

Repeat Breeder İneklerin Tedavisinde GnRH ve Gonadotropinlerin (LH, hCG, PMSG) Kullanımı

Mustafa Kemal Sarıbay¹, Ayře Merve Köse¹, Mehmet Ali Yılmaz²

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Hatay

²Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Lalahan Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, Ankara

Geliř Tarihi / Received: 03.02.2017, Kabul Tarihi / Accepted: 27.11.2017

Özet: Repeat breeder sendromu (RB) sütçü ineklerde doğum-yeniden gebe kalma aralığını olumsuz yönde etkilediği için önemli bir sorundur. Bu sendromun başlıca iki nedeni, fertilizasyonun sekilenmemesi ve erken embriyonik ölümlerdir. Bu iki temel nedene yol açan ve RB sorununun ortaya çıkmasında rol oynayan birçok endokrinolojik faktör bulunmaktadır. Fizyolojik etkilerinden yola çıkılarak GnRH ve gonadotropinler RB'nin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu derlemede sütçü ineklerde RB sorununun nedenleri ile tedavisinde GnRH ve gonadotropinlerin kullanımı hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar kelimeler: GnRH, gonadotropinler, inek, repeat breeder.

The use of GnRH and Gonadotropins (LH, hCG, PMSG) in the Treatment of Repeat Breeder Cows

Abstract: Because of the affecting the calving to conception interval negatively, Repeat breeder is a major problem in dairy cows. The main two reasons of Repeat breeder syndrome are early embryonic mortality and fertilization failure. There are many hormonal factors that contribute to these two underlying causes and play a role in the development of the RB problem. Because of the physiological effects, GnRH and gonadotrophins are commonly used in the treatment of RB. In this review, reasons of RB problem and the usage of GnRH and gonadotrophins in the treatment of RB problem in dairy cows are informed.

Key words: Cow, GnRH, gonadotrophins, repeat breeder.

Giriş

İneğin doğumdan sonra optimum sürede tekrar gebe kalması, reproduktif sürü sağlığında en önemli hedeftir. Yılda bir yavru elde edilememesi; süt kaybı, gebe kalmayan hayvanların beslenmesi, gebelik başına tohumlama sayısının artması ve hayvanın gebe kalması için sarf edilen iş gücü ve tedavi giderleri yönünden işletmeye ek maliyet getirmektedir [25, 36, 66]. Repeat breeder sorunu yalnızca ineklerde değil düvelerde de ortaya çıkabilmektedir [9, 28]. Hailu ve ark. [32], ortalama süt verimi 14 litre olan 21 adet inekte yaptıkları çalışmada, siklusları ortalama 21 gün olarak hesapladıklarında boş geçen her siklusun toplam maliyetinin 3118 dolar olduğunu, her bir inek için ise bu miktarın 148 dolar olduğunu belirtmişlerdir. Son yıllarda gelişen biyoteknolojik yöntemlere rağmen süt inekçiliğinde döl verimini etkileyen pek çok sorun bulunmaktadır. Bunlardan birisi de repeat breeder (çeviren inek) sorunudur.

Repeat breeder olgularının önemli bir bölümü hormonal nedenlerden kaynaklanmaktadır. Hormonal kökenli RB olgularının tedavisinde GnRH ve gonadotropinler fizyolojik etkilerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır [74].

Repeat Breeder İnekler

Repeat breeder inek; en az bir kez doğum yapmış, 10 yaşından daha küçük, seksüel siklusları düzenli olan, genital organlarında herhangi bir klinik bir bozukluk fark edilmeyen ve anormal bir akıntı göstermeyen, ancak fertil bir boğayla 3 defa veya daha fazla sayıda çiftleştiği ya da suni tohumlama yapıldığı halde gebe kalmayan hayvanlar olarak ifade edilmektedir [1]. Bir sürüde RB ineklerin oranı % 12'den fazla ise fertilitede orta ya da ileri derecede bir problem varlığı söz konusudur. Çünkü RB ineklerde doğum-yeniden gebe kalma aralığı uzadığı için önemli bir sorundur ve her çeviren ineğin en az

2 aylık ekonomik kayba neden olduğu belirtilmektedir [1, 2, 5, 75].

Repeat Breeder'in Nedenleri

1. Fertilizasyonun Şekillenmemesi

Fertilizasyonun şekillenmemesinin en yaygın nedenleri; ovulasyon mekanizmasındaki bozukluklar, bakım ve beslenme problemleri, uterus enfeksiyonları, fekondasyondan önce oositin ölmesi, oosit ve spermatozoon anomalileri, sıcaklık stresi, suni tohumlama ile ilgili sorunlar immunolojik tepkiler ve östrüs tespitindeki sorunlardır [26, 33, 43].

Yüksek süt verimli ineklerin yeterince enerji alamaması sonucu ortaya çıkan negatif enerji dengesi (NED); bu hayvanlarda hipotalamusun inaktivasyonuna neden olarak, GnRH üretimi ya da salınımında yetersizlikler oluşur, dominant follikül (DF) yeterli östrojen salgılayamaz ve preovulatör LH piki sağlanamadığından ovulasyon gerçekleşmez [48, 50, 56]. Rasyondaki protein eksikliği de gonodotropik hormon sentezinin azalmasına yol açarak ovulasyonların gerçekleşmesini engelleyebilmektedir [6, 13]. Repeat breeder ineklerde kanda bulunan bakır, magnezyum, çinko, kalsiyum ve fosfor seviyelerinin sağlıklı ineklere göre önemli oranda düşük olduğu belirtilmektedir. Elementlerin eksikliğinde de ovulasyon mekanizmasında aksaklıklar şekillenmektedir [26, 59, 72].

