

Yüksek Verimli Süt İneklerinde Fertilite Düşüklüğünün Başlıca Sebepleri

Fatih ALADAĞ^{1*}  İbrahim AYDIN² 

¹Derbent İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü Derbent, Konya, TÜRKİYE

²Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Selçuklu, Konya, TÜRKİYE

***Sorumlu Yazar:**

fatihaladag1989@gmail.com

Yayın Bilgisi:

Geliş Tarihi : 17.10.2022

Kabul Tarihi : 01.12.2022

Anahtar kelimeler:

Fertilite, vücut kondisyon skoru, negatif enerji balansı, metabolik bozukluklar, siklik aktivite

Keywords:

Fertility, body condition score, negative energy balance, metabolic disorders, cyclic activity

Özet

Son 50 yılda süt ineklerinde süt veriminin artmasıyla beraber fertilite oranında ciddi şekilde azalmalar görülmüştür. Yüksek süt veriminin fertilite ile ilişkisinin belirlenmesi ve fertilite oranının artırılması için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu derlemede, fertiliteye etki eden başlıca faktörler gruplandırılmıştır. Bu bağlamda, yüksek süt veriminin fertiliteyle olan ilişkisinden, metabolik bozuklukların, mastitis, metritis ve laminitis gibi hastalıkların fertiliteyi nasıl etkilediğinden, vücut kondisyon skoru ve negatif enerji balansının fertilite üzerindeki etkilerinden bahsedilmiştir. Fertilitenin artırılması için yapılması gereken stratejilerin neler olduğu konusundaki çalışmalara yer verilmiştir.

Main Causes of Low Fertility in High Yielding Dairy Cows

Abstract

In the last 50 years, there has been a serious decrease in the fertility rate with the increase in milk yield in dairy cows. Intensive studies are carried out to determine the relationship between high milk yield and fertility and to increase the fertility rate. In this review, the main factors affecting fertility are grouped. In this context, the relationship between high milk yield and fertility, how metabolic disorders, diseases such as mastitis, metritis and laminitis affect fertility, the effects of body condition score and negative energy balance on fertility are mentioned. Studies on what strategies should be done to increase fertility are included.

1.Giriş

Son 50 yılda süt ineklerinde süt veriminin artmasıyla birlikte fertilite oranında azalmalar görülmüştür. Yüksek süt veriminin fertilite düşüklüğüne neden olan temel

biyolojisinin anlaşılması ve fertilitenin artırılması için stratejilerin geliştirilmesi konusunda yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Fertilite çok faktörlü bir özellik olup genetik, çevresel ve yönetimsel faktörler ve bu

faktörlerin karmaşık etkileşimleri fertilitedeki düşüşün kesin nedenini belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Buna rağmen, araştırmacılar süt ineğinin ömrü boyunca reprodüktif performansını olumsuz yönde etkileyen temel nedenleri belirlemeye çalışmışlardır. Bu derlemede, yüksek verimli süt ineklerinde fertilitite düşüklüğünün başlıca sebepleri ele alınmıştır.

2. Fertiliteye Etki Eden Faktörler

2.1. Süt Veriminin Fertiliteye Etkisi

Son elli yılda süt üretimini artırmak için yapılan genetik seleksiyon oldukça başarılı olmuştur. Bu genetik seleksiyonda fertilitite ve hayvan sağlığından ziyade süt verimi üzerine odaklanılmıştır (Pryce ve ark., 2004). Bahsi geçen dönemde süt üretiminde fenotipik kazanç oranı inek başına Birleşik Krallık' ta 193 kg, Hollanda' da 131 kg, Yeni Zellanda' da 35 kg ve İrlanda' da 46 kg olmuştur (Dillon ve ark., 2006). Bu ülkelerde üretim sistemleri, genetik seleksiyon kriterleri ve iklim koşullarının farklı olmasına rağmen aynı zaman dilimindeki reprodüktif performanslarında ciddi bir düşüş olduğu rapor edilmiştir (Walsh ve ark., 2011). İrlanda ve Yeni Zellanda gibi süt üretiminin meraya dayalı olduğu ülkelerdeki çalışmalarda ilk servisteki gebelik oranı % 39 ve % 52 arasında değiştiği rapor edilmiştir (Dillon ve ark., 2006). Süt üretiminin entansif yapıldığı ABD ve Birleşik Krallık' ta da ilk servisteki gebelik oranı % 30-40' lara kadar düştüğü rapor edilmiştir. Bu araştırmalar sonucunda son yıllarda genetik seleksiyonda seçim kriterleri, sadece süt veriminden ziyade iyileştirilmiş sağlık ve fertilitite ile ilişkili fonksiyonel üretim özelliklerine doğru kaymıştır (Miglior ve ark., 2005).

Süt verimi ile fertilitite arasındaki ilişkiyi inceleyen 102 çalışma ve 300 tedaviyi içeren bir meta analizde, siklik aktivitenin esas olarak doğum sırasındaki VKS ile ilişkili olduğunu, östrus belirtilerinin süt verimi ile ilişkili olduğunu, fertilitenin ise hem VKS hem de süt verimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Genetik olarak süt verimi pik seviyesinin 10 litre iyileştirilmesinin, doğum ilk kızgınlık aralığının 11 gün uzamasına, ilk tohumlamadaki gebelik oranının % 20 azalmasına ve VKS de 0,8 birimlik azalmaya neden olacağı belirtilmektedir (Bedere ve ark., 2018).

İspanya'da dört sütçü sürüde toplam 10965 suni tohumlamayı içeren lojistik regresyon analizi uygulanan ve sürü fertilitesi üzerine yapılan bir çalışmada; suni tohumlama sırasında ineğin yaşının, önceki doğumdaki ikizliğin, retensiyon sekundaryumun, pyometranın ve tohumlama esnasındaki süt veriminin bir etkisi olmadığı belirtilmiştir. Sağım sayısının günde iki yerine üç kez yapılmasının ise güçlü şekilde fertilititeyi olumsuz etkilediği ortaya çıkmıştır. Neden olarak günde üç kez sağılan ineklerin her sağımda meme masajına yanıt olarak oksitosin salınımının luteolitik etkilerinden dolayı daha fazla etkilenmesinden ve ek sağımın getirdiği stresten kaynaklandığı düşünülmektedir (García-Ispierto ve ark., 2007). Yetersiz beslenme, yönetim ve çevresel faktörler gibi fertilitite düşüklüğünün diğer nedenleri, üreme performansı üzerinde önemli bir etkiye sahip olmalarına rağmen, bu çalışmalarda sıklıkla değerlendirilmemektedir. Bu nedenle, doğrudan genetik etkilerden ziyade yüksek süt verimli ineklerin uygunsuz yönetimi, fertilitenin zayıf olmasına neden olabilir. Ek olarak süt üretimindeki artışlar, sürü büyüklüğündeki artışlar, barınma koşullarındaki değişiklikler ve suni

tohumlamasını kendisi yapan işletmelerin artışlarının tümü, yüksek verimli süt ineklerinin yönetimindeki güçlüklerin artmasına neden olmuştur. Süt üretimi ve üreme performansı arasındaki olumsuz görüşe karşın, son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar yüksek süt veriminin fertilitite ile olumlu bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (Bello ve ark., 2012). Bazı çalışmalarda yüksek verime sahip ineklerin gebe kalma oranlarının daha yüksek olduğu savunulmaktadır. Örneğin, laktasyonun ilk 50 gününde günlük süt verimi 50 litrenin üzerinde olan ineklerde, gebe kalma olasılığı, bu seviyenin altında üretim yapan ineklere kıyasla 6.8 kat fazla olduğunu göstermektedir. Bu çalışma aynı zamanda, laktasyonun pik döneminde süt veriminde 1 litrelik bir artışın buzağılamadan gebe kalmaya kadar geçen sürenin yaklaşık 1,8 gün azalmasıyla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (López-Gatius ve ark., 2006). Benzer şekilde, süt üretimi sürü ortalamasının üzerinde olan inekler, daha düşük üretim sürüleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek gebe kalma oranlarına (% 45-34) sahiptir (Peters & Pursley, 2002). Ayrıca bazı çalışmalarda, yüksek verimli sürülerin düşük verimli sürülere kıyasla buzağılama aralığının 10 gün daha az olduğunu ve reproduktif problemlerden dolayı sürüden çıkarma oranının daha az olduğunu göstermektedir (Lof ve ark., 2007). Yüksek süt verimli işletmelerde bu oranların yüksek olması iyi bir besleme ve üreme yönetimi nedeniyle olabileceği sonucuna varılmıştır (Leblanc, 2010).

