tohumlamayı izleyen 5 ve 7. günler arasında ba layarak 6 veya 12. gün uygulanan CIDR gruplarındaki ineklerde, kontrol grubuna göre daha yüksek gebelik oranları elde ettiler. Tablo 1'de tohumlamayı izleyen farklı günlerde progesteron hormonu uygulanan ara tırcıların özet bulguları verilmektedir.

Tablo 1. Tohumlamayı izleyen farklı günlerde progesteron uygulamalarının gebelik oranlarına etkilerine ilişkin ara tırma bulguları.

Progesteron Uygulama Günleri	Deneme Grubu	Kontrol Grubu	Etki	Kaynak
5-12 PRID	%68	%57.1	+%10.9	Walton ve ark.(35)
7-13 CIDR	%57.9	%53.6	+%4.3	Van Cleef ve ark.(33)
10-17 CIDR	%56.0	%53.3	+%2.7	Mann ve ark.(19)
3.5-10 CIDR	%48	%35	+%13	Larson ve ark.(11)

Mann ve Lamming (17) yaptıkları bir dizi çalı mayı de erlendirerek, progesteron uygulamalarını takiben gebelik oranlarında genel olarak %5'lik bir artı oldu unu bildirmektedirler. Tohumlama sonrası 6. günden önceki progesteron uygulamalarının gebelik oranlarında %10'luk bir artıma ile sonuçlandı ı bildirilmektedir. Ara tırcılar, yaptıkları bir ba ka de erlendirmeye göre ise progesteron tedavisinin, sadece dü ük fertiliteye (<%50) sahip ineklerde etkili oldu unu ve %20 oranında bir artı sa ladı ını ileri sürmektedirler (17).

Starbucks ve ark. (30) süt progesteron analizi ile dü ük progesteron konsantrasyonuna sahip oldu u belirlenen hayvanlarda yapılan progesteron tedavileri ile gebelik oranının %29'dan %58'e yükseltildi ini ileri sürmektedirler.

Lopez-Gatius ve ark. (13) embriyonik ve erken fütal dönemde normalin altındaki progesteron konsantrasyonunun sütçü ineklerde konseptusun gelişimini olumsuz etkiledi i bildirmektedirler. Yaptıkları çalı mada da bu hipotezi test etmek için gebeli i belirlenen hayvanlara ekzojen progesteron uygulaması yaptılar. Gebe hayvanlar tedavi uygulanmayan kontrol grubu (n=549) ve tedavi grubu (n=549) diye iki gruba ayrıldı. Gebelik tespiti tohumlamayı izleyen 36 ve 42. günlerde ultrasonografi ile yapıldı. Tedavi grubunda bulunan gebe ineklere 28 gün boyunca PRID uygulaması yapılırken, kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmadı. Gebeli in 90. gününde rektal palpasyon ile yapılan tekrar kontrollerde 95 (%8.7) hayvanda gebeli in sonlandı ı tespit edildi. Sonlanan gebelikler kontrol grubunda 66 (%12) inekte, tedavi grubunda ise 29 (%5.3) inekte belirlendi. Ara tırcılar, sonuçların yüksek süt verimli ineklerde normalin altındaki progesteron konsantrasyonunun konseptus gelişimini olumsuz etkilemesi konusundaki hipotezi destekledi ini bildirdiler. Ara tırcılar ayrıca intravaginal progesteron uygulamalarının embriyonik ve erken fütal dönemde gebelik kayıp rastlantısını dü ürmeye önemli bir etkisi oldu unu eklemektedirler.

Carter ve ark. (5) ineklerde tohumlama sonrası erken dönemde yüksek sistemik progesteron konsantrasyonunun embriyonik büyümeyi, interferon-üretimini ve gebelik oranlarını artırdı ını bildirmektedirler. Ara tırcılar tohumlama sonrası 3. günde progesteron konsantrasyonu artı ının embriyonik ya ama ve gelişimine etkilerini ara tırdılar. Çalı mada kullanılan hayvanlar senkronize edilip, yaklaşık 2/3'üne suni tohumlama yapıldı, geri kalanlar ise tohumlanmadı. Birbirinden farklı sistemik progesteron konsantrasyonuna sahip inekler elde edebilmek için çalı ma grubundaki hayvanların

yarısına tohumlama sonrası 3. günden itibaren PRID takımı ve hayvanlar kesime gönderilene kadar uygulandı. Tedavi grupları 4'e ayrılarak, (i) yüksek progesteron düzeyi olan gebe hayvanlar, (ii) normal progesteron düzeyi olan gebe hayvanlar, (iii) yüksek progesteron düzeyi olan gebe olmayan hayvanlar ve (iv) normal progesteron düzeyi olan gebe olmayan hayvanlar olarak sınıflandırıldı. Tüm hayvanlardan 0 ile 8. günler arası günde iki kez ve kesime gidene kadar günde bir kez kan örnekleri toplandı. Hayvanlar, embriyonal gelişim a aması olarak 16 hücreli a amaya, blastosist a amasına, embriyonik uzamanın başladığı a amaya ve gebeli in anne tarafından tanınması a amasına denk gelen 5, 7, 13 veya 16. günlerde kesime gönderildiler. Embriyolar uterustan flushing yöntemi ile elde edilmişler ve gelişim a aması açısından de erlendirildiler, 13 ve 16. günler arasında olanlarda embriyonik ölçüm de yapılmadı. Ara tırcılar 3. günde uygulanan PRID'in progesteron konsantrasyonunu yükseltti ini bildirmektedirler. Be inci ve 7. günlerde yapılan de erlendirmelerde tedaviler arasında embriyo gelişimi açısından bir fark olmadı ını bildirmektedirler. Statistikselsel olarak bir fark olmasa da ara tırcılar varlığını sürdüren embriyo oranının yüksek progesteron grubunda 13 ve 16. günlerde sayısal olarak yüksek oldu unu bildirmektedirler. Çalı mada en önemli sonuçlardan bir tanesi progesteron konsantrasyon düzeyindeki yükselmenin istatistiksel olarak 13 ve 16. günlerde embriyonik uzunluğu artırdı ının izlenmesidir. Sonuç olarak seksüel siklusun 3. gününde PRID uygulamasının siklusu takip eden günlerde progesteron konsantrasyonunu yükseltti ini bildirilmektedir. Bu yükselmenin 5 ve 7. günlerde embriyo gelişimi üzerine herhangi bir fenotipik gelişim sa lamadı ı ancak 13 ve 16. günlerde embriyonik uzunluk üzerinde bir artı sa ladı ı eklenmektedir.

Villarroel ve ark. (34) repeat breeder ineklerde tohumlama sonrası 14 gün boyunca uygulanan ekzojen progesteronun gebelik üzerine etkisini ara tırdılar Tedavi grubundaki ineklere tohumlama sonrası 5. günde PRID uygulandı ve 19. günde uzakla tırıldı. Kontrol grubundaki hayvanlara ise herhangi bir uygulama yapılmadı. Ara tırcılar, yaptıkları de erlendirmede progesteron uygulamasının, genel olarak, gebelik oranlarına bir etkisi olmadı ını ileri sürmektedirler. Ancak do um sayısına ve laktasyon dönemlerine göre yapılan de erlendirmede, ilk ve ikinci do umunu yapmış , geç laktasyon döneminde olan hayvanlarda progesteronun gebelik oranlarında önemli bir etkisi oldu una dikkat çekmektedirler.

Stevenson ve Michael (31) Holstein ineklerde tohumlamayı izleyen 5-13 ve 13-21. günlerde PRID uygulamaları ile gebelik oranlarını arttırdıklarını ileri sürmektedirler.

Ergene (8) repeat breeder ineklerde tohumlamayı izleyen 4-11 ve 11-18. günlerde PRID uygulamalarının gebelik oranlarını istatistiksel anlamda yükseltmemesine rağmen serum progesteron konsantrasyonunu artırarak eklenen gebeliklerle pozitif ili kisi olabilece ini bildirmektedir.

Yapılan tüm çalı malar sonucunda progesteronun ba arılı bir embriyo/fötal geli im ve gebelik tanınması için gerekli olan maternal besinlerin salgılanmasında, büyüme faktörü ve immunsupresif ajanların kontrolünde önemli bir rol oynadı ı belirlenmiştir. Ara tırcılar, repeat breeder ineklerde tohumlama sonrası progesteron uygulanmasının gebelik oranlarına etkisinin belirlenmesi için daha kapsamlı çalı malara gerek oldu unu bildirmektedirler (13, 27, 29).