Subklinik seyreden kronik endometritisler uterusu oluşturdıkları pH değişikliği sonucunda spermanın yaşamını ve genital bölgedeki hareketini olumsuz yönde etkileyerek spermanın fertilizasyon bölgesine ulaşmasını engelleyebilmektedir [34]. Araştırmacılar [16, 55] sıcaklık stresi etkisi altında glukokortikoidlerin LH salınımını bloke ederek, ovulasyonu geciktirebileceğini veya engelleyebileceğini bildirmişlerdir. Spermanın immün sistemi uyarması sonucu oluşan tepki, spermaların servikal kanaldan geçişi veya oosit membranına tutunmasını engelleyerek fertilizasyonun şekillenmemesine neden olabilmektedir [7, 69]. Ayrıca suni tohumlama ile ilgili olarak, spermanın dondurma, saklama ve çözündürülmesi sırasında yapılan hatalar, spermatozoon sayısının yetersiz olması, yanlış zamanda tohumlama yapılması, tohumlama sırasında şok, korku ve ağrı meydana gelmesine neden olan davranışlar da

fertilizasyonun şekillenmemesine yol açabilmektedir [35, 42, 75].

2. Erken Embriyonik Ölümler

Erken embriyonik ölümler RB'nin en önemli sebeplerindedir. Repeat breeder ineklerde embriyonik ölümlerin oranı % 28.5 olarak belirtilmiştir [39]. İneklerde erken embriyonik ölümler sıklıkla tohumlama sonrası 16 gün içerisinde ve en yaygın olarak 4 ile 10. günler arasında şekillenmektedir [5, 26, 27]. Wathes [77], RB hayvanlarda kayıpların en fazla tohumlama sonrası 4-7.günler arasında şekillendiğini belirtmektedir. İneklerde embriyonik ölüme sebep olan faktörlerin en önemlileri; sıcaklık stresi, bakım ve beslenmeyle ilgili faktörler, hormonal dengesizlikler, enfeksiyöz etkenler ve genetik faktörlerdir [10, 26, 39, 43].

Sıcaklık stresi sonucu progesteron (P4) üretiminin azaldığı, bu duruma bağlı olarak da gebelikle sonuçlanacak sonraki siklusun folikül gelişiminin baskılandığı ve anormal oosit olgunlaşması sonucu erken embriyonik ölümlerin meydana gelebileceği ifade edilmektedir [8, 80]. Wolfenson ve ark. [80], ineklerde sıcaklık stresinden dolayı ikinci folliküller dalganın dominant follikülü normalden 2-3 gün daha erken şekillenmesi sonucu, normalden daha yaşlı bir follikülün ovule olduğunu, preovulatör follikülün de dominantlık süresinin uzamasının embriyonik ölüm insidansında artışa yol açabileceğini bildirmektedir. De Rensis ve Scaramuzzi [22], sıcaklık stresinin uterus endometriumundan prostaglandin salınımına yol açarak prematüre luteolizise, buna bağlı olarak da embriyonik ölümlere neden olduğunu ifade etmektedir. Subklinik seyreden kronik endometritisler ciddi bir sistemik bozukluk oluşturmamakla birlikte uterusu oluşturdıkları pH değişikliği sonucu zigotun implantasyonunu etkileyerek embriyonik ölümlere neden olabilmektedir [34].

Enerji eksikliğinde; karaciğerden sentezlenen ve LH bioaktivitesini artıran IGF-1'in plazma konsantrasyonu düşer, buna bağlı olarak da progesteron sentezi azaltmakta ve embriyonun gelişimi olumsuz etkilenmektedir [48, 50, 56, 58]. Östrojenik etkili yem maddeleri de embriyonik ölümlere sebep olabilmektedir. Baklagiller familyasına ait birçok bitki türü yapısında fitoöstrojenler içermektedir [67]. Rasyonda protein seviyesinin yüksek olması, uterus ortamının pH'sını düşürerek embriyonik ölümlere

neden olmaktadır [6, 13]. Repeat breeder ineklerde % 14.3 oranında kromozom bozukluklarına rastlandığı bildirilmektedir. En sık karşılaşılan kromozomal anomali, 1/29 Robertsonian traslokasyonudur ve bu anomalide embriyoların gelişmelerinin yavaşladığı belirtilmektedir [30, 33, 40].

Tedavide Hormon Uygulamaları

1. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH)

Gonadotropin salgılatıcı hormon hipotalamusta sentezlenen, hipofizer seviyede gonadotropinlerin ve nihayetinde gonadal hormonların sentezini ve sekresyonunu kontrol eden dekapeptid yapıda bir hormondur. Gonadotropin salgılatıcı hormon, ovaryumlarda spesifik reseptörlerinin bulunmaması nedeniyle folliküler gelişim ve korpus luteum (KL) fonksiyonu üzerine etkisini, adeno-hipofizden folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH) salınımı yoluyla indirekt yoldan sağlamaktadır [5, 17, 36, 53, 78].

İneklerde GnRH analoglarının uygulanmasını izleyen 30 dk içerisinde LH salınımı uyarılır ve uygulamayı izleyen 2 saat içerisinde kan LH seviyesi pik düzeye ulaşır ve 4-5 saat yüksek seviyede kalır [44, 57, 74]. İneğin fizyolojik durumuna göre GnRH, folliküllerin gelişmesini, ovulasyonun gerçekleşmesini veya lüteinleşmesini sağlar. GnRH ve analogları, ineklerde ovaryum disfeksiyonlarının neden olduğu infertilite olgularında, ovulasyonun indüklenmesinde ve tohumlama sonrası gebe kalma oranlarının artırılması amacıyla sağlıklı ve/veya RB ineklerde kullanılabilir [51, 62]. GnRH ve analoglarının bahsedilen etkilerini destekleyen birçok saha çalışması bulunmaktadır [4, 29, 38, 45, 47, 52]. Veteriner sahada en sık kullanılan GnRH analogları; gonadorelin, buserelin, deslorelin, fertirelin, goserelin, leuprolide, lesirelin, nafarelin ve triptorelindir. Antijenik uyarım oluşturmadığından tekrarlanan enjeksiyonlarının anaflaksiye neden olmadığı, ayrıca et ve sütte rezidülerine rastlanmadığı bildirilmektedir [49, 51, 62, 73].