Yukarıda belirtilen hususlar göz önüne alındığı zaman hem yüksek verimli hem de yüksek üreme performansına sahip bir süt ineği üretmek için uygun sağlık ve beslenme yönetimi stratejilerinin daha dengeli bir ıslah programına paralel olarak

geliştirilmesi gerekmektedir (Walsh ve ark., 2011).

2.2. Negatif Enerji Balansı ve Vücut Kondisyon Skoru

Yüksek süt verimli ineklerde süt verimindeki artışla orantılı olarak enerji gereksinimleri artmaktadır. Enerji gereksinimlerindeki bu artış postpartum 4-8 hafta arası pik seviyeye ulaşır. Bu gereksinim yem tüketimindeki artışla kısmen karşılanır, kalan kısmı vücut rezervlerinden mobilize edilir ve sonuç olarak hayvan negatif enerji balansına (NEB) girer. Şiddetli NEB özellikle laktasyonun ilk ayında metabolik hastalık riskini artırır, bağışıklık sistemini zayıflatır ve sonrasında fertilitite oranını düşürür (Roche ve ark., 2009).

Vücut kondisyon skoru (VKS) uluslararası kabul görmüş, subjektif, görsel ve dokunsal vücut kondisyonu ölçüsüdür ve VKS' deki geçici değişiklikler, üretken dönemlerinde ineklerin beslenme ve sağlık durumunu izlemek için kullanılmaktadır. Vücut kondisyon skoru, hem fenotipik hem de genetik olarak reproduktif performans ile ilişkilendirilmiştir ve beslenme durumunun üreme fonksiyonunu etkilediği fikrini desteklemektedir (Berry ve ark., 2003). Düşük VKS' ye sahip doğum yapan ineklerde ve erken postpartum dönemde aşırı kondisyon kaybı yaşayan ineklerde ovulasyon olasılığı, suni tohumlamadaki başarı oranı ve ilk servisteki gebelik oranı daha düşüktür. Bu ineklerde embriyonik ölüm oranı ve doğum ile gebelik arasındaki süre de artmaktadır. Bu kısmen düşük VKS (1,5-2,5) ile alakalı olarak kaliteli oosit yetersizliğine bağlanabilir. Vücut kondisyon skoru 3,5' tan büyük olan ineklerde doğum öncesi kuru madde alımının azalması (doğum sonrası artması zaman alacağından) büyük oranda yağ mobilizasyonuna neden

olmasından dolayı fertilité düşer ve bu yüzden optimum VKS' ye sahip ineklere kıyasla erken postpartum dönemde şiddetli bir NEB' ye girerler (Roche ve ark., 2009). Erken laktasyon döneminde bir veya daha fazla VKS kaybına uğrayan ineklerde fertilité düşüklüğü ihtimali daha da artmakta olup bazı çalışmalarda gebe kalma oranları % 17 ile % 38 arasında değiştiği bildirilmektedir. Vücut kondisyon skorunda belirgin kayıpları olan ineklerin (1,25 birim), daha düşük kayıplı ineklere oranla ilk serviste gebe kalma olasılığının sadece yarısı kadar olduğunu ve skordaki her birim artışın bu oranı % 10 daha azalttığı belirtilmiştir (Loeffler ve ark., 1999). Erken laktasyon döneminde NEB' in sonucu olarak fertilitenin azalması, ineklerin yaklaşık % 30' unda uzamış anöstrüsün şekillenmesi ile açıklanabilmesine rağmen, NEB ile sıklık ineklerin gebe kalma oranındaki azalma arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmadığı ifade edilmektedir (Butler, 2003).

Progesteron, gebelik esnasında embriyonun gelişimini ve hayatta kalmasını desteklemek için yeterli miktarda kanda bulunmalıdır. Doğum sonrası ineklerde ilk iki veya üç ovulasyon siklusunda periferdeki progesteron seviyeleri artar, daha şiddetli NEB olan ineklerde postpartum erken dönemde progesteron düzeylerindeki artış oranı daha az olmaktadır. Postpartum ilk 9 gün içinde şiddetli NEB' ye sahip olan ineklerde üreme döneminin başlangıcına karşılık gelen üçüncü östrus siklusları sırasında serum progesteron seviyeleri azalmıştır (Villa-Godoy ve ark., 1988). Yüksek süt verimi için seçilen ineklerde plazma progesteron konsantrasyonları, ikinci ve üçüncü luteal fazda kontrol grubu ineklerine göre % 25-50 daha düşük bulunmuştur (Lucy & Crooker, 2001). Yüksek verimli ineklerde normal olarak gözlenen düşük progesteron

seviyeleri muhtemelen karaciğer tarafından artan metabolizmayı da yansıtır. Optimum progesteron etkisi için ilk kritik dönem tohumlamadan 5 ilâ 7 gün sonra görünmektedir, ancak tohumlamadan sonra progesteron takviyesinde yapılan araştırma girişimleri karışık bir başarı elde etmiştir.

Postpartum NEB folikül gelişimini ve oositleri 80-100 gün boyunca olumsuz etkileyebilir. Laktasyonun bu döneminde şiddetli NEB bozulmuş oosit gelişim yetkinliği, yüksek periparturient NEFA konsantrasyonlarının toksik etkilerini gösterir (Kruip ve ark., 2001). Başka bir çalışmada, laktasyonda olmayan ineklere kıyasla erken laktasyon döneminde normal, sağlıklı, yüksek verimli ineklerde düşük embriyo kalitesi ve canlılığı insidansı bulunmuştur (Sartori ve ark., 2002). Bu sonuçlar erken NEB oositleri etkilemesi ile ilgili endişeleri desteklerken, başka bir çalışmanın sonuçları, düşük VKS (<2.5) ile ilişkili devam eden metabolik etkiler nedeniyle laktasyon döneminde erken embriyo gelişiminin daha da tehlikeye girdiğini göstermektedir. Bu nedenle, bu sonuçlar NEB' nin embriyo gelişimi için oosit yeterliliği üzerindeki zararlı etkisini göstermektedir (Butler, 2005).

2.3. Metabolik Bozukluklar

Doğum öncesi 2 haftalık ve doğum sonrası 4 haftalık periyotta, süt inekleri doğum stresini yaşarlar. Laktasyonun başlaması ile birlikte süt üretimi için enerji ve protein ihtiyacı artar ki azalan yem tüketimi ile birlikte yaşam payı ve üretim için gerekli olan enerji ve protein ihtiyacı tam olarak karşılanamaz. Böylece inekler endokrin, metabolik ve fizyolojik durumlarındaki değişikliklerle karakterize NEB dönemine girerler (Walsh ve ark., 2011). Bu zaman

periyodu ayrıca süt ineğindeki oksidatif stres ile ilişkilidir ve bu yukarıda belirtilen stres faktörleri ile birlikte ineğin bağışıklık ve yangısal tepkisini tehlikeye sokmasına neden olabilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış inekler asidozis, yağlı karaciğer sendromu, retensiyo sekundinarum ve abomasum deplasmanı gibi metabolik bozukluklara yakalanma riski altındadır (Roche, 2006). Hayvanın ihtiyacı olan ile rasyonda bulunan makromineralerin uyumsuzluğunun neden olduğu hipokalsemi, hipomagnezemi, ketozis gibi metabolik bozukluklar erken laktasyon döneminde bağışıklık sisteminin yetersizliğinin derecesini daha da kötüleştirmektedir. Peripartum metabolik bozukluklara sahip olan ineklerde mastitis, endometritis ve laminitis gibi hastalıkların insidansının artması muhtemeldir ki bunların hepsi fertilité düşüklüğünün nedenlerindedir (Roche, 2006). Ayrıca bu hastalıklar süt endüstrisinde ekonomik kayıplara ve hayvan refahının bozulmasına da neden olur (Ahmadzadeh ve ark., 2009).

Doğum sonrası hipokalseminin reproduktif fonksiyon üzerinde doğrudan etkisine dair sınırlı bilgi olmasına rağmen, düz kasların fonksiyonu, güç doğum, retensiyo sekundinarum ve uterus involusyonu ile nötrofil fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkileri kanıtlanmış olup dolaylı olarak reproduktif fonksiyonları olumsuz etkilemesi beklenmektedir. Bu etkiyle tutarlı olarak hipokalsemili ineklerde doğum sonrası siklik aktivitenin yeniden başlamasında bir gecikme ve daha uzun bir postpartum anöstrüsün yanı sıra, ilk serviste gebelik oranında % 50' ye varan bir azalma olduğu bildirilmiştir (Caixeta ve ark., 2017). Subklinik hipokalsemisi olan ineklerde olmayanlara kıyasla daha yüksek metritis insidansı görülmüştür (% 40.7'

e karşı % 14.3) (Martinez ve ark., 2012). Bu nedenle hipokalsemi riskini artıran herhangi bir faktörün başarılı bir gebelik olasılığını azaltacağı kesin olduğu bildirilmiştir (Roche ve ark., 2018).

Hipokalseminin önlenmesi bakımından kuru dönemde negatif katyon anyon dengeli rasyonlarla beslenme önerilmektedir. Anyonik rasyonlar daha iyi bir kalsiyum homeostazının sonucu olarak doğum sonrası kuru madde alımını iyileştirdiği belirtilmektedir. Böylece doğum sonrası NEB' nin etkisini azaltarak olası problemlerin azalmasına neden olmaktadır. Negatif katyon-anyon dengesi içeriğine sahip rasyonla beslenen ineklerin daha kolay ve hızlı buzağıladığı ve retensiyo sekundinarum ve abomasum deplasmanları insidansında azalmaya neden olduğu ortaya koyulmuştur. Kuru dönemde negatif rasyon katyon-anyon dengesi ile beslenen inekler, buzağılamadan sonraki ilk 24 saatte kuru madde alımının 0,5 kg kadar arttırmış olup, laktasyonun ilk haftasında günlük süt veriminde önemli bir artış olduğu görüşmüştür (32,8 litreye karşı 26,3 lt). Ayrıca ilk serviste gebe kalma oranında bir artış (% 36' a karşı % 16) ve ilk servise kadar geçen gün süresinde 2,5 gün kadar bir azalmaya neden olduğu belirtilmektedir (Wilde, 2006).

Retensiyo sekundinarumlu ineklerde doğum sonrası bir ay içinde metritis oluşma riski fazladır. Ayrıca ilk servis süresini ve gebelik başına düşen tohumlama sayısını artırmaktadır. Retensiyo riskini artıran güç doğum, ikizlik, ölü doğum, ketosiz ve hipokalsemi gibi birçok faktör vardır. Yapılan bir çalışmada selenyum ile desteklenen hayvanlarda retensiyo sekundinarum vakası olmadığı, kontrol hayvanlarında ise % 17,4 oranında retensiyo sekundinarum görüldüğü

bildirilmiştir (Harrison & Conrad, 1984). Aynı şekilde başka bir çalışmada kontrol grubunda % 20 oranında retensiyon sekondineriyum görülürken selenyum ile desteklenen grupta hiç görülmediği belirtilmiştir (Daleo ve ark., 1983).

2.4. Uterus Patolojileri

Doğum esnasında veya takip eden günlerde uterus kontaminasyonu kaçınılmazdır ve postpartum ilk 2 haftada uterusunda bakteri bulunan hayvanların %80-100 arası normale döner (Sheldon ve ark 2006). Enfekte hayvanların uterusundan izole edilen en yaygın patojenik bakteriler *E. coli*, *Arcanobacter pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella meloninogenica* ve *Proteus* türleridir ki bunlar endometrial yangı ve purulent vajinal mukustaki artışla ilişkilidir. Birçok inek bakteriyel kontaminasyonun üstesinden başarıyla gelir. Ancak ineklerin en az % 20' si bu kontaminasyonu çözemez ve bu hayvanlarda postpartum 21 gün içerisinde metritis gelişir. Sürünün yaklaşık % 15-20' sinde patojenik bakterilerin 3 hafta veya daha uzun süre kalması klinik endometritise sonuçlanır (Sheldon ve ark 2009). Enfeksiyon riski ikiz doğum, ölü doğum, güç doğum ve retensiyon sekondineriyum gibi durumlarda daha da artar (LeBlanc 2008).

Yapılan birçok çalışma metrisin reproduktif performans üzerinde güçlü bir negatif etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Metritis, reproduktif performans ve sürüden çıkarma oranı üzerinde ciddi bir etkiye sahiptir. Yapılan bir çalışmada puerperal metritisli ineklerde doğum gebe kalma aralığı klinik metritisli ineklere oranla ortalama 2 gün, sağlıklı ineklere oranla da 20 gün fazla olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada metritisten etkilenen ineklerde gebe kalamama oranının

sağlıklı ineklere kıyasla 1,3 kat daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Giuliodori ve ark., 2013). Başka bir çalışmada ise sağlıklı hayvanlara oranla metritisli ineklerde bu sürenin 16 gün daha fazla olduğu belirtilmektedir (Mahnani ve ark., 2015). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan başka bir çalışmada puerperal metritisli ineklerde gebe kalamama oranının sağlıklı olanlara göre 1,8 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (Ribeiro ve ark., 2013). İran'da 2008-2013 yılları arasında 43488 ineği kapsayan bir çalışmada sürü, mevsim ve postpartum hastalıklar kontrol edildikten sonra metritis tanısı konan birinci laktasyondaki ineklerde birinci laktasyondaki sağlıklı ineklere oranla ortalama gebe kalma süresinin daha uzun olduğu (sırasıyla;106gün, 90 gün) bildirilmiştir (Mahnani ve ark., 2015).

Uterus enfeksiyonlarından kaynaklanan maddi kayıplar tedavi maliyeti, süt veriminin düşmesi ve infertilite ile ilişkilidir. İngiltere' de uterus enfeksiyonundan dolayı bir ineğin tedavi maliyeti ve süt üretiminin azalmasına bağlı olarak maddi kaybın 91 € olduğu ve yaklaşık 300 litrelik bir ortalama süt verimi kaybına neden olduğu belirtilmektedir. Ayrıca buzağılama aralığının artması, sürüden çıkarılan hayvan sayısının artması, tohumlama sayısının artması gibi nedenlerden kaynaklı dolaylı maliyetin ise inek başına 101 € olduğu kaydedilmiştir (Esslemont & Kossaibati, 2002).

2.5. Mastitis ve Ayak Hastalıkları

Laktasyondaki süt ineklerinin bağışıklık sistemi daha zayıf olmasından dolayı hastalıklara ve özellikle mastitise neden olan patojenlere karşı daha duyarlıdır (Ingvarsen ve ark., 2003; Sordillo & Aitken, 2009). Mastitiste, meme loblarında yangı belirtileri, beden

ısının ve sütteki somatik hücre sayısının artması ve süt veriminin düşmesi gibi birçok semptomu neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda klinik mastitisli ineklerde gebe kalma oranının düştüğü ve gebelik başına yapılan tohumlama sayısının arttığı belirlenmiştir. Mastitisler ayrıca östrusun belirlenmesini güçleştirmekte, gebe kalma aralığını uzatmakta, ovulasyonsuz siklusa yol açmakta, oosit kalitesini ve fertilizasyon oranını düşürmektedir. Klinik mastitislere nazaran subklinik mastitislerin daha az fertilitite düşüklüklerine yol açtığı belirtilmektedir (Hansen ve ark., 2004).

Mastitisle süt verimi arasında pozitif korelasyon (0,15-0,68 arasında) olduğu bildirilmiştir (Ingvarsen ve ark., 2003). Sonuç olarak yüksek verimli süt ineklerinde mastitis gelişme riski daha yüksektir. Doğumdan sonraki ilk 28 günde klinik mastitise yakalanan (sütte gözle görülen anormalliklerle tespit edilenlerde) inekler, sağlıklı sürülere kıyasla (84 gün) östrus belirtilerinin daha geç başladığı görülmüştür (91 gün) (Huszenicza ve ark., 2005). Klinik mastitisli inekler sağlıklı sürülere kıyasla her gebelik için daha fazla servis sayısına ihtiyacı vardır (sırasıyla 2,1 - 1,6 tohumlama) ve boş gün sayısı daha fazladır (sırasıyla 140-80 gün) (Ahmadzadeh ve ark., 2009). Benzer şekilde ilk suni tohumlamadan önce klinik mastitis gelişen ineklerde ilk tohumlama gün sayısı (93.6 gün), ilk suni tohumlama ile gebelik arası sürede mastitis oluşanlar veya ilk tohumlamadan 50-60 gün sonra mastitise yakalananlara oranla (71 gün) daha fazla bulunmuştur (Barker ve ark., 1998).

Rasyona çinko ilave edilmesinin mastitis görülme insidansını ve somatik hücre sayısını azaltmaya yardımcı olduğu görülmüştür. Çinko oksit ve çinko sülfat ruminantlarda benzer

biyoyararlanıma sahiptirler (Sandoval ve ark., 1997). Kesin etki şekli tam olarak belirlenmemiş olsa da organik Zn formlarının hayvanlar tarafından daha iyi emildiği ve tutulduğu belirtilmektedir. Organik Zn verilen ineklerde somatik hücre sayısında ve mastitis oluşma insidansında azalma olduğu, süt veriminde artış olduğu gösterilmektedir (Popovic, 2004). Benzer şekilde doğum öncesi 60 gün 1000 IU, doğum sonrası 14 gün 4000 IU ve takip eden 30 gün boyunca 2000 IU E vitamini verilen hayvanlarda klinik mastitis oluşma oranında % 80 azalma olduğu ve meme içi enfeksiyonlarda % 60 oranında azalma olduğu belirtilmektedir (Weiss ve ark., 1997). Yapılan bir çalışmada gebeliğin son 42 gününde 1000 IU E vitamini ve 800 mg/gün Zn takviye edilen ineklerde ikisinin de verilmediği kontrol grubuna kıyasla doğum sonrası ilk östrus gösterme süresinde 19 gün ve ilk servis süresinde 7 gün azalma olduğu gösterilmiştir (Campbell & Miller, 1998). Sonuç olarak düşük fertilititeye neden olan sebeplerden biri olan mastitisin önlenmesinde beslenme stratejilerinin de önemli olduğu unutulmamalıdır (Wilde, 2006).

Ayak hastalıkları da gebelik başına tohumlama sayısını etkilemektedir ve ilk tohumlamada gebelik oranı laminitisli hayvanlarda daha düşüktür. Postpartum ilk 30 günde laminitis yaşayan ineklerde ayak hastalıkları problemi olmayan hayvanlara oranla ovaryum kistlerinin oluşma ihtimali 2,63 kat daha fazladır ve ilk 150 günde gebe kalma ihtimali daha azdır (Melendez ve ark., 2003). Yapılan çalışmalarda ayak problemlerinin erken postpartum dönemde gecikmiş sıklık aktivite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Postpartum ilk 35 gün içinde topal diye sınıflandırılan ineklerde sıklık aktivitenin gecikme ihtimalinin 3,5 kat fazla olduğu bildirilmiştir (Garbarino ve ark., 2004).

Ayak hastalığı bulunan bir ineğin tedavi masrafının yaklaşık 171 £ olduğu ve bu ineklerde buzağılama aralığını 11 ilâ 40 gün uzadığı ve gebelik başına 0,2 - 0,72 arasında ekstra servis ihtiyacı olduğu belirtilmekte olup topallığın fertilitiyi azaltmasına bağlı olarak inek başına 46 £' luk bir maliyet artışı olduğu tespit edilmiştir (Esslemont & Kossaibati, 2002).

Sonuç olarak yüksek verimli süt ineklerinde düşük verimli olanlara kıyasla immün sistem daha zayıftır ki bu laminitis, mastitis ve endometritis gibi hastalıklara yakalanma insidansını artırır. Sürü sağlığı ve fertilitiyi geliştirmek için, geçiş döneminde kuru madde alımını artırmak, NEB' yi en aza indirmek, postpartum erken dönemde VKS kaybını azaltmak ve uterus enfeksiyonlarını önlemek hedeflenmelidir (Walsh ve ark., 2011).

2.6. Siklik Aktivitenin Yeniden Başlaması

İneklerde doğum sonrası uterus involusyonunun tamamlanması, ovaryumdaki foliküler gelişmenin sürdürülmesi, yaklaşık 21 gün süren düzenli östrus siklusuna sahip olunması sürecin sağlıklı ilerlediğinin bir göstergesidir. Aynı zamanda kan insülin, glikoz ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) konsantrasyonları da doğum sonrası sürecin değerlendirilmesinde bakılması gereken kriterlerdendir (Roche, 2006). Meraya dayalı üretim sistemlerinde anöstrus insidansı % 13 ile % 48 arasında değişirken, entansif süt üretim sistemlerinde anöstrus insidansı % 11 ile % 38 arasında değişebilmektedir. Bu geniş varyasyon yem kalitesindeki farklılıklara, yemin kompozisyonuna, yemin yararlanılabilirliğine ve tanımsal farklılıklara bağlanabilir (Walsh ve ark., 2011). Modern süt işletmelerindeki ineklerin yarısından

fazlasında anormal östrus siklusu vardır ve bu da doğum ile ilk tohumlama süresinin artmasına neden olmakta ve gebe kalma oranını düşürmektedir (Garnsworthy ve ark., 2009).

İlk ovulasyonun gecikmesine neden olan bir dizi risk faktörü tanımlanmıştır. İlk doğumunu yapan inekler ($31,8 \pm 8,3$ gün) daha fazla doğum yapan ineklere ($17,3 \pm 6,3$ gün) oranla ilk ovulasyonu daha geç gerçekleştirir (Tanaka ve ark., 2008). Ek olarak düvelerin doğumdan sonra laktasyonun yanı sıra ineklere kıyasla büyüme içinde enerji gereksinimleri ovulasyonun gecikmesine neden olabilir (Lucy, 2001). Siklik aktivitenin yeniden başlamasını erteleyen diğer risk faktörleri periparturient bozukluklar, buzağılama mevsimi, yönetim, mastitis, laminitis ve şiddetli VKS kaybı olarak sıralanabilir (Crowe, 2008; Garnsworthy ve ark., 2008). Mastitis ve laminitisli ineklerde siklik aktivitenin yeniden başlanmasında bir gecikme olmaktadır ve doğumdan sonra gebe kalma süresini sırasıyla 7 ve 17 gün daha geciktirdiği belirtilmiştir (Dobson ve ark., 2008). Sağlıklı sürülere kıyasla, klinik endometritisli ineklerin siklik fazın uzama ihtimali 4,4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Opsomer ve ark., 2000).

Yüksek verimli süt ineklerinde luteal fazın uzama ve ilk ovulasyonun gecikme insidansı daha fazladır (Lamming & Darwash, 1998). İneklerin % 80' i ilk ovulasyonu postpartum ilk elli günde gerçekleşmekte olup bunlardan sadece % 54-68 oranında bir kısmı normal ovaryum siklusuna sahip olmaktadır. Anormal ovaryum fonksiyonuna sahip ineklerde konseptus oranı önemli derecede düşüktür (Lamming & Darwash, 1998). Ovaryumun siklik faaliyetlerinin erken dönemde başlaması postpartum dönemde erken

gebeliğe ulaşmak için çok önemlidir. Ovaryum siklusunun normal olarak yeniden başlatılması, ineklerin tohumlama öncesinde iki veya daha fazla östrus siklusu geçirmelerini sağlamakta, bu da gebe kalma oranını artırmaktadır (Thatcher & Wilcox, 1973).

Yapılan bir çalışmada kan glikoz, toplam kolesterol, toplam protein, albümin ve globulin konsantrasyonlarında, postpartum siklik aktivitenin geciktiği ineklerle normal inekler arasında bir farklılık bulunamamıştır. Kan üre konsantrasyonu siklik aktivitesi normal hayvanlarda, siklik aktivitesi gecikmiş veya başlamamış olan hayvanlara kıyasla daha düşük seviyede bulunmuştur (5.99 vs. 6.57 ve 6.59 mmol/L) (Dampsey ve ark., 2014). Gerekli enerjinin rasyonla karşılanamadığı durumlarda, bu eksiklik vücut proteinlerinin katabolizması ile karşılanabilir, bu da kanda üre konsantrasyonlarının artmasına neden olur (Greenwood ve ark., 2002). Ayrıca postpartum siklik aktivitenin erken başladığı ineklerde geç başlayan ve başlamayan ineklere oranla plazma kreatin konsantrasyonunun daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçla daha yüksek plazma üre konsantrasyonları ve daha düşük kreatinin konsantrasyonlarına sahip olan inekler, ovaryum siklik aktivitesinin gecikmeli olarak yeniden başlaması riski altındadır (Dampsey ve ark., 2014).

Sonuç olarak ovulasyonun yeniden başlamasını teşvik edici yönetim faktörleri, tohumlama öncesi östrus siklusu sayısının artmasını sağlar, böylece postpartum anöstrus süresi uzamış kötü yönetilen hayvanlara oranla daha çok hayvanın gebe kalması sağlanmış olur (Walsh ve ark., 2011).

2.7. Östrus Tespitinin ve Tohumlama Zamanının Önemi

Süt işletmelerinde östrusun doğru tespiti kritik öneme sahiptir. Östrusun yanlış tespiti buzağılama aralığının uzaması, süt verimi kaybı ve veteriner hizmetleri gibi nedenlerden dolayı karlılığın azalmasına neden olmaktadır. Östrus tespiti hâlâ büyük bir sorun olmaya devam etmektedir. Östrusun yanlış tespiti ABD' deki süt endüstrisi tarafından yıllık 300 milyon dolardan daha yüksek bir maliyetle ilişkilendirilmektedir (Senger, 1994). Gebe ineklerde östrus belirtileri durumu daha da zorlaştırmaktadır. Gebe inekler bazen diğer hayvanların üzerine atlamasına bile izin verebilmektedir. 2000 yılında 242 baş Holstein ırkı sürüde yapılan bir çalışmada tohumlama kayıtları ile 4 aylık sürede haftada 3 kez yapılan süt progesteron ölçümlerinin kıyaslanması sonucu tohumlanan ineklerin % 19' unun gebe inekler olduğu ve bunların da % 17' sinin embriyonik ölüm veya abortla sonuçlandığı belirtilmektedir (Sturman ve ark., 2000). Hollanda' da 1989-1994 yılları arasında yapılan 350000 tohumlamanın kayıtlarına göre doğan buzağuların % 4' ünün son tohumlamadan bir önceki tohumlamadan, % 0.16' sı ise son tohumlamadan 2 önceki tohumlamadan olduğu bildirilmektedir (Dijkhuizen & Van Eerdenburg, 1997). Östrus senkronizasyonundaki ilerleme, bazı ineklerin sabit zamanlı tohumlanmalarına izin vermesine rağmen, süt ineklerinin üreme performansını önemli ölçüde iyileştirmemiştir. Ayrıca inek başına süt üretimi her geçen yıl artmaktadır ve yüksek süt üretimi ile ilişkili steroid hormonlarının metabolik klirensi muhtemelen östrus belirtilerini baskılamaktadır. Ek olarak östrusun en belirgin özelliği olan atlamayı kabul refleksi östrus dönemlerinin sadece % 60' ında kaydedilmiştir (Roelofs ve

ark., 2005). Bu nedenlerden dolayı östrusta olduğu tespit edilen hayvanların tohumlama esnasında östrusta olup olmadığının teyit edilmesi büyük önem arz etmektedir (Roelofs ve ark., 2010).

Tohumlama zamanı fertilizasyon oranını ve embriyo kalitesini aksesori sperm sayıları ile etkileyebilir (Dalton ve ark., 2001). Aksesori spermler zona pellucida içinde sıkışıp kalmış spermlerdir. Rakamları, ovule olan oositlerin döllenmesi için yarışan spermlerin sayısını ve kalitesini temsil eder. Ortalama olarak, embriyo başına yaklaşık 10 aksesori sperm hücresi, maksimum embriyo kalitesine ulaşmak için gerekli görülmekte olup sayının 10 taneden fazla olması kaliteyi daha fazla etkilemediği belirtilmiştir (Saacke, 2008). Fertilizasyon oranı artan aksesori sperm sayısı ile ilişkilidir. Erken tohumlama düşük fertilizasyon oranlarıyla sonuçlanır ancak iyi embriyo kalitesini verirken, geç tohumlama (östrusun başlamasından 24 saat sonra) embriyo kalitesini düşürür, ancak fertilizasyon oranı iyidir (Dalton ve ark., 2001). Ovulasyonun ultrasonografi ile değerlendirilmesi ile 80 baş laktasyondaki Holstein süt ineğinden toplanan 122 embriyo, ovulasyondan 12-36 saat önce yapılan tohumlamadaki fertilizasyon oranının sonrasında yapılan orana önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermiştir. Bunlara ilave olarak ovulasyondan 12-24 saat önce tohumlanan inekler (ilk kabul refleksi gösteren ineklerin 0-12 saat sonra tohumlanmasına karşılık gelmektedir), ovulasyondan sonra tohumlanan ineklere kıyasla en yüksek oranda yaşayabilir ve iyi kalitede embriyolar vermiştir. Bu da östrus başlangıcının bilinebildiği sistemlerde tohumlama için optimal zamanın östrusun başlangıcından 12 saat olduğunu göstermektedir (Roelofs, 2008; Saacke ve ark., 2000).

Östrüs tespitini etkileyen faktörler ineğe bağlı faktörler ve çevresel faktörler olarak ikiye ayrılmaktadır. İneğe bağlı faktörler; kalıtım, postpartum dönem, laktasyon sayısı, süt verimi, laminitis ve hormonal tedaviden oluşurken, çevresel faktörler ise sürüdeki boğa varlığı, beslenme yönetimi, mevsim, barınakların fiziki şartları ve sürü büyüklüğünden oluşmaktadır (Roelofs ve ark., 2010).

2.8. Fertilizasyon Başarısızlığı

Fertilizasyon oranı 1980' lerde Holstein süt ineklerinde % 95' ten daha fazla iken son araştırmalarda bu oranın % 83' e düştüğü tahmin edilmektedir (Sartori ve ark., 2009). Buna karşılık düvelerde fertilizasyon oranı devamlı olarak % 90 ve üzeri kalmıştır (Diskin & Morris, 2008). Yüksek ortam sıcaklıkları fertilizasyon başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Tohumlamadan önceki 50 ile 20 gün öncesindeki sıcaklık stresi, oosit kalitesinde ve erken embriyo gelişiminde bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (Roth ve ark., 2001). Benzer şekilde tohumlama öncesi sıcaklık stresine maruz kalan ineklerin, sıcaklık stresine maruz kalmayanlara oranla gebe kalma olasılıkları % 31-33 daha az olduğu tespit edilmiştir (Chebel ve ark., 2004). Laktasyondaki ineklerle (% 87,8) laktasyonda olmayan ineklerde (% 89,5) soğuk mevsimlerde benzer fertilizasyon oranları gözlemlenmiştir. Ancak yüksek ortam sıcaklıklarında laktasyondaki inekler (% 55,6) düvelere (% 100) oranla daha düşük fertilizasyon oranına sahip oldukları görülmüştür (Sartori ve ark., 2009). Bu bulgular sıcaklık stresine ek olarak fizyolojik durumunun (laktasyonda olup olmama) fertilizasyon başarısını önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir.

Dominant folikülün kalıcılığının uzun sürmesi fertilizasyon ihtimalini tehlikeye atabilmektedir. Üç foliküler dalgaya sahip olan ineklerde, suni tohumlama başına gebelik oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Townson ve ark., 2002). İkinci dalga dominant folikülün ovulasyonu, birinci dalga dominant folikülün ovulasyonundan daha yüksek bir gebelik oranıyla sonuçlandığı bildirilmiştir (Bisinotto ve ark., 2010). Benzer şekilde, ikinci foliküler dalga sırasında başlatılan süperovulasyonu takiben elde edilen embriyonun kalitesinin birinci foliküler dalga sırasında başlatılan süperovulasyonu takiben elde edilen embriyoya nazaran daha yüksek kalitede olduğu ifade edilmiştir (Rivera ve ark., 2011). Foliküler büyüme sırasında progesteron varlığının fertilitiyi iyileştirdiği mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Bir olasılık, progesteronun folikülogenezi değiştirmesidir. Ovulatör foliküller, birinci foliküler dalga sırasında ovule olan ovaryumlara kıyasla ikinci foliküler dalga sırasında ovule olan foliküle nazaran daha küçük bulunmuştur. Ayrıca postovulatör dönemde luteolizin, ovulatör folikülün büyümesi sırasında progesteron konsantrasyonlarından etkilendiğine dair kanıtlar vardır. Yüksek progesteron konsantrasyonlarının varlığında büyüyen bir folikülün ovulasyonu, endometriyumdan azalmış $PGF_2\alpha$ salınımı ve erken luteoliz insidansında artış (Bisinotto ve ark., 2010) ile ilişkilendirilmiştir.

Foliküler dalga, östradiol konsantrasyonu ve gebelik oranları arasındaki ilişkinin araştırıldığı, 11 gün arayla iki kez $PGF_2\alpha$ ile senkronize edilen 22 baş Esmer ırkı hayvan üzerinde yapılan çalışmada; hayvanların 9 tanesinde iki foliküler dalga, 13 tanesinde ise üç foliküler dalga olduğu tespit edilmiştir. Ovulator

dominant folikülün yaşam süresi iki foliküler dalgalı olanlarda ($9 \pm 0,81$ gün) üç foliküler dalgaya sahip olanlara kıyasla ($5,83 \pm 1,17$ gün) daha uzun bulunmuştur. Östradiol konsantrasyonları aynı oranda bulunmuş olup farklı salınım modellerine sahip oldukları gösterilmiştir. Tohumlanan hayvanların gebelik oranlarında ise istatistiki olarak bir fark bulunmadığı belirtilmiştir (Celik ve ark., 2005).

2.9. Embriyonik Ölümler

Embriyonik ölümler fertilité düşüklüğünün ana nedenlerinden birisidir. Erken embriyonik ölümler döllenme ile gebeliğin ilk 24. günü arasında meydana gelir. Geç embriyonik ölümler farklılaşma aşamasının tamamlandığı 25. ile 45. günler arasında gerçekleşir (Hubbert ve ark., 1972).

Çok erken gerçekleşen (0-7 gün) embriyonik ölümlerin nedenleri arasında zayıf oosit kalitesi ve yetersiz uterus ortamının sonucu olarak embriyonun gelişmemesinin neden olduğu düşünülmektedir. Süt ineklerine erken embriyonik gelişimi sağlamak için uterus ortamı siklusun 7. gününden önce uygun değildir. Endoskopik transfer tekniği kullanılarak yapılan bir çalışmada, 1800 in-vitro olarak üretilen embriyo siklusun ikinci gününde Holstein düvelerin ve yaklaşık postpartum 60. gününde olan laktasyondaki ineklerin oviductlarına transfer edilmiştir. Transferden 5 gün sonra tekrar embriyolar toplanmıştır. Düvelerden toplanan embriyo oranı (% 80), ineklerin oranından (% 54) önemli ölçüde fazla bulunmuştur. Toplanan embriyoların % 34' ü düvelerde blastosit aşamasına gelişmişken, ineklerde % 18' i bu aşamaya kadar gelişmiştir (Rizos ve ark., 2002). Bu çalışma laktasyondaki süt ineklerinin üreme sisteminin erken embriyo

gelişimi için düvelerinkinden daha az elverişli bir ortam sağladığını göstermektedir. Tohumlama sonrası 4. ve 7. günler arasında progesteron konsantrasyonlarında daha erken bir artışa sahip hayvanların (bu dönemde daha fazla konsantrasyona sahip olanların) gebe kalma olasılığı, daha yavaş artışa sahip olan hayvanlardan daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Diskin & Morris, 2008).

Erken embriyonik ölümler ise 7-25. günler arasında gerçekleşen ölümler olup, daha önceki uterus enfeksiyonları ve buna bağlı uygun olmayan uterus ortamının düşük progesteron konsantrasyonlarına neden olması küçük embriyoların gelişmesine neden olmaktadır. Embriyoların trofoblast hücrelerinden salgılanan interferon-tau miktarının eksikliği annenin gebeliği tanıma olasılığını azaltmakta ve embriyonik ölüm oranını önemli ölçüde artırmaktadır (Walsh ve ark., 2011).

Geç embriyonik ölümler ve erken fetal kayıplar sırasıyla gebeliğin 25. ve 45. günleri arasında ve 46. günden doğuma kadar olan süreçte meydana geldiği belirlenmiştir. Geç embriyonik ve erken fetal kayıplara neden olan faktörler; genetik, fizyolojik, endokrinolojik ve çevresel faktörler olarak sınıflandırılmıştır (Diskin & Morris, 2008). Ayrıca patojenik ajanlardan kaynaklı enfeksiyonlar embriyonun veya fötüsün ölümüne neden olmaktadır. Birçok bakteri, virüs, mantar ve protozoonel patojenler infertilite ve abortla ilişkilidir (Givens & Marley, 2008).

Kaynaklar

Ahmadzadeh, A., Frago, F., Shafii, B., Dalton, J., Price, W., & McGuire, M. (2009). Effect of clinical mastitis and other diseases on reproductive performance of Holstein

cows. *Animal reproduction science*, 112(3-4), 273-282.

- Barker, A., Schrick, F., Lewis, M., Dowlen, H., & Oliver, S. (1998). Influence of clinical mastitis during early lactation on reproductive performance of Jersey cows. *Journal of dairy science*, 81(5), 1285-1290.
- 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. *Livestock Science*, 210, 73-84.
- Bello, N., Stevenson, J., & Tempelman, R. (2012). Invited review: Milk production and reproductive performance: Modern interdisciplinary insights into an enduring axiom. *Journal of dairy science*, 95(10), 5461-5475.
- Berry, D. P., Buckley, F., Dillon, P., Evans, R. D., Rath, M., & Veerkamp, R. F. (2003). Genetic relationships among body condition score, body weight, milk yield, and fertility in dairy cows. *J Dairy Sci*, 86(6), 2193-2204. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73809-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73809-0)
- Bisinotto, R., Chebel, R., & Santos, J. (2010). Follicular wave of the ovulatory follicle and not cyclic status influences fertility of dairy cows. *Journal of dairy science*, 93(8), 3578-3587.
- Butler, W. R. (2003). Energy balance relationships with follicular development, ovulation and fertility in postpartum dairy cows. *Livestock production science*, 83(2-3), 211-218.
- Butler, W. R. (2005). Relationships of negative energy balance with fertility. *Advances in dairy technology*, 17, 35-46.
- Caixeta, L., Ospina, P., Capel, M., & Nydam, D. (2017). Association between subclinical hypocalcemia in the first 3 days of lactation and reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology*, 94, 1-7.
- Campbell, M., & Miller, J. (1998). Effect of supplemental dietary vitamin E and zinc on reproductive performance of dairy cows and heifers fed excess iron. *Journal of dairy science*, 81(10), 2693-2699.
- Celik, H., Aydın, İ., Şendağ, S., & Dinc, D. (2005). Number of follicular waves and their effect on pregnancy rate in the cow. *Reproduction in Domestic Animals*, 40(2), 87-92.
- Chebel, R. C., Santos, J. E., Reynolds, J. P., Cerri, R. L., Juchem, S. O., & Overton, M. (2004). Factors affecting conception rate after artificial insemination and

- pregnancy loss in lactating dairy cows. *Animal reproduction science*, 84(3-4), 239-255.
- Crowe, M. (2008). Resumption of ovarian cyclicity in post-partum beef and dairy cows. *Reproduction in Domestic Animals*, 43, 20-28.
- Daleo, L., SHELFORD, J., & Fisher, L. (1983). Selenium-Sulphur interactions and their influence on fertility in dairy-cattle. *Canadian Journal of Animal Science*,
- Dalton, J., Nadir, S., Bame, J., Nofstinger, M., Nebel, R., & Saacke, R. (2001). Effect of time of insemination on number of accessory sperm, fertilization rate, and embryo quality in nonlactating dairy cattle. *Journal of dairy science*, 84(11), 2413-2418.
- Dampney, J., Obese, F., Aboagye, G., Ayim-Akonor, M., & Ayizanga, R. (2014). Blood metabolite concentrations and postpartum resumption of ovarian cyclicity in Sanga cows. *South African Journal of Animal Science*, 44(1), 10-17.
- Dijkhuizen, T., & Van Eerdenburg, F. (1997). Behavioural signs of oestrus during pregnancy in lactating dairy cows. *Veterinary quarterly*, 19(4), 194-196.
- Dillon, P., Berry, D., Evans, R., Buckley, F., & Horan, B. (2006). Consequences of genetic selection for increased milk production in European seasonal pasture based systems of milk production. *Livestock Science*, 99(2-3), 141-158.
- Diskin, M., & Morris, D. (2008). Embryonic and early foetal losses in cattle and other ruminants. *Reproduction in Domestic Animals*, 43, 260-267.
- Dobson, H., Walker, S., Morris, M., Routly, J., & Smith, R. (2008). Why is it getting more difficult to successfully artificially inseminate dairy cows? *animal*, 2(8), 1104-1111.
- Esslemont, D., & Kossaibati, M. (2002). The cost of poor fertility and disease in UK dairy herds. Intervet UK Ltd. *City*, 146.
- Garbarino, E. J., Hernandez, J., Shearer, J., Risco, C., & Thatcher, W. (2004). Effect of lameness on ovarian activity in postpartum Holstein cows. *Journal of dairy science*, 87(12), 4123-4131.
- García-Ispierto, I., López-Gatius, F., Santolaria, P., Yáñez, J., Nogareda, C., & López-Béjar, M. (2007). Factors affecting the fertility of high producing dairy herds in northeastern Spain. *Theriogenology*, 67(3), 632-638.
- Garnsworthy, P., Fouladi-Nashta, A., Mann, G., Sinclair, K., & Webb, R. (2009). Effect of dietary-induced changes in plasma insulin concentrations during the early post partum period on pregnancy rate in dairy cows. *Reproduction*, 137(4), 759.
- Garnsworthy, P., Sinclair, K. D., & Webb, R. (2008). Integration of physiological mechanisms that influence fertility in dairy cows. *animal*, 2(8), 1144-1152.
- Giuliodori, M. J., Magnasco, R., Becu-Villalobos, D., Lacau-Mengido, I., Risco, C., & de la Sota, R. L. (2013). Metritis in dairy cows: Risk factors and reproductive performance. *Journal of dairy science*, 96(6), 3621-3631.
- Givens, M. D., & Marley, M. (2008). Infectious causes of embryonic and fetal mortality. *Theriogenology*, 70(3), 270-285.
- Greenwood, P., Hunt, A., Slepetic, R., Finnerty, K., Alston, C., Beermann, D., & Bell, A. (2002). Effects of birth weight and postnatal nutrition on neonatal sheep: III. Regulation of energy metabolism. *Journal of Animal Science*, 80(11), 2850-2861.
- Hansen, P. J., Soto, P., & Natzke, R. P. (2004). Mastitis and fertility in cattle—possible involvement of inflammation or immune activation in embryonic mortality. *American Journal of Reproductive Immunology*, 51(4), 294-301.
- Harrison, J. H., & Conrad, H. (1984). Effect of selenium intake on selenium utilization by the nonlactating dairy cow. *Journal of dairy science*, 67(1), 219-223.
- Hubbert, W., Dennis, S., Adams, W., Bierschwal, C., Biggers, J., Carrol, E., Dunne, H., Hutton, N., Kendrick, J., & Kenney, R. (1972). Recommendations for standardizing bovine reproductive terms. *Cornell Vet*, 62, 216-237.
- Huszenicza, G., Jánosi, S., Kulcsar, M., Korodi, P., Reiczigel, J., Katai, L., Peters, A., & De Rensis, F. (2005). Effects of clinical mastitis on ovarian function in post-partum dairy cows. *Reproduction in Domestic Animals*, 40(3), 199-204.
- Ingvartsen, K. L., Dewhurst, R. J., & Friggens, N. (2003). On the relationship between lactational performance and health: is it yield or metabolic imbalance that cause production diseases in dairy cattle? A position paper. *Livestock production science*, 83(2-3), 277-308.
- Kruip, T., Wensing, T., & Vos, P. (2001). Characteristics of abnormal puerperium in dairy cattle and the rationale for common treatments. *BSAP Occasional Publication*, 26(1), 63-79.
- Lamming, G., & Darwash, A. (1998). The use of milk progesterone profiles to characterise components of subfertility in milked

- dairy cows. *Animal reproduction science*, 52(3), 175-190.
- Leblanc, S. (2010). Assessing the association of the level of milk production with reproductive performance in dairy cattle. *Journal of Reproduction and Development*, 56(S), S1-S7.
- Loeffler, S. H., de Vries, M. J., Schukken, Y. H., de Zeeuw, A. C., Dijkhuizen, A. A., de Graaf, F. M., & Brand, A. (1999). Use of AI technician scores for body condition, uterine tone and uterine discharge in a model with disease and milk production parameters to predict pregnancy risk at first AI in Holstein dairy cows. *Theriogenology*, 51(7), 1267-1284. [https://doi.org/10.1016/s0093-691x\(99\)00071-0](https://doi.org/10.1016/s0093-691x(99)00071-0)
- López-Gatiús, F., García-Ispuerto, I., Santolaria, P., Yániz, J., Nogareda, C., & López-Béjar, M. (2006). Screening for high fertility in high-producing dairy cows. *Theriogenology*, 65(8), 1678-1689.
- Löf, E., Gustafsson, H., & Emanuelson, U. (2007). Associations between herd characteristics and reproductive efficiency in dairy herds. *Journal of dairy science*, 90(10), 4897-4907.
- Lucy, M. (2001). Reproductive loss in high-producing dairy cattle: where will it end? *Journal of dairy science*, 84(6), 1277-1293.
- Lucy, M., & Crooker, B. (2001). Physiological and genetic differences between low and high index dairy cows. *BSAP Occasional Publication*, 26(1), 223-236.
- Mahnani, A., Sadeghi-Sefidmazgi, A., & Cabrera, V. (2015). Consequences and economics of metritis in Iranian Holstein dairy farms. *Journal of dairy science*, 98(9), 6048-6057.
- Martinez, N., Risco, C., Lima, F., Bisinotto, R., Greco, L., Ribeiro, E., Maunsell, F., Galvão, K., & Santos, J. (2012). Evaluation of periparturient calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. *Journal of dairy science*, 95(12), 7158-7172.
- Melendez, P., Bartolome, J., Archbald, L., & Donovan, A. (2003). The association between lameness, ovarian cysts and fertility in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 59(3-4), 927-937.
- Miglior, F., Muir, B., & Van Doormaal, B. (2005). Selection indices in Holstein cattle of various countries. *Journal of dairy science*, 88(3), 1255-1263.
- Opsomer, G., Gröhn, Y., Hertl, J., Coryn, M., Deluyker, H., & de Kruif, A. (2000). Risk factors for post partum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: a field study. *Theriogenology*, 53(4), 841-857.
- Peters, M. W., & Pursley, J. R. (2002). Fertility of lactating dairy cows treated with Ovsynch after presynchronization injections of PGF2 alpha and GnRH. *J Dairy Sci*, 85(9), 2403-2406. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74322-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74322-1)
- Popovic, Z. (2004). Performance and udder health status of dairy cows influenced by organically bound zinc and chromium. Proceedings of the 20th Annual Symposium on Nutritional Biotechnology in the Feed and Food Industries, Lexington, KY, USA,
- Pryce, J., Royal, M., Garnsworthy, P., & Mao, I. (2004). Fertility in the high-producing dairy cow. *Livestock production science*, 86(1-3), 125-135.
- Ribeiro, E., Lima, F., Greco, L., Bisinotto, R., Monteiro, A., Favoreto, M., Ayres, H., Marsola, R., Martinez, N., & Thatcher, W. (2013). Prevalence of periparturient diseases and effects on fertility of seasonally calving grazing dairy cows supplemented with concentrates. *Journal of dairy science*, 96(9), 5682-5697.
- Rivera, F. A., Mendonca, L. G., Lopes, G., Santos, J. E., Perez, R. V., Amstalden, M., Correa-Calderon, A., & Chebel, R. C. (2011). Reduced progesterone concentration during growth of the first follicular wave affects embryo quality but has no effect on embryo survival post transfer in lactating dairy cows. *Reproduction*, 141(3), 333.
- Rizos, D., Ward, F., Duffy, P., Boland, M. P., & Lonergan, P. (2002). Consequences of bovine oocyte maturation, fertilization or early embryo development in vitro versus in vivo: implications for blastocyst yield and blastocyst quality. *Molecular reproduction and development*, 61(2), 234-248.
- Roche, J., Burke, C., Crookenden, M., Heiser, A., Loor, J., Meier, S., Mitchell, M., Phyn, C., & Turner, S.-A. (2018). Fertility and the transition dairy cow. *Reproduction, Fertility and Development*, 30(1), 85-100.
- Roche, J. F. (2006). The effect of nutritional management of the dairy cow on reproductive efficiency. *Animal reproduction science*, 96(3-4), 282-296.
- Roche, J. R., Friggens, N. C., Kay, J. K., Fisher, M. W., Stafford, K. J., & Berry, D. P. (2009). Invited review: Body condition score and its association with dairy cow

- productivity, health, and welfare. *J Dairy Sci*, 92(12), 5769-5801. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2431>
- Roelofs, J. (2008). Prediction of ovulation and optimal insemination interval. *Vet Quart*, 30(suppl 1), 58-77.
- Roelofs, J., Lopez-Gatiús, F., Hunter, R., Van Eerdenburg, F., & Hanzen, C. (2010). When is a cow in estrus? Clinical and practical aspects. *Theriogenology*, 74(3), 327-344.
- Roelofs, J., Van Eerdenburg, F., Soede, N., & Kemp, B. (2005). Various behavioral signs of estrous and their relationship with time of ovulation in dairy cattle. *Theriogenology*, 63(5), 1366-1377.
- Roth, Z., Arav, A., Bor, A., Zeron, Y., Braw-Tal, R., & Wolfenson, D. (2001). Improvement of quality of oocytes collected in the autumn by enhanced removal of impaired follicles from previously heat-stressed cows. *REPRODUCTION-CAMBRIDGE*, 122(5), 737-744.
- Saacke, R. (2008). Insemination factors related to timed AI in cattle. *Theriogenology*, 70(3), 479-484.
- Saacke, R., Dalton, J., Nadir, S., Nebel, R., & Bame, J. (2000). Relationship of seminal traits and insemination time to fertilization rate and embryo quality. *Animal reproduction science*, 60, 663-677.
- Sandoval, M., Henry, P., Littell, R., Cousins, R., & Ammerman, C. (1997). Estimation of the relative bioavailability of zinc from inorganic zinc sources for sheep. *Animal feed science and technology*, 66(1-4), 223-235.
- Sartori, R., Bastos, M. R., & Wiltbank, M. C. (2009). Factors affecting fertilisation and early embryo quality in single- and superovulated dairy cattle. *Reproduction, Fertility and Development*, 22(1), 151-158.
- Sartori, R., Rosa, G., & Wiltbank, M. (2002). Ovarian structures and circulating steroids in heifers and lactating cows in summer and lactating and dry cows in winter. *Journal of dairy science*, 85(11), 2813-2822.
- Senger, P. (1994). The estrus detection problem: new concepts, technologies, and possibilities. *Journal of dairy science*, 77(9), 2745-2753.
- Sordillo, L. M., & Aitken, S. L. (2009). Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Veterinary immunology and immunopathology*, 128(1-3), 104-109.
- Sturman, H., Oltenacu, E., & Foote, R. (2000). Importance of inseminating only cows in estrus. *Theriogenology*, 53(8), 1657-1667.
- Tanaka, T., Arai, M., Ohtani, S., Uemura, S., Kuroiwa, T., Kim, S., & Kamomae, H. (2008). Influence of parity on follicular dynamics and resumption of ovarian cycle in postpartum dairy cows. *Animal reproduction science*, 108(1-2), 134-143.
- Thatcher, W., & Wilcox, C. (1973). Postpartum estrus as an indicator of reproductive status in the dairy cow. *Journal of dairy science*, 56(5), 608-610.
- Townson, D., Tsang, P. C., Butler, W., Frajblat, M., Griel Jr, L. C., Johnson, C., Milvae, R., Niksic, G., & Pate, J. L. (2002). Relationship of fertility to ovarian follicular waves before breeding in dairy cows. *Journal of Animal Science*, 80(4), 1053-1058.
- Villa-Godoy, A., Hughes, T., Emery, R., Chapin, L., & Fogwell, R. (1988). Association between energy balance and luteal function in lactating dairy cows. *Journal of dairy science*, 71(4), 1063-1072.
- Walsh, S., Williams, E., & Evans, A. (2011). A review of the causes of poor fertility in high milk producing dairy cows. *Animal reproduction science*, 123(3-4), 127-138.
- Weiss, W., Hogan, J., Todhunter, D., & Smith, K. (1997). Effect of vitamin E supplementation in diets with a low concentration of selenium on mammary gland health of dairy cows. *Journal of dairy science*, 80(8), 1728-1737.
- Wilde, D. (2006). Influence of macro and micro minerals in the peri-parturient period on fertility in dairy cattle. *Animal reproduction science*, 96(3-4), 240-249.