



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



SÜTÇÜ İNEKLERDE POSTPARTUM DÖNEM
YÖNETİMİNİN FERTİLİTE ÜZERİNE ETKİSİ

RABİA ÇAKIRCALI

(DOKTORA TEZİ)

BURSA-2021



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



**SÜTÇÜ İNEKLERDE POSTPARTUM DÖNEM
YÖNETİMİNİN FERTİLİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

RABİA ÇAKIRCALI

(DOKTORA TEZİ)

**DANIŞMAN:
Prof. Dr. Ahmet GÜMEN**

KUAP(V) 2019/1

BURSA-2021

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak sunduğum

“Sütçü ineklerde postpartum dönem yönetiminin fertilite üzerine etkisi” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Adı Soyadı
Rabia Çakırcalı

Tarih ve İmza

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

..26./05../2021..

Adı Soyadı: Rabia ÇAKIRCALI

Anabilim Dalı: Veteriner-Doğum ve Jinekoloji

Tez Konusu: Sütçü ineklerde postpartum dönem yönetiminin fertilité üzerine etkisi

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>ACIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	x	☐	
Dış Kapak Sayfası	x	☐	
İç Kapak Sayfası	x	☐	
Kabul Onay Sayfası	x	☐	
Sayfa Düzeni	x	☐	
İçindekiler Sayfası	x	☐	
Yazı Karakteri	x	☐	
Satır Aralıkları	x	☐	
Başlıklar	x	☐	
Sayfa Numaraları	x	☐	
Eklerin Yerleştirilmesi	x	☐	
Tabloların Yerleştirilmesi	x	☐	
Kaynaklar	x	☐	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı:

İmza:

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak.....	I
İç Kapak.....	I
ETİK BEYAN.....	II
TEZ KONTROL BEYAN FORMU	III
İÇİNDEKİLER	III
TÜRKÇE ÖZET	VI
İNGİLİZCE ÖZET	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Periparturient Dönemde Enerji Dengesinin Önemi	5
2.1.1. Esterleşmemiş Yağ Asitleri (NEFA).....	8
2.1.2. Beta Hidroksi Butirik Asit (BHBA).....	9
2.1.3. Vücut Kondisyon Skoru (VKS)	10
2.2. Periparturient Dönemde Görülen Reprodüktif ve Metabolik Problemlerin Fertiliteye Etkileri	12
2.2.1. Güç Doğum	12
2.2.2. Retensiyo Sekundinarum	13
2.2.3. Uterus Enfeksiyonları.....	14
2.2.4. Mastitis.....	17
2.2.5. Hipokalsemi	18
2.2.6. Ketozis	20
2.2.7. Abomazum Deplasmanı	21
2.2.8. Ayak Hastalıkları	21
2.3. İneklerde Postpartum Dönem Fizyolojisi.....	22
2.3.1. Uterus İnvölüsyonu	22
2.3.2. Bakteriyel Eliminasyon	25
2.3.3. Endometriyal Rejenerasyon	27
2.3.4. Postpartum Ovaryum Aktivitesinin Tekrar Başlaması	27
2.3.5. Postpartum Dönemde Fertiliteyi Artırmak için Uygulanan Hormonal Tedaviler	29
2.3.6. Ovulasyon Senkronizasyonu ve Ovsynch Protokolü	30
2.4. Propilen Glikol'ün Metabolizma Üzerine Etkileri.....	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	35
3.1. İşletmeler ve Hayvan Materyali	35
3.2. Muayeneler ve Örneklemeler.....	35
3.2.1. Prepartum -14. Günde Yapılan Muayeneler	36
3.2.2. Doğum Anında Yapılan Muayeneler	36
3.2.3. Postpartum 21. Gün Muayeneleri	37
3.2.4. Postpartum 42. Gün Muayeneleri	37
3.2.5. Postpartum 57±3. Gün Muayeneleri, Zaman Ayarlı Suni Tohumlama Protokolü ve Hayvan Grupları	37
3.2.6. Ultrasonografik Muayeneler	40
3.2.7. Pre ve Postpartum Dönem Boyunca Karşılaşılan Hastalıklar.....	40
3.3. Biyokimyasal Analizler.....	40
3.4. İstatistikî Analizler	40
4. BULGULAR	42
4.1. Prepartum -14. Gün Bulguları.....	42

4.2. Doğum Anında Saptanan Bulgular	43
4.2.1. Doğum Şekli	43
4.2.2. Doğum Anındaki VKS Bulguları	45
4.3. Retensiyon Sekundinarum Bulguları	45
4.4. Postpartum 7. Günde Saptanan Bulgular	47
4.4.1. Postpartum 7. Gün Kan BHBA Düzeyi ile İlgili Bulgular.....	47
4.5. Postpartum 21. Günde Saptanan Bulgular	47
4.5.1. Postpartum 21. Gün VKS Değerleri	47
4.5.2. Postpartum 21. Gün Klinik Endometritis ile İlgili Bulgular	47
4.5.3. Postpartum 21. Gün BHBA Bulguları	48
4.5.4. Postpartum 21. Gün İnvolüsyon Bulguları	48
4.6. Postpartum 42. Günde Belirlenen VKS Bulguları	48
4.7. Postpartum Dönemde Saptanan Metabolik ve Enfeksiyöz Hastalıklar.....	49
4.8. Postpartum 57±3. Gün Bulguları (Ovsynch Başlangıcı).....	50
4.8.1. Postpartum 57±3. Gün Ovaryum Muayenesi.....	50
4.8.2. Postpartum 57±3. Gün BHBA Bulguları	51
4.9. Postpartum 67±3. Gün Bulguları (Zaman Ayarlı Suni Tohumlama).....	51
4.9.1. Postpartum 67±3. Gün Ovaryum Muayenesi.....	51
4.9.2. Postpartum 67±3. Gün BHBA Bulguları	51
4.10. Suni Tohumlama Sonrası 30. Gün Gebelik Bulguları	52
4.11. Tohumlama Sonrası 60. Gün Gebelik Bulguları.....	53
4.12. Embriyonik Ölüm Bulguları	53
4.13. Gebelik Üzerine Etkili Olabilecek Diğer Faktörler	53
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	55
6. KAYNAKLAR	62
7. SİMGELER VE KISALTMALAR	82
8. TEŞEKKÜR	83
9. ÖZGEÇMİŞ.....	84

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, sütçü ineklerde doğum öncesi, doğum anı ve doğum sonrasındaki dönemlerde fizyolojik ve patolojik olayların birbirleriyle ilişkisini inceleyip, bu ilişkilerin fertilité üzerine olan etkilerini ve postpartum ilk tohumlamada uygulanacak Ovsynch senkronizasyon protokolünde, oral propilen glikol (PG) ilavesinin beta hidroksi bütirik asit (BHBA) düzeyi ve fertilité üzerine olan etkisini araştırmaktır. Çalışmaya toplam 148 adet Holstein-Friesian ırkı inek dâhil edildi. İneklerin laktasyon sayıları, vücut kondisyon skorları (-14. gün, 0. gün, 21. gün ve 42. gün), doğum şekilleri, retensiyo sekundinarum, postpartum dönem hastalıkları (metritis, mastitis ve diğer metabolik hastalıklar), kayıt altına alındı. Postpartum 57±3. günde çalışmaya dâhil edilen tüm ineklere Ovsynch protokolü (GnRH-7. Gün PGF2α-56. Saat GnRH-16-18 saat sabit zamanlı tohumlama) uygulandı ve tüm inekler 67±3. günde tohumlandı. Propilen glikol grubundaki ineklere (n=76) Ovsynch protokolü süresince oral yolla her gün 300 ml propilen glikol içirilirken kontrol grubundaki ineklere (n=72) ise aynı miktarda su içirildi. Her iki gruptaki ineklerden postpartum 7. gün, 21. gün, Ovsynch başlangıcı ve tohumlama anında kan örnekleri alınarak propilen glikolün beklenen akut etkisini belirlemek amacıyla BHBA düzeyleri ölçüldü. Ovsynch'in ilk GnRH uygulama zamanında, suni tohumlama anında ve tohumlama sonrası 7. günde ovaryumların ultrasonografik muayeneleri yapılarak Ovsynch protokolü öncesi siklik aktivite ve protokol kapsamında uygulanan hormonlara alınan yanıtlar belirlendi. Gebelik kontrolleri tohumlama sonrası 30 ve 60. günlerde yapıldı. İstatistiki analizler SPSS programı kullanılarak gerçekleştirildi. Ovsynch protokolü başlangıcında BHBA değerleri arasında gruplar arasında fark saptanmazken, suni tohumlama anında propilen glikol grubunda BHBA değeri kontrol grubuna göre daha düşük (P=0,03), gebelik oranı ise 30. günde propilen glikol grubunda (%46,1; 35/76) kontrol grubuna (%30,6; 22/72) göre daha yüksek (P=0,05) saptandı. Ayrıca, 30. gün gebelik oranları multipar ineklerde propilen glikol grubunda (%49,1; 27/55) kontrol grubundaki multipar ineklere (%30,0; 15/50) göre daha yüksek bulunurken (P<0,05) benzer etki primipar ineklerde belirlenmedi. Sonuç olarak; propilen glikolün günlük olarak postpartum ilk tohumlamada Ovsynch senkronizasyon protokolü süresince içirilmesinin fertilitéyi artırdığı ve bu etkinin özellikle multipar ineklerde daha belirgin olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: propilen glikol, Ovsynch, fertilité, sütçü inek

ABSTRACT

The aim of this study is to examine the relationship between physiological and pathological events in dairy cows during the prenatal, natal and postnatal periods, and investigate the effects of these relationships on fertility also determined the effect of oral propylene glycol (PG) supplementation on beta hydroxy butyric acid (BHBA) and fertility in the Ovsynch synchronization protocol to be applied in the first postpartum insemination. A total of 148 Holstein-Friesian cows were included in the study. Lactation numbers, body condition scores (-14. day, 0. day, 21. day ve 42. day), delivery patterns, retentio secundinarium, postpartum diseases (metritis, mastitis, and other metabolic diseases) were recorded in cows. All cows in the study were received Ovsynch protocol (GnRH-7 days PGF2 α -56 hours GnRH-16-18 hours-fixed-time insemination) at postpartum 57 $\pm$ 3 days and all cows were inseminated on day 67 $\pm$ 3. Cows in the propylene glycol group (n=76) received 300 ml oral drench of propylene glycol daily during the Ovsynch protocol, while the cows in the control group (n=72) received 300 ml oral drench of water. Blood samples were taken from the cows in both groups on day postpartum 7 and 21, beginning of the Ovsynch protocol and at the time of insemination. Serum BHBA levels were measured to determine the expected acute effect of propylene glycol. At the time of first GnRH administration of Ovsynch, at the time of artificial insemination and 7 day after insemination, ultrasound examinations of the ovaries were performed to determine cyclic activity and responses to hormones administered during the Ovsynch protocol. Pregnancy examinations were performed on the 30th and 60th days after insemination. Statistical analyzes were performed using SPSS package programme. At the beginning of Ovsynch, BHBA levels were not different between the groups, whereas BHBA levels at the time of artificial insemination were lower in the propylene glycol group than the control group (P=0.03). Pregnancy rate was higher in the propylene glycol group (46.1%; 35/76) than the control group (30.6%; 22/72) on day 30 (P=0.05). In addition, pregnancy rates were higher in multiparous cows in propylene glycol group (49.1%; 27/55) compared to multiparous cows (30.0%; 15/50) in control group on day 30 (P<0.05), no similar effect was detected in primiparous cows. As a result, this study determined that daily drench of propylene glycol during the Ovsynch protocol increased fertility and this effect was more pronounced especially in multiparous cows.

Keywords: propylene glycol, Ovsynch, fertility, dairy cow

1. GİRİŞ

Sütçü ineklerde yaşam döngüsünün doğum, laktasyon, gebe kalma, kuru dönem ve tekrar doğum olarak belirli bir zaman aralığı içerisinde devam etmesi işletmelerin karlılığının anahtarıdır. Süt veriminin dolayısıyla karlılığın devamlılığı için fertilitenin korunması ve ineklerden yılda bir buzağının elde edilmesi tüm sütçü işletmelerin ortak amacıdır. Bu amaç doğrultusunda hedeflenen postpartum sürecin sorunsuz atlatılması, ovaryum fonksiyonlarının başlaması ve postpartum 80-100. günler arasında ineğin yeniden gebe kalmasını sağlamaktır (Noakes, & Parkinson, 2009; Öcal, 2007).

Doğum ve laktasyonun tekrar başlaması önemli fizyolojik değişikliklere neden olmaktadır. Bu dönemde süt üretimi için gerekli enerjiyi sağlamak amacıyla metabolik ve hormonal adaptasyonlara ihtiyaç vardır. Bu sürecin yönetilmesinde yaşanan başarısızlıklar ve hastalıklar postpartum problemlere neden olabilir. Erken laktasyon döneminde inekler, laktasyonun enerji talebini karşılayacak kadar yem tüketmezler. Bu nedenle lipid katabolizması, erken laktasyon döneminde önemli bir rol oynamaktadır. Esterleşmemiş yağ asitleri (non-esterfat acid, NEFA) ve beta hidroksi bütirik asit (BHBA) meme, kas ve kalp gibi dokular için önemli bir alternatif enerji kaynağı haline gelir. Doğum sonrası meydana gelen fizyolojik değişiklikler, laktasyonun ilk haftalarını desteklemek için gereklidir, ancak süt ineklerinde fertilitenin azalmasına neden olabilir (Lucy, 2003). Doğumdan önceki hafta ve postpartum ilk iki haftadaki pozitif enerji dengesinden negatif enerji dengesine geçiş (artan kan NEFA ve BHBA konsantrasyonları) ve insülin direnci kalsiyum metabolizmasının bozulmasına dolayısıyla immün sistem fonksiyonlarının azalmasına yol açar (LeBlanc, 2014). İmmün sistem yetersizliği ineklerde güç doğum, retensiyon sekondinarum, metritis, mastitis v.b. hastalıkların görülme sıklığında artışa neden olabilir. Yaşanan tüm bu olumsuz durumlar genital kanalın involüsyon sürecine ve ovaryum aktivitesi üzerine de olumsuz etki ederek fertilitede düşüşe neden olur (Butler, & Smith, 1989; Leroy, Opsomer, Soom, Goovaerts, & Bols, 2008).

Yüksek süt verimli ineklerde prepartum ve postpartum dönemde yaşanan negatif enerji dengesinin (NED) belirlenmesinin en kolay ve uygun yöntemlerinden bir

tanesi vücut kondüsyon skorunun (VKS) kayıt altına alınmasıdır. Sütçü ineklerin kuruya ayrıldıklarında ve doğum yaptıkları zamanda VKS'lerinin 2,75-3,25 aralığında olması istenir. Bununla birlikte buzağılama ve ilk suni tohumlama arasında geçen sürede VKS kaybı ortalama 0,5 puan olmalıdır. Vücut kondisyon skor kaybı 1,0 puandan fazla gerçekleşirse doğumdan ilk ovulasyona kadar geçen sürenin uzadığı bildirilmiştir (Crowe, 2008). Nitekim, 1,0 puandan fazla VKS kaybı sonucu uterusun involüsyon sürecinin geçtiği (subinvolüsyon), ilk ovulasyonun gecikmesinin sonucu olarak gerçek anöstrüs süresinin uzadığı, ilk tohumlamada gebelik oranının düştüğü ve toplam gebelik oranında azalma olduğu tespit edilmiştir (Hayırlı, & Çolak, 2011).

Güç doğum oranı ineklerde %3-10 civarındadır (Apaydın, 2002). Güç doğum yaşayan ineklerde retensiyo sekundinarum görülme oranı %50'ye yakındır ve bu hayvanların en azından %50'sine yakınında metritis görüleceği bildirilmektedir (Drillich, Pfützner, Sabin, Sabin, & Heuwieser, 2003; Laven, & Peters, 1996). Bundan dolayı işletmelerde güç doğuma neden olabilecek faktörler gözden geçirilmeli ve predispoze edici etmenler mümkün olduğunca ortadan kaldırılmalıdır. Retensiyo sekundinarumun ineklerde görülme oranı ortalama %11 olarak bildirilmektedir (Noakes, & Parkinson, 2009). Retensiyo sekundinarum olgularının düvelerde, güç doğum olgularında, ikiz doğum yapanlarda ve ölü yavru doğuran hayvanlarda görülme oranı daha yüksektir. Retensiyo sekundinarumun uterus enfeksiyonlarındaki rolü, süt verimi ve fertilité üzerine etkisi yapılan bir çok çalışmada ayrıntılı bir şekilde ortaya konmuştur (Drillic et al., 2003; Laven, & Peters, 1996).

Doğum sonrası metritis olgularının iyi yönetilemediği durumlarda metritisler postpartum dönemin ilerleyen zamanlarında klinik endometritis (postpartum 25±3. günler arasında) ve subklinik endometritisler (postpartum 50±3. günler arasında) olarak karşımıza çıkarlar. Uterusun enfeksiyöz yangıları uterus ortamının bozulmasına ve embriyonun uterusta tutunmasını azaltarak embriyonik ölümlere neden olur (Azawi, 2008).

Postpartum dönemde süt üretimi ve laktasyonun devamı için kullanılan enerji ihtiyacı artarken foliküler gelişme, folikülün olgunlaşması, ovulasyon ve takiben korpus luteum şekillenmesi ve gebeliğin sürdürülebilmesi için de daha fazla enerjiye

gereksinim duyulur (Leroy et al., 2008). Yüksek verimli ineklerde erken postpartum dönemde oluşan NED ile birlikte hipoglisemi şekillenir (Grummer, 1995). Kan glikoz seviyesinin normal değerlerinin altında olması LH konsantrasyonu ve ovaryumların gonadotropinlere olan duyarlılığı üzerinde etkilidir. Bunun yanı sıra, NED ile birlikte şekillenen hipoglisemi preovulator oositin geliştiği mikroçevreyi etkisi altına alarak, oositin normal gelişme kapasitesini negatif yönde etkiler (Leroy et al., 2008). Tüm bu etkiler oositin kalitesini düşürürken bu oositin fertilizasyonu sonucunda düşük kaliteli embriyonun şekillenmesine neden olur. Düşük kaliteli embriyo sonucunda ise yüksek oranda embriyonik kayıplar meydana gelir.

Buzağılama öncesinde ve sonrasında meydana gelen NED'in yönetimi için birçok çalışmalar yapılmakta ve yöntemler geliştirilmektedir (Butler, & Smith, 1989; Peter, Vos, & Ambrose, 2009). Bunlar arasında propilen glikol gibi glikoz öncü maddeler yaygın olarak puerperal dönemin değişik zamanlarında kullanılmaktadır (Lomander, Frössling, Ingvarsen, Gustafsson, & Svensson, 2012). Propilen glikolün enerji metabolizması üzerine etkilerine yönelik araştırmalar ve çalışmalar yapılmış olmakla beraber kullanılan miktar, bileşiğin çeşidi, uygulama zamanı ve veriliş yolları çalışmalar arasında farklılık göstermektedir (Hoedemaker et al., 2004; Lomander et al., 2012). Özellikle yüksek süt verimli ineklerde yaşanacak NED'in şiddetini azaltmak için sürülerde doğum sonrası bir hafta ile 10 gün aralığında hatta daha uzun sürelerde bile oral yolla propilen glikol uygulamaları yapılmaktadır. Postpartum NED'e karşı kullanılan propilen glikolün ovaryum aktivitesi ve fertilite üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda bazı araştırmacılar propilen glikol ilavesinin doğum-ilk östrus aralığını kısalttığını saptamışlardır (Bors, Solcan, & Vlad-Sabie, 2014; Rukkwamsuk, & Seubsa, 2010). Bazı araştırmacılar ise postpartum dönem propilen glikol ilavesinin ilk tohumlamadaki gebelik oranının başarısı üzerine bir farklılık bulamamışlardır (Chagas, Gore, Meier, Macdonald, & Verkerk, 2007; Miyoshi, Pate, & Palmquist 2001). Buna rağmen bazı çalışmalarda postpartum propilen glikol uygulamasının sağmal ineklerde gebelik oranını arttırdığını tespit etmişlerdir (McArt, Nydam, & Oetzel 2012; Slobodanka et al., 2012). Propilen glikolün oral uygulamalarından sonra kan glikoz ve insülin değerleri kısa sürede yükselmektedir (Rizos et al., 2008). Fakat bu akut etkinin, şiddetli NED'nin görülmediği postpartum dönemde fertilite üzerine olan etkisine bakılmamıştır.

Sonuç olarak, erken postpartum dönemde hayvanların negatif enerji dengesine girmesi, vücut kondisyon skorundaki ani ve devam eden düşüşler, metabolik, reproduktif, enfeksiyöz ve ayak hastalıklarının görülmesi ve birbirleri arasında risk faktörü oluşturan bu hastalıkların fertilité üzerine olumsuz etki gösterdiği bildirilmektedir (Alaçam, 2005; Apaydın, 2002; LeBlanc, 2008).

Yapılan bu çalışmada, ineklerin prepartum -14. günden itibaren başlanarak doğum süreçleri takip edildi ve doğum sonrası 7, 21 ve 42. günlerde muayeneleri yapılarak gerekli numuneler alındı. Bu günlerde belirlenen metabolik ya da reproduktif hastalık durumlarının birbirleriyle ilişkileri ve fertilité üzerine olan etkileri araştırıldı. Aynı zamanda postpartum 57 ± 3 . günde başlanılan Ovsynch protokolü süresince oral propilen glikol uygulaması yapılmasının, BHBA değerleri ve fertilité üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlandı. Bu çalışmada süt sığırlarının postpartum dönem yönetiminin ve Ovsynch senkronizasyon protokolü süresince uygulanan propilen glikol ilavesinin fertilitéye etkisinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periparturient Dönemde Enerji Dengesinin Önemi

Periparturient dönem; doğum öncesi (prepartum), doğum (partum) ve doğum sonrası (postpartum) olmak üzere üç önemli fizyolojik dönemi kapsamaktadır. Prepartum son üç haftalık süre kuru dönem, postpartum ilk üç haftalık süre laktasyon dönemi içerisinde yer alır (Grummer, 1995).

Enerji dengesi sütçü bir ineğin rasyondaki yemlerle aldığı enerji ile yaşam, laktasyon ve gebelik için harcadığı enerji arasındaki farktır (Grummer, 2008). Enerji dengesi; hayvanın sağlık durumunu, laktasyonunu ve reproduktif verimliliğini etkileyen önemli bir faktördür (Van Saun, 2007). Yaşama payı ve gebeliğin sürdürülebilmesi için gerekli enerji ihtiyacı, süt üretimi için gerekli olan enerji ihtiyacına göre çok daha düşüktür. Bu nedenle enerji dengesini belirlemede hayvanların kuru madde tüketimi, yaşama payı ve süt verimi dikkate alınarak rasyonun düzenlenmesi önemlidir (Grummer, & Rastani, 2003).

İneklerde enerji dengesinin negatife doğru kayması vücuttaki rezervlerin enerji kaynağı olarak kullanıldığını yani ağırlık kaybını, enerji dengesinin pozitif olması ise vücuttaki rezervlerin kullanılmayıp yerine eklendiğini yani canlı ağırlık artışını ifade eder (Grummer, & Rastani, 2004). Negatif enerji dengesinin (NED) görülmesinin asıl nedeni rasyonla alınan kuru madde miktarının, hayvanın verimliliğini arttırmak ya da devam ettirmek için gerekli olan enerji miktarını karşılayamayarak vücut ağırlığında kayıp ve vücut rezervlerinin yağ ve protein şeklinde mobilize olmasıdır. Genellikle süt ineklerinde artan besin ihtiyacına karşın iştahın aynı oranda artmaması, gebeliğin son haftasında ve doğumdan sonraki ilk 2 ayda görülebilecek NED durumuna yönlendirir (Bauman, & Currie 1980; Drackley, 2008).

Doğumdan sonra laktasyonun başlaması ile birlikte özellikle vücudun glikoz gereksinimi fazlalaşır (Bell, Burhans, & Overton 2000). Karaciğer tarafından üretilen glikozun çoğu, süt üretimini desteklemek için laktoz sentezinde kullanılır. Postpartum 4. gününde rasyonla alınan propiyonat ve aminoasitlerin glukonojenezde kullanılması halinde meme bezinde ki glikoz gereksiminin sadece %65'i karşılanır (Bell et al., 2000). Bu durumda, postpartum ilk haftada ki glikoz ihtiyacının 500 g/günlük bölümü eksik kalmaktadır (Drackley et al., 2005). Postpartum endokrin

değişikliklerden kaynaklı glikoz kullanımı meme bezlerinde önceliklidir. Meme dokusunun glikoz kullanımı metabolik öncelik olarak insülinin bağımsızdır. Fakat doğum sonrasında insülin düzeyinde azalmanın şekillenmesi ekstra-hepatik dokuların glikoz alımını azaltır. Dolaşımdaki glikoz ve insülin konsantrasyonundaki azalma, lipolitik sinyalleri uyararak yağ dokusundan depolanmış trigliseritlerin hidrolizine neden olur ve NEFA'nın enerji kaynağı olarak kullanılabilmesini sağlar (Aschenbach, Kristensen, Donkin, Hammon, & Penner, 2010).

Erken laktasyondaki enerji dengesi, süt ineklerinin üreme performansı ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (Butler, 2003). Yüksek süt verimli ineklerde postpartum sürecin sağlıklı bir şekilde tamamlanması ve takiben istenilen düzeyde fertilitenin elde edilebilmesi, prepartum ve postpartum dönemde yaşanılacak olan negatif enerji dengesine ve NED'in şiddetine bağlıdır. Özellikle yüksek süt verimli ineklerin yaklaşık %80'ine yakını doğum sonrası NED'ine girerler. Bunun en önemli sebebi postpartum dönemde hızlıca artan süt üretimine karşın kuru madde tüketiminin aynı şekilde artmamasıdır (Hayırlı, & Çolak, 2011). Prepartum dönemde değişen hormonal profil (anabolizan progesteron hormonun düşmesi, katabolizan östrojen ve kortizon hormonlarının yükselmesi), özellikle yüksek süