

171536



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

POSTPARTUM NONSİKLİK SÜTÇÜ İNEKLERDE PROGESTERON-ÖSTRADIOL,
PROGESTERON-GnRH-PROSTAGLANDİN F_{2α} VEYA-ÖSTRADIOL İLE
TEDAVİDEN SONRA FOLLİKÜLER DEĞİŞİKLİKLER VE REPRODÜKTİF
PERFORMANS

(DOKTORA TEZİ)

Hasan Basri TEK

BURSA - 2005



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

**POSTPARTUM NONSİKLIK SÜTÇÜ İNEKLERDE PROGESTERON-ÖSTRADİOL,
PROGESTERON-GnRH-PROSTAGLANDİN F_{2α} VEYA -ÖSTRADİOL İLE
TEDAVİDEN SONRA FOLLİKÜLER DEĞİŞİKLİKLER VE REPRODÜKTİF
PERFORMANS**

Hasan Basri TEK

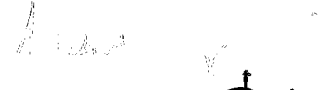
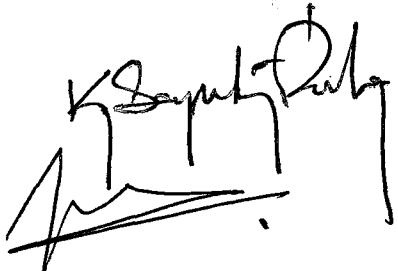



(DOKTORA TEZİ)

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Yavuz NAK

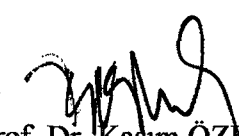
Bursa-2005

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Bu tez, jürimiz tarafından doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

	Adı ve Soyadı	İmza
Üye	Prof. Dr. Hakkı İZGÜR	
Üye	Prof. Dr. Kamil SEYREK-İNTAŞ	
Üye	Doç. Dr. Sezgin ŞENTÜRK	
Tez Danışmanı	Yard. Doç. Dr. Yavuz NAK	
Üye	Yard. Doç. Dr. Hakan SAĞIRKAYA	

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulunun .10.2005... tarih .2005/22... sayılı toplantısında alınan ..02... numaralı kararı ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET.....	II
İNGİLİZCE ÖZET.....	III
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	5
GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	42
KAYNAKLAR.....	47
TEŞEKKÜR.....	55
ÖZGEÇMİŞ.....	56

ÖZET

Çalışmanın amacı; postpartum nonsiklik ineklerde progesteron, GnRH, PGF₂α ve östradiol benzoat gibi hormonları içeren farklı tedavi yöntemlerinin folliküler gelişim ve progesteron konsantrasyonları üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Bu araştırmada doğum sonrası en az 44. günden itibaren hiç östrus göstermemiş 102 inek ultrasonografi ile ovaryumları yönünden incelendi. Nonsiklik olarak çalışmaya dahil edilen inekler (n=20); 1. Grup (n=7), 2. Grup (n= 6) ve 3. Grup (n=7) arasında rast gele olacak şekilde dağıtıldı. Birinci grupta yer alan ineklere 12 gün süre ile vagina içi progesteron salan ve östradiol benzoat kapsülü içeren PRID (kapsüllü) yerleştirildi. İkinci grupta bulunan hayvanlara 0. günde 10 mcg GnRH ve PRID (kapsülsüz) ve PRID' lerin uzaklaştırıldıkları 7. günde 25 mg PGF₂α tedavileri uygulandı. Üçüncü gruptaki hayvanlara ise 2. Gruptan farklı olarak kapsülsüz PRID' lerin uzaklaştırılmalarını takiben 10. saatte östradiol benzoat uygulandı. Sıfırıncı günde GnRH uygulamalarına cevap olarak 2. Grupta yer alan ineklerde (6/6) ortalama 2,5±0,2. günlerde 12,0±0,7 mm çaplı folliküllerde ve 3. Gruptaki ineklerde (5/7) ise, 2,2±0,2. günlerde 11,0±0,9 çaplı folliküllerde ovulasyonlar tespit edildi. PRID' lerin vaginadan uzaklaştırılmalarını takiben 1. Grupta bulunan ineklerde (7/7) persistent follikül oluşumu gözlenirken, 2. Grupta yer alan ineklerde (4/6) 4,8±0,6. günde ve 3. Gruptaki ineklerde (6/7) ise 3,5±0,3. günde ovulasyonlar tespit edildi. Sonuç olarak; nonsiklik ineklerde 12 gün süreli kapsüllü PRID tedavisi, siklik aktivitenin başlatılmasında başarısız kaldı ve persistent follikül oluşumuna neden oldu. Buna karşılık, 2 ve 3. Gruplarda uygulanan tedavilere cevap olarak siklik aktivitelerin başlatılmasında benzer başarılı sonuçlar alındı. Bununla beraber, östradiol benzoat tedavisi nedeniyle 3. Gruptaki ineklerde 2. Gruptakilerden daha erken ovulasyonlar meydana geldi (P<0,05).

Anahtar kelimeler: Nonsiklik inek, PRID, folliküler dalga, persistent follikül

SUMMARY

Follicular Changes and Reproductive Performance in Postpartum Noncyclic Dairy Cows After Treatment with Progesterone and Estradiol or with Progesterone, GnRH, Prostaglandin F_{2α} and Estradiol

The aim of this study was to investigate the effects of different treatment methods including GnRH, PGF_{2α} and estradiol hormones on follicular development and progesterone concentrations in postpartum noncyclic cows. In this study, 102 cows which did not exhibit any estrus at least on 44 d postpartum were scanned by ultrasonography. Noncyclic cows (n= 20) were randomly allocated to Group I (n=7), Group II (n=6), Group III (n=7). Progesterone Releasing Intravaginal Device (PRID) with estradiol capsule was inserted for 12 d in Group I. Cows in Group II were treated with 10 mcg of GnRH and PRID without estradiol capsule on Day 0 and 25 mg of PGF_{2α} on Day 7 when PRID was removed. Cows in Group III were treated same as Group II until PRID removal, then they were received estradiol benzoate 10 h after PRID removal. In response to GnRH treatment on Day 0, all cows (6/6) in Group II ovulated 2,5±0,2 d after GnRH treatment with 12,0±0,7 mm follicle diameter and 5 of 7 cows ovulated 2,2±0,2 d after GnRH treatment with 11,0±0,9 mm follicle diameter in Group III. All cows (7/7) in Group I had a persistent follicles on the ovary following 12 d PRID treatment. Ovulations after PRID removal were detected on Day 4,8±0,6 in Group II (4/6) and 3,5±0,3 d in Group III (6/7). In conclusion, PRID (with capsule) treatment for 12 d was not successful to resume cyclicity and cause persistent follicle in noncyclic cows. However, resumption of cyclicity was similarly high in Group II and III in response to treatments. In addition, cows in Group III ovulated earlier than Group II due to estradiol benzoate treatment (P<0.05).

Key words: Noncyclic cows, PRID, follicular wave, persistent follicle

GİRİŞ

İnsanların beslenmesinde süt ve et büyük öneme sahiptir. Çiftlik hayvanlarından elde edilen ürünlerin önemli bir bölümü sığır yetiştiriciliğinden sağlanmaktadır. Bu iki besin maddesinin üretiminde sığır kökenli et ve sütün önemli bir payı olduğu görülmektedir. Bu nedenle sığır yetiştiriciliği, gerek dünyada gerekse de ülkemizde hayvancılığın en önemli kollarından birisi olarak kabul edilmektedir (1, 2).

Hayvansal üretimin başarısını belirleyen hayati faktörlerden biri de, üreme ile ilgili faaliyetlerin düzeyidir. Üreme ile ilgili olumsuzluklar, sağılmakta olan inek sayısını direkt olarak etkilemektedir. Böylece buzağılamalar arasındaki süre uzayarak laktasyon sayısı yani bir ineğin yaşamı boyunca ürettiği toplam süt miktarı azalmaktadır. Halbuki süt inekçiliği ile uğraşan bir işletmenin başta gelen amacı, süt üretim miktarını bir önceki yıldan daha iyi bir konuma getirmektir (3, 4). Bunun yanında üreme; genetik ilerleme ve seleksiyon konusunda belirleyici rol oynayan temel faktörlerden biridir (3).

Kısaca belirtmek gerekirse; döl verimi ile ilgili problemler, yavru elde edememe, süt üretiminde dolayısı ile süt üretiminden elde edilen gelirden azalma, döl verimi problemi bulunan hayvanların reforme olarak ayrılması ve boş yere beslenmeleri, reformelerin yerine konulacak hayvanlar için ek harcamalar, fazladan iş gücü kullanımı, sperma ve ilaç giderleri, yatırımlarda aksamalar gibi bir işletmenin geleceğini önemli derecede etkileyecek pek çok problemi de beraberinde getirerek, önemli parasal kayıplara yol açmaktadır (5-8).

Araştırmacılar (5, 7, 8) bir işletmede gerek döl verimi ve gerekse süt verimi açısından en iyi düzeye ulaşmak amacıyla, her inek için yılda bir buzağı elde edilmesi gerektiğini belirtmektedirler. Bu amaca ulaşmak için, bir ineğin doğumunu izleyen 75–85. günler arasında gebe kalması ve postpartum anöstrus süresinin fizyolojik sınır olan 60 günü aşmaması gerektiği vurgulanmaktadır. Doğumdan tekrar gebeliğin oluşumuna kadar geçen sürenin uzamasına yol açan en önemli unsur, doğumdan ilk kızgınlığa kadar geçen postpartum anöstrus süresinin normal fizyolojik sınırları aşmasıdır. Et ve süt sığırçılığının yapıldığı entansif işletmelerde uzamış postpartum anöstrus periyodu, östrus senkronizasyon etkinliğini ve buzağı verimini azaltarak tekrar gebe kalmada gecikmelere ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır (7-10).

Alaçam (11), döl verimi ile ilgili bazı parametrelerin fizyolojik sınırlarını Tablo-1’de gösterildiği gibi belirtmektedir:

Tablo-1. Doğum sonrası bazı fizyolojik dövl verimi parametreleri *

Parametreler	Hedef	Ortalama
Doğum Aralığı	365 Gün	< 400 Gün
Doğumdan İlk Östrusa Kadar Geçen Süre	< 45 Gün	< 60 Gün
Doğumdan İlk Tohumlamaya Kadar Geçen Süre	45-60 Gün	< 60 Gün
Doğumdan Gebeliğe Kadar Geçen Süre	< 90 Gün	< 100 Gün

* Bu tablo Alaçam E' den alınmıştır (11).

Mevsimsel buzağılama programlarının uygulandığı sütçü işletmelerde buzağılama zamanı, genellikle meralardan en üst düzeyde faydalandığı döneme göre ayarlanmaktadır. Böyle işletmelerde, önceden belirlenmiş tohumlama takviminin başlangıcında kızgınlık göstermemiş olan hayvanlar anöstruslu olarak kabul edilmektedir. Postpartum anöstrus periyodu; belirgin davranışsal kızgınlık belirtilerinin ve ovulasyonların gözlenmediği “anovulatör anöstrus”, ovulasyonlu sakin kızgınlıkların gözlendiği “suböstrus” ve geç buzağılamaya bağlı olarak tohumlama takviminin başlangıcında “gecikmiş postpartum östrus” şeklinde ortaya çıkabilir. Mevsimsel üreme periyodunun ilk üç haftasında anovulatör anöstruslu sığır oranı % 55 iken, davranışsal östrus belirtilerine sahip olanların oranı ise % 96 olarak belirlenmiştir. Bu dönem içerisinde bulunan anovulatör anöstruslu sığırların gebeliğe kadar geçen ortalama zaman aralığının (37 gün), östrus gösterenlerden (22 gün) daha uzun olduğu tespit edilmiştir (12).

Yıl boyu buzağılama sisteminin uygulandığı süt sığırcılığı işletmelerinde, postpartum 44. güne kadar ovulasyonların gözlenmemesi “uzamış postpartum süreç” olarak tanımlanmıştır. Bu hayvanlar buzağılama sonrası 44. günden önce ovulasyon yapanlarla karşılaştırıldığında ilk tohumlamadaki gebe kalma oranının daha az ve gebelik başına düşen tohumlama sayısının ise daha yüksek olduğu belirtilmektedir (13). Kuzey Amerika’ daki süt sığırcılığı ile uğraşan işletmelerde buzağılama sonrası 60 gün ve sonrasında anöstruslu olarak ayrılan sığırların oranının % 23 (14) ve % 38 (15) olduğu bildirilmektedir. Belçika’ da süt sığırcılığı işletmelerinde 1990-1994 yılları arasında yapılan bir çalışmada, ilk ovulasyona kadar geçen ortalama sürenin 37 gün olduğu ve bu sığırların % 22’ sinin postpartum 50. güne kadar ovulasyon göstermedikleri ifade edilmektedir (16).

Erken postpartum dönemde anovulatör anöstruslu sütçü ineklerde negatif enerji balansının şiddeti ile bağlantılı olarak, yetersiz preovulatör gonadotropinlerin salınımları nedeniyle ovulasyonu uyuracak yeterli düzeyde dominant follikül kaynaklı östradiol

retiminin sağlanamaması, dominant follikül atrezisinin temel nedeni olarak gösterilmektedir. Sonuç olarak; “anovulatör anöstrus”un doğum sonrası ovaryumlar üzerinde dominant folliküllerin yokluğundan daha ziyade bu folliküllerin ovule olamamalarından kaynaklandığı belirtilmektedir (10, 17).

Sığırlarda gebeliğin ileri dönemlerinde devam eden folliküler gelişimdeki durgunluk döneminin sorunsuz bir doğum süreci sonrasında, gözlenebilir östrus davranışları, sağlıklı folliküllerin ovulasyonu ve normal luteal fonksiyonların şekillenmesi ile sonuçlanan olaylar akışına dönüşmesi başarılı bir reprodüktif performans için gerekli koşullardır (8).

Postpartum anovulatör anöstruslu ineklerde tedavi seçenekleri, yönetsel düzenlemeler ve hormonal girişimler olarak ele alınabilir. Yönetsel düzenlemeler olarak; rasyon ilaveleri, sağım sayılarının azaltılması ve buzağının anneden uzaklaştırılması sayılabilir. Doğrudan veya dolaylı olarak LH (Luteinize Edici Hormon) salınımlarının uyarılması ile ovaryum folliküllerinin maturasyonunun sağlanması ve böylece östrus ve ovulasyonların elde edilmesi hormonal girişimlerin amacını teşkil etmektedir (8).

Doğumdan sonra fizyolojik sınırlar aşıldığı halde kızgınlık göstermemiş, asiklik ovaryumlara sahip anovulatör anöstruslu ineklerde, kızgınlık ve ovulasyonları uyarmak amacıyla progesteron ve progestagenler kas içi enjeksiyon, oral yolla (1, 2, 18), progesteron salan vagina içi alet (PRID veya CIDR-B) (1, 2, 8, 19-22) veya norgestomet içeren kulak implantı (CRESTAR) (1, 2, 8, 18, 23) gibi farklı yollarla uygulanmaktadır.

Siklik veya anstrustaki ineklerde yeni bir follikül dalgasının uyarılması, östrus ve ovulasyonun senkronizasyonu amacıyla ekzojen doğal progesteron içeren PRID / CIDR-B veya progestagen içeren kulak implantlarının kısa veya uzun süreli olarak uygulamalarını içeren hormonal tedavi programlarında, olası bir endojen progesteron kaynağının [Corpus Luteum (CL)] ortadan kaldırılmasına yönelik progesteron / progestagen kaynaklarının uzaklaştırılmasından 1 gün önce veya uzaklaştırma anında Prostaglandin F2 alfa (PGF₂α) analogları kullanılmaktadır (8, 19-23).

Nonsiklik ineklerde tedavi başlangıcında Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) ve 7 gün süre ile CIDR uygulamaları, CIDR’lerin uzaklaştırma gününde veya bir gün öncesinde PGF₂α ve CIDR’lerin uzaklaştırılmalarından 10 saat veya bir gün sonrasında östradiol benzoat uygulamaları şeklindeki hormonal yöntemler ile, yeni bir follikül dalgası geliştirilerek anovulatör bir dominant follikülün ovule edilebileceği ve böylece fertil bir ovulasyonun uyarılabileceği ifade edilmektedir (8, 19-22).

Bu çalışmanın amacı; postpartum nonsiklik ineklerde progesteron, GnRH, PGF₂ α ve östradiol benzoat gibi hormonları içeren farklı tedavi yöntemlerinin folliküler gelişim ve progesteron konsantrasyonları üzerindeki etkilerini araştırmaktır.



GENEL BİLGİLER

1. Sığırlarda Folliküler Dinamikler

Tüm memeli dişiler çok sayıda follikül içeren büyük bir follikül deposu (sığırlar için yaklaşık 150.000 primordial follikül popülasyonu) ile doğarlar. Pubertas yaklaştıkça bu follikül deposundaki folliküllerin sayısı hızla azalarak, primordial follikül havuzu oluşur ve birkaç follikül büyümeye başlar. Bir kez büyüme başladığı zaman folliküller ya atretik olana kadar veya hormonal stimülasyon şekillenirse preovulatör olgunlaşma aşamasına kadar büyürler (24-26).

Transrektal ultrasonografi, ovaryum follikül gelişiminde veri toplamak için (27) ve farklı çalışma gruplarında çapı 2 mm' den büyük folliküllerin gelişim modellerinin ortaya konulmasında etkili olarak kullanılmıştır (28-30).

Preovulatör follikül gelişimi ile sonuçlanan antral folliküllerin devam eden gelişim ve regresyon işleyişi "folliküler dinamikler" olarak adlandırılır. Sığırlarda tek bir östrus siklusu süresince "dalga modeli" tarzında, 2 veya 3 adet folliküler büyüme ve gelişim dalgası gözlenir ve preovulatör follikül en son follikül dalgasından meydana gelir (28-32).

Büyümenin başlamasında;

1. Hormonal tetikleyiciler (örneğin gonadotropinler)
2. İnternal sinyallerdeki değişimler
3. Eksternal inhibitör gibi çeşitli kontrol faktörleri rol oynar (26).

Bir follikül dalgası içerisinde follikül gelişimi açısından 3 temel aşama bulunmaktadır:

1. Recruitment (ön seçim) : Follikül havuzundaki bir grup follikülün (cohort folliküller) hızla büyümeye başlayarak yeterli hipofizer gonadotropik stimülasyon ortamında ovulasyona kadar devam eden bir olgunlaşma süreci başlangıcını ifade eder.

2. Selection (seçim) : Sonuçta dominant follikül (DF) veya dominant follikülleri oluşturacak şekilde gelişmeye devam eden folliküllerin recrute edilmiş folliküller arasından seçilme işlemidir. Seleksiyon, ovule olabilecek potensiyeye sahip genellikle tek bir follikülün seçildiği ve bu follikülün atreziden korunduğu proses olarak tanımlanır.

3. Dominance (dominantlık) : Seçilmiş bir follikülün yeni cohort folliküllerin recruitmentinin önlenmesi sırasında dominant olduğu bir süreçtir. Yani dominant folliküller kendilerinden daha küçük follikülleri (subordinate folliküller) bir mekanizma ile baskılayarak kendileri büyümelerine devam ederler (30, 32, 33).

Çapı 2 mm' den büyük follüküller, rekrutment aşaması sonrası ortaya çıkan follükülleri temsil ederler ve follüküler gelişiminin seleksiyon ve dominantlık aşamalarına girerler. Bu follüküller devam eden gelişim süreçlerinde ultrasonografik ölçümlere dayanan büyüklük, fonksiyon ve biyokimyasal özelliklerine göre sınıflandırılabilirler (31).

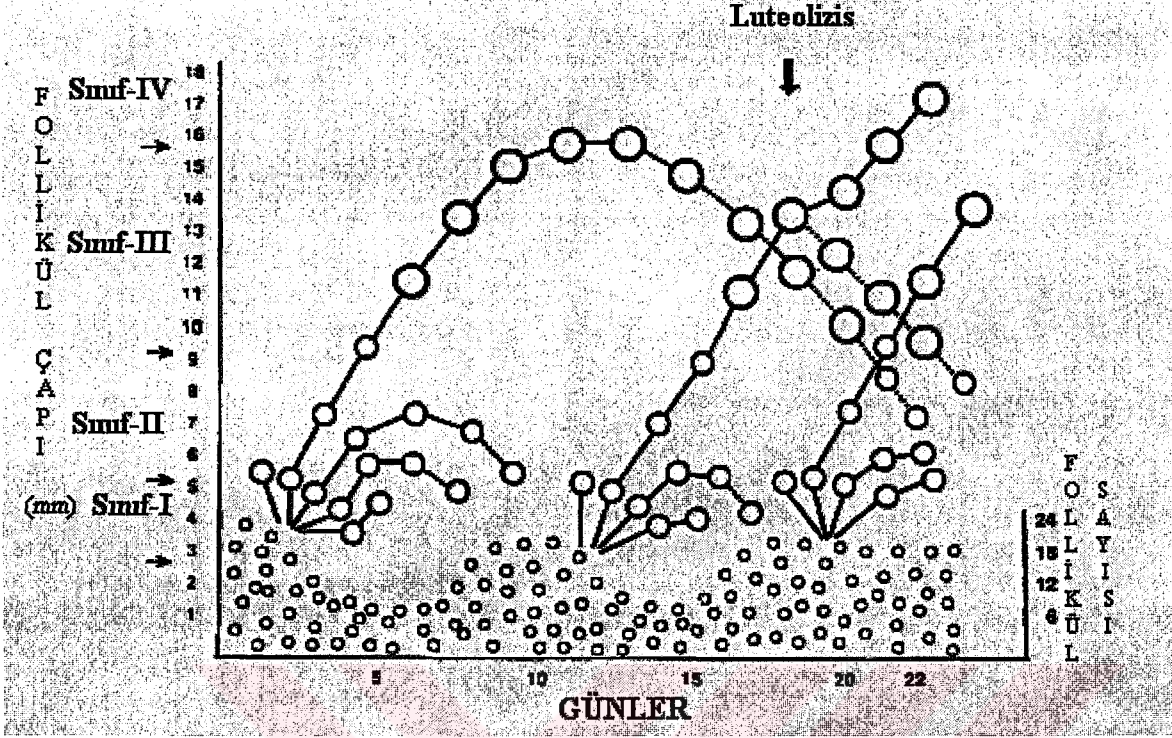
Tablo-2. Büyüklüklerine göre sınıflandırılmış sığır ovaryum follüküllerinin biyokimyasal, fizyolojik ve fonksiyonel özellikleri *

Follüküllerin Sınıflandırılması	Çap (mm)	Follüküler Dalga İçerisindeki Fonksiyonu	Fizyolojik ve Biyokimyasal Fonksiyonu
Sınıf-I	3-5	Küçük follükül havuzundan rekrute edilmesi	Luteolisis sonrası ovulasyon için minimum büyüklükten daha küçük olmaları
Sınıf-II	6-9	Rekrute edilmiş follüküller ve seçilmiş follükül	Granulosa hücrelerinde LH reseptörleri bulunan ve luteolisis' de potansiyel olarak ovulatör olabilecek follükül olmaları
Sınıf-III	10-15	Dominant follükül	Granulosa hücrelerinde LH reseptörleri bulunan ve ovule olabilecek dominant follükül olmaları
Sınıf-IV	>15	Büyük dominant follükül	Olgun dominant- preovulatör follükül olmaları

* Bu tablo Lucy ve arkadaşlarından alınmıştır (31).

Bir östrus siklusu sırasında follüküler dinamikler içerisinde yer alan follüküllerin farklı gelişim sınıfları Şekil-1' de yer almaktadır (34). Östrus siklusunun erken döneminde, cohort follüküller çok daha küçük antral follükül (2-4 mm) havuzundan rekrute edilir. Rekrutment' in hemen sonrası, tek bir follükülün (dominant follükül) büyümesine devam etmesine karşılık, diğer rekrute edilmiş follüküllerin (subordinate follüküller) büyüklüklerinde azalmanın gözlemlendiği bir seleksiyon evresi başlar. İlk follüküler dalganın dominant follükülü östrus siklusunun ortasına kadar (8-11. günler) aktif olarak kalır (10). Ultrasonografik bulgulara dayanılarak dominantlık süreci sırasında başka follüküllerin rekrutment evresine girişinin önlemlendiği görülmektedir. Bu durumdan follüküler sıvı içerisindeki proteinlerin sorumlu olabileceği bildirilmektedir (35).

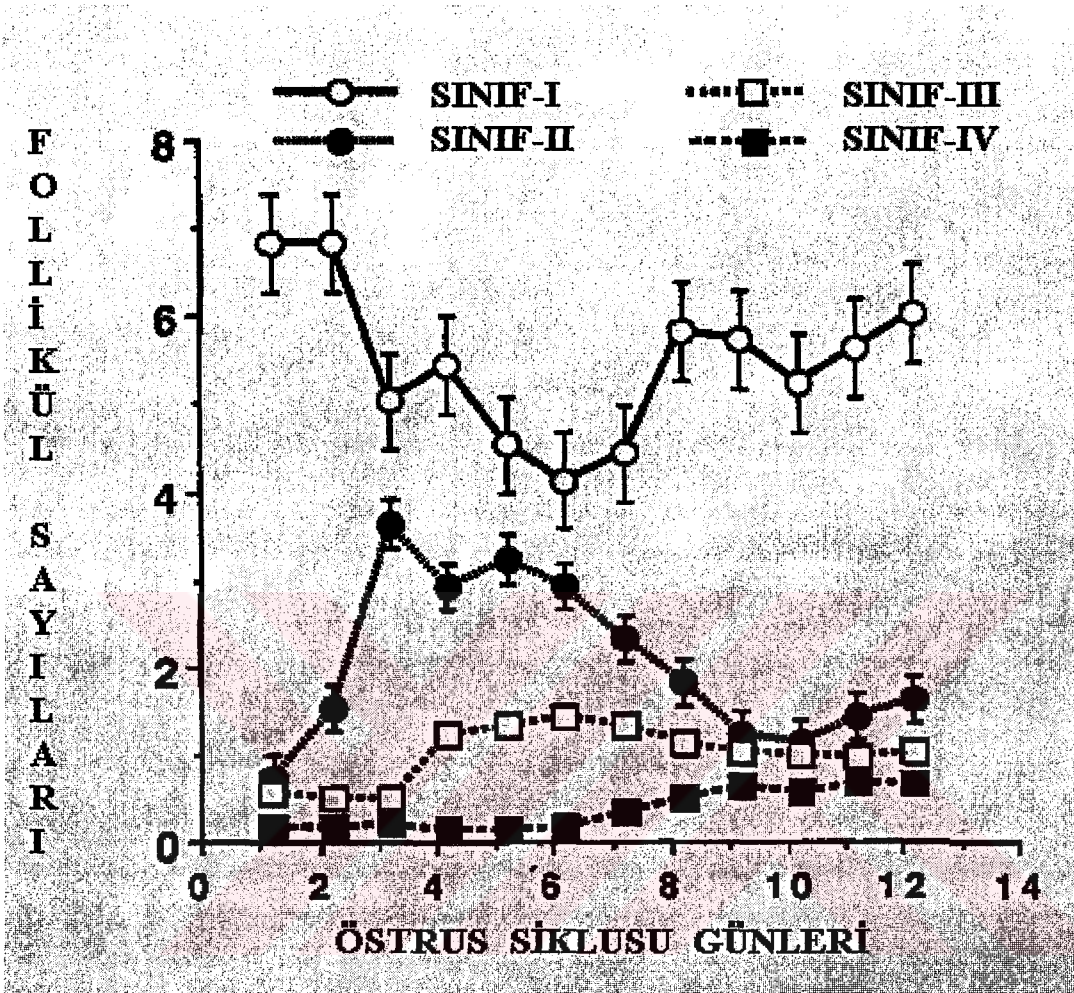
SİĞIRLARDA ÖSTRUS SIKLUSU SIRASINDA FOLLİKÜLER DİNAMİKLERİ



Şekil-1. Üç follüküler dalgalı bir östrus siklusunda ovaryum follüküllerinin büyüme ve gelişim modeli. (Follükül büyüklükleri; Sınıf-I = 3-5 mm, Sınıf-II = 6-9 mm, Sınıf-III = 10-15 mm ve Sınıf-IV = >15 mm olarak gösterilmiştir). Bu şekil Savio ve arkadaşlarından alınmıştır (34).

Bir östrus siklusunun ilk follüküler dalga sırasında bir grup laktasyondaki sütçü sığır (n=18) için bu dört follüküler büyüklük sınıfında yer alan ortalama follükül sayıları Şekil-2' de gösterilmektedir (31). Erken östrus siklusunda (1-4. günler) Sınıf-I' de yer alan (3-5 mm çaplı) follüküllerin ortalama sayısı azalırken, Sınıf-II' de yer alan (6-9 mm çaplı) follüküllerin ortalama sayılarında artış şekillenir. Sınıf-I follükülleri Sınıf-II follüküllerine büyüdüğü için ve Sınıf-I follüküllerinin yerini daha küçük (< 3mm çaplı) follüküller almadığı için bu değişim belirgin olarak rekrutment aşaması sırasında ortaya çıkar. Östrus siklusunun ortalama 4. gününde, genellikle bir adet seçilmiş follükül olarak Sınıf-III içerisine büyüterek girdiği için Sınıf-III (10-15 mm çaplı) follüküllerinin ortalama sayısı artar. Aynı zamanda, Sınıf-II' deki follüküller dominant olmadıkları, büyüklüklerinde azalma olduğu ve atretik oldukları için ortalama sayıları azalır. Bu durum östrus siklusunun 7. gününden sonra daha az Sınıf-II ve daha çok Sınıf-I follüküllerin tespiti ile sonuçlanır. İlk follüküler dalga sonrasında (östrus siklusunun 7.-9. günlerinde), Sınıf-III follüküller (dominant follüküller) > 15 mm çapa kadar gelişimlerine devam ettiği için Sınıf-IV follüküllerinin ortalama sayılarının arttığı tespit edilir. Sınıf-II follüküllerinin

sürekli supresyonu (siklusun 9-11. günleri) muhtemelen ilk dalgaya ait dominant follikül tarafından ortaya konulan supresif etkiden kaynaklanmaktadır (31).



Şekil-2. Laktasyondaki 18 adet holstein ırkı sığırdaki östrus siklusunun ilk 12 gününde farklı follikül sınıflarındaki (Sınıf-I, 3-5 mm; Sınıf-II, 6-9 mm; Sınıf-III, 10-15 mm; Sınıf-IV, >15 mm) folliküllerin ortalama sayıları. Bu şekil Lucy ve arkadaşlarından alınmıştır (31).

Siklusun 5-8. günler arasında $PGF_{2\alpha}$ ile CL' un regresyonu uyarılırsa, ilk dominant follikülün ovule olabileceği bildirilmektedir (36, 37).

Östrus siklusunun ilk folliküller dalgasına ait dominant follikül regrese olur (28, 29, 32) ve ikinci dalganın gelişimi (rekrutment, seleksiyon ve dominantlık) ikinci aktif dominant follikülün varlığı ile sonuçlanır. İki dalgalı sikluslarda, ikinci dominant follikülün maturasyonu, CL' un spontane regresyonu ile aynı zamana rastlar ve bu follikül luteolizis sonrası ovule olur (28,29). Bu duruma alternatif olarak ikinci dominant follikül atretik olduğu takdirde, üçüncü folliküler dalga başlatılacaktır. Östrus siklusunda üçüncü dalga oluştuğunda, olgun büyüklükleri yönünden ikinci dalgaya ait dominant

follikülün ilk dalgaya ait dominant follikülden daha küçük olduğu tespit edilmiştir (29, 38). Ayrıca üç folliküler dalgalı sikluslar iki folliküler dalgalı olanlara göre daha uzun sürmektedir. Bunun nedeni; ikinci dominant follikül ovule olmaması nedeniyle ve üçüncü dominant follikülün ovulasyon öncesi gelişimini tamamlayabilmesi için ilave zamana ihtiyaç göstermesinden dolayı östrusun geciktirilmesiyle açıklanmaktadır (28, 29).

Her bir follikül dalgasının ortaya çıkışı (emergence; > 4 mm çaplı folliküller); 2 folliküler dalgalı sikluslarda ortalama olarak ovulasyon gününde (0. gün) ve 10. günde, 3 folliküler dalgalı sikluslarda ise 0, 9 ve 16. günlerde tespit edilmiştir. Ayrıca iki folliküler dalgalı sikluslar (~20,4 gün) üç folliküler dalgalı siklulardan (~22,8 gün) önemli ölçüde daha kısadır (30).

Siklus süreleri ve folliküler dalga sayılarındaki varyasyonlar; beslenme durumu (50), enerji balansı (31), mevsim (51) ve genetik (52) farklılıklardan kaynaklanabileceği belirtilmektedir.

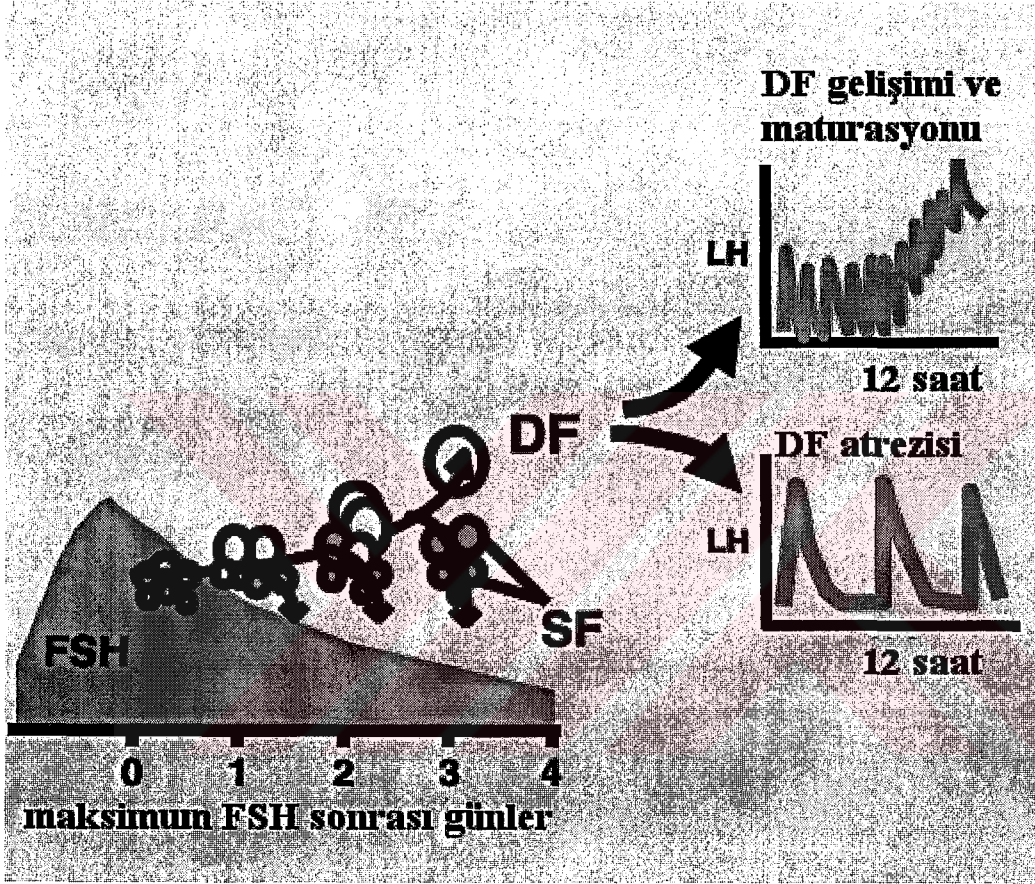
İlk folliküler dalgaya ait dominant follikül gelişimi üç farklı faza ayrılabilir: 1- Büyüme Fazı (0-6. günler), 2- Statik Faz (6-12. günler) ve 3- Gerileme Fazı (12. gün) olarak sayılabilir. Bu dönemlerle ilgili 2 ve 3 folliküler dalgalı sikluslarda farklılıklar gözlenmemektedir. Subordinate folliküller de folliküler dalganın ortaya çıkışı (emergence) sonrası yaklaşık 3 gün süre ile büyüme ve takiben kısa bir statik ve regresyon fazlarına sahiptir (30).

Bir dominant follikül, subordinate folliküllerin gelişimini baskılamak ve yeni bir folliküler dalganın ortaya çıkışını önlemek için lokal ve / veya sistemik ürünler (inhibin, follistatin, aktivin ve diğer büyüme arttırıcı ve azaltıcı faktörler) üretir (39, 53). Bu baskılamanın, hem plazma gonadotropin konsantrasyonlarının ve hem de FSH' a karşı duyarlılık azalışından doğabileceği belirtilmektedir (53, 54). Plazma FSH konsantrasyonlarındaki düşüşün dominant follikül seleksiyon zamanı ile aynı ile zamana rastladığı gösterilmiştir (55). Follikül seleksiyon anında ekzojen FSH uygulaması, seleksiyonun gecikmesine ve subordinate follikül gelişiminin uzamasına neden olmuştur (55, 56).

Doğal olarak şekillenmiş veya prostaglandin tedavisi ile uyarılmış luteolizis başlangıcında, gelişmekte olan dominant follikül ovulasyona kadar gelişimine devam eder ve ovule olur. Buna karşılık luteal regresyon olmadığı takdirde dominant follikül atreziye uğrar ve yeni bir follikül dalgası meydana gelir (32). Dominant follikülün atrezisi LH salınım sıklığı ve östrojen üretimini baskılayan CL kaynaklı progesteronun negatif feedback etkisi ile ilişkilidir (57, 58).

1.1. Folliküler Dalgalarda Gonadotropin Bağımlılık

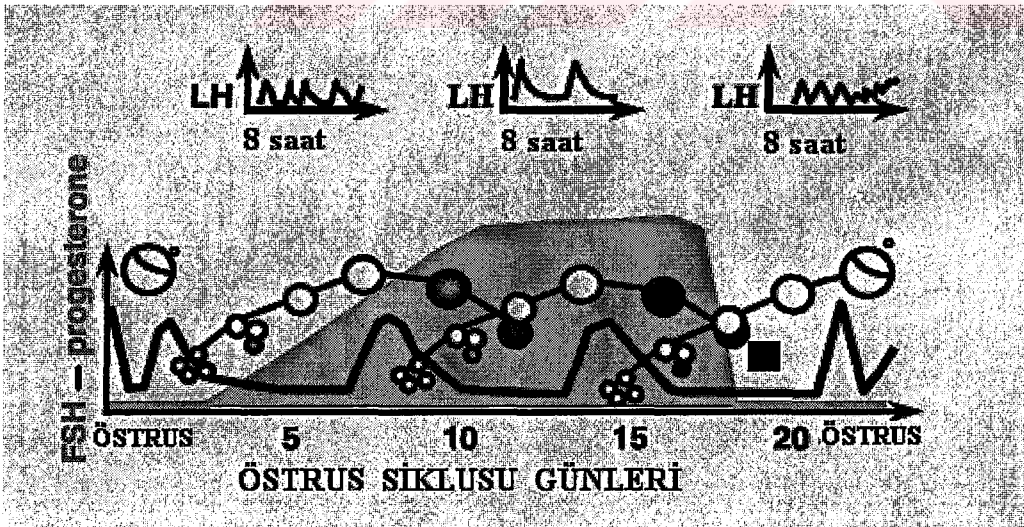
Sığırlarda folliküler dalga gelişimi spesifik olarak Follikül Stimule Edici Hormon (FSH)' a bağımlı olarak ortaya çıkar ve ultrasonografi ile tespit edilmiş 3-5 mm çaplı folliküllerin (cohort folliküller) simultane olarak ortaya çıkışı geçici FSH artışları ile ilişkilidir (Şekil-3) (39,41).



Şekil-3. Geçici FSH yükselmesi ve siklusun ilk folliküler dalgasının gelişimi (Seleksiyon sonrası dominant follikülün atrezisi veya gelişimine devam ederek olgunlaşması ve diferensiyasyonu ortamdaki LH pulzasyon modeline bağlıdır: DF= Dominant Follikül, SF= Subordinate Follikül). Bu şekil Mihm ve arkadaşlarından alınmıştır (41).

Hemen hemen ovulasyon ile aynı zaman dilimine rastlayan geçici perioovulatör FSH yükselmesi ile 24 adet kadar 4 mm çaplı küçük antral folliküllerin (cohort folliküller) gelişimlerini uyarır. Böylece ultrason muayenelerinde yaklaşık olarak östrus siklusunun 1-2. günlerinde ≥ 4 mm çaplı folliküllerin gözlenmesi 'emergence' olarak tanımlanır (39, 42). Geçici FSH yükselmesinden 2-3 gün sonra çok az cohort follikül, sadece tek bir follikül (dominant follikül) seçilene kadar gelişimine devam ederken diğer cohort folliküller (subordinate folliküller) statik bir evreye girerek apoptosis yoluyla atreziye

uğrarlar (43). FSH konsantrasyonunun bazal seviyesine inmesinden önce yeni seçilmiş olan dominant follikül artmış bir gelişim ve steroidogenesis (özellikle östradiol üretimi) aktivitesi gösterir (42, 43). Seleksiyonu takiben dominant follikül, 8.5 mm' den 12-20 mm' ye kadar devam eden bir gelişim süreci gösterir. Bu durumdan artmış östradiol konsantrasyonu ve diğer cohort folliküllerinin gelişiminin başlatılmasını önleyen düşük FSH konsantrasyonlarının devamlılığı sorumlu tutulabilir (44-46). Siklusun ilk dominant follikülü devam eden büyüme ve östradiol sentezi periyodunu 3-4 günden daha fazla devam ettiremez. Bu dönem içerisinde gelişmekte olan CL kaynaklı progesteron sekresyonu, LH pulzasyon modelini olumsuz etkileyerek LH' ya bağımlı dominant follikülün atrezisine neden olur (Şekil-4). Altıncı günde östradiol sekresyonundaki azalmayı statik bir dönem takip eder ve 7-9. günler arasındaki dominantlık kaybı ile yeniden geçici bir FSH yükselmesi meydana gelerek, yeni bir folliküler dalga oluşumu ve yeni bir dominant follikül seçilimi ile sonuçlanır (40). İkinci folliküler dalgaya ait dominant follikülün mevcudiyetinde luteolisis meydana gelirse bu dominant follikül preovulatör follikül aşamasına gelerek ovule olacaktır. Eğer luteolisis meydana gelmezse, LH supresyonu nedeniyle ikinci dalgaya ait dominant follikül de atrezi ve regresyona uğrar. CL regresyonu takibinde folliküler faz sırasında meydana gelen yüksek frekanslı LH pulzasyon modeli, ikinci veya üçüncü folliküler dalgaya ait dominant follikülün ovulasyon ve luteinizasyonunu uyuracak gonadotropin salınımlarına neden olur (47).



Şekil-4. Üç folliküler dalgalı bir siklus içerisinde hormonal ortam ve dominant follikül döngü diagramı. Bu şekil Mihm ve arkadaşlarından alınmıştır (41).