Repeat breeder ineklerde tohumlama sırasında uygulanan GnRH analoglarının, FSH sekresyon sıklığını ve konsantrasyonunu yükselterek pre veya post ovulatorik folliküller veya gelişen KL'da teka-lutein veya granuloza-lutein diferansiasyonunu arttırabildiği, gelişen KL'da küçük luteal hücrelerin

büyük luteal hücrelere dönüştürebildiği, böylece progesteron sekresyonunda artış sağlandığı ifade edilmektedir [47, 71]. Dominant folikülün, ekzojen GnRH tarafından uyarılan LH salınımına, lüteinizasyon veya ovulasyon ile cevap verebilmesi için yeterli sayıda GnRH reseptörlerini taşıması gerekir, bunun için de foliküllerin çapının en az 9-10 mm olması gerektiği belirtilmektedir [44, 74]. Gonadotropin salgılatıcı hormon luteal fazda uygulandığı zaman mevcut dominant follikülün ovulasyonuna neden olmaktadır. Bu sayede aksesör bir KL oluşturulup ilave bir progesteron kaynağı şekillenmektedir. Bu sebeple gerek tohumlama sonrası ovulasyonu sağlamak, gerekse KL'un fonksiyon yetersizliğini gidermek amacıyla tohumlamadan sonraki 1-15 günlük arada GnRH sıkça kullanılmaktadır [2, 65, 79]. GnRH ve analoglarının bu etkisi ovaryumda dominant follikülün bulunduğu 4-6 ve 11-13. günlerde en yüksek düzeyde olmaktadır. Onbir-13. günlerde sözü edilen etkinin mevcut folliküllerden östradiol üretimini engellemesi de söz konusudur. Bu dönemde östradiol sekresyonundaki azalma luteolitik mekanizmanın baskılanmasına ve gebeliklerin devamına izin vermektedir. Bu etki ile oksitosin reseptör sayısındaki artış ve PGF₂ α üretimi azalmaktadır [51, 61].

Repeat breeder ineklerde GnRH, ovulasyonu uyarmak ve luteal yetersizlikleri engellemek amacıyla, östrüsün başlangıcında, suni tohumlamadan 5-6 saat önce veya suni tohumlama sırasında kullanılabilir [2, 42]. Stevenson ve ark. [70], RB ineklere tohumlama anında 100 μ g GnRH uyguladıklarını ve GnRH uygulamasının gebelik oranlarını artırdığını bildirmişlerdir. Phatak ve ark. [52], 961 RB inek üzerinde yaptıkları çalışmada, bir gruba tohumlama anında 100 μ g GnRH uyguladıklarını, diğer gruba ise hiçbir uygulama yapmadıklarını belirtmişler, gebelik oranlarını GnRH uygulanan grupta % 47.0, kontrol grubunda ise % 37.7 olarak bulmuşlardır. Kharche ve Srivastava [41], RB ineklerde 3 grup hayvanda yaptıkları çalışmada tohumlama anında 1. gruba 20 μ g, 2. gruba 10 μ g GnRH ve kontrol grubuna fizyolojik tuzlu su verdiklerini ve gebelik oranlarını sırasıyla grup 1' de % 45, grup 2' de % 25 ve kontrol grubunda % 17 olarak saptadıklarını, sonuç olarak GnRH uygulamasının gebelik oranlarını artırdığını ifade etmektedirler.

Sıcaklık stresinde, luteal dokunun desteklenmesi amacıyla GnRH ve analogları yaygın olarak kullanılmaktadır [45]. Sıcaklık stresi altındaki 105 inekte yapılan bir çalışmada Willard ve ark. [79] tohumlamadan sonraki 5. veya 11. günlerde 100 µg GnRH enjeksiyonu yaptıklarını, her iki günde de verilen GnRH'nın, serum progesteron konsantrasyonunu yükselttiğini ve gebelik oranlarını artırdığını tespit etmişlerdir.

2. Luteinleştirici Hormon (LH)

Luteinleştirici Hormon salınımı GnRH tarafından düzenlenmektedir. Luteinleştirici Hormon, luteal yapının oluşumu ve devamlılığında sorumlu olan, 28-34.000 dalton molekül ağırlığa sahip, yarılanma ömrü <30 dakika olan glikoprotein yapıda gonadotropik bir hormondur. LH ovaryumlarda granüloza hücrelerini etkileyerek, FSH ile birlikte foliküler olgunlaşma, östrojen üretimi, ovulasyon, ovulasyondan sonra korpus luteumu etkileyerek progesteron üretim ve salınımını uyarmaktadır [3, 19]. Martinez ve ark. [46], ilk foliküler dalga da dominant folikül üzerine LH ve GnRH'ın etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, 65 düvede östrus siklusunun 3, 6 ve 9. günlerinde 25 mg IM pLH ve 100 µg GnRH uyguladıklarını ve 36 saat içinde LH grubunda ovulasyonların sırasıyla % 67, %100 ve %67, GnRH grubunda ise %89, %56 ve %22 olduğunu belirtmişlerdir. Bu şekilde, var olan ya da oluşmakta olan dominant folikülün ovulasyonunun uyarılabildiği ifade edilmiştir.

Gebe kadın idrarından ekstrakte edilen hCG'nin primer olarak LH benzeri etkili olması, daha kolay elde edilmesi nedeniyle ucuz olması ve LH'nin ticari bir şekli olmaması sebebiyle klinik kullanımlarda LH yerine hCG preparatları kullanılmaktadır [3, 19].