Progesteron Uygulamalarına li kin Sorunlar

A. Uzun süreli (18-21 gün) progesteron uygulamaları: Bu uygulamalar uterustaki ortamın olumsuz etkilenmesine ve spermatozoa ta nmasının gecikmesine neden olarak fertilitiyi dü ürür. Ayrıca follikül dinami ini olumsuz etkiler ve embriyonal geli meyi geciktirir. Bu olumsuzlukları önlemek için luteolitik sa altım ile birlikte kısa süreli progesteron uygulamasıdır. Yedi-12 günlük uygulamalarda gebelik anısı genellikle daha fazladır. Bu amaçla luteolitik hormonlardan yararlanılır. Östradiol benzoat bu amaçla sıkça kullanılmakla birlikte östrusun ba langıcında varyasyonlar görülür. Östradiol benzoat zayıf bir luteolitik hormondur ve ancak erken luteal dönemde (1-4. günler) siklusu kısaltma etkisi bulunur. PGF_{2a} progesteron uygulaması ba langıcından sonra en erken 6-7. günlerde kullanılabilir. En ideali, uygulama bitiminden 24-48 saat öncesidir. Böylece bütün corpus luteumlar PGF_{2a}'ya duyarlı hale gelir (6).

B. PRID ve CIDR kayıp oranları: Do ru uygulanan PRID ve CIDR için dü me oranı %5'i geçmemelidir. Bir çalı mada dü ve ve ineklerde CIDR'in vaginada kalma anısı PRID'ten daha yüksek, vaginada irritasyon yapma oranı daha dü ük bulunmu tur (32).

C. Vaginal akıntı sorunu: Vaginal spiraller irritasyon ile vagina florasını de i tirip bir akıntı olu turabilirler. Bir grup inekte PRID ve CIDR uygulanmasından sonra vaginal flora izlenmiştir (12, 22). Uygulamanın bitiminden 56 saat sonra flora bütün hayvanlarda normale dönmü tür. Arbeiter ve

Pohl (2), PRID uygulamaları sonucunda ineklerin %70'inde vaginada kataral, %17.6'sında ise purulent yangı olu tu unu belirlemişlerdir. Bir di er ara tırmada (12), post partum 14. günde 34 inekte yedi gün süre ile PRID/CIDR kullanımı tır. PRID/CIDR çıkartılmadan önce PGF_{2a} enjekte edilmiştir. Uygulama öncesi, hemen çıkartıldıktan sonra ve 56 saat sonra vaginal svaplar alınmıştır. Çalı ma sonucunda post partum erken dönemde dahi vaginanın defans mekanizmasının anılan bakterileri elimine etme gücünde oldu u belirlenmiştir.

D. Persistent dominant follikül ekillenme sakıncası: Östrus senkronizasyonu amacıyla inekte do al veya sentetik progestagenler uygulandı nda persistent dominant follikül geli mesine neden olabilir. Ekzojen progestagenler, corpus luteum gibi LH üzerinde her zaman aynı düzeyde geriye tepki etkisi yapamayabilir. Bunun sonucu olarak sirkülasyondaki LH düzeyi siklusun luteal döneminde görülenden daha yüksektir. Bu durum normalde gonatropin yetersizli i nedeni ile atreziye gitmesi gereken dominant follikülün devamlı geli mesine neden olur. Sekiz günden uzun süreli dominant folliküllerin, eksojen progesteronun uzakla tırılmasını izleyen ovulasyon sonrasında ya lı oositlerin döllenme ansının zayıflı ı fertilitiyi dü ürmektedir. Persistent folliküllü ineklerde erken embriyonik ölümler, yüksek östradiol yo unlu unun etkisi nedeniyledir. Östrus ve ovulasyonun gecikmesi bu fenomen ile ilgilidir. Bunu a mak için PGF_{2a} sa altımından standart bir zaman sonra (60 saat) tek bir GnRH enjeksiyonu ile ovulasyon uyandırılmalıdır. Bu enjeksiyon preovulatör LH zirvesine ve ovulasyona yardımcı olur (21).