Foliküler dalga gelişimi ve dominant follikül seçilimi; luteal faz (her 3-4 saatte 1 LH pulzasyonu), erken postpartum dönem (her 6-8 saatte 1 LH pulzasyonu), folliküler faz başlangıcı (1 saatte 1 LH pulzasyonu) gibi farklı LH ortamları etkisinde meydana gelir (Şekil-4). Dominant follikülün seleksiyonundan önce gelişimleri FSH pulzasyonlarına bağımlı cohort folliküller, LH pulzasyon modelindeki değişimlerden etkilenmezler (48).

Gelişmekte olan cohort ve dominant folliküller histolojik olarak sağlıklı oldukları için ve folliküler sıvılarındaki östradiol / progesteron oranı > 1 olduğu için, östrojen-aktif folliküller olarak adlandırılırlar. Folliküller histolojik olarak atreziye uğradıkları tespit edildiğinde (seleksiyon sonrası subordinate ve dominantlığını kaybetmiş dominant folliküllerde) östradiol sentezi durur ve intrafolliküler progesteron konsantrasyonu artar (östrojen-inaktif) (40, 49). Bir follikül için yüksek miktarda östradiol sentezleme yeteneği, genellikle bu follikülün folliküler dalga içerisinde gelişimindeki devamlılığının bir göstergesidir (41).

Dominant follikül atrezisi meydana geldiğinde; follikül içi östradiol ve IGF-I (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I) miktarlarında düşüş ve düşük moleküler ağırlıktaki IGFBPs (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler) ve granuloza hücre apoptozisinde ise artışlar tespit edilmiştir (59).

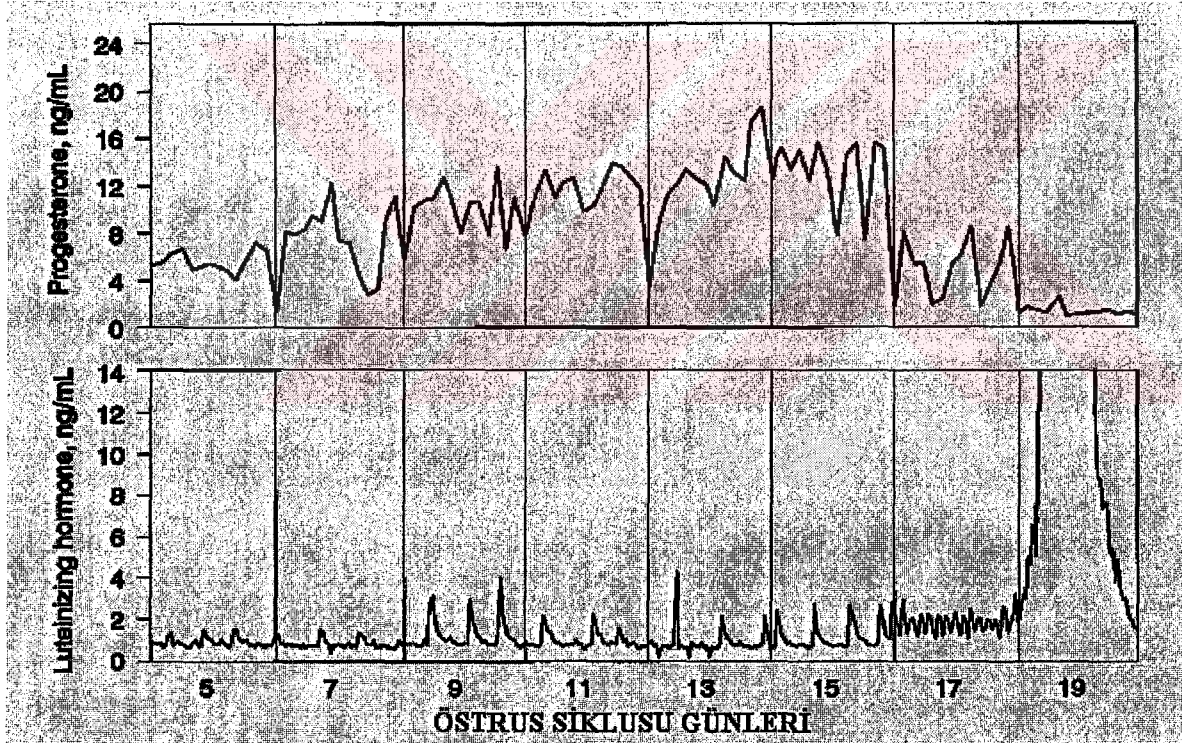
1.2. Ekzojen Progesteron/Progestagenler İle LH Salınımlarının Düzenlenmesi

Hipofiz ön lobundan LH salınımlarının düzenlenmesi, başlıca progesteron ve östradiol-17 β ile kontrol edilir. Bu iki hormonun hipotalamustaki fonksiyonu, median eminence sapından hipofiz ön lobuna kan transportunu sağlayan portal damarlar içerisine LH-RH (LH Salgılatıcı Hormon) pulzasyon sıklığını kontrol etmektir. Sonuç olarak, hipofiz ön lobundan LH pulzasyonlarının salınımı primer olarak LH-RH pulzasyon salınımları ile kontrol edilir ve LH sığır östrus siklusu sırasında ovaryum fonksiyonlarının regülasyonunda etkin bir rol üstlenir (60). Kinder ve arkadaşları (60), Rahe ve arkadaşları (1980)'nin dolaşımdaki LH salınım modelini tanımladığını ve LH pulzasyon salınım sıklığının sığır östrus siklusu sırasında steroid hormonlarındaki değişimlerle düzenlendiğini bildirmişlerdir.

Cupp ve arkadaşları (61), östrus siklusunun luteal fazı sırasında günlük LH, progesteron ve östradiol 17 β konsantrasyonlarını değerlendirmişlerdir (Şekil-4). Bu araştırmada, ortalama LH konsantrasyonları ovulasyon sonrası 1 hafta boyunca tamamen sabit kalmış, ancak siklusun 11-13. günlerinde (östrus başlangıcı= 0. gün) erken ve geç

luteal dönemlerden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Orta luteal faz ile karşılaştırıldığında, erken luteal faz sırasında progesteron konsantrasyonları daha düşük, LH pulzasyon frekansı ve östradiol 17 β konsantrasyonları ise daha yüksek bulunmuştur. Orta luteal faz sırasında, erken ve geç luteal faz ile karşılaştırıldığında progesteron konsantrasyonu daha yüksek, LH pulzasyon frekansı ve östradiol 17 β konsantrasyonları daha düşük olarak belirlenmiştir.

Luteolizis sonrası östrus siklusunun mid-luteal döneminden daha düşük progesteron konsantrasyonlarının bir sonucu olarak ortalama LH konsantrasyonları ve pulzasyon frekanslarında büyük bir artış ortaya çıkar (Şekil-4). Östrus siklusunun folliküler fazı sırasında artmış LH pulzasyon frekansı, yüksek östradiol 17 β konsantrasyonları ile sonuçlanır ve bu dönemde LH pulzasyon amplitüdleri daha yüksek östradiol-17 β konsantrasyonları ile arttırılabilir (62).



Şekil-4. Sığırlarda östrus siklusunun luteal dönemlerinin farklı günlerinde progesteron konsantrasyonları ve pulzatil LH salınım modeli (Östrus siklusunun sonuna doğru progesteron konsantrasyonlarındaki düşüş sonrası LH pulzasyon salınım frekansında ve siklusun 19. günündeki LH salınım amplitüdünde artış). Bu şekil Cupp ve arkadaşlarından alınmıştır (61).

Stumpf ve arkadaşları (63), ovariektomize sığırlarda yaptıkları bir çalışmada, progesteron uygulamalarının LH salınımlarını baskıladığını belirtmişlerdir. Progesteron ve östradiol 17 β , sığır östrus siklusunun luteal fazı sırasında düşük LH pulzasyon frekansından sorumlu primer faktörlerdir. Buna göre bu iki hormonun birlikte uygulanması, her birinin ayrı ayrı uygulanmasından çok daha etkili bir şekilde LH pulzasyon frekansını baskılamaktadır (Tablo-3) (63).

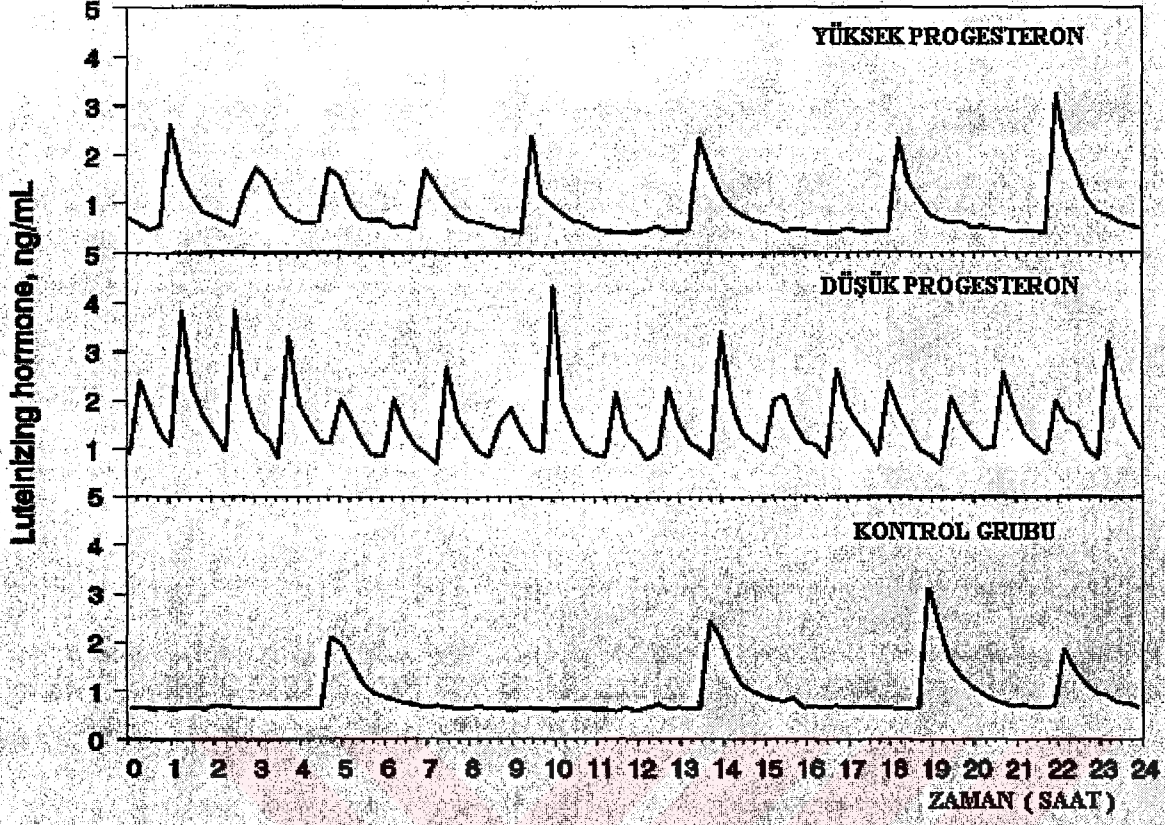
Tablo-3. Luteal konsantrasyon dozlarında uygulanan progesteron ve östradiol-17 β hormonlarının ovariektomize sığırlarda oluşturdukları LH salınım frekansları *

Tedavi	LH salınım sıklığı (pulzasyon/saat)
Östradiol	0,97 \pm 0,07 ^a
Progesteron	0,52 \pm 0,08 ^b
Progesteron + Östrojen	0,14 \pm 0,07 ^c

a, b, c değerleri istatistiksel olarak farklılık göstermektedir (P<0,01)

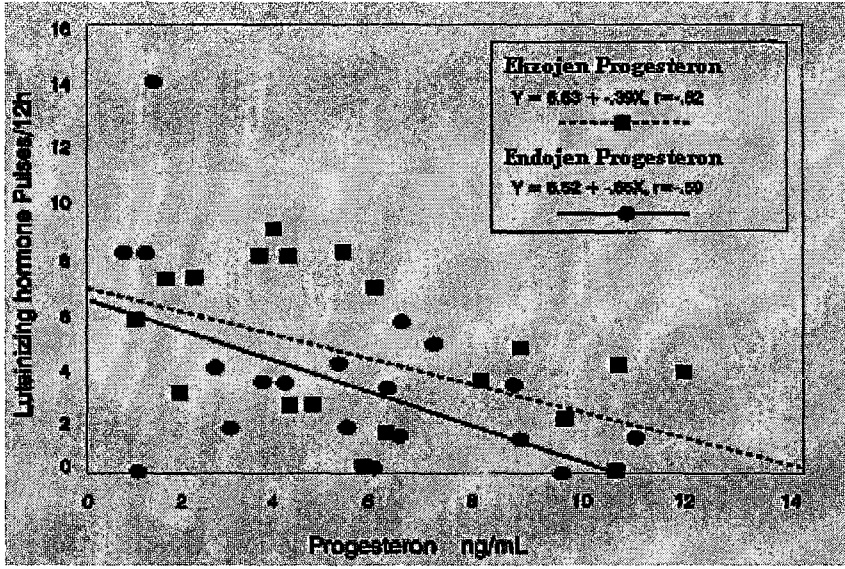
* Bu tablo Stumpf ve arkadaşlarından alınmıştır (63).

Hipofiz ön lobundan LH pulzasyonlarının salınım sıklığı, uygulanan progesteronların dozlarına bağlı olarak kontrol edilir. Östrus siklusunun luteal fazına benzer progesteron konsantrasyonlarını (6-8 ng/mL) sağlayan yüksek dozdaki progesteron tedavileri, kan plazmasında 1-2 ng/mL' lik konsantrasyonlara neden olan daha düşük dozlu progesteron tedavilerinden daha düşük frekanslı LH pulzasyonları meydana getirir (Şekil-5). Daha yüksek dozlu progesteron tedavisi uygulanan sığırlar, sikluslarının orta luteal fazındaki sığırlar ile karşılaştırıldıklarında, her iki gruptaki sığırlarda benzer progesteron konsantrasyonu şekillenmiş olmasına rağmen daha yüksek LH pulzasyonlarına sahiptir (64).



Şekil-5. 10 gün süre ile yüksek progesteron (kan-plazma konsantrasyonu = 7-9 ng / mL) ve düşük progesteron (kan-plazma konsantrasyonu = 1-2 ng / mL) tedavileri uygulanmış sığırlarda ve östrus tespitinden 15 gün sonra östrus siklusunun luteal fazındaki kontrol grubunda LH sekresyon modelleri. Progesteron uygulamaları yapılan sığırlara tedavi başlangıcında PGF2 α enjekte edilmiştir. Bu şekil Roberson ve arkadaşlarından alınmıştır (64).

Bergfeld ve arkadaşları (65), sığırlarda LH salınımlarının düzenlenmesinde endojen ve ekzojen progesteronların etkilerini araştırmışlar ve LH salınımının kontrolünde benzer etkilere sahip olduklarını belirlemişlerdir (Şekil-6). Bu çalışmada; ilk gruptaki sığırlara ekzojen yolla fizyolojik sınırlarda konsantrasyon sağlayacak farklı dozlarda progesteron uygulamaları yapılmış, diğer gruba ise CL' un kısmi lizisi ile dolaşımında farklı konsantrasyonlarda endojen kaynaklı progesteron sağlayacak farklı dozlarda PGF2 α enjeksiyonları uygulanmıştır. Sonrasında ise progesteron kaynağının endojen veya ekzojen olması dikkate alınmaksızın yüksek progesteron konsantrasyonlarında daha düşük salınım sıklığında LH pulzasyonları elde edilmiştir. Sonuç olarak; endojen veya ekzojen kaynaklı progesteronların, ön hipofizden LH salınımında benzer baskılayıcı etkilere sahip oldukları saptanmıştır.

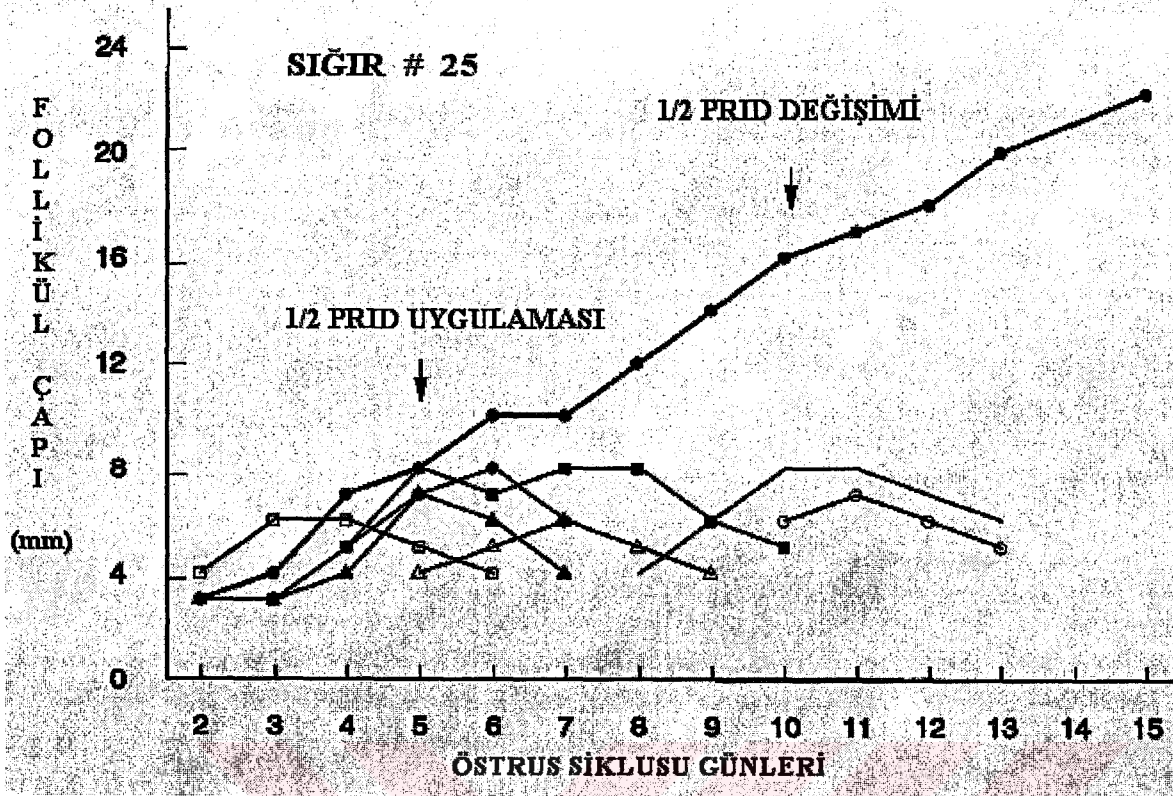


Şekil-6. Endojen (CL) ve ekzojen (progesteron salan intravaginal alet) kaynaklardan gelen farklı progesteron konsantrasyonlarında LH pulzasyonlarının salınım frekansının regresyonu. Gruplar arasındaki regresyon katsayıları farklı değildir. Bu şekil Bergfelt ve arkadaşlarından alınmıştır (65).

1.3. Persistent Dominant Follikül Gelişimi ve Fertilizasyon Üzerindeki Etkisi

Sığır pratiğinde ticari kullanım için sunulan progestin preparatları, ovaryumlar üzerinde dominant folliküllerin daha büyük boyutlara ulaşmasına ve uzun bir zaman periyodunca kalıcı olmasına neden olur (Şekil-7) (33, 57, 58, 66-70). Sığırlarda siklusun luteal fazı sırasında progesteron konsantrasyonu ovaryum folliküler dinamiklerinin sağlıklı bir şekilde devamlılığı açısından gereklidir (31). Persistent ovaryum folliküllerinin gelişimi, özellikle tedavi periyodunun büyük bir bölümünde CL yokluğunda östrus senkronizasyonu amacıyla kullanılan progestinlerin tedavi dozlarının bir sonucu olarak meydana gelir (57, 71).

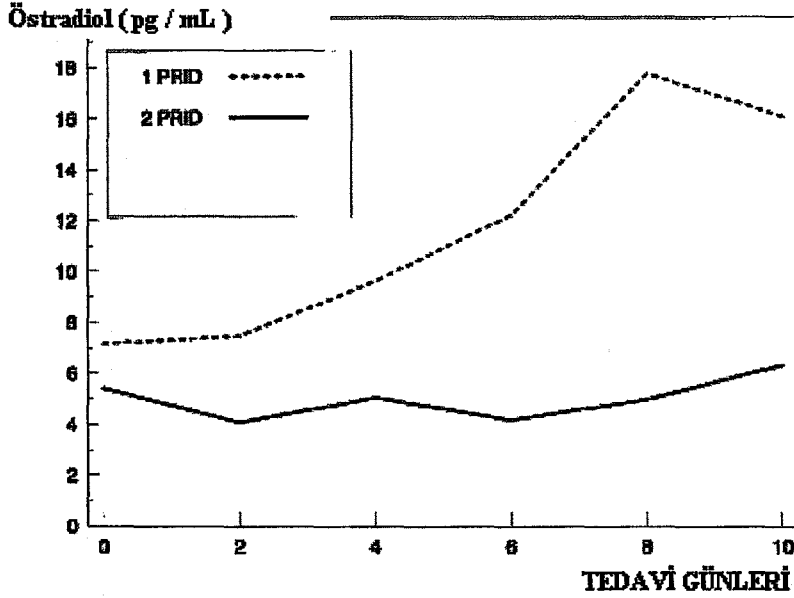
Sığırlarda CL yokluğunda progestin tedavileri sırasında LH sekretorik modeli östrus siklusunun folliküler faz sırasındaki LH modeli ile benzerlik gösterir ve büyük bir olasılıkla da persistent follikül gelişimini stimüle eder (68). Persistent ovarian folliküllerin theca ve granulosa hücrelerinde, tipik dominant folliküller ile karşılaştırıldığında, çok daha fazla sayıda LH reseptör popülasyonu tespit edilmiştir. Persistent folliküllerdeki çok miktardaki LH reseptör popülasyonu; artmış pulzatil LH salınım sıklığı, uzamış folliküler gelişim süreci ve bunun sonucu olarak da uzun süreli yüksek östradiol konsantrasyonları ile bağlantılı tutulabilir (72).



Şekil-7. Östrusun tespitinden sonra 5-15. günler arasında düşük progesteron dozu ($\frac{1}{2}$ PRID) ile tedavi edilen sığırlarda folliküler gelişim modeli. Tedavi süresince dominant follikül gelişimine devam etmekte ve atrezi olmamaktadır. Progesteron tedavisi başlangıcında PGF2 α enjeksiyonu yapılmıştır. Bu şekil Cupp ve arkadaşlarından alınmıştır (68).

Östrus senkronizasyonu amacıyla ticari olarak kullanılan progesteron veya progestagenler ile tedavi edilen sığırlarda, normal bir östrus siklusunun luteal fazına göre daha yüksek östradiol konsantrasyonları tespit edilmiştir (Şekil-8) (73).

Sonuç olarak; persistent folliküller tarafından üretilen yüksek miktardaki östradiol konsantrasyonları, tipik östrus siklusunda gelişen dominant folliküller ile karşılaştırıldığında artmış LH salınım sıklığından kaynaklanmaktadır (57, 64, 71). Folliküler faz sırasındaki artmış LH pulzasyon sıklığı daha düşük olan kan progesteron konsantrasyonuna dayandırılabilir. Ayrıca persistent follikül gelişimi sırasında yüksek östradiol konsantrasyonları, östrus siklusunun folliküler fazı sırasında gözlenen benzer frekanstaki LH salınımlarının bir sonucudur (60).



Şekil-8. 10 günlük bir tedavi süresince düşük (1 × PRID) ve yüksek (2 × PRID) progesteron dozları ile tedavi edilen sığırlarda östradiol 17β konsantrasyonları. Tedavi sırasında CL regresyonu amacıyla PGF2α enjeksiyonları yapılmıştır. Bu şekil Wehrman ve arkadaşlarından alınmıştır (73).

Ticari dozlarda kullanılan progesteronun uzaklaştırılması sonrası ilk östruslarında tohumlaması yapılan sığırlarda gebelik oranları daha yüksek dozlarda progesteron uygulananlar ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu tespit edilmiştir (57, 73).

Persistent folliküllerdeki oositler, normal gelişen dominant folliküllerdeki oositlerden daha ileri bir gelişim aşamasında oldukları tespit edilmiştir. Persistent dominant folliküllerin ovulasyonu sonrası şekillenen düşük fertilité, oositlerin hücresel ve stoplazmik olgunlaşmalarının senkronize olmamasından yani preovulatör LH salınımından önce oositin mayoz bölünme geçirmesinden kaynaklanabileceği bildirilmektedir (74).

Pek çok farklı çalışmadan elde edilen sonuçlara göre; persistent folliküllerin ovulasyonu ile elde edilen düşük fertilitenin en muhtemel nedeni anormal oosit gelişimidir.

Persistent folliküllerdeki ve normal gelişim sürecine sahip dominant folliküllerdeki oositlerin fertilizasyon oranları benzer olmasına karşılık persistent folliküllü sığırlardaki erken embriyonik ölüm oranı daha büyük bir paya sahiptir. Bunun muhtemel nedeni ise persistent folliküllerdeki yaşlanmış oositlerin ovulasyonu olabilir (74, 75).

Persistent dominant follikül gelişiminin kontrolünde iki yöntem vardır (48); 1- Östrus senkronizasyonu amacıyla kullanılanlardan daha yüksek dozda progestin kullanımı ile persistent follikül gelişimi önlenabilir ve böylece persistent follikül gelişen sığırlardan daha yüksek bir gebelik oranı elde edilmiş olur (57, 73). 2- Düşük dozda progestin

uygulamaları ile persistent dominant follikül oluşumuna izin vermek ve sonrasında ise bu folliküllerin regresyonunu uyarmaktır (60). Progesteron uygulamasının persistent dominant follikül regresyonunu uyarma nedeni; düşük dozdan yüksek doza progesteron tedavisinin dönüştürülmesi ile LH pulzasyon frekansında ani bir düşüş oluşturulmasıdır (76). Persistent follikül olgularının başka bir tedavi yöntemi ise 10 mg östradiol-17 β uygulamalarıdır. Böylece normal siklusun folliküler fazından daha yüksek östradiol-17 β konsantrasyonları sağlanmış ve LH üzerinde belirgin bir baskı oluşturularak persistent follikülün regresyonu sağlanmış olur (77).

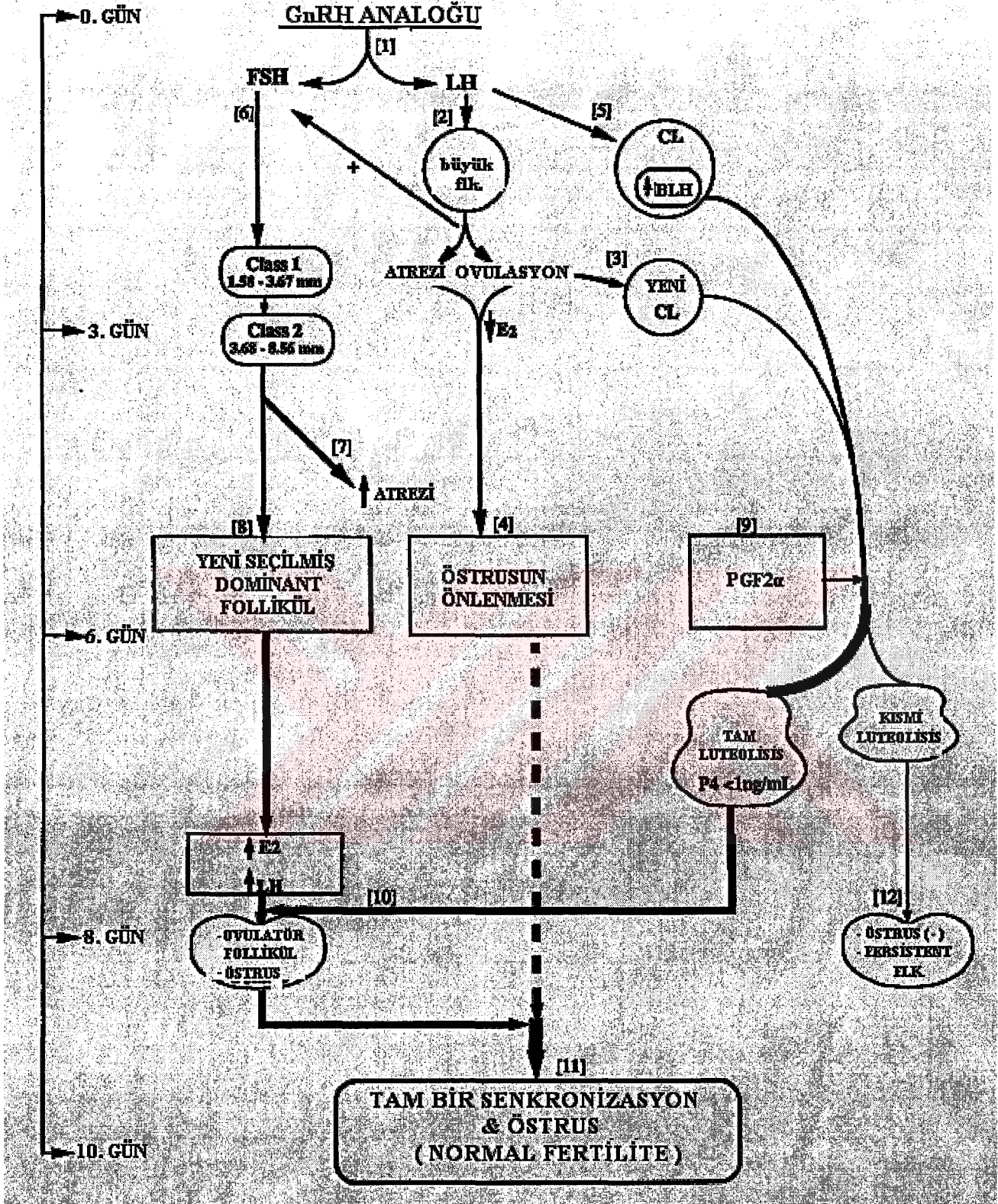
1. 4. Folliküler Dalga Gelişiminin Kontrolü ve Senkronizasyonu

Dominant follikülün yada seleksiyon öncesi antral cohort folliküllerin koterizasyon veya ultrason rehberliğinde transvaginal aspirasyonu (follikül ablasyonu) ile uzaklaştırılması, bazı folliküler ürünlerinin (östrojen ve inhibin gibi) FSH üzerindeki baskılayıcı etkisini ortadan kaldırarak geçici bir FSH artışı ile uyumlu yeni bir folliküler dalganın 2 gün içerisinde ortaya çıkmasına neden olur (52).

Folliküler dalgaların ortaya çıktıktan (emergence) sonra cohort folliküller temel olarak FSH bağımlı iken, östrojen-aktif dominant folliküller LH bağımlıdır. Progestagen ve östrojenlerin negatif feedback etkileri FSH ve/veya LH' nin suprese edilmesi ile folliküler dalga emergence'in senkronizasyonunda kullanılabilir. Ekzojen hormon tedavileri ile yeni bir folliküler dalga emergence'nin uyarılması mevcut olan folliküler dalganın güvenilir bir şekilde sonlandırılmasını ve yeni bir dalganın ortaya çıkması ve seleksiyon sonrası gelişimi normal olarak devam eden bir dominant follikülü sağlayacak, geçici bir FSH artışını gerektirir. FSH ve LH suprasyonu ile var olan dalganın sonlandırılması primer olarak gonadotropin desteğe bağımlı folliküler dalgalar üzerinde etkili olan steroidlerin kullanımı ile olur. Buna karşılık FSH ve LH' nin ayrı ayrı düzenlenmesi gerekmektedir. Dominant follikül, FSH' nin yinelenen yükseliş ve düşüşlerinin meydana gelmesinde önemli bir rol üstlenir. GnRH, LH salınımlarını düzenler ve progesteron LH salınım frekansının düzenlenmesinde etkilidir. Var olan dominant follikülün luteinizasyon ya da ovulasyonuna neden olan endojen LH ve FSH salınımlarının uyarılmasında en pratik hormonal yöntem de ekzojen GnRH uygulamalarıdır. Böylece dominant follikül GnRH uygulaması ile ovule olduğu takdirde senkronize yeni bir folliküler dalga emergence'i meydana gelmiş olur (52, 78).

1.5. GnRH Agonist/Analoglarının Folliküler Dinamikler Üzerindeki Etkileri

Twagiramungu ve arkadaşları (79); 10 günlük bir tedavi programı içerisinde tam bir östrus cevabı almak amacıyla fertilité üzerinde olumsuz bir etki oluşturmaksızın GnRH analoglarının ovarian folliküler dinamikler ve luteal fonsiyonlar üzerindeki etkilerini ortaya koymuşlardır (Şekil-9). Östrus siklusunun herhangi bir aşamasında tedavi başlangıcı olan 0. günde GnRH tedavisi ovaryum follikülleri ve CL üzerinde etkili olacak LH ve FSH salınımlarını uyarmıştır [1]. Folliküler gelişim aşamasına bağılı olarak LH' a bir takım cevaplar şekillenmiştir [2]. Büyük folliküller ya ovulasyon ve yeni CL oluşumu [3], yada atrezi yoluyla ortadan kaybolmuştur. Her iki durumda da östradiol-17 β konsantrasyonu azalmakta ve 0-6 günler arasında oluşması muhtemel östrus inhibe edilmektedir [4]. Tedavi esnasında mevcut CL içerisindeki büyük luteal hücrelerin sayısını (BLH), LH arttırmıştır [5]. FSH, Sınıf-I' den Sınıf-II'ye follikül döngüsünün artmasına [6] neden olmuştur. Buna karşılık Sınıf-II folliküllerinde atrezi artışı [7] ile folliküler dalga içerisinde daha ileri gelişim sınıflarına büyümeleri sınırlandırılmıştır. GnRH tedavisi sonrası 3-4 gün içerisinde yeni senkronize edilmiş follikül dalgasından yeni bir dominant follikülün seleksiyonu yapılmıştır [8]. Altıncı günde PGF2 α enjeksiyonu ile tam bir luteolisis oluşturulmuştur [9]. Sonrasında ise, östrodiol konsantrasyonları ve LH pulzasyonları artmış, östrus ve preovulatör LH salınımları sıklıkları meydana gelerek seçilmiş dominant follikül ovulatör follikül olmuştur [10]. Böylece 7 ile 10. günler arasında tam bir östrusun elde edilmesinde ve senkronizasyon oranında başarı sağlanmış ve GnRH-PGF2 α tedavisi normal bir fertilité ile sonuçlanmıştır [11]. Buna karşılık sığırların çok azında PGF2 α tedavisi ile kısmi bir luteolisis oluşturulduğu için östruslar gözlenmemiş ve dominant follikül belli bir süre sonra persistent follikül halini almıştır [12].



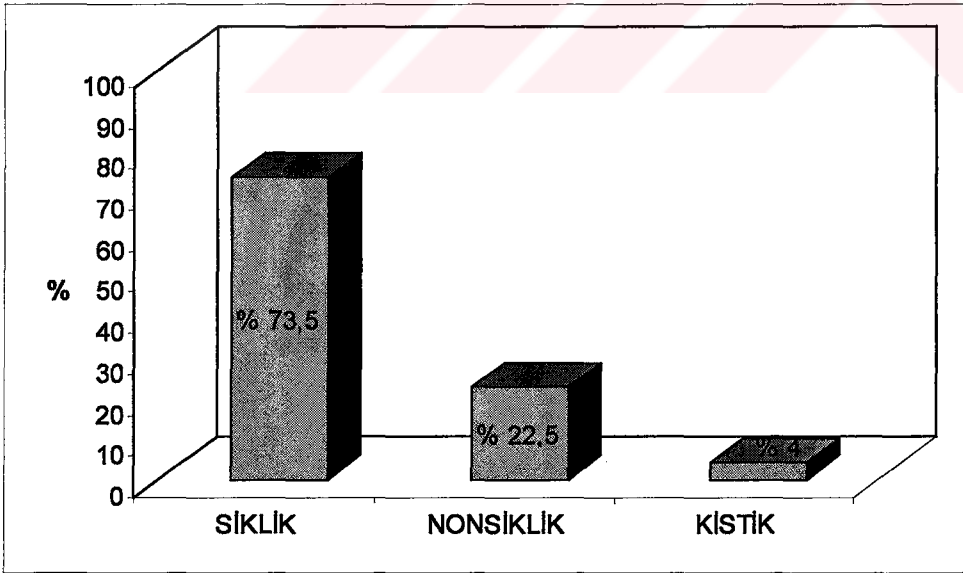
Şekil-9. On günlük bir tedavi programı süresince GnRH analoglarının ovarian follüküler dinamikler ve luteal foksionlar üzerindeki etkileri. Bu şekil Twagiramungu ve arkadaşlarından alınmıştır (79).

Ekzojen olarak uyarılmış gonadotropin salınımı ile ya ovulasyon indüksiyonu ya da luteinizasyon ile dominant follikül ya da cohort folliküllerin fonksiyonel uzaklaştırılması geçici bir FSH artışı ile uyumlu 1-2 gün içerisinde yeni bir folliküler dalganın ortaya çıkmasına yol açar. Ryan ve arkadaşları (80), sütçü sığırlarda dominant follikülün seleksiyon öncesinde veya sonrasında ve progesteron konsantrasyonunun 1 ng/mL' nin üzerinde veya altında olduğu durumlarda gonadotropin salınımı üzerinde 250 mcg sentetik GnRH (gonadorelin) enjeksiyonlarının etkilerini, mevcut folliküler dalganın ortadan kaldırılması ve yeni bir dalganın ortaya çıkışına kadar geçen zaman dilimini araştırmıştır. GnRH uygulamaları eş zamanlı FSH ve LH salınımlarını uyarır ve GnRH magnitudü postpartum sürece, progesteron konsantrasyonlarına ve folliküler dalganın aşamasına bağımlı değildir. Buna karşılık mevcut folliküler dalga üzerinde GnRH etkisi dominant follikülün varlığına veya yokluğuna bağlıdır. Dominant follikülün seleksiyonu sonrası GnRH uygulamaları 20 sığırın tümünde de ovulasyona ve 1.6 ± 0.3 gün sonra yeni bir folliküler dalganın ortaya çıkışına neden olmuştur. Seleksiyon öncesinde GnRH uygulaması yapıldığında mevcut folliküler dalganın ilerleyişi etkilenmemiş ve 3.6 ± 0.05 gün sonra aynı folliküler dalganın dominant follikülü ortaya çıkmıştır. Dominant follikülün seleksiyonundan sonra GnRH uygulamaları, sığırların tümünde FSH' da geçici bir artış oluşturmalarına karşılık, LH' nin yeni bir folliküler dalganın ortaya çıkışı ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Bu yüzden dominantlık öncesi dönemde sadece fonksiyonel bir dominant follikül varlığında GnRH uygulamaları, yeni bir folliküler dalga ortaya çıkışına neden olmaktadır (78).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Hayvan Materyali

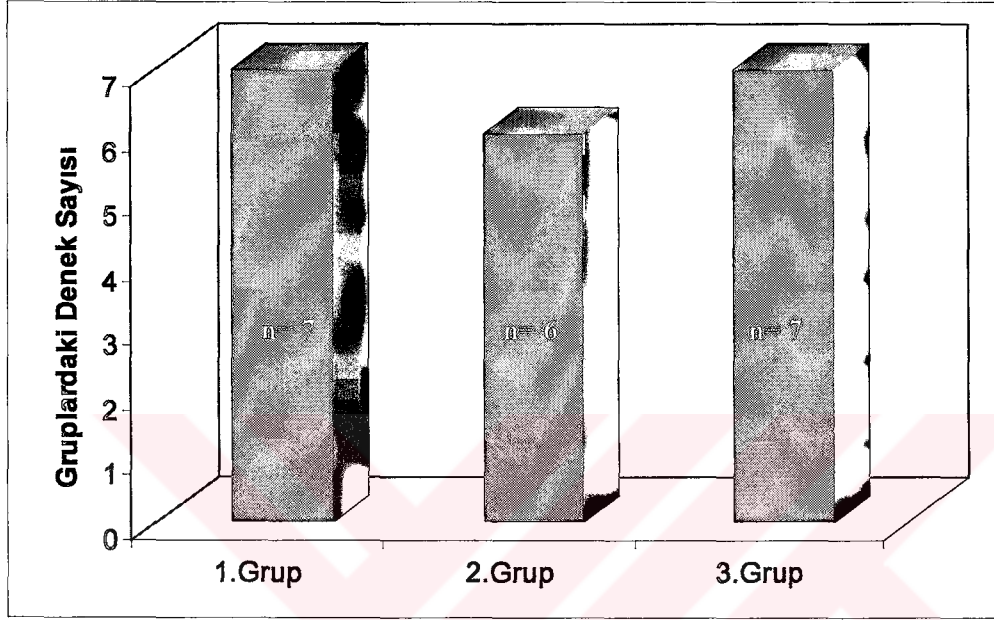
Bu çalışmada, Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğü-Bursa Karacabey Tarım İşletmesi'nde bulunan ve işletme kayıtlarına göre doğum sonrası en az 44. günden itibaren hiç östrus göstermemiş 102 baş Holstein ırkı siyah-alaca inek belirlendi. Muayeneler sonrası bu inekler içerisinde tespit edilen 20 baş nonsiklik inek çalışma materyalini oluşturdu. Doğum sonrası 44. günden itibaren hiç östrus göstermeyen tüm inekler için ilk kez muayenelerin yapıldığı gün -11 (tedavi başlangıcından 11 gün önce) ve çalışmada yer alacak inekler için tedavi başlangıç günü 0. gün olarak kabul edildi. Eksi 11, -2 ve 0. günlerde yapılan ultrasonografik ve rektal muayenelerin en az birisinde ovaryumlar üzerinde CL tespit edilen inekler siklik olarak değerlendirildi ve çalışma içerisinde yer almadı. Her üç muayenede de CL tespit edilmeyen ve bu günlerdeki serum progesteron değerleri 1 ng/mL' den düşük olan inekler sahip oldukları follikül büyüklüklerine göre; 25 mm' den küçük olanlar (nonsiklik) ve 25 mm' den büyük ve 10 günden daha uzun süre kalıcı olanlar (folliküler kistli) olarak ayrıldı. Buna göre 102 ineğin 75 başı (% 73,5) siklik, 23 başı (% 22,5) nonsiklik ve 4 başı (%3,9) ise kistik olarak değerlendirildi (Şekil-10).



Şekil-10. İşletme kayıtlarında denek adayı olarak tespit edilen ineklerin rektal ve ultrasonografik muayeneler sonrası ovaryum aktivitelerine göre dağılımları.

Kistik ovarian dejenerasyonlu oldukları tespit edilen inekler (n=4) çalışmaya dahil edilmedi. Üç baş nonsiklik inek ise vaginal stenozis ve genital enfeksiyon gibi nedenlerden dolayı tedavi gruplarından çıkartıldı.

Nonsiklik olarak çalışmaya dahil edilen inekler (n=20) 0. günde; 1. Grup (n=7), 2. Grup (n=6) ve 3. Grup (n=7) arasında geliş güzel bir şekilde dağıtıldı (Şekil-11).



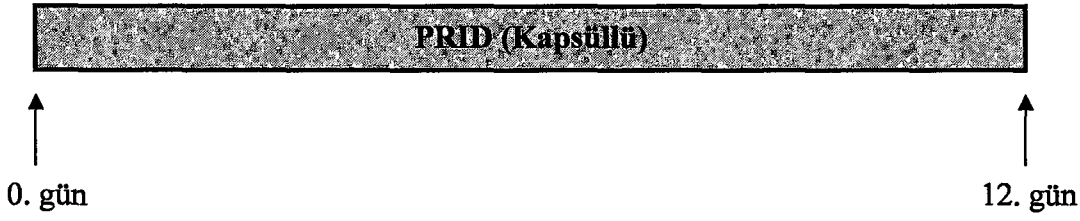
Şekil-11. Çalışmada kullanılan nonsiklik hayvanların tedavi gruplarındaki dağılımı

2. Hayvan Grupları ve Tedavi Protokolleri

Tedavi başlangıç günü, 0. gün olarak kabul edilerek 3 farklı grupta bulunan ineklere aşağıdaki tedaviler uygulandı.

2.1. Birinci Grup

Sıfırinci günde 1,55 gr progesteron ve 10 mg östradiol benzoat kapsülü içeren PRID (progesteron salan vajen içi alet) (PRID®, Sanofi, Doğu İlaç), 12 gün süre ile vaginaya yerleştirildi (Şekil-12).



Şekil-12. 1. Gruba uygulanan tedavi protokolü

2.2. İkinci Grup

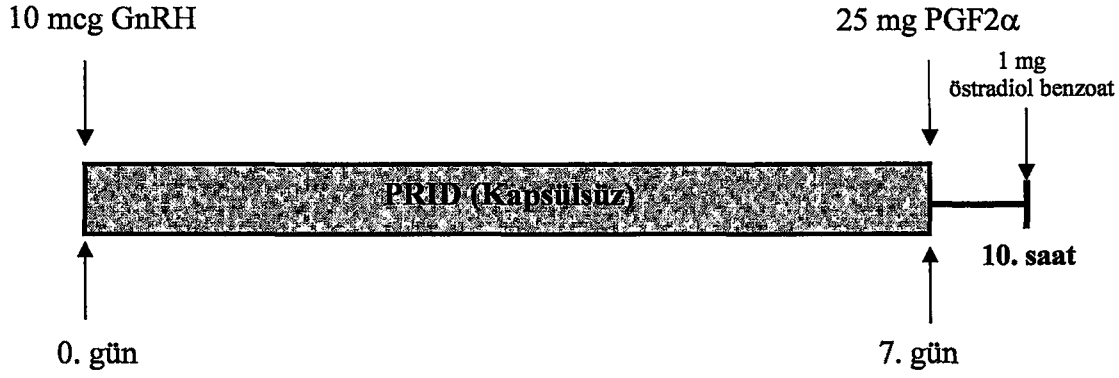
Sıfırncı günde 10 mcg bir GnRH analogu olan buserelin asetat (Receptal®, İntervet) kas içi olarak uygulandı ve östradiol benzoat kapsülü içermeyen PRID vaginaya yerleştirildi. Yedinci günde PRID vaginadan uzaklaştırıldı ve 25 mg bir PGF2 α analogu olan dinoprost trometamin (Dinolytic®, Pharmacia) kas içi yolla uygulandı (Şekil-13).



Şekil-13. 2.Gruba uygulanan tedavi protokolü

2.3. Üçüncü Grup

Sıfırncı günde 10 mcg GnRH analogu kas içi uygulandı ve östradiol benzoat kapsülü içermeyen PRID vaginaya yerleştirildi. Yedinci günde PRID vaginadan uzaklaştırıldı ve 25 mg PGF2 α analogunun kas içi enjeksiyonu yapıldı. İkinci gruptan farklı olarak PRID' in vaginadan uzaklaştırılmasından 10 saat sonra 1 mg östradiol benzoat (Oestrodiol Benzoate®, İntervet) kas içi olarak uygulandı (Şekil-14).



Şekil-14. 3. Gruba uygulanan tedavi protokolü.

3. Ultrason Muayeneleri

Foliküller gelişim ve ovulasyonların izlenmesi amacıyla her bir ineğin ovaryumları Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı'nda bulunan 7.5 MHz' lik transrektal proba sahip ultrason cihazı (DYNAMIC IMAGING, Scotland, İngiltere) kullanılarak muayeneleri yapıldı. Elde edilen görüntüler bir ultrason yazıcısı (MITSUBISHI ELECTRIC CORPORATION, Model-P66E, Tokyo/JAPONYA) ile termal kağıda yazdırıldı. PRID' lerin vaginaya yerleştirilmesinden itibaren 24 gün süreyle tüm gruplardaki ineklerin ovaryumlarının günlük transrektal ultrasonografik muayeneleri yapıldı. Çapı 5 mm ve üzeri olan folliküllerin ve büyüklükleri göz önüne alınmaksızın tüm CL' ların ovaryumlar üzerindeki konumu ve ölçüleri belirlendi ve kayıtları tutuldu. CL ve folliküllerin ölçümleri ultrason ekranında maksimum büyüklüklerinde dondurularak, boyuna ve enine en uzun çaplarının ortalamalarının alınması ile elde edildi.

Foliküler deviasyon; en büyük follikül (dominant follikül) ile maksimum çapına ulaşmış olan ikinci en büyük follikül (en büyük subordinate follikül) arasındaki büyüme oranlarında şekillenen en büyük farklılığın başlangıcı olarak tanımlanmıştır (42). Buna göre tedavi süresince meydana gelen folliküler dalgalardaki deviasyon günleri belirlendi.

Ovaryumlar üzerinde dominantlık süreçleri 10 günü aşan dominant folliküller "persistent dominant follikül" olarak tanımlandı (78). Bu tanıma göre, tedavi gruplarında PRID' lerin uzaklaştırılmalarını takiben şekillenen persistent dominant folliküller tespit edildi.

Tedavi sırasında ve/veya sonrasında iki ardışık günde yapılan ultrasonografik muayenelerde çapı 10 mm' den büyük bir follikülün ortadan kaybolmasının tespit edildiği gün ovulasyon günü olarak kabul edildi ve kaydı tutuldu.

Tedavi grubunda yer alan her bir inek için uygulanan hormonal tedavilere yanıt olarak gözlenen ovulasyonlar, yeni bir follikül dalga gelişimi (turnover), deviasyon günleri ve PRID' lerin uzaklaştırılmasını takiben meydana gelen ovulasyonlar ve persistent follikül gelişimlerini içeren bireysel follikül gelişim modelleri belirlendi.

4. Östrusların Takibi ve Sun' i Tohumlama

Tüm gruplarda PRID' lerin uzaklaştırılmasını izleyen 24. saatten başlayarak 144. saate kadar 06.00, 12.00, 18.00 ve 24.00. saatlerinde olmak üzere günde 4 kez, 20' şer dakika sürelerle kızgınlık takip ve tespiti yapıldı.

Vulvada ödem ve hiperemi, çara akıntısı ve üzerine başka bir hayvanın atlamasına izin verme (standing refleks) belirtilerine sahip inekler östrusta kabul edildi. Rektal palpasyon ve ultrasonografik muayenelerde ovaryumları üzerinde çapı 10 mm' den büyük follikülü bulunan, uterusu ödemli ve tonusu artmış inekler sun' i tohumlama için ayrıldı.

Tohumlamalar davranışsal östrus belirtilerinin tespitinden 12 saat sonra fertilitesi belirlenmiş, dondurulmuş bir sperma ile yapıldı. Buna karşılık davranışsal östrus belirtileri göstermeyenlerde ise PRID' lerin vaginadan uzaklaştırılmalarını takiben 48. saatte tohumlamalar yapıldı.

5. Kan Örneklerinin Alınması ve Progesteron Analizi

Kan örnekleri PRID' lerin yerleştirildiği günden itibaren tüm gruplarda yer alan ineklerden 0, 1, 2, 4, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 16, 18, 21 ve 24. günlerde V. jugularis' ten 10 ml' lik antikoagulan içermeyen vakutainer tüpler (BD Vacutainer Systems, 10 mL, İngiltere) yardımı ile alındı. Toplanan kanlar 3 saat içerisinde santrifüj işlemi (3000 devir / dk, 15 dk süre ile) yapılarak serumları ayrıldı ve eppendorf tüpler içerisinde progesteron analizi yapılana kadar – 20 ° C' de derin dondurucuda muhafaza edildi.

Serum progesteron düzeylerinin analizi özel bir laboratuarda direkt solid faz enzimimmunoassay (EIA) (Progesteron ELISA ®, DRG International Inc., USA) yöntemiyle yapıldı.

6. Gebelik Muayeneleri

Gebelik muayeneleri, sun'i tohumlama sonrası 2 ay süre ile östrus belirtisi göstermemiş ineklerde rektal palpasyon yöntemi ile yapıldı. Kornu uterilerde asimetri ve yavru zarı kayması gebelik kriteri olarak değerlendirildi.

7. İstatistik Değerlendirmesi

Serum progesteron düzeyleri, zaman içerisinde tekrarlanan ölçümlerin değerlendirildiği SAS' ın Mixed Prosedürü kullanılarak yapıldı (81).

Kullanılan istatistik model; $Y_{ijk} = \mu + trt_i + cow_j (trt_i) + time_k + trt_i * time_k + e_{ijk}$

Y_{ijk} =progesteron

μ = genel ortalama

trt_i = tedavi gruplarının etkisi ($i=1,2,3$)

$cow_j (trt_i)$ =ineklerin etkisi ($j=1,2,3,4, \dots, 20$)

$time_k$ =günlerin etkisi ($k=1,2,3, \dots, 21$)

$trt_i * time_k$ = tedavi grupları ile günler arasındaki interaksiyonun etkisi

e_{ijk} =tesadüfi hata

Aynı deneysel ünite, inek_j (trt_i) üzerinde tekrarlanan ölçümlerden dolayı meydana gelen hataları hesaplamak için 1- ko-varyans hata yapısı kullanıldı (82). Model içerisinde tedavi önemliyse tedaviler arasındaki farklılıklar PDIFF opsiyonu kullanarak belirlendi (81).

Tedavi periyodunun farklı dönemlerinde (0 ve 7. günlerde) follikül büyüklükleri, preovulatör folliküllerin çapları ve oluşmuş CL çaplarının karşılaştırılmasında student t-test kullanıldı.

Bi nominal veri düzenine uyan gruplarda (GnRH ve/veya PRID tedavileri sonrası) gözlenen ovulasyonlar ve persistent follikül oluşumlarının karşılaştırılmasında Fisher-Exact testi kullanıldı.

Tüm veriler, $X \pm S.E.M.$ ve dağılım aralıkları veya oranlar şeklinde verildi. P değerleri 0,05 eşit veya bu değerden küçük olması durumunda "önemli" olarak dikkate alındı.

BULGULAR

1. Hayvan Gruplarında Uygulanan Tedavilerin Ovaryum Follikül Gelişimi Üzerindeki Etkileri

Hayvan gruplarında uygulanan tedavilere yanıt olarak ovaryumlardaki folliküller değişiklikler ve ovulasyonlar ile ilgili bilgiler Tablo-4' de verilmiştir.

1. 1. Tedavi Başlangıcında (0.gün) Ovaryumlar Üzerindeki Follikül Büyüklükleri

Tedavi başlangıcında ineklerin ovaryumlarının ultrasonografik muayenelerinde maksimum çapları 6 ile 15 mm arasında değişen folliküller gözlemlendi. Bu folliküllerin ortalama büyüklükleri 1.Grup için $9,1\pm 0,9$ (6,0-13,0), 2. Grup için $12,0\pm 0,7$ (9,0-14,0) ve 3. Grup için ise $11,0\pm 0,9$ (7,0-15,0) mm olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki en büyük folliküllerin ortalama değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; 1 ile 2. Gruplar arasında farklılık gözlenmesine karşılık ($P<0.05$), 1 ile 3. Gruplar ve 2 ile 3. Gruplar arasında ise farklılıklar gözlenmedi.

1. 2. GnRH Uygulamaları Sonrası Ovulasyonlar

PRID' lerin vaginaya yerleştirildiği 0. günde 2 ve 3. Gruplara uygulanan GnRH tedavileri sonrasında $2,5\pm 0,2$ (2,0-3,0). günlerde 2. Grup' ta yer alan 6 ineğin 6' sında da (% 100) ovulasyonların şekillendiği gözlemlendi. Bu grupta yer alan bir ineğin (# 369-99) bireysel follikül gelişimleri ve ovulasyon zamanları Şekil-15' de gösterilmektedir. Üçüncü Grupta yer alan 7 ineğin 5' inde (% 71,4) ise $2,2\pm 0,2$ (2,0-3,0). günlerde ovulasyonlar tespit edildi. GnRH tedavisine cevap olarak ovulasyon gözlenen ineklerden birisinin (# 24-02) follikül gelişim ve ovulasyon zamanları Şekil-16' da yer almaktadır. Üçüncü Grupta GnRH tedavisine yanıt olarak ovulasyon göstermeyen iki inekten birisinde (# 648-95), 0. gündeki en büyük follikül çapının 7 mm olduğu Şekil-17' de gösterilmektedir. Diğer inekte (# 884-01) ise follikül çapı 11 mm olmasına rağmen GnRH tedavisi sonrasında ovulasyon şekillenmediği Şekil-18' de yer almaktadır.

1. 3. Deviasyon Günleri

Uygulanan tedavilere yanıt olarak yeni oluşan follikül dalgaları içerisindeki ortalama deviasyon günleri; 1. Grup için $7,1\pm 0,3$ (6,0-8,0), 2. Grup için $4,5\pm 0,3$ (4,0-6,0) ve 3. Grup için ise $4,0\pm 0,2$ (3,0-5,0). günler olarak tespit edildi. Folliküler deviasyon zamanları 1. Grupta yer alan ineklerde, 2. ve 3. Gruplarda yer alanlardan daha geç meydana geldiği saptandı ($P<0.0001$). İkinci ve 3. Gruplar arasında deviasyon günlerinde farklılık tespit edilmedi.

Deviasyon ile tedavi sonrası şekillenen ovulasyonlar arasında geçen ortalama zaman aralığı 2. Grup için $7,0\pm 0,4$ (6,0-8,0) ve 3. Grup için ise $6,5\pm 0,4$ (5,0-8,0) günler olarak belirlendi.

1. 4. PRID' lerin Vaginadan Çıkartıldıkları Günlerde Ovaryumlar Üzerindeki Follikül Büyüklükleri

İkinci ve 3. Grupta yer alan inekler için PRID' lerin vaginadan uzaklaştırıldıkları tedavinin 7. gününde ovaryumlar üzerindeki en büyük folliküllerin ortalama çapları; 1. Grup için $9,7\pm 0,5$ (8,5-12,5), 2. Grup için, $11,7\pm 0,7$ (10,0-14,0) ve 3. Grup için ise $10,9\pm 0,6$ (8,0-13,0) mm olarak belirlendi. Bu folliküllerde; 1. ile 2. Gruplar arasında istatistiki farklılık gözlenirken ($P<0.05$), 1. ile 3. Gruplar arasında ve 2. ile 3. Gruplar arasında ise farklılıklar tespit edilmedi. Birinci Grup için PRID' lerin vaginadan uzaklaştırıldıkları 12. gündeki en büyük folliküllerin ortalama çapları ise $15,1\pm 0,7$ (13,0-18,0) mm olarak ölçüldü. Gruplar arasında farklılık tespit edilmedi.

1. 5. PRID Tedavisi Sonrası Ovulasyonlar ve CL Oluşumu

İkinci Grupta bulunan 6 inekten 4'ünde (%67) PRID' lerin uzaklaştırılmasını takiben ortalama olarak $4,8\pm 0,6$ (4,0-7,0) ve 3. Grupta yer alan 7 inekten 6'sında (%86) ise, $3,5\pm 0,3$ (3,0-5,0). günlerde ovulasyonların meydana geldiği gözlemlendi. Bu ineklerde PRID' lerin uzaklaştırılmalarını takiben tedavilere cevap olarak ovulatör folliküllerin ortalama maksimum büyüklükleri 2. Grup için $14,8\pm 1,1$ (12,0-17,0) ve 3. Grup için $14,3\pm 1,4$ (10,0-20,0) olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi.

Nonsiklik ineklerde uygulanan hormonal tedavilere cevap olarak meydana gelen ovulasyonlar ve CL' lerin 22-24. günlerdeki ultrasonografik ölçümlerle tespit edilmiş

ortalama maksimum büyüklükleri, 2. Grupta yer alan inekler (4/6) için $20,0 \pm 0,8$ (18,00-22,0) mm ve 3. Gruptaki inekler (6/7) için ise $25,0 \pm 1,2$ (21,0-30,0) mm olarak belirlendi.

1. 6. PRID Tedavisi Sonrası Persistent Dominant Follikül Oluşumu

Birinci Grupta yer alan ineklerin hiç birisinde 12 günlük tedavi süresince ve sonrasında ovulasyonlar gözlenmedi (Tablo-4). Bu tedavi grubundaki tüm ineklerde (7/7; %100) persistent follikül oluşumu tespit edildi. Bu grupta yer alan bir inekte (# 350-98) kapsüllü PRID tedavisine cevap olarak persistent follikül oluşumu Şekil-19' da yer almaktadır. İkinci Grupta yer alan iki inekte, GnRH tedavisine cevap olarak 2. ve 3. günlerde ovulasyonlar gözlenmesine karşılık, PRID' lerin uzaklaştırılmalarını takiben persistent follikül oluşumu tespit edildi. Persistent follikül oluşumu gözlenen ineklerden birisinin (# 146-02) tedavi sırasında ve sonrasında bireysel follikül gelişimi Şekil-20'de yer almaktadır. Üçüncü Grupta yer alan bir inekte (# 884-01) ise GnRH' a cevap olarak tedavi sırasında ve PRID' lerin uzaklaştırılmasını takiben ovulasyonların şekillenmediği ve tedavi bitimi sonrasında iki adet persistent follikül'ün meydana geldiği gözlemlendi (Şekil-18).

Sonuç olarak, persistent follikül oluşum oranı 1. Gruptaki ineklerde 2. ve 3. Grupta yer alan ineklerden daha fazla bulundu ($P < 0.05$).

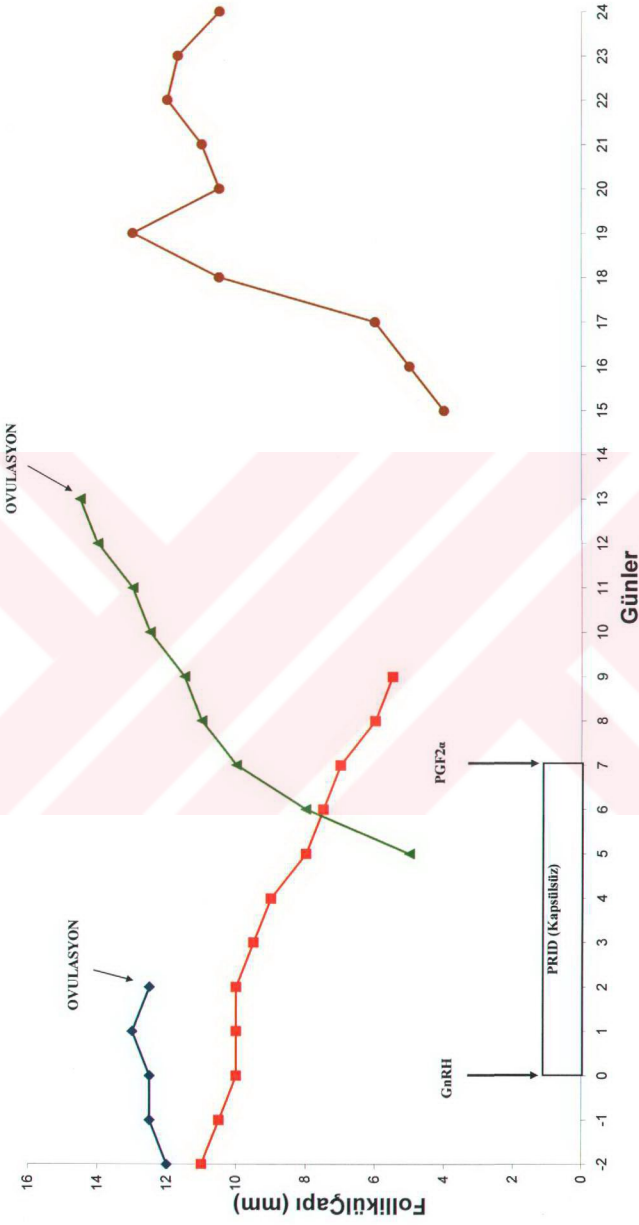
Tablo-4. Tedavi gruplarındaki hayvanlarda ovaryum follikül verileri ve reproduktif parametreler.