3. İnsan Koryonik Gonadotropini (hCG)

İnsan koryonik gonadotropini fertilizasyondan 2-8 gün sonra trofoblast hücreleri tarafından sentezlemeye başlanan, gebeliğin en fazla 7-10. haftaları arasında üretilen ve miktarı 16. haftaya kadar azalan, 38 kDa ağırlığında, yarılanma ömrü 66 saat olan glikoprotein yapıda bir hormondur. Bu hormon, KL'dan progesteron ve östrojen salınımını uyarır, gonadotropin sekresyonu inhibe eder ve bu sayede gebeliğin devamını sağlamaktadır [15, 21,

31, 37, 61, 63]. Kolay elde edilebilmesi nedeniyle ucuz olup, koryonik gonadotropin preparatları ismi altında, liyofilize edilmiş formlarda bulunmaktadır. Yüksek veya devamlı düşük dozlarda kullanıldığında, hCG molekülünü nötralize edebilen ve reseptörüne bağlanmayı önemli ölçüde azaltan antikor tepkisini indükler veya büyük molekül ağırlığı sebebiyle anafilaktik reaksiyonlara sebep olabilir, bu nedenle bu işlemde önce antihistaminik uygulanması önerilmektedir [3, 61, 63].

İnsan koryonik gonadotropini primer olarak LH etkilidir, uygulamayı izleyen 30 saat içerisinde plazma LH düzeyi pik yapar, tek başına veya diğer hormonlarla kombine bir şekilde; ovulasyonun gecikmesinde, hormonal kökenli anovulasyon olgularında, senkronize edilen hayvanlarda ovulasyon şansını artırmada, KL oluşumunu destekleyerek serum progesteron düzeyini yükseltmede, foliküler kistlerde, suböstrüs olaylarında ve hakiki anöstrüs olgularında 1500-3000 IU dozda kullanılabilir [2, 61]. Das ve ark.'nın [20], anovulasyon ve geciken ovulasyon problemleri 6 adet RB inekte yaptıkları çalışmalarında, suni tohumlamadan hemen sonra 3.000 IU hCG uygulaması ile ineklerin tamamında ovulasyon belirlediklerini, elde edilen gebelik oranının % 83.33 (5/6) olduğunu bildirmiştir.

Çapı 10 mm'den küçük olan folliküllerin bile hCG'ye cevap olarak luteal doku oluşturabildikleri ve yardımcı bir KL'u indükleyebildikleri ifade edilmektedir [23, 64]. Östrus sonrası 5.günde hCG ile tedavi edilen ineklerde, 5.günden 13.güne kadar olan sürede plazma progesteron düzeyi daha yüksek seyreder ve embriyonun hayatta kalma şansı artmaktadır [54, 60]. Rajamahendran ve Sianangama [54], 34 inekte yaptıkları çalışmalarında, hayvanları üç gruba ayırdıklarını, suni tohumlama anı (0.), 7. ve 14. günlerde 1.000 IU hCG uyguladıklarını, plazma progesteron düzeyinin 7. ve 14. günlerde hCG uygulanan grupta 0. günde hCG uygulanan gruba kıyasla daha yüksek olduğunu, en yüksek gebelik oranının ise 7. günde hCG uygulanan grupta olduğunu belirlemişler, 7. günde yapılan hCG enjeksiyonunun erken embriyonik ölümleri azalttığını ifade etmişlerdir. İnsan koryonik gonadotropininin, sıcaklık stresinden kaynaklanan embriyo kayıplarının önlenmesinde de etkili olduğu ve tedaviye yanıtın GnRH tedavisine kıyasla daha iyi olduğu belirtilmektedir. Ancak tedavinin tohumlamadan

sonraki ilk 5 günde uygulanması önerilmektedir. Çünkü sıcaklık stresine maruz kalmış hayvanlardaki embriyo kayıplarının çoğu 5. günden önce gerçekleşmektedir [23].

4. Gebe Kısırak Serum Gonadotropini (PMSG, eCG)

PMSG gebe kısıraklarda, endometrial kaplar oluşturan özel trophoblast hücrelerinden sentezlenen glikoprotein yapıda, yüksek molekül ağırlığa (72.000 dalton) sahip, yarılanma ömrü uzun (40 saat) olan bir plasenta gonadotropinidir. Bu hormon folikülün granüloza ve teka hücrelerinde östrojen ve progesteron sekresyonunu uyaran LH ve FSH benzeri etkiye sahiptir [3, 18].

Sütçü ineklerde PMSG tedavisinin ovaryumlardaki başlıca foliküler cevapları; atretik foliküllerde az büyüme, küçük foliküllerin (≤ 5 mm) büyüme oranında artış, orta (6-8 mm) ve büyük (≥ 9 mm) foliküllerde ise sürekli büyüme olarak belirtilmiştir [24]. Bu etkileri sayesinde PMSG uygulaması sonrası oluşacak KL kalitesi iyileşmekte ve böylece progesteron seviyesi artmaktadır. PMSG' nin yarılanma ömrünün uzun olması, hem FSH (% 80), hem de LH (% 20) aktivitesi bulunması nedeniyle; folliküler gelişimin uyarılması, östrüslerin indüklenmesi ve daha erken başlaması, ovulasyonların düzenlenmesi ve daha yüksek ovulasyon oranı elde etmek gibi üreme faaliyetlerinin kontrolünde kullanılmaktadır. Bunlara ilaveten erken postpartum dönemde üreme performansını iyileştirmek, asiklik ineklerde ovulasyon ve gebelik oranını artırmak, ovulasyonun gecikmesi durumlarında gebelik oranını artırmak için kullanıldığı belirtilmiştir. Mevsimsel sıcaklık stresi altındaki, LH sekresyonu veya ovaryum etkinliği azalmış, anöstrüs gösteren hayvanlarda veya düşük vücut kondisyon skoru bulunan hayvanlarda da yararları olduğu bildirilmektedir [18, 24].