E Progesteronlarla senkronizasyonun ba arısızlıkları (Asinkroni): Asinkroninin nedeni iki ekilde açıklanabilir. Bunlardan ilki, luteolitik hormon yetersizli idir. Östradiol benzoat progesteron ile birlikte sıklıkla kullanılan luteolitik bir hormondur. Dokuz günlük progesteron uygulaması siklusun 9. günüyle izleyen siklusun 1. günü arasında yapılırsa, luteolitik bir hormon kullanmadan ba arılı bir senkronizasyon sa lanabilir. E er bu uygulamaya siklusun 2 ve 8. günleri arasında ba lanırsa, corpus luteum progesteron uygulamasından daha uzun süre etkinli ini sürdürür ve böylece senkronizasyon ekillenmez. Bu durumda luteolitik hormon gereklidir. Östradiol benzoat çok etkili bir luteolitik hormon de ildir ve de her zaman corpus luteum'un ekillenmesini engellemeyebilir. İkinci neden ise, yüksek kan progesteron düzeyinin devam ettirilememesidir. Bazı durumlarda progesteron kayna ı çıkartılmadan önce kan progesteron düzeyi dü ebilir. Bu da uygulama sona ermeden önce östrus ve ovulasyona neden olabilir. Bu prematüre dü me

özellikle intravaginal uygulamalarda söz konusudur. Bu durum kaynaktaki yetersizlikten daha çok vagina duvarındaki absorpsiyonun, progesteron etkisine bağlı olarak dümesine ilidir. Bu durumda uygulama süresi minimize edilmeli ancak yedi günden kısa tutulmamalıdır (22, 24). Asinkroniyi almak üzere, tam bir luteolizis için iyi bir seçenek PGF₂ kullanımımıdır. Bazı sakıncalarına rağmen östradiol benzoattan daha güçlü luteolitikdir. Genellikle progesteron uygulamasının bitiminden 24 saat önce enjekte edilmelidir. Uygulama sonuçları, bu kombinasyon ile iyi bir senkronizasyon, östrus ve endokrin yanıt bildirmektedirler.

F. Suböstrus görülme olasılığı: PRID kullanımından sonra bazı hayvanların östrus göstermemeleri persistent corpus luteum (yüksek progesteron değerleri) bağlı olarak olabilir gibi, bu hayvanlarda suböstrus da (düşük progesteron değerleri) görülmektedir (6).

G. Genital enfeksiyonlarda progesteron veya progestagenler, immun sistemi baskıladıkları için, endike değildir (22).

H. Progesteron-progestagenler gebe düve ve ineklerde kullanılmamalıdır. Siklik ineklerde et ve süt rezidüleri luteal dönemdekine benzerdir. Ruminantlarda bu hormonun kullanılmasında sakınca yoktur (6).

2- GnRH Uygulamaları

Repeat breeder ineklerde gebelik şansını artırmak amacıyla, GnRH hormonu önceleri sun'i tohumlama ile birlikte kullanılmıdır. GnRH'in uyardığı LH zirvesine destek olup ovulasyona yardımcı oldu ve sonraki luteinizasyonu da stimüle etti varsayılmıdır. Bazı saha çalımları bu yöntem ile bir öl-

çüde başarılı sonuçlar alındığını, bazıları ise dikkate değer bir sonuç vermediğini ileri sürmektedirler (1, 20, 23).

MacMillan ve ark. (14) GnRH ile yaptıkları çalışmada farklı bir yaklaşıma öncülük ederek repeat breeder ineklere tohumlama sonrası 1-3, 4-6, 7-10 ve 11-13. günlerde GnRH uygulaması yaptılar. Ara tırcılar, sadece 11-13. günler arasında yapılan uygulamanın gebelik oranlarını artırdığını ileri sürmektedirler.

Ergene (8) repeat breeder ineklerde tohumlamayı izleyen 12. günde GnRH enjeksiyonunun serum progesteron konsantrasyonunu artırarak ekilenen gebeliklerle pozitif ilişki olabileceğini bildirmektedir.

Gonadotropin salgılatıcı hormon uygulamaları ile östrus siklusunun luteal fazında aksesör korpus luteum oluşumunun uyarılması plazma progesteron konsantrasyonlarının artırılmasında bir stratejidir. Gonadotropin salgılatıcı hormon ve analogları luteal fazda dominant follikül ovulasyonuna neden olmaktadır. Bu sayede aksesör bir korpus luteum oluştuğu ilave bir progesteron kaynağı ekilenmektedir. Gonadotropin salgılatıcı hormon ve analoglarının bu etkisi ovaryumda dominant follikülün bulunduğu 4-6 ve 11-13. günlerde en yüksek düzeyde olmaktadır. Ayrıca, 11-13. günlerde sözü edilen etkinin mevcut folliküllerden östradiol üretiminin engellenmesi de söz konusudur. Bu etki ile oksitosin reseptör sayısındaki artışı ve PGF₂ üretimi azalmaktadır (26).

Bu çerçevede yapılan çalışmalardan da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca tohumlamayı izleyen 11-13. günlerinde uygulanan GnRH'nin gebelik oranlarına etkisini araştıran dört ayrı çalışmanın bulguları, Tablo 2'de özetlenmektedir.

Tablo 2. Tohumlama sonrası 11-13. günler arası uygulanan GnRH'nin gebelik oranlarına etkisine ilişkin özet araştırmaların bulguları.

İnek Sayısı	Gebelik Oranları (%)		Etki (%)	Kaynak
	Kontrol Grubu	Uygulama Grubu		
501	60.9	72.4	+ 11.5	MacMillan ve ark. (14)
2050	54.8	54.6	- 0.2	Jubb ve ark. (9)
643	53.4	65.4	+ 12.0	Drew ve Peters (7)
1106	62.3	60.6	- 1.7	Ryan ve ark. (25)

Tohumlama sonrası 11-14. günlerdeki GnRH uygulamalarından farklı sonuçlar elde edilmesinin folliküler dalga ile ilgili olabileceği bildirilmektedir. Üç folliküler dalgalı sıklularda 11-14. günlerde uygulanan GnRH sıklularda ikinci folliküler dalganın zirve yaptığı dönemde rastlamakta ve sonuç olarak bu dönemde yüksek östradiol konsantrasyonu bulunmaktadır. İkinci dalgalı sıklularda sahip hayvanlarda ise bu dönemde östradiol konsantrasyonunun daha düşük olabileceği bildirilmiştir. Sonuç olarak ara tırcılar GnRH'a karşı farklı fertilite sonuçlarının eklenmesinin iki veya üç dalgalı sıklularda ilgili olabileceğini ileri sürmektedirler. Tohumlama sonrası GnRH uygulamalarının stresinden ve zayıf vücut kondüsyonundan da kısmen etkilenmediği bildirilmiştir (36).

Mann ve ark. (18) GnRH uygulamalarının luteolitik sinyalleri azaltarak ya da zayıflatarak, embriyoya kendi luteotrofik yeteneğini geliştirebilmesi için zaman kazandırdığını bildirmektedirler.

Tohumlama sonrası 11-14. günler arası yapılan GnRH uygulamalarının embriyo tarafından antiluteolitik mekanizmada etkili bir protein olan interferon- γ salgılanması ve gebeliğin anne tarafından tanınma zamanına rastladığı için olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Gebe olmayan hayvanlarda yapılan çalışmalarda GnRH'nin orta ve geç luteal fazdaki enjeksiyonu progesteron sekresyonunu stimüle ettiği belirtilmiştir. Uygulanan GnRH'nin etkisi 2 ve 3 dalgalı sıklularda uygulama sırasında gelişen follikülün atreziye uğraması, luteinleşmesi veya ovule olması olarak belirtilmektedir. Progesteron sekresyonunun stimüle edilmesi östradiol-17 üretiminde de düşük neden olmaktadır. Bu da oksitosin reseptör artışının ve PGF₂ salgısının baskılanması ile sonuçlanmaktadır. Bu dönemdeki östradiol sekresyonundaki azalma luteolitik mekanizmanın baskılanmasına ve gebeliklerin devamına izin vermektedir (23).

Peters (23) yaptığı derlemede GnRH'nin ilk tohumlamada veya repeat breeder hayvanlarda gebelik oranlarını artırmada etkili olduğunu bildirmektedir. Tohumlama sonrası 11-14. günler arasında yapılan GnRH uygulamalarında da embriyonik ya amın desteklenmesi ve fertilite üzerine olumlu etkileri bulunduğuna eklenmektedir.

3- hCG Uygulamaları

Repeat breeder inekler için önerilen bir diğer yaklaşıma ise hCG uygulamasıdır. Shams-Esfanabadi ve ark. (28) tohumlama sonrası ekzojen hCG uygulamalarının serum progesteron konsantrasyonuna ve gebelik oranları üzerine etkisini araştırdılar.

Tedavi grubundaki hayvanlara (n=70) tohumlamayı izleyen 5. günde 3000 IU hCG (Chorulon®) enjeksiyonu yapılırken, kontrol grubundaki hayvanlara (n=88) herhangi bir uygulama yapılmadı. Tedavi ve kontrol grubunda bulunan toplam 20 hayvandan serum progesteron konsantrasyonunun ölçülmesi için kan örnekleri toplandı; çalışmaya sonuçları doğum sayısı, süt üretimi, tohumlama sayısı ve laktasyon dönemine göre değerlendirildi. Yirmi birinci günde östrus gösteren hayvanlar tekrar tohumlanmakla birlikte gebe kalmamaları olarak hesaplandı. Östrus göstermeyen hayvanlarda 45-50. günler arası rektal palpasyon ile gebelik kontrolü yapıldı. Gebelik oranları tedavi grubunda %27.5, kontrol grubunda ise %35.2 hesaplanırken, iki grup arası istatistiksel bir fark bulunamadı. Progesteron konsantrasyonu yönünden yapılan çalışmada, 5. günde tedavi ve kontrol grupları arasında herhangi bir fark saptanmadı. Onikinci günde progesteron konsantrasyonlarının ise tedavi grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Doğum sayısının, süt üretiminin, tohumlama sayısının ve laktasyon gününün gebelik oranları üzerinde bir etkisi olmadığı bildirilmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, ekzojen progesteron, GnRH ve hCG uygulamasının serum progesteron konsantrasyonunu yükseltmesine rağmen gebelik oranları üzerinde etkileri konusunda farklı sonuçlar bildirilmektedir.

Kaynaklar

1. Alaçam E, Tekeli T, Gökçay Y, 1986. Sütçü ineklerde GnRH enjeksiyonu ile gebelik oranlarının yükseltilmesi üzerine çalışmaya. *S Ü Vet Fak Derg*, 2 (1): 27-36.
2. Arbeiter K, Pohl W, 1986. Über die Anwendung der PRID spirale bei ovariellen Funktionsstörungen des Rindes. *Tierärztliche Umschau*, 41(9): 1-7.
3. 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.
4. Carothers ER, 2006. The effects of post-insemination progesterone supplementation on pregnancy rates and serum progesterone in dairy cows exposed to mild heat stress. *Thesis of North Carolina State University, North Carolina, USA.*

5. Carter F, Forde N, Duffy P, Wade M, Fair T, Crowe AM, Evans OCA, Kenny AD, Roche FI, Lonergan P, 2008. Effect of increasing progesterone concentration from Day 3 of pregnancy on subsequent embryo survival and development in beef heifers. *Reprod Fert Develop*, 20: 368-375.
6. Deletang F, Roche JF, Hivorel PH, Mialot JP, Vagneur M, Drew B, Duclos P, Enguehard M, Van Giessen RC, Hahn J, 2000. PRID, Sanofi Sante Animale, Cedex.
7. Drew SB, Peters AR, 1994. Effect of buserelin on pregnancy rates in dairy cows. *Vet Rec*, 134: 267-269.
8. Ergene O, 2009. Repeat Breeder neklere Tohumlamayı zleyen Farklı Günlerde PRID ve GnRH ile Sa altım Giriimleri. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi. Sa lık Bilimleri Enstitüsü, Do um ve Jinekoloji Programı. Ankara.
9. Jubb TF, Abhayaratne D, Malmo J, Anderson GA, 1990. Failure of an intramuscular injection of an analogue of GnRH 11 to 13 days after insemination to increase pregnancy rates in dairy cattle. *Aust Vet J*, 67: 359-361.
10. King WA, 1990. Chromosome abnormalities and pregnancy failure in domestic animals. *Adv Vet Sci Comp Med*, 34: 229-250.
11. Larson FS, Butler RW, Currie BW, 2007. Pregnancy rates in lactating dairy cattle following supplementation of progesterone after artificial insemination. *Anim Reprod Sci*, 102: 172-179.
12. Laven RA, Biggadike HJ, Proven MJ, Hafakres S, Tickle IR, 2000. Changes in vaginal microbiology associated with the use of PRID. *Vet Rec*, 146: 760-762.
13. Lopez-Gatius F, Santolaria P, Yaniz JL, Garbayo JM, Hunter RHF, 2004. Timing of early foetal loss for single and twin pregnancies in dairy cattle. *Reprod Dom Anim*, 39: 429-433.
14. Macmillan KL, Taufa VK, Day AM, 1986. Effects of an agonist of GnRH (buserelin) in cattle.III. Pregnancy rates after a post-insemination injection during metoestrus or dioestrus. *Anim Reprod Sci*, 11: 1-10.
15. Macmillan KL, Taufa VK, Day AM, Peterson AJ, 1991. Effects of supplemental progesterone on pregnancy rates in cattle. *J Reprod Fertil Suppl*, 43: 304.
16. Mann GE, 2002. Corpus luteum function and early embryonic death in the bovine. 22. *World Buiatrics Congress*. August, 18-23, Hannover-Germany.
17. Mann GE, Lamming GE, 1999. The influence of progesterone during early pregnancy in cattle. *Reprod Dom Anim*, 34: 269-274.
18. Mann GE, Lamming GE, Fray MD, 1995. Plasma oestradiol and progesterone during early pregnancy in the cow and the effects of treatment with buserelin. *Anim Reprod Sci*, 37: 121-131.
19. Mann GE, Merson P, Fray MD, Lamming GE, 2001. Conception rate following progesterone supplementation at second insemination in dairy cows. *Vet J*, 162 (2): 161-162.
20. Morgan WF, Lean IJ, 1993. Gonadotrophin releasing hormone treatment in cattle: a meta-analysis of the effects on conception at the time of insemination. *Aust Vet J*, 70: 205-209.
21. Nanda AS, Ward WR, Dobson H, 1988. Effect of endogenous and exogenous progesterone on the oestradiol-induced LH surge in dairy cows. *J Rep and Fert*, 84:367-371.
22. Noakes D, 1986. *Fertility and Obstetrics in Cattle*. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
23. Peters AR, 2005. Veterinary clinical application of GnRH – questions of efficacy. *Anim Reprod Sci*, 88: 155-167.
24. Rhodes FM, Mcdougall S, Burhe CR, Verkork GA, Macmillan KL, 2003. Treatment of cows with an extended postpartum anestrus interval. *J Dairy Sci*, 86:1876-1894.
25. Ryan DP, Snijders S, Condon T, Grealy M, Sreenan J, O'farrell KJ, 1994. Endocrine and ovarian responses and pregnancy rates in dairy cows following the administration of a gonadotrophin releasing hormone analog at the time of artificial insemination or at mid-cycle postinsemination. *Anim Reprod Sci*, 34: 179-191.
26. Schmitt EJP, Barros CM, Fields PA, Fields MJ, Diaz T, Kluge JM, Thatcher WW, 1996. A cellular and endocrine characterization of the original and induced corpus luteum after administration of a gonadotropin-releasing hormone agonist or human chorionic gonadotropin on day five of the estrous cycle. *J Anim Sci*, 74: 1915-1929.

27. 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.
28. 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. *Pakistan J Biol Sci*, 10 (16): 2709-2713.
29. Spencer TE, Bazer FW, 2002. Biology of the progesterone action during pregnancy recognition and maintenance of pregnancy. *Front Biosci*, 7: 1879-1898.
30. Starbucks R, Darwash AO, Mann GE, Lamming GE, 2001. The detection and treatment of post-insemination progesterone insufficiency in dairy cows. *British Occasional Publications*, 26 (2): 447-450.
31. Stevenson JS, Michael M, 1991. Pregnancy rates of Holstein cows after postinsemination treatment with a progesterone-releasing intravaginal device. *J Dairy Sci*, 74: 3849-3856.
32. Tsiligianni T, Karagiannidis A, Saratsis P, Brikas P, 2003. Enzyme activity in bovine cervical mucus during spontaneous and induced estrus. *Can J Vet Res*, 67(3):189-193.
33. Van Cleef J, Drost M, Thatcher WW, 1991. Effects of post – insemination progesterone supplementation on fertility and subsequent estrous responses of dairy heifers. *Theriogenology*, 36: 795-807.
34. Villarroel A, Martino A, Bondurant HR, Deletang F, Sisco MW, 2004. Effect of post-insemination supplementation with PRID on pregnancy in repeat-breeder Holstein cows. *Theriogenology*, 61: 1513-1520.
35. Walton JS, Halbert GW, Robinson NA, Leslie KE, 1990. Effects of progesterone and human chorionic gonadotrophin administration five days post-insemination on plasma and milk concentrations of progesterone and pregnancy rates of normal and repeat breeder dairy cows. *Can J Vet Sci*, 54: 305-308.
36. 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.

Yazı ma Adresi :

Dr. Osman ERGENE
Yakın Do u Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Do um ve Jinekoloji Anabilim Dalı
Lefko a, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti
e-mail:ergene67@yahoo.com
Gsm: 0533 8559865