	1. Grup	2. Grup	3. Grup
İnek Sayısı (n)	7	6	7
0. Günde En Büyük Folliküllerin Ortalama Çapları (mm)	9,1±0,9 ^a	12,0±0,7 ^b	11,0±0,9 ^{a,b}
GnRH Uygulama Sonrası Ovulasyon Gösteren İnek Sayısı	-	6 / 6	5 / 7
GnRH Sonrası Ortalama Ovulasyon Zamamı (Gün)	-	2,5±0,2	2,2±0,2
Oluşan Follikül Dalgalarındaki Ortalama Deviasyon Zamamı (Gün)	7,1±0,3 ^c	4,5±0,3 ^d	4,0±0,2 ^d
7.Günde DF'lerin Ortalama Maksimum Büyüklükleri (mm)	9,7±0,5 ^a	11,7±0,7 ^b	10,9±0,6 ^{a,b}
12. Günde DF'lerin Ortalama Maksimum Büyüklükleri (mm)	15,1±0,7	-	-
Ovulatör Folliküllerin Ortalama Maksimum Büyüklükleri (mm)	-	14,8±1,1	14,3±1,4
Ortalama Deviasyon – Ovulasyon Zaman Aralığı (Gün)	-	7,0±0,4	6,5±0,4
PRID Sonrası Ovulasyon Sayısı	-	4 / 6	6 / 7
Ortalama PRID - Ovulasyon Zaman Aralığı (Gün)	-	4,8±0,6	3,5±0,3
22-24. Günlerdeki Ortalama Maksimum CL Büyüklüğü (mm)	-	20,0±0,8	25,0±1,2
Ovulasyonlu Sakin Kızgınlık Sayısı	-	2 / 4	1 / 6
Persistent Follikül Oluşan İnek Sayısı	7 / 7 ^a	2 / 6 ^b	1 / 7 ^b
Gebe İnek Sayısı	-	2 / 6	3 / 7

a ile b için P<0.05 ve

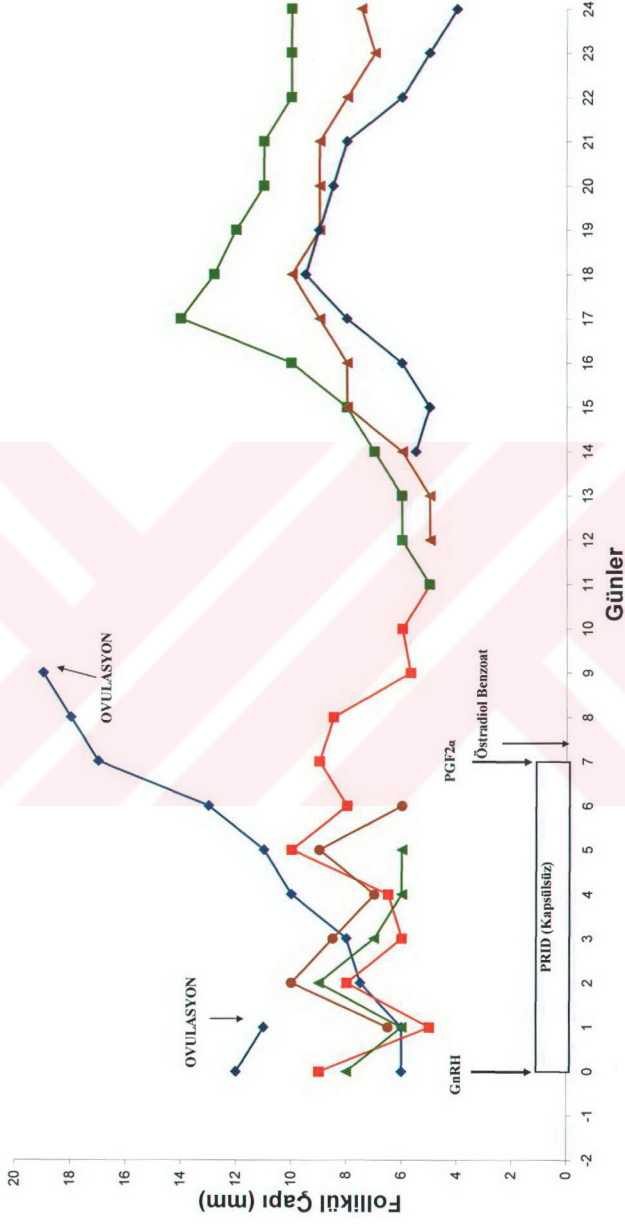
c ile d için P<0.0001

2. Grup 369-99 Kulak Numaralı İnek (3 ve 14. Günlerde Ovulasyon)



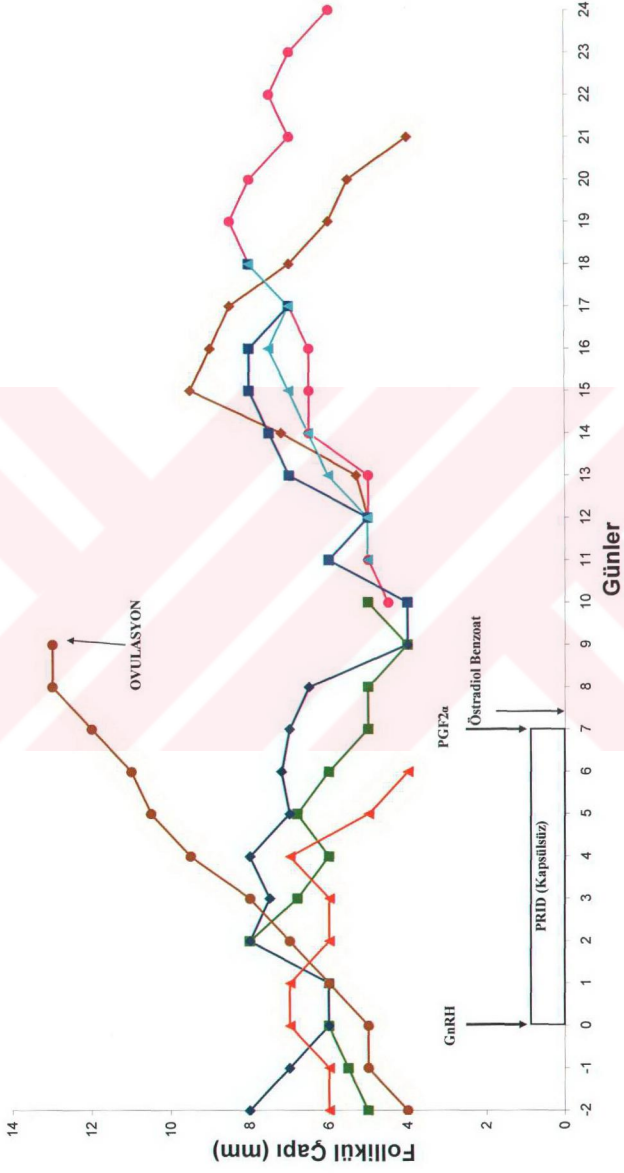
Sekil-15. İkinci tedavi grubunda yer alan 369-99 kulak numaralı inekte tedavinin 3 ve 14. günlerinde ovulasyonların gözlenmesi (Her bir eğri bireysel bir follikülün gelişimini göstermektedir).

3. Grup 24-02 Kulak Numaralı İnek (2 ve 10. Günlerde Ovulasyon)



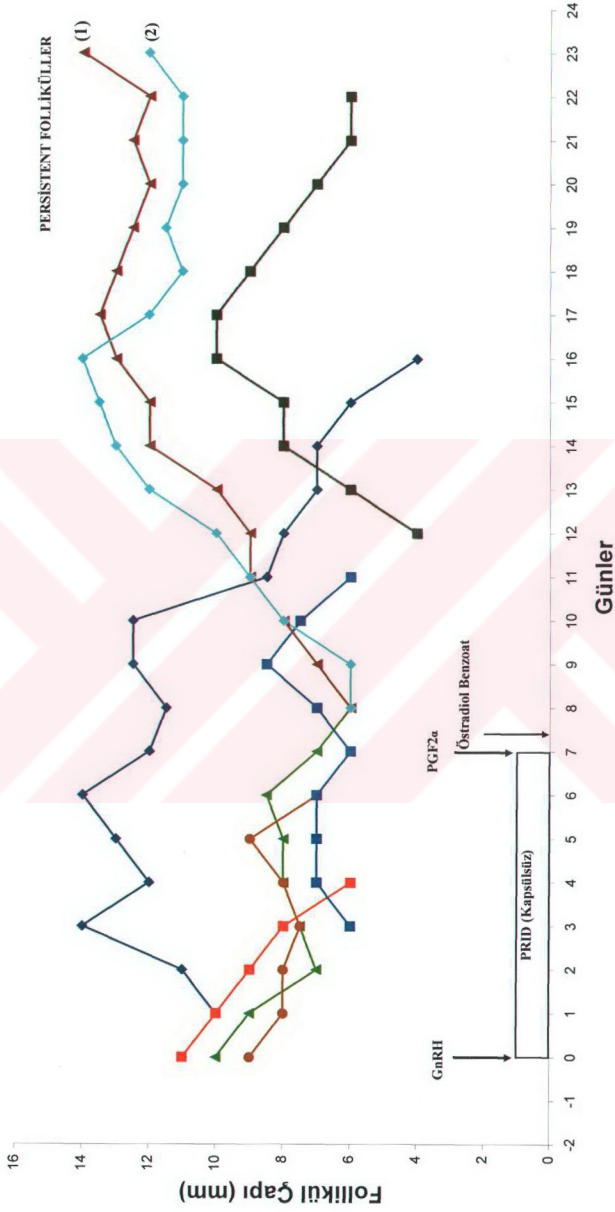
Şekil-16. Üçüncü tedavi grubunda yer alan 24-02 kulak numaralı inekte tedavinin 2 ve 10. günlerinde ovulasyonların gözlenmesi (Her bir bireysel bir follikülün gelişimini göstermektedir).

3. Grup 648-95 Kulak Numaralı İnek (10. Günde Ovulasyon)



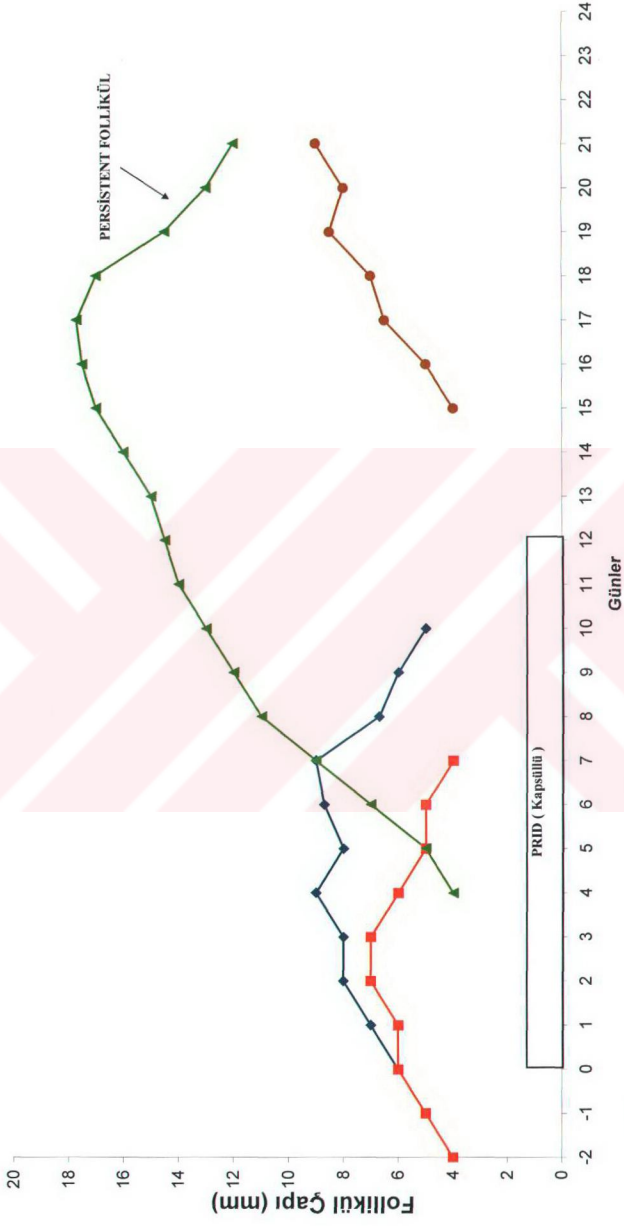
Şekil-17. Üçüncü tedavi grubunda yer alan bir inekte tedavinin 10. gününde ovulasyon gözlenmesi (Her bir eğri bireysel bir follikülün gelişimini göstermektedir).

3. Grup 884-01 Kulak Numaralı İnek (Ovlasyonsuz Persistent Follikül Oluşumu)



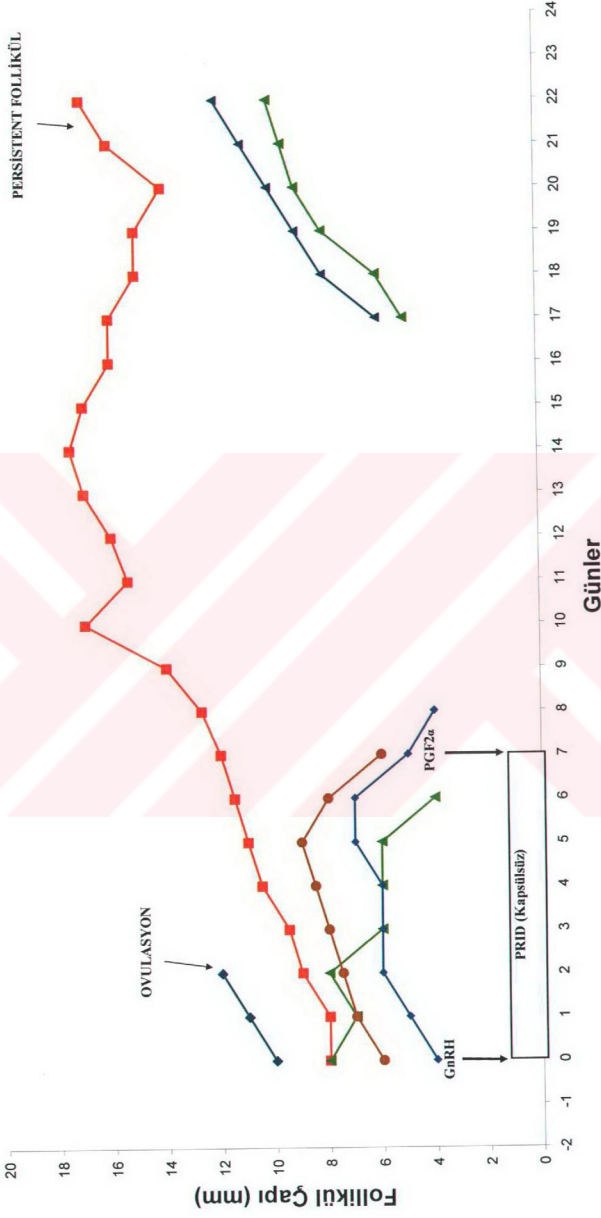
Şekil-18. Üçüncü tedavi grubunda yer alan 884-01 kulak numaralı inekte tedaviler sırasında ve sonrasında ovulasyonların şekillenmesi ve persistent follikül oluşumu (Her bir eğri bireysel bir follikülün gelişimini göstermektedir).

1. Grup 350-98 Kulak Numaralı İnek (Persistent Follikül Oluşumu)



Şekil-19. Birinci tedavi grubunda yer alan 350-98 kulak numaralı inekte PRID tedavisi sonrası persistent follikül gelişimi (Her bir eğri bireysel bir follikülün gelişimini göstermektedir).

2. Grup 146-02 Kulak Numaralı İnek
(2. Gün Ovulasyon ve Persistent Follikül Oluşumu)



Şekil-20. İkinci tedavi grubunda yer alan 146-02 kulak numaralı inekte tedavinin 2. gününde ovulasyon ve PRID sonrası persistent follikül gözlenmesi (Her bir eğri bireysel bir follikülün gelişimini göstermektedir).

2. Progesteron Konsantrasyonları

Tedavi gruplarındaki serum progesteron konsantrasyonları Şekil-21' de gösterilmiştir. Tedavi grubuna girecek ineklerin nonsiklik olduklarını doğrulamak için, doğum sonrası 44. günden itibaren ilk kez muayenelerin yapıldığı ve kan serumlarının alındığı gün, eksi 11 ve çalışmada yer alacak inekler için tedavi başlangıç günü 0. gün olarak kabul edilmek üzere; eksi 11, -2 ve 0. günlerdeki ortalama progesteron konsantrasyonları 0,5 ng/mL ve daha düşük bulundu.

Sıfırinci günde PRID tedavisine başladıktan sonra tüm gruplarda progesteron değerlerinin hızla artmaya başladığı görüldü. Tedavi gruplarında PRID tedavisi süresince serum progesteron konsantrasyonları yaklaşık olarak 2 ng/mL olarak tespit edildi.

Birinci grupta 12 günlük PRID tedavisi başlangıcından itibaren, ilk iki gün içerisinde progesteron konsantrasyonlarının hızla yükseldiği gözlemlendi. Takiben PRID' lerin uzaklaştırılmalarına kadar progesteron konsantrasyonlarının tedavi süresince 1 ng/mL' nin altına düşmeksizin zaman içerisinde azalan bir seyir izlediği belirlendi. PRID' lerin vaginadan uzaklaştırılmalarını takiben tedavinin 13. gününde serum progesteron konsantrasyonlarının bazal seviyelerine düştüğü ve 24. güne kadar bu seyrini koruduğu saptandı.

PRID' lerin uzaklaştırıldığı ve PGF₂ α enjeksiyonlarının yapıldığı tedavinin 7. gününde, 2. ve 3. Gruplarda yer alan ineklerde progesteron konsantrasyonları hızla düşmeye başladı. PGF₂ α tedavisi ile GnRH uygulamalarına yanıt olarak oluşan CL' lerin lize olmaları sağlandı. Endojen (CL) ve ekzojen (PRID) progesteron kaynaklarının uzaklaştırılmaları ile bu gruplarda yer alan ineklerde tedavinin 8. gününde progesteron değerleri 1 ng/mL' nin altına düştüğü gözlemlendi.

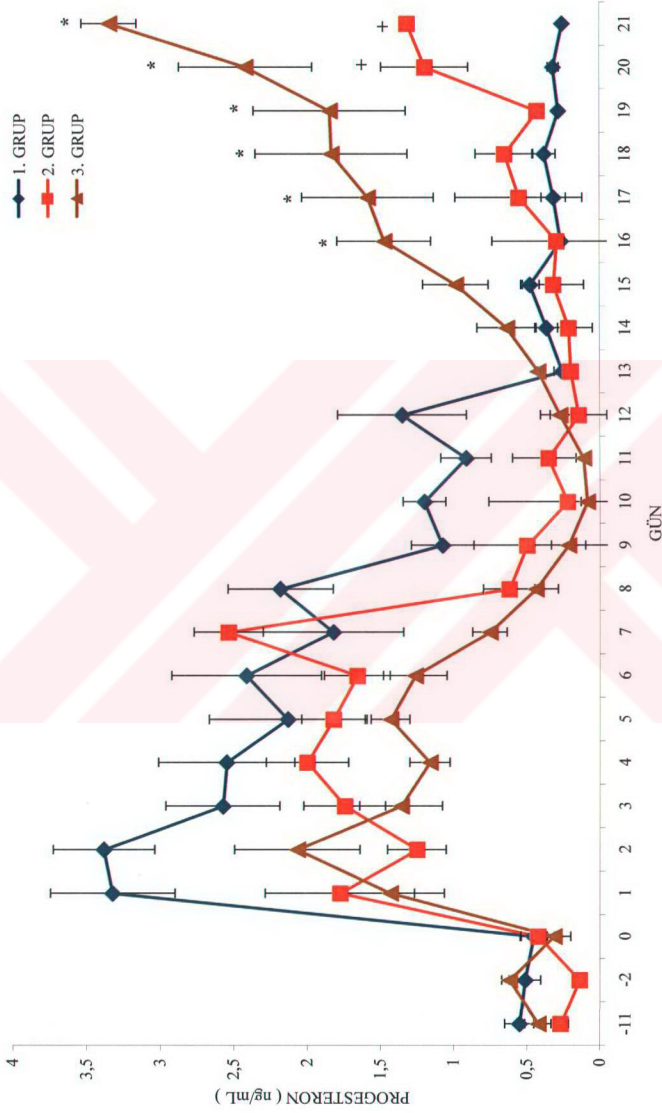
İkinci grupta yer alan ineklerde ortalama progesteron konsantrasyonları 9.-16. günler arasında bazal seviyelerinde kalarak 16. günden itibaren ise artmaya başladığı gözlemlendi.

Üçüncü grupta bulunan ineklerin progesteron konsantrasyonları ise 9.-12. günler arasında bazal seviyelerinde kaldıktan sonra 13. günden itibaren progresif olarak arttığı tespit edildi.

Östradiol benzoat uygulanan 3. Gruptaki ineklerin ortalama progesteron değerleri tedavinin 16-21. günlerinde 1. ve 2. Gruplarda yer alan ineklerin değerinden daha yüksek olduğu tespit edildi (P<0,05).

Tedavinin 20. ve 21. günlerinde 2. Grupta yer alan ineklerin progesteron değerlerinin 1. Gruptan daha yüksek olduğu belirlendi (P<0,05).

TEDAVİ GRUPLARINDAKİ PROGESTERON KONSANTRASYONLARI



Şekil-21. Tedavi gruplarında yer alan nonsiklik ineklerin progesteron konsantrasyonları (X±SD). Asteriks (*) işaretli günler 3. Grubun 1 ve 2. Gruplardan, artı (+) işaretli günler ise 2. Grubun 1. Grubtan istatistiksel farklılıklarını ifade etmektedir (P<0,05).

3. Reprodüktif Performans

PRID' lerin uzaklaştırılmasını takiben ovulasyonların tespit edilmesine karşılık davranışsal östrus semptomları göstermeyen (sakin kızgınlık) inek sayısı, 2. Grup için 2/4 (%50) ve 3. Grup için ise 1/6 (%17) olarak belirlendi (Tablo-4). Ovulasyonların gözlenmediği 1.Grupta yer alan ineklerde östrus semptomları tespit edilmedi.

Birinci Grupta yer alan ineklerde tedavi sonrasında persistent follikül oluşumunun şekillenmesi ve ovulasyonların gözlenmemesi nedeniyle gebelikler elde edilmedi (Tablo-4). PRID' lerin uzaklaştırılmaları sonrasında östrus belirtileri göstermelerine bakılmaksızın tohumlamalar sonrasında gebelik oranları 2. Grup için % 33 (2/6) ve 3. Grup için ise % 43 (3/7) olarak saptandı. İkinci Grupta PRID sonrası ovulasyon gözlenen dört inek için gebelik oranı % 50 (2/4) olarak tespit edildi. Gebe olan ineklerden birisinde tohumlama anında kızgınlık belirtilerinin olmasına karşılık diğer inekte ise kızgınlık gözlenmedi. Üçüncü Grupta ovulasyon tespit edilen 6 inek için gebelik oranı ise % 50 (3/6) olarak belirlendi. Bu grupta gebe olan ineklerde östrus semptomlarının meydana geldiği gözlendi.

Bu reprodüktif veriler, hayvan gruplarındaki denek sayılarının yetersizliği nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilmeyip sadece bilgi niteliğinde verilmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Buzağılamalar arasındaki sürenin uzaması ile sonuçlanan uzamış postpartum anöstrus süreci, süt sığırcılığı ile uğraşan işletmeler için ileri düzeyde ekonomik kayıplara neden olan önemli bir infertilite nedenidir. Bu çalışmada; nonsiklik sütçü ineklerde siklik aktivitenin başlatılması amacıyla en etkili tedavi protokolünün belirlenmesi ve bu tedavi protokollerinin folliküler gelişim üzerindeki etkileri araştırıldı.

Bizim çalışmamızda doğum sonrası 44. günden itibaren östrus göstermemiş ineklerin; -11, -2 ve 0. günlerde ovaryumların ultrasonografik muayenelerinde CL belirlenememesi ve bu günlerde progesteron konsantrasyonlarının düşük olması (< 1 ng/mL) kriterlerine göre nonsiklik inek oranı % 22,5 (23/102) olarak belirlendi. Son yıllarda yapılan araştırmalar (14, 15, 83, 84); sütçü sığırlarda 7-12 günlük zaman aralıklarında düşük serum progesteron değerlerine dayanarak anovulasyon oranının % 18-38 arasında değiştiğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca Gümen ve arkadaşları (85); sütçü sığırlarda doğum sonrası 47-53. günlerden itibaren 7 gün ara ile yapılan iki ultrasonografik muayenelerde ovaryumlarda CL tespit edilmeyen ve serum progesteron konsantrasyonları düşük olan anovular sığır oranını % 20.2 (64/316) olarak bulmuşlardır. Lopez ve arkadaşları (86) ise, ultrasonografik ve serum progesteron değerlerine göre anovular inek oranının % 28,5 olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, Türkiye koşullarında tespit ettiğimiz nonsiklik inek oranı son yapılan çalışma sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

Tedavi başlangıcında 1 ve 2. Gruplar arasında ovaryumlar üzerindeki en büyük follikül büyüklüklerinde istatistiksel farklılık saptandı. Xu ve arkadaşları (19) nonsiklik sütçü sığırlarda dizayn ettikleri bir çalışmada, 0. günde 10 mcg GnRH ve progesteron salan CIDR ve CIDR' in uzaklaştırıldığı 7. günde 25 mg PGF₂α ve takibinde 10. saatte 1 mg östradiol benzoat hormonal uygulamalarını yapmışlardır. Bu çalışmada tedavi başlangıcında ortalama en büyük çapları $14,3 \pm 1,1$ mm olan folliküllerin büyüklüklerine göre gruplar arasında dengeli bir şekilde dağılımlarının yapıldığı gözlemlendi. Bizim çalışmamızda ise, tedavi başlangıcında gruplardaki en büyük çaplı folliküller; 1. Grup için $9,1 \pm 0,9$, 2. Grup için $12,0 \pm 0,7$ ve 3. Grup için ise $11,0 \pm 0,9$ mm olarak dağılımları rastgele yapıldı. Bu dağılıma göre; tedavi başlangıç günü olan 0. günde, tedavi gruplarında maksimum büyüklükleri 10 mm' den küçük follikülü bulunan inek sayıları; 1. Grupta 4 adet, 2. Grupta 1 adet ve 3. Grupta ise 1 adet olduğu tespit edildi. Bu farklılıkların, nonsiklik ineklerin gruplar arasında rastgele dağılımında, follikül büyüklüklerine göre sınıflandırılarak dengelenmemesinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Xu ve arkadaşları (19)'nın yapmış oldukları çalışmada; GnRH' a cevap olarak iki gün içerisinde 7/8 inekte ovulasyonlar gözlenmesine karşılık, diğer inekte ise GnRH sonrası luteinizasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda GnRH tedavisine cevap olarak; 2. Grupta yer alan ineklerin tümünde (6/6) ovulasyonların tespit edilmesine karşılık, 3. Gruptaki ineklerden 5/7' sinde ovulasyonlar gözlendi. Üçüncü Grupta ovulasyon gözlenmeyen inekler bireysel olarak değerlendirildiğinde, ineklerin birisinde (# 648-95) tedavi başlangıcında ovaryumlar üzerindeki en büyük follikül çapının 7 mm olduğu belirlendi. Xu ve arkadaşları (87); ortalama 6,7 mm çaplı folliküllerde LH reseptörlerinin mRNA ekspresyonunu tespit edememelerine karşılık 10,8 mm çaplı folliküllerde en üst düzeyde tespit ettiklerini ve deviasyon döneminde theka hücrelerinde LH reseptör mRNA ekspresyonunda dört kat bir artış şekillendiğini bildirmişlerdir. Jolly ve arkadaşları (88), farklı büyüklüklerdeki folliküllerin granuloza hücrelerindeki LH' a karşı in-vitro cAMP cevaplarını ölçerek folliküllerin 9 mm çaptan 10 mm'ye büyürken LH cevabında belirgin bir artışın şekillendiğini ortaya koymuşlardır. Sartori ve arkadaşları (89); deviasyondan hemen sonra (10 mm çaplı) folliküllerin yüksek dozda LH uygulamalarına (40 mg) ovulasyonla cevap vermelerine karşılık, deviasyon öncesinde 7-8,5 mm çaplı folliküllerin aynı dozdaki LH uygulamalarına ovulasyon cevabını vermediğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak, bu inekte (# 648-95) ovulasyon gözlenmeme nedeni, GnRH tedavi esnasında mevcut olan 7 mm çaplı follikülde LH reseptörlerinin bulunmamasına dayandırıldı. Üçüncü grupta yer alan diğer inekte (# 884-01) ise, 0. günde en büyük follikül çapı 11 mm olmasına karşılık uygulanan GnRH sonrasında ovulasyon gözlenmedi. Martinez ve arkadaşları (90); dominant follikülün geç büyüme ve erken statik dönemlerinde GnRH enjeksiyonlarının genellikle ovulasyonlara neden olduğunu, buna karşılık dominant follikülün regresyon döneminde uygulanan GnRH enjeksiyonlarının ise ovulasyonları uyarmayacağını bildirmişlerdir. Bu inekte (# 884-01) GnRH tedavisi sırasında dominant follikülün regresyon döneminde olması ve bu esnada yeni ortaya çıkmış bir follikül dalgasının bulunması nedeniyle ovulasyon gözlenemeyeceği düşünüldü.

Gruplarda uygulanan farklı tedavilere bağlı olarak deviasyon günlerinde istatistiksel farklılıklar ortaya çıkmıştır. Bu durum, tedavi başlangıcında 1. Grupta yer alan ineklere uygulanan PRID' e tutturulmuş kapsül içerisindeki 10 mg östradiol benzoat ve 2 ile 3. Gruplara uygulanan GnRH' nın folliküler dalga üzerinde farklı etkilere sahip olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Diskin ve arkadaşları (78); progesteron salan vaginal alet ile beraber farklı plazma östradiol konsantrasyonları sağlayan östradiol benzoat [10 mg östradiol benzoat (kapsül), 0,75 mg östradiol benzoat (im) ve 5 mg östradiol benzoat (im)] uygulamalarının, tedavi başlangıcında mevcut folliküler dalgaların atrezisine neden olarak,

3-6 gün sonra yeni bir follikül dalgasının ortaya çıkmasına (emergence) yol açtığını bildirmişlerdir. Bo ve arkadaşları (52), progesterin tedavisi ile beraber 5 mg östradiol-17 β uygulamaları antral folliküllerin regresyonuna yol açarak ortalama olarak 4,3 gün sonra yeni bir folliküler dalganın ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Oysa aynı dozda östradiol benzoat uygulamalarının 5,4 gün sonra yeni bir folliküler dalga emergence' i ile sonuçlanmıştır. Ryan ve arkadaşları (80), sütçü sığırlarda 250 mcg sentetik bir GnRH analogunun; gonadotropin salınımı, mevcut folliküler dalganın atrezisi ve yeni bir dalga oluşuncaya kadar geçen zaman aralığı üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada GnRH; postpartum günlere, progesteron konsantrasyonlarına (1 ng/mL'nin altında veya üstünde) ve folliküler dalganın aşamasına bağımlı olmaksızın LH ve FSH salınımlarına neden olduğu gözlenmiştir. Dominant follikülün seleksiyonu sonrası uygulanan GnRH, ovulasyona neden olarak (20/20), 1,6 \pm 0,3 gün sonra yeni bir folliküler dalganın ortaya çıkmasına (emergence) yol açmıştır. Seleksiyon öncesi GnRH uygulamalarının mevcut follikül dalgasının ilerleyişinde herhangi bir etkisi olmamış ve 3,6 \pm 0,05 gün sonra dominant follikül ortaya çıkmıştır.

Tedavinin 7. gününde 1. Grup ile 2. Grup arasında ovaryumlar üzerinde bulunan en büyük folliküller arasında farklılık saptandı. Bu durumun; tedavi başlangıcında uygulanan GnRH (2 ve 3. Grup) ve PRID üzerindeki östradiol kapsülü (1. Grup) sonrasında 1. Grup ile 2 ve 3. Gruplar arasında deviasyon günlerindeki farklılıktan doğduğu düşünülmektedir. Bununla beraber, tedavinin 7. günde 1 ile 3. Gruplar arasında istatistiksel farklılığın gözlenmeme sebebi; 3. Grupta yer alan bir ineğin (# 671-00) maksimum follikül büyüklüğünün 8 mm olması ve bu tedavi grubunun 7. gündeki genel ortalamasını düşürmesi gösterilebilir.

Bu çalışmada 2 ve 3. Gruplarda saptanan ovulatör folliküllerin ortalama maksimum büyüklükleri 14,3 \pm 1,4 mm olmasına karşılık, Xu ve arkadaşları (19) ovulatör follikül büyüklüklerini 19,3 mm olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca, PRID' lerin vaginadan uzaklaştırılması ile ovulasyon arasında geçen ortalama zaman aralığı yönünden Xu ve arkadaşları (19) tarafından elde edilen sonuçlarla (2,7 \pm 0,3) karşılaştırıldığında, bizim araştırmamızda (3,5 \pm 0,3) bu sürenin daha uzun olduğu tespit edildi.

Xu ve arkadaşları (19) ile bizim çalışmamızda uygulanan tedavi protokollerindeki büyük benzerliğe karşılık, tedavilere karşı alınan folliküler cevaplarda ve ovulasyon zamanlarında farklılıklar gözlemlendi. Bu durumun kullanılan hayvan materyalindeki bakım-besleme, süt verimi, genetik ve çalışma ortamı varyasyonlarından kaynaklanabileceği düşünüldü. Bunun yanında çalışmalarda kullanılan vagina içi progesteron salan aletlerin içerdikleri progesteron

hormonları miktarlarındaki farklılıkların (PRID= 1,55 gr; CIDR= 1,9 gr) da bu varyasyonlarda etkili olabileceği düşünöldü.

Xu ve arkadaşları (19), nonsiklik sütçü ineklerde 7 gün süreli CIDR (1,9 gr progesteron) tedavisinde, ilk 24 saat içerisinde kan progesteron konsantrasyonu 2,5 ng/mL' ye kadar yükseldikten sonra tedrici (1ng/mL' nin altına inmemek üzere) olarak düştüğünü ve CIDR' nin vaginadan uzaklaştırılmasını takiben 24. saatte bazal seviyesinde kaldığını belirtmişlerdir. Gümen ve Wiltbank (91); anovular sığırlarda CIDR tedavisini takiben 3. saatte kan progesteron seviyelerinin 1,5 ng/mL' ye kadar yükseldikten sonra zaman içerisinde azalan bir seyir izlediklerini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da PRID sonrası benzer serum progesteron konsantrasyon seyri tespit edilmiştir.

PRID' lerin vaginadan uzaklaştırılmaları sonrasında 2 ve 3. Gruplardaki progesteron profillerinde farklılıklar ortaya çıkmıştır. Üçüncü Grupta PRID' lerin uzaklaştırılmalarını izleyen 10. saatte östradiol benzoat uygulaması ile preovulatr LH salınımlarının daha erken uyanması sonucu ovulasyonların öne alındığı (ovulasyon günleri; 2. Grup için 11,8±0,6 ve 3. Grup için 10,5±0,3. gün) tespit edildi.

Bizim çalışmamızda tedavi gruplarındaki denek sayıları östrus ve gebelik oranlarını istatistiksel olarak değerlendirme için yeterli olmamasına karşılık; 2. Grup için östrus tespit oranı % 50 (2/4) ve gebelik oranı % 33 (2/6), 3. Grup için ise östrus tespit oranı % 83 (5/6) ve gebelik oranı % 42 (3/7) olarak bulundu. Xu ve arkadaşları (19), çalışmalarının CGPE (CIDR-GnRH-PGF₂α-Östradiol benzoat tedavisi) grubunda (3. tedavi grubunun benzeri), östrus tespit oranını % 100 (7/7) ve gebelik oranını % 50 (4/7) olarak bildirmişlerdir. CIDR' lerin uzaklaştırılmalarını takiben 1 mg östradiol benzoat uygulanması; diğer östrus senkronizasyon programları ile karşılaştırıldığında östrus tespit oranının artmasına (% 96), tam bir östrus senkronizasyonuna (CIDR' lerin uzaklaştırılmalarını takiben 48 saat içerisinde östrusların % 95' inin toplanması) ve gebelik oranlarında düşüşün şekillenmemesine neden olmuştur. Ayrıca, Ryan ve arkadaşları (80) benzer östrus senkronizasyon programının uygulandığı sıklık ve anöstruslu sığırlarda benzer östrus tespit ve gebelik oranlarını elde etmişlerdir. Üçüncü tedavi grubunda östrus tespit oranının 2. tedavi grubundan daha yüksek gözlenmesi, PRID sonrası östradiol benzoat uygulamasına bağlandı.

Birinci grupta 12 gün süreli uygulanan kapsüllü PRID tedavisinde nonsiklik ineklerin tümünde (7/7) PRID sonrası persistent follikül oluşumu gözlemlendi. Zulu ve arkadaşları (92), çalışmalarında yer alan folliküler kistli hayvanların teşhisinde; ovaryumlar üzerinde 7-14 gün süre ile ≥25 mm çaplı folliküler yapıların bulunması, CL belirlenememesi ve serum progesteron konsantrasyonlarının < 1ng/mL olması kriterlerini göz önünde

bulundurmşlardır. Bu çalışmada; 17 follüküler kistli inek üzerinde 12 gün süre ile kapsüllü PRID tedavisi uygulanmış ve PRID tedavilerini takiben 14/17 (% 82) inekte 14 gün içerisinde CL' lar tespit edilmiştir. Aynı tedavi dizaynının uygulandığı bizim araştırmamızın 1. Grup sonuçları ile bu araştırmanın sonuçlarının örtüşmemesinin nedeni; 1. Grupta yer alan ineklerin follükül çaplarının 6,0-13,0 mm' lik dağılım aralığına sahip olmalarına karşılık, Zulu ve arkadaşları (92) çalışmalarında 25 mm'den büyük follüküllere sahip kistli inekleri kullanmışlardır. Bunun yanında anovulatör ineklere uygulanan tedavilere alınan cevaplardaki farklılıklar büyük ölçüde bakım-besleme ve yönetsel koşullara da bağlı olabileceği düşünöldü. Daha önce yapılan araştırmalarda Calder ve arkadaşları (83) ve Gümen ve Wiltbank (91), nonsiklik ineklerin tek başına progesteron tedavisi sonrasında ovulasyonların gözlendiğini bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; nonsiklik ineklerde 2 ve 3. Gruplara uygulanan tedavilerin östruslu ovulasyonların uyarılmasında ve siklik aktivitenin başlatılmasında etkili oldukları kanısına varıldı. Birinci Gruba uygulanan 12 gün süreli kapsüllü PRID tedavisinin persistent follükül oluşumuna neden olması nedeniyle siklik aktivitenin başlatılmasında başarısız kalmıştır. Bu tedavi programında persistent follükül oluşum mekanizması ile ilgili daha fazla denek üzerinde ovaryumların günlük ultrasonografik muayenelerinin yapılması ve dolaşımdaki FSH, LH, progesteron ve östradiol hormonlarının konsantrasyonlarının belirlenmesini kapsayan. daha detaylı bir araştırma yapılma gereksinimi ortadadır.

KAYNAKLAR

1. NAK Y. Postpartum anöstrusta teşhis ve tedavi metodları. Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Bursa,1994.
2. NAK Y. Postpartum anöstrusta teşhis ve tedavi tetodları. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, Van, 6 (1-2): 13-20, 2000.
3. PETER AR, LAMMING GE. Lactational anoestrus in farm animals. in 'Oxford Reviews of Reproductive Biology', Ed. MILLIGAN S.R., Vol. 12, University Press, Oxford, 245-288, 1990.
4. MONGIARDINO ME, DICK AR, MURRAY R, MACIEL M, RAMOS G, BALBIANI G. Applied biotechnology for improving fertility of herds in Argentina, proceeding of the final research cordination meeting of the FAO/IAEA/ARCAL, 3. regional network for improving the reproductive management of meat and milk producing livestock in Latin America with the aid of raddioimmunoassay organized by the joint FAO Division of Nuclear Techniques in Food and Agriculture and Held in Bogota, 19-23 September 1988, International Atomatic Energy Agency, Vienna, page: 101-117, 1990 .
5. ALAÇAM E. Sütçü sığırlarda dölverimi sorunları. Hasad Dergisi, Mart, 31-34, 1992.
6. YOUNGQUIST RS. Anestrus and infertility in the cow, in 'Fertility and Infertility in Veterinary Practice', Ed. LAING J.A., BRINLEY W.J., WAGNER W.C., Fourth Edition, Bailliere Tindall, Oxford, 91-112, 1988.
7. YAVAS Y, WALTON JS. Postpartum acyclicity in suckled beef cows. Theriogenology, 54: 25-55, 2000.
8. RHODES FM, MCDOUGALL S, BURKE CR, VERKERK GA, MACMILLANŞ KL. Treatment of cows with an extended postpartum anestrus interval. Journal of Dairy Science, 86: 1876-1894, 2003.
9. MWAANGA ES, JANOWSKI T. Anoestrus in dairy cows: causes, prevalance and clinical forms. Reproduction of Domestic Animals, 35: 193-200, 2000.
10. ROCHE JF, MACKKEY D, DISKIN MD. Reproductive management of postpartum cows. Animal Reproduction Science, 60-61: 703-712, 2000.
11. ALAÇAM E. İneklerde infertilite sorunu. Editör: ALAÇAM E. Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite, 2. baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, sayfa 267-290, 1999.
12. MACMILLAN KL. Advences in bovin theriogenology in New Zealand. 1. Pregnancy, parturition and postpartum period. New Zealand Veterinary Journal, 50: 67-73, 2002.
13. LAMMING GE, DARWASH AO. The use of milk progesterone profiles to characterise components of subfertility in milked dairy cows. Animal Reproduction Science, 52: 175-190, 1998.

14. MOREIRA F, ORLANDI C, RISCO CA, MATTOS R, LOPES FL, THATCHER WW. Effects of presynchronization and bovine somatotropin on pregnancy rates to a timed artificial insemination protocol in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 84: 1646-1659, 2001.
15. LUCY MC, BILLINGS HJ, BUTLER WR, EHNIS LR, FIELDS MJ, KESLER DJ, KINDER JE, MATTOS RC, SHORT RE, THATCHER WW, WETTEMANN RP, YELICH JV, HAFS HD. Efficacy of an intravaginal progesterone insert and an injection of PGF_{2α} for synchronizing estrus and shortening the interval to pregnancy in postpartum beef cows, peripubertal beef heifers and dairy heifers. *Journal of Animal Science*, 79: 982-995, 2001.
16. OPSOMER G, GROHN YT, HERTL J, CORYN M, DELUYKER H, KRUIF A. Risk factors for postpartum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: A field study. *Theriogenology*, 53: 841, 857, 2000.
17. ROCHE JF, MIHM M, DISKIN MG, IRELAND JJ. A review of regulation of follicle growth in cattle. *Journal of Animal Science*, 76: 16-29, 1988
18. MURRAY AJ, CAVALIER J, D'OCCHIO MJ, WHYTE TR, MACLELLAN LJ, FIZPATRICK LA. Treatment with progesterone and 17. β oestradiol to induce Emergence of A Newly-Recruited Dominant Ovulatory Follicle During Oestrus synchronization with long-term use of norgestomet in Brahman heifers. *Animal Reproduction Science*, 50: 11-26, 1998.
19. XU ZZ, VERKERK GA, MEE JF, MORGAN SR, CLARK BA, BURKE CR, BURTON LJ. Progesterone and follicular changes in postpartum noncyclic dairy cows after treatment with progesterone and estradiol or with progesterone, GnRH, PGF_{2α}, and estradiol. *Theriogenology*, 54: 273-282, 2000.
20. FIKE KE, DAY ML, INSKEED EK, KINDER JE, LEWIS PE, SHORT RE, HAFS HD. Estrus and luteal function in suckled beef cows that were anestrus when treated with an intravaginal device containing progesterone with or without a subsequent injection of estradiol benzoate. *Journal of Animal Science*, 75: 2009-2015, 1997.
21. XU ZZ, BURTON LJ, McDOUGALL S, JOLLY PD. Treatment of noncyclic lactating dairy cows with progesterone and estradiol or with progesterone, GnRH, prostaglandin F_{2α} and estradiol. *Journal of Dairy Science*, 83: 464-470, 2000.
22. RYAN DP, GALVIN JA, O'FARRELL KJ. Comparison of estrus synchronization regimens for lactating dairy cows. *Animal Reproduction Science*, 56: 153-168, 1999.
23. STEVENSON JS, TOMPSON KE, FORBES WL, LAMB GC, GRIEGER DM, CORAH LR. Synchronizing estrus and (or) ovulation in beef cows after combinations of GnRH, norgestomet and prostaglandin F_{2α} with or without timed insemination. *Journal of Animal Science*, 78: 1747-1758, 2000.
24. RATHBONE MJ, KINDER JE, FIKE K, KOJIMA F, CLOPTON D, OGLE CR, BUNT CR. Recent advances in bovine reproductive endocrinology and physiology and their impact on drug delivery system design for the control of the estrous cycle in cattle. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 50: 277-320, 2001.

25. DRIANCOURT MA. Regulation of ovarian follicular dynamics in farm animals, implications for manipulation of reproduction. *Theriogenology*, 55: 1211-1239, 2001.
26. WEBB R, GOSDEN RG, TELFER EE, MOOR RM. Factors affecting folliculogenesis in ruminants. *British Society of Animal Science*, 68: 257-2284, 1999.
27. PIERSON RA, GINTHER OJ. Ultrasonography of the bovine ovary. *Theriogenology*, 21: 495-504, 1984.
28. SAVIO JD, KEENAN L, BOLAND MP, ROCHE JF. Pattern of growth of dominant follicles during the estrous cycle of heifers. *Journal of Reproduction and Fertility*, 83: 663-671, 1988.
29. SIROIS J, FORTUNE JE. Ovarian follicular dynamics during the estrous cycle in heifers monitored by real-time ultrasonography. *Biology of Reproduction*, 39: 308-317, 1988.
30. GINTHER OJ, KNOPF L, KASTELIC JP. Temporal associations among ovarian events in cattle during oestrus cycles with two or three follicular waves. *Journal of Reproduction and Fertility*, 87: 223-230, 1989.
31. LUCY MC, SAVIO JD, BADINGA L, DE LA SOTA RL, THATCHER WW. Factors that affect ovarian follicular dynamics in cattle. *Journal of Animal Science*, 70: 3615-3626, 1992.
32. GINTHER OJ, KASTELIC JP, KNOPF L. Composition and characteristics of follicular waves during the bovine estrous cycle. *Animal Reproduction Science*, 20: 187-198, 1989.
33. SIROIS J, FORTUNE JE. Lengthening the bovine estrous cycle with low levels of exogenous progesterone: a model for studying ovarian follicular dominance. *Endocrinology*, 127: 916-925, 1990.
34. SAVIO JD, THATCHER WW, BADINGA L, DE LA SOTA RL. Turnover of dominant ovarian follicles as regulated by progestins and dynamics of LH secretion in cattle. *Journal of Reproduction and Fertility*, 6: 23-30, 1990.
35. KASTELIC JP, KO JCH, GINTHER OJ. Suppression of dominant and subordinate ovarian follicles by a proteinaceous fraction of follicular fluid in heifers. *Theriogenology*, 34: 499-504, 1990.
36. KASTELIC JP, KNOPF L, GINTHER OJ. Effect of day of prostaglandin F₂ α treatment on selection and development of the ovulatory follicle in heifers. *Animal Reproduction Science*, 23: 169-178, 1990.
37. SAVIO JD, BOLAND MP, HYNES N, MATTIACCI MR, ROCHE JF. Will the first dominant follicle of the estrous cycle of heifers ovulate following luteolysis on day 7? *Theriogenology*, 33: 677-689, 1990.
38. BERGFELT DR, KASTELIC JP, GINTHER OJ. Continued periodic emergence of follicular waves in nonbred progesterone-treated heifers. *Animal Reproduction Science*, 24: 193-205, 1991.

39. ADAMS GP, MATTERI RL, KASTELIC JP, KO JCH, GINTHER OJ. Association between surges of follicle-stimulating hormone and the emergence of follicular waves in heifers. *Journal of Reproduction and Fertility*, 94: 177-188, 1992.
40. SUNDERLAND SJ, CROWE MA, BOLAND MP, ROCHE JF, IRELAND JJ. Selection, dominance and atresia of follicles during the oestrous cycle of heifers. *Journal of Reproduction and Fertility*, 101: 547-555, 1994.
41. MIHM M, CROWE MA, KNIGHT PG, AUSTIN EJ. Follicle wave growth in cattle. *Reproduction of Domestic Animals*, 37: 191-200, 2002.
42. GINTHER OJ, KULICK LJ, KOT K, WILTBANK MC. Emergence and deviation of follicles during the development of follicular waves in cattle. *Theriogenology*, 48: 75-87, 1997.
43. AUSTIN EJ, MIHM M, EVANS ACO, KNIGHT PG, IRELAND JLH, IRELAND JJ, ROCHE JF. Alterations in intrafollicular regulatory factors and apoptosis during selection of follicles in the first follicular wave of the bovine estrous cycle. *Biology of Reproduction*, 64: 839-848, 2001.
44. GINTHER OJ, BERGFELT DR, KULICK LJ, KOT K. Selection of the dominant follicle in cattle: establishment of follicle deviation in less than 8 hours through depression of FSH concentrations. *Theriogenology*, 52: 1079-1093, 1999.
45. GINTHER OJ, BERGFELT DR, KULICK LJ, KOT K. Selection of dominant follicle in cattle: role of the two-way functional coupling between follicle-stimulating hormone and the follicles. *Biology of Reproduction*, 62: 920-927, 2000.
46. GINTHER OJ, BERGFELT DR, KULICK LJ, KOT K. Selection of the dominant follicle in cattle: role of estradiol. *Biology of Reproduction*, 63: 383-389, 2000.
47. COOKE DJ, CROWE MA, ROCHE JF. Circulating FSH isoform pattern during recurrent increases in FSH throughout the oestrous cycle of heifers. *Journal of Reproduction and Fertility*, 110: 339-345, 1997.
48. STAGG K, SPICER LJ, DISKIN MG, ROCHE JF. Effect of calf isolation on follicular wave dynamics, gonadotropin and metabolic hormone changes, and interval to first ovulation in beef cows fed either of two energy levels postpartum. *Biology of Reproduction*, 59: 777-783, 1998.
49. BADINGA L, DRIANCOURT MA, SAVIO JD, WOLFENSON D, DROST M, LA SOTA RL, THATCHER WW. Endocrine and ovarian responses associated with the first wave dominant follicle in cattle. *Biology of Reproduction*, 47: 871-883, 1992.
50. MURPHY MG, ENRIGHT WJ, CROWE MA, McCONNELL K, BOLAND MP, ROCHE JF. Effect of dietary intake of pattern of growth of dominant follicles during the estrous cycle in beef heifers. *Journal of Reproduction and Fertility*, 92: 333-338, 1991.

51. BADINGA L, THATCHER WW, WILKOX CJ, MORRIS G, ENTWISTLE K, WOLFENSON D. Effect of season on follicular dynamics and plasma concentrations of estradiol-17 β , progesterone and luteinizing hormone in lactating Holstein cows. *Theriogenology*, 42: 1263-1274, 1994.
52. BO GA, ADAMS GP, PIERSON RA, MAPLETOFT RJ. Exogenous control of follicular wave emergence in cattle. *Theriogenology*, 43: 31-40, 1995.
53. FINDLAY JK, ROBERTSON DM, CLARKE IJ, KLEIN R, DOUGHTON BW, XIAO S, RUSSEL DL, SHUKOVSKI L. Hormonal regulation of reproduction: General concepts. *Animal Reproduction Science*, 28: 319-328, 1992.
54. LOBB DK, DORRINGTON J. Intraovarian regulation of follicular development. *Animal Reproduction Science*, 28: 343-354, 1992.
55. ADAMS GP, KOT K, SMITH CA, GINTHER OJ. Selection of a dominant follicle and suppression of follicular growth in heifers. *Animal Reproduction Science*, 30: 259-271, 1993.
56. BERGFELT DR, LIGHTFOOT KC, ADAMS GP. Ovarian synchronization following ultrasound-guided transvaginal follicle ablation in heifers. *Theriogenology*, 42: 895-907, 1994.
57. SAVIO JD, THATCHER WW, BADINGA L, DE LA SOTA RL, WOLFENSON D. Regulation of dominant follicle turnover during the oestrus cycle in cows. *Journal of Reproduction and Fertility*, 97: 197-203, 1993.
58. STOCK AE, FORTUNE JE. Ovarian follicular dominance in cattle: Relationship between prolonged growth of the ovulatory follicle and endocrine parameters. *Endocrinology*, 132: 1108-1114, 1993.
59. GINTHER OJ, BERGFELT DR, BEG MA, KOT K. Effect of LH on circulating oestradiol and follicular fluid factor concentrations during follicle deviation in cattle. *Reproduction*, 122: 103-110, 2001.
60. KINDER JE, KOJIMA FN, BERGFELD EGM, WEHRMAN ME, FIKE KE. Progestin and estrogen regulation of pulsatile LH release and development of persistent ovarian follicles in cattle. *Journal of Animal Science*, 74: 1424-1440, 1996.
61. CUPP AS, STUMPF TT, KOJIMA FN, WERTH LA, WOLFE MW, ROBERSON MS, KITTOK RJ, KINDER JE. Secretion of gonadotropins changes during the luteal phase of the bovine oestrous cycle in the absence of corresponding changing in progesterone or 17 β -oestradiol. *Animal Reproduction Science*, 37: 109-119, 1995.
62. CUPP AS, KOJIMA FN, ROBERSON MS, STUMPF TT, WOLFE MW, WERTH LA, KITTOK RJ, GROTTAN HE, KINDER JE. Increasing concentrations of 17 β -oestradiol have differential effects on secretion of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone and amounts of messenger ribonucleic acid for gonadotropin subunits during the follicular phase of the bovine estrous cycle. *Biology of Reproduction*, 52: 2109, 1995.

63. STUMPF TT, ROBERSON MS, WOLFE MW, HAMERNIK DL, KITTOK RJ, KINDER JE. Progesterone, 17 β -oestradiol and opioid neuropeptides modulate pattern of LH in circulation of the cow. *Biology of Reproduction*, 49: 1096, 1993.
64. ROBERSON MS, WOLFE MW, STUMPF TT, KITTOK RJ, KINDER JE. Luteinizing hormone secretion and corpus luteum function in cows receiving two levels of progesterone. *Biology of Reproduction*, 41: 997, 1989.
65. BERGFELD EG, KOJIMA FN, WEHRMAN ME, CUPP AS, MARISCAL V, SANCHEZ T, KITTOK R, GARCIA-WINDER M, KINDER JE. Frequency of luteinizing hormone pulses and circulating 17 β -oestradiol in cows is related to concentration of progesterone in circulation when the progesterone comes from either an endogenous or exogenous sources. *Animal Reproduction Science*, 37: 257, 1995.
66. LUCY MC, THATCHER WW, MACMILLAN KL. Ultrasonic identification of follicular populations and return to estrus in early postpartum dairy cattle given intravaginal progesterone for 15 days. *Theriogenology*, 34: 325, 1990.
67. RAJAMAHENDRAN R, TAYLOR C. Follicular dynamics and temporal relationships among body temperature, oestrus, the surge of luteinizing hormone and ovulation in Holstein heifers treated with norgestomet. *Journal of Reproduction and Fertility*, 92: 461, 1991.
68. CUPP AS, GARCIA-WINDER M, ZAMUDIO A, MARISCAL V, WEHRMAN M, KOJIMA FN, PETERS K, BERGFELD EG, HERNANDEZ P, SANCHEZ T, KITTOK R, KINDER J. Two concentrations of progesterone (P4) in circulation have differential effect on pattern of ovarian follicular development in the cow. *Biology of Reproduction*, 44 (Suppl.1): 64, 1992.
69. TAYLOR C, RAJAMAHENDRAN, WALTON JS. Ovarian follicular dynamics and plasma luteinizing hormone concentrations in norgestomet-treated heifers. *Animal Reproduction Science*, 32: 173, 1993.
70. MIHM M, BAGUISI A, BOLAND MP, ROCHE JF. Association between the duration of dominance of the ovulatory follicle and pregnancy rate in beef heifers. *Journal of Reproduction and Fertility*, 102: 123, 1994.
71. SANCHEZ T, WEHRMAN ME, KOJIMA FN, CUPP AS, BERGFELD EG, PETERS KE, MARISCAL V, KITTOK RJ, KINDER JE. Dosage synthetic progestin, norgestomet influences luteinizing hormone pulse frequency and endogenous secretion of 17 β -oestradiol in heifers. *Biology of Reproduction*, 52: 464, 1995.
72. CUPP AS, GARCIA-WINDER M, ZAMUDIO A, MARISCAL V, WEHRMAN ME, KOJIMA FN, PETERS K, BERGFELD EG, HERNANDEZ P, SANCHEZ T, KITTOK R, KINDER J. Concentration of progesterone (P4) in circulation has a differential effect on biochemical characteristics of dominant follicles in cows. *Journal of Animal Science*, 71: 211, 1993.

73. WEHRMAN ME, ROBERSON MS, CUPP AS, KOJIMA FN, STUMPF TT, WERTH LA, WOFE MW, KITTOK RJ, KINDER RJ. Increasing exogenous progesterone during estrous synchronization decreases estrogen and increases conception in cows. *Biology of Reproduction*, 49: 214, 1993.
74. MIHM M, CURRAN N, HYTTEL P, BOLAND MP, ROCHE JF. Resumption of meiosis in cattle oocytes from preovulatory follicles with a short and a long duration of dominance. *Journal of Reproduction and Fertility*, 13: 36, 1994.
75. AHMAD N, SCHRICK FN, BUTCHER RL, INSKEEP EK. Effect of persistent follicles on early embryonic losses in beef cows. *Biology of Reproduction*, 52: 1129, 1995.
76. BERGFELD EG, KOJIMA FN, CUPP AS, WEHRMAN ME, PETERS KE, MARISCAL V, SANCHEZ T, KINDER JE. Changing dose of progesterone results in sudden changes in frequency of LH pulses and secretion of 17β -oestradiol in bovine females. *Biology of Reproduction*, 54: 546, 1996.
77. WOLFE MW, ROBERSON MS, STUMPF TT, KITTOK RJ, KINDER JE. Circulating concentrations and pattern of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in circulation are changed by the circulating concentration of 17β -oestradiol in the bovine male and female. *Journal of Animal Science*, 70: 248, 1992.
78. DISKIN MG, AUSTIN EJ, ROCHE, JF. Exogenous hormonal manipulation of ovarian activity in cattle. *Domestic Animal Endocrinology*, 23: 211-228, 2002.
79. TWAGIRAMUNGU H, GUILBAULT LA, DUFOUR JJ. Synchronization of ovarian follicular waves with a gonadotropin-releasing hormone agonist to increase the precision of estrus in cattle: a review. *Journal of Dairy Science*, 73: 3141-3151, 1995.
80. RYAN M, MIHM M, ROCHE JF. Effect of GnRH given before or after dominance on gonadotrophin response and the fate of that follicle wave in postpartum dairy cows. *Journal of Reproduction and Fertility*, 21: 61, 1998.
81. SAS. In sas user's guide: Statistics, version 8. Cary, NC: SAS Inst. Inc., 1999.
82. LITTELL RC, HENRY PR, AMMERMAN CB. Statistical analysis of repeated measures data using SAS procedures. *Journal of Dairy Science*, 76: 1216-1231, 1998.
83. CALDER MD, SALFEN BE, BAO BAO B, YOUNGQUIST RS, GARVERICH HA. Administration of progesterone to cows with ovarian follicular cysts results in a reduction in mean LH and LH pulse frequency and initiates ovulatory follicular growth. *Journal of Animal Science*, 77: 3037-3042, 1999.
84. PURSLEY JR, FRICKE PM, GARVERICH HA, KESLER DJ, OTTOBRE JS, STEVENSON JS, WILTBANK MC. Improved fertility in noncycling lactating dairy cows treated with exogenous progesterone during Ovsynch. *Journal of Dairy Science*, 83 (Suppl.1): 1563 (Abst.).

85. GUMEN A, GUENTHER JN, WILTBANK MC. Follicular size and response to ovsynch versus detection of estrus in anovular and ovular lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 86: 3184-3194, 2003.
86. LOPEZ H, CARAVIELLO DZ, SATTER LD, FRICKE PM, WILTBANK MC. Relationship between level of milk production and multiple ovulations in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 88: 2783-2793, 2005.
87. XU ZZ, GARVERICK HA, SMITH GW, SIMITH MF, HAMILTON SA, YOUNGQUIST RS. Expression of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone receptor messenger ribonucleic acids in bovine follicles during the first follicular wave. *Biology of Reproduction*, 53: 951-957, 1995.
88. JOLLY PD, TISDALL DJ, HEATH DA, LUN S, MCNATTY KP. Apoptosis in bovine granulosa cells in relation to steroid synthesis, cyclic adenosin 3', 5'-monophosphate response to follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone, and follicular atresia. *Biology of Reproduction*, 51: 934-944, 1994.
89. SARTORI R, FRICKE PM, FERREIRA JCP, GINTHER OJ, WILTBANK MC. Follicular deviation and acquisition of ovulatory capacity in bovine follicles. *Biology of Reproduction*, 65: 951-957, 2001.
90. MARTINEZ MF, KASTELIC JP, ADAMS GP, COOK B, OLSON WO, MAPLETOFT RJ. The use of progestins in regimen for fixed-time artificial insemination in beef cattle. *Theriogenology*, 57: 1049-1059, 2002.
91. GUMEN A, WILTBANK MC. Length of progesterone exposure needed to resolve large follicle anovular condition in dairy cows. *Theriogenology*, 63: 202-218, 2005.
92. ZULU VC, NAKAO T, YAMADA K, MORIYOSHI M, NAKADA K, SAWAMUKAI Y. Clinical response of ovarian cysts in dairy cows after PRID treatment. *Japan Veterinary Medical Science*, 65(1): 57-62, 2003.

TEŞEKKÜR

Bu tez konusunun seçimi ve yürütülmesinde maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Hocam Yard. Doç. Dr. Yavuz NAK' a; bilimsel katkı ve gönül desteğinden dolayı Sayın Hocam Prof. Dr. Kamil SEYREK-İNTAŞ' a, desteklerinden dolayı Prof. Dr. Kemal YANIK ve Yard. Doç. Dr. Deniz NAK' a; çalışma kısmında beni yalnız bırakmayan Araş. Gör. Dr. Abdülkadir KESKİN, Araş. Gör. Bilginer TUNA, Araş. Gör. Gülnaz YILMAZBAŞ, Araş. Gör. İ. Hakkı KUMRU ve Dokt. Öğr. Çağlar ÇALIŞKAN' a teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışma verilerinin düzenlenmesi, istatistiksel değerlendirilmesi ve tez yazımının her aşamasında bilimsel bilgi ve görgü birikimini cömertce bana aktaran Abim ve Hocam Dr. Ahmet GÜMEN' e saygı, sevgi ve minnettarlığımı sunuyorum. Zaman zaman bilgisine başvurduğum Dr. Ş. Metin PANCARCI' ya da ayrıca teşekkür ediyorum.

Çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen ve karşılaştığım güçlükler karşısında bana yol gösterici olan Sayın Abim Veteriner Hekim Yıldırım ORAN' a minnettarlığımı sunuyorum.

İnişli çıkışlı Doktora eğitimim sırasında bana manevi ve maddi desteklerini hiç esirgemeyen, beni ben yapan Annem ve Babam'a, kardeşlerim; Ahmet Latif-Hatice Nazik-Nermin ve Şahin' e teşekkür ediyorum.

Bu çalışmayı hayvan materyali yönünden destekleyen ve tesislerinde yapılmasına olanak sağlayan Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğüne ve Karacabey-TİGEM yetkili ve çalışanlarına ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında Afyon' un Sandıklı ilçesinde doğdum. İlk, Orta ve Lise eğitimlerimi doğduğum yerde tamamladım. 1993 yılında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi' ne girdim. 1998 yılında Veteriner Hekim olarak mezun oldum. 1999 yılında U. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner-Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı' nda Doktora eğitimine başladım. 05-03-2003 tarihinde Araştırma Görevlisi olarak atamam yapıldı. Halen aynı görevi sürdürmekteyim.