Progesteron uygulamaları ile birlikte kullanılan PMSG'nin ise folliküler dalgaların sıklığını azalttığı, preovulatör folliküllerin atrezi oranlarını azaltıp antral folliküllerin gelişmesini stimüle ederek folliküllerdeki östrojen üretimini artırdığı bu sayede östrüs ve ovulasyonların insidansını yükselttiği, izleyen diöstrüste plazma progesteron konsantrasyonunda artış sağladığı, embriyonik gelişimi desteklediği, konseptustan salgılanan interferon tau'nun yüksek progesteron konsantrasyonu ile po-

zitif korelasyon gösterdiği ve bu durumun gebeliğin devamında olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir [11, 24]. Progesteron kaynağının uzaklaştırılmasıyla ovulasyon aralığındaki değişkenlikleri azaltarak östrüslerin ve ovulasyonların senkronizasyonlarının düzenlenmesinde ve gebe kalma oranının artırılması için tedavi protokolünün 5. veya 8. günü 400-700 IU PMSG ilavesi önerilmektedir [14].

Luteal faz progesteronunu artırmanın yolu eCG enjeksiyonu ile aksesör KL oluşumunu uyardır. eCG' nin sığırlardaki hem LH hem de FSH etkisi nedeniyle senkronize folikül dalgasının ortaya çıkış evresinde eCG enjekte ederek foliküllerin büyüme hızını artırabilir ve bu da daha büyük bir preovulatör folikülün ve daha büyük bir KL' un oluşmasına neden olur. Birden fazla follikülün eşzamanlı büyümesi uyarılarak birden fazla ovulasyon ve CL oluşumu indüklenebilir. Her iki durumda da ovulasyondan sonra yüksek P₄ konsantrasyonlarının beklenebileceği bildirilmektedir [12]. Binelli ve ark. [12], alıcı düveler üzerinde yaptıkları çalışmada, östrüs siklusunun herhangi bir zamanında (0. gün) estradiol benzoat ve CIDR, 5. günde 800 IU eCG uyguladıklarını, 7. günde CIDR'ın çıkarıldığını ve PGF₂α uyguladıklarını, 8. günde ovulasyonların estradiol benzoat ile indüklendiğini ve ovaryumların 8-15. günlerde ultrasonografi ile muayene edildiğini, embriyoların 16. günde transfer edildiğini sonuçta 15. günde eCG uygulanan grupta progesteron konsantrasyonu ve gebelik oranlarının sırasıyla 4.17 ± 3.73 ve % 42 iken kontrol grubunda 1.35 ± 0.78 ve % 10 olduğunu belirtmektedirler.

Tortorella ve ark. [76], anöstrüsteki ineklerde intravajinal bir progestin (8 gün süreli) cihazının çıkarılmasından iki gün önce veya aynı günde verilen eCG (400 IU)' nin ovaryum folikül çapı, luteal volüm, serum progesteron (P₄) konsantrasyonları ve tohumlama başına gebelik oranlarını sabit zamanlı uyguladıkları tohumlama protokolünde incelemişlerdir. Altıncı günde eCG uygulanan ineklerde gebelik oranının (% 27.3, 33/121), 8. güne (% 16.0, 20/125) göre daha yüksek olduğunu, ayrıca, eCG8 grubuna (4.5 ± 0.7 ng/mL) kıyasla, eCG6 grubunda (8.1 ± 1.3 ng/mL) P₄ konsantrasyonlarının daha yüksek olduğunu; anöstrüsteki ineklerde sabit zamanlı tohumlama protokolünde progestin çıkarılmadan 2 gün önce uygulanan eCG 'nin dominant folikülün çapı, luteal hacim, serum P₄ konsantrasyonları ve

gebelik oranlarını arttırdığı sonucuna vardıklarını ifade etmişlerdir. Singh ve ark. [68] tarafından yapılan bir çalışmada, 7 gün süreyle CIDR uyguladıkları ve CIDR çıkarma günü 500 IU PMSG enjeksiyonu yaptıkları asiklik düve ve ineklerde östrüs oranının %100 olduğunu östrüs başlangıç saatinin sırasıyla 48.00 ± 2.35 ve 44.00 ± 3.18 , konsepsiyon oranının %20 ve %40, iki östrüs sonrası total gebelik oranının %60 ve %80 olduğunu belirtmişlerdir; eCG tedavisi CIDR ile birlikte uygulandığında tohumlamadan önce oluşabilecek östrüs ve ovulasyonları da engelleyerek asiklik ineklerde ve düvelerde östrüslerinin etkin bir şekilde uyarıldığını ve tatmin edici gebelik oranları elde edildiğini ifade etmişlerdir. Ancak PMSG hormonunun uzun yarılanma ömrü ve dolaşımında 10 günden fazla kalabilmesi nedeniyle, ovule olmayan foliküllere, anormal endokrin değişikliklere ve düşük kalitede embriyoların oluşumuna neden olabileceği göz ardı edilmemelidir [24].

Sonuç

Sonuç olarak, ineklerde RB sütçü ineklerde doğum-yeniden gebe kalma aralığını olumsuz yönde etkilediği için önemli bir sorundur. Repeat Breeder'in tedavisinde GnRH ve gonadotropinler fizyolojik etkileri göz önüne alındığında, hormonal kökenli anovulasyon olgularında, ovulasyonun gecikmesinde, ovulasyonun indüklenmesinde ve tohumlama sonrası KL oluşumunu destekleyerek gebe kalma oranlarının artırılması amacıyla tek başına veya diğer hormonlarla kombine bir şekilde kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Alaçam E (1997): İnekte Döl Verimi ve Kontrolü. p: 325-388. In: Sığır Hastalıkları, Edit.; E Alaçam, M Şahal, 1. Baskı, Medisan, ISBN: 975-7774-28-6, Ankara, Türkiye.
2. Alaçam E (1999): Üremenin Kontrolü. p: 71-80. In: Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite, Edit.; E Alaçam, 2. Baskı, Medisan, ISBN: 975-7774-37-5, Ankara, Türkiye.
3. Alaçam E (2005): Hormonların Klinik Kullanımları. p: 41-54. In: Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite, Edit.: E Alaçam, 5. Baskı, Medisan, ISBN: 975 7774 37 5, Ankara, Türkiye.
4. Anjum IA, Usman RH, Tumo MT, Abro SH (2010): Improvement of conception rate in crossbred cattle by using GnRh analogue therapy. *Agricultura Tropica et Subtropica*, 43(1): 6-10.
5. Arthur GH, Noakes DE, Pearson H (1989): *Veterinary Reproduction and Obstetrics (Theriogenology)*, 6th Publishing, Bailliere Tindall, London, England.
6. Ata A, Tekin N (2001): Repeat Breeder İneklerde GnRH Uygulaması ve Döl Verimi. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 41(1): 13-24.
7. Ayalon N (1984): Embryonic mortality in cattle. *Zuhthyg*, 16(3): 97-109.
8. Bademkiran S, Güvenç K (2005): Sütçü sığırlarda sıcaklık stresinin döl verimi üzerine etkisi. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2: 53-59.
9. Bage R, Gustaffson H, Larsson B, Forsberg M, Rodriguez-Martinez H (2002): Repeat breeding in dairy heifers: Follicular dynamics and estrous cycle characteristics in relation to sexual hormone patterns. *Theriogenology*, 57: 2257-2269.
10. Bartolome JA, Kamimura S, Silvestre F, Artech ACM, Trigg T, Thatcher WW (2006): The use of a deslorelin implant (GnRH agonist) during the late embryonic period to reduce pregnancy loss. *Theriogenology*, 65: 1443-1453.
11. Baruselli PS, Reis EL, Marques MO, Nasser LF, Bó GA (2004). The use of hormonal treatments to improve reproductive performance of anestrous beef cattle in tropical climates. *Animal Reproduction Science*, 82: 479-486.
12. Binelli M, Thatcher WW, Mattos R, Baruselli PS (2001). Antiluteolytic strategies to improve fertility in cattle. *Theriogenology*, 56(9): 1451-1463.
13. Blanchard T, Ferguson J, Love L, Takeda T, Henderson B, Hasler J, Chalupa W (1990): Effects of dietary crude-protein type on fertilization and embryo quality in dairy cattle. *American Journal of Veterinary Research*, 51: 905-908.
14. Bo GA, Baruselli PS, Mapletoft RJ (2012). Increasing pregnancies following synchronization of bovine recipients. *Animal Reproduction Science*, 9(3): 312-317.
15. Bridges PJ, Wright DJ, Buford WI, Ahmad N, Hernandez-Fonseca H, Mc Cormick ML, Schrick FN, Dailey RA, Lewis PE, Inskeep EK (2000): Ability of induced corpora lutea to maintain pregnancy in beef cows. *Journal of animal science*, 78(11): 2942-2949.
16. Briski KP, Quigley K, Meites J (1984): Endogeneous opiate involvement in acute and chronic stress-induced changes in plasma LH concentrations in the male rat. *Life Sciences*, 34: 2485-2493.
17. Cupp AS, Stumpf TT, Kojima FN, Werth LA, Wolfe MW, Roberson MS (1995): Secretion of gonadotrophins change during the luteal phase of the bovine oestrous cycle in the absence of corresponding changes in progesterone or 17 β -oestradiol. *Animal Reproduction Science*, 37: 109-119.
18. Çetin H, Beceriklisoy HB, Uçar EH (2015): Gebe Kısırak Serum Gonadotropini/At Koryonik Gonadotropini. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics*, 1 (2): 48-54.
19. Çolak A, Cengiz M, Polat B (2015): Lüteinleştirici Hormon. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics*, 1 (2): 19-25.
20. Das PK, Deka KC, Biswas RK, Goswami J (2007): Ovulatory disturbance and its therapeutic approach in repeat breeding cross bred cattle. *Indian Journal of Animal Sciences*, 77 (1): 45-47.
21. De Medeiros SF, Norman RJ (2009): Human chorio gonadotropin protein core and sugar branches heterogeneity: basic and clinical insights. *Human Reproduction Update*, 15(1): 69-95.
22. De Rensis F, Scaramuzzi RJ (2003): Heat stress and seasonal effects on reproduction in the dairy cow-a review. *Theriogenology*, 60(6):1139-1151.
23. De Rensis F, Lopez-Gatius F, Garcia-Ispuerto I, Techakumpu M (2010): Clinical use of human chorionic gonadotropin in dairy cows: an update. *Theriogenology*, 73(8): 1001-1008.
24. De Rensis F, López-Gatius F (2014). Use of equine chorionic gonadotropin to control reproduction of the dairy cow: a review. *Reproduction in Domestic Animals*, 49(2): 177-182.

25. De Vries A (2006): Economic value of pregnancy in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 89: 387-3885.
26. Dinç DA (1990): Döl Tutmayan (RepeatBreeder) Hayvanlar. p: 233-240. In: *Theriogenology, Evcil Hayvanlarda Reprodüksiyon, Suni Tohumlama, Obstetrik ve İnfertilite*, Edit.; E Alaşam, Bölüm 28, Nürol Matbaası, Ankara, Türkiye.
27. Diskin MG, Morris DG (2008): Embryonic and early foetal losses in cattle and other ruminants. *Reproduction in Domestic Animals*, 43(2): 260-267.
28. Doğruer G, Sarıbay MK, Karaca F (2007): Repeat breeder sorunlu düvelerde flunixin meglumın uygulamalarının gebelik oranı üzerine etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 21(6): 263-268.
29. Doğruer G, Sarıbay MK, Karaca F, Ergün Y (2010): The comparison of the pregnancy rates obtained after the ovsynch and double dose PGF2 α +GnRH applications in lactating dairy cows. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 9(4): 809-813.
30. Gunther JD (1981): Classification and clinical management of the repeat breeding cow. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 3: 154-159.
31. Hafez ESE, MR, Rosnina Y (2000): Hormones, Growth Factors, and Reproduction. p: 33-54. In: *Reproduction in Farm Animals*, Edit.; B Hafez, ESE Hafez, 7th Publishing, Lippincott Williams & Wilkins, ISBN: 9780683305777, Philadelphia, ABD.
32. Hailu B, Gebrekidan B, Raju S, Birhanu A, Tadesse G (2015): Effects of gonadotropin releasing hormone analogue in enhancements of pregnancy in repeat breeding dairy cows in and around Mekelle, Tigray, Ethiopia. *Anim Vet Sci*, 3(1): 12-17.
33. Hartigan PJ (1995): Cattle breeding and infertility. p: 86-186. In: *Animal Breeding and Infertility*, Edit.; MJ Meredith, baskı, Blackwell Science, Oxford, England.
34. Hussain AM, Daniel RCW (1991): Bovine normal and abnormal reproductive and endocrine functions during the postpartum period: A Review. *Reproduction in Domestic Animals*, 26: 101-111.
35. İleri K, Ak K, Pabuçuoğlu S, Usta S (1998): Reprodüksiyon ve Suni Tohumlama. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları*, İstanbul, 84: 139-145.
36. Jainudeen MR, Hafez ESE (2000): Reproductive cycles, cattle and water buffalo. p: 159-171 In: *Reproduction and Farm Animals*, Edit.; B Hafez, ESE Hafez, 7th Publishing, A Wolters Kluwer Company, ISBN: 0-683-30577-8, Philadelphia, ABD.
37. Janssens JP, Russo J, Russo I, Michiels L, Donders G, Verjans M, Riphagen I, Den Bossche TV, Deleu M, Sieprath P (2007): Human chorionic gonadotropin (hCG) and prevention of breast cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 269(1): 93-98.
38. Karaca F, Doğruer G, Sarıbay MK, Ergün Y, Ates CT (2016): The effect of the reduced dose of GnRH on conception, ovulation and ovarian structures in ovsynch program of lactating dairy cows. *Animal Review*, 3(3): 66-72.
39. Kastelic JP (1994): Non infectious embryonic loss in cattle. *Veterinary Medicine*, 6: 584-589.
40. Kawarsky JS, Basur PK, Stubbings RB, Hansen PJ, King WA (1996): Chromosomal abnormalities in bovine embryos and their influence on development. *Biology of Reproduction*, 54: 53-59.
41. Kharche SD, Srivastava SK (2007): Dose dependent effect of GnRH analogue on pregnancy rate of repeat breeder crossbred cows. *Animal Reproduction Science*, 99(1): 196-201.
42. Kimura M, Nakoo T, Moriyoshi M, Kawata K (1987): Luteal Phase deficiency as a possible cause of repeat breeding in dairy cows. *British Veterinary Journal*, 143(6): 560-566.
43. King WA (1990): Chromosome abnormalities and pregnancy failure in domestic animals. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*, 34: 229-250.
44. Lucy MC, Savio JD, Badinga L, De La Sota RL, Thatcher WW (1992): Factors that affect ovarian follicular dynamics in cattle. *Journal of Animal Science*, 70: 3615-3626.
45. Mann GE, Lamming GE, Fray MD (1995): Plasma oestradiol and progesterone during early pregnancy in the cow and the effects of treatment with Buserelin. *Animal Reproduction Science*, 37(2): 121-131.
46. Martinez MF, Adams GP, Bergfelt DR, Kastelic JP, Mapletoft RJ (1999): Effect of LH or GnRH on the dominant follicle of the first follicular wave in beef heifers. *Animal Reproduction Science*, 57: 23-33.
47. Mee MO, Stevenson JS, Alexander BM, Sasser RG (1993): Administration of GnRH at estrus influences pregnancy rates, serum concentrations of LH, FSH, estradiol-17 beta, pregnancy-specific protein B, and progesterone, proportion of luteal cell types, and in vitro production of progesterone in dairy cows. *Journal of Animal Science*, 71(1): 185-198.
48. Mwaanga ES, Janowski T (2000): Anoestrus in Dairy Cows: Causes, Prevalance and Clinical Forms. *Reproduction in Domestic Animals*, 35: 193-200.
49. Peter AT (1997). Infertility due to abnormalities of the ovaries. p: 349-353. In: *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. 1th Ed., Saunders Company, Philadelphia, ABD.
50. Peters AR, Ball PJH (1994): The postpartum period. p: 145-460. In: *Reproduction in Cattle*. 2nd Ed., Blackwell Science, London, England.
51. Peters AR (2005). Veterinary clinical application of GnRH – questions of efficacy. *Animal Reproduction Science*, 88: 155-167.
52. Phatak AP, Whitmore HL, Brown ND (1986): Effect of gonadotropin relasing homone on conception rate in repeat breeder dairy cows. *Theriogenology*, 26(5): 605-609.
53. Prevediville DJ, Enright WJ, Crove MA, Finnerty M, Roche JF (1996): Normal or induced secretory patterns of luteinising hormone and follicle stimulating hormone in anoestrous gonadotropin-releasing hormone-immunised and cyclic control heifers. *Animal Reproduction Science*, 45: 177-190.
54. Rajamahendran R, Sianangama PC (1992): Effect of human chorionic gonadotropin on dominant follicles in cows: formation of accessory corpora lutea, progesterone production and pregnancy rates. *Journal of Reproduction and Fertility*, 95(2): 577-584.
55. Ravagnolo O, Misztal I (2002): Effect of heat stress on nonreturn rate in holsteins: fixed-model analyses. *Journal of Dairy Science*, 85: 3101-3106.
56. Roche JF, Mackey D, Diskin MD (2000): Reproductive management of postpartum cows. *Animal Reproduction Science*, 60: 703-712.
57. Rosenberg M, Chun SY, Kaim M, Herz Z, Folman Y (1991): The effect of GnRH administered to dairy cows during oestrus on plasma LH and conception in relation to the time of treatment and insemination. *Animal Reproduction Science*, 24: 13-24.
58. Rukkwanasuk T, Kruip TAM, Wensing T (1999): Relationship between over feeding and over condition in the dry period and the problems of high producing dairy cows during the postparturent period. *Veterinary Quarterly*, 21: 71-77.
59. Rupde ND, Rode AM, Sarode DB, Zade NN, Jagtap DG, Kaikini AS (1993): Serum biochemical profile in repeat breeders. *The Indian Journal of Animal Reproduction*, 14: 79-81.
60. Santos JE, Thatcher WW, Pool L, Overton MW (2001): Effect of human chorionic gonadotropin on luteal function and reproductive performance of high-producing lactating Holstein dairy cows. *Journal of Animal Science*, 79(11): 2881-2894.
61. Schmitt EJ, Diaz T, Barros CM, De la Sota RL, Drost M, Fredriksson EW, Staples CR, Thorner R, Thatcher WW (1996): Differential re-

- sponse of the luteal phase and fertility in cattle following ovulation of the first-wave follicle with human chorionic gonadotropin or an agonist of gonadotropin-releasing hormone. *Journal of Animal Science*, 74(5): 1074-1083.
62. Schneider F, Tomek W, Gründker C (2006): Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its natural analogues: A review. *Theriogenology*, 66(4): 691-709.
 63. Shahmoradi M (2010). Kadın Plasenta Hormonu (hCG) ve GnRH Kullanımı ile Süt İneklerinde Döl Veriminin İyileştirilmesi Olanakları. Doktora tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
 64. Sheffel CE, Pratt BR, Ferrell WL, Inskip EK (1982): Induced corpora lutea in the postpartum beef cow. II. Effects of treatment with progesterone and gonadotropins. *Journal of Animal Science*, 54(4): 830-836.
 65. Sheldon IM, Dobson H (1993): Effects of gonadotrophin releasing hormone administered 11 days after insemination on the pregnancy rates of cattle to the first and later services. *The Veterinary Record*, 133(7): 160-163.
 66. Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc SJ, Gilbert RO (2006): Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, 65: 1516-1530.
 67. Shore LS, Rios C, Marcus S, Bernstein M, Shemesh M (1998): Relationship between peripheral estrogen concentrations at insemination and subsequent fetal loss in cattle. *Theriogenology*, 50(1): 101-107.
 68. Singh H, Luthra RA, Khar SK, Nanda T (2006). Oestrus induction, plasma steroid hormone profiles and fertility response after CIDR and eCG treatment in acyclic sahiwal cows. *Asian Australasian Journal of Animal Sciences*, 19(11): 1566-1573.
 69. Sreenan SM, Diskin MG (1983): Early embryonic mortality in the cow its relationship with progesterone concentration. *The Veterinary Record*, 112(22): 517-521.
 70. Stevenson JS, Call EP, Scoby RK, Phatak AP (1990): Double Insemination and Gonadotropin-Releasing Hormone Treatment of Repeat-Breeding Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science*, 73(7): 1766-1772.
 71. Stocco C, Telleria C, Gibori G (2007): The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocrine reviews*, 28(1): 117-149.
 72. Şenel HS (1993): Hayvan Besleme. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, İstanbul, No: 3210, s: 175-183.
 73. Taponen J, Katila T, Rodríguez-Martínez H (1999): Induction of ovulation with gonadotropin releasing hormone during proestrus in cattle: influence on subsequent follicular growth and luteal function. *Animal Reproduction Science*, 55(2): 91-105.
 74. Taponen J (2003): Ovarian function in dairy cattle after gonadotropin-releasing hormone treatments during perioestrus. Academic Dissertation, University of Helsinki, Helsinki, Finland.
 75. Taşal İ (2011): İneklerde Repeat Breeder (Dönen İnek) Sendromunun Klinik Yönden İrdelenmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 2(1): 74-84.
 76. Tortorella RD, Ferreira R, dos Santos JT, de Andrade Neto OS, Barreta MH, Oliveira JF, Gonçalves PB, Neves JP (2013). The effect of equine chorionic gonadotropin on follicular size, luteal volume, circulating progesterone concentrations, and pregnancy rates in anestrous beef cows treated with a novel fixed-time artificial insemination protocol. *Theriogenology*, 79(8): 1204-1209.
 77. Wathes DC (1992): Embryonic mortality and the uterine environment. *Journal of Endocrinology*, 134: 321-325.
 78. Webb R, Armstrong DG (1998): Control of ovarian function; effect of local interactions and environmental influences on follicular turnover in cattle. *Livestock Production Science*, 53: 95-112.
 79. Willard S, Gandy S, Bowers S, Graves K, Elias A, Whisnant C (2003): The effects of GnRH administration post insemination on serum concentrations of progesterone and pregnancy rates in dairy cattle exposed to mild summer heat stress. *Theriogenology*, 59: 1799-1810.
 80. Wolfenson D, Roth Z, Meidan R (2000): Impaired reproduction in heat-stressed cattle: basic and applied aspects. *Animal Reproduction Science*, 61: 535-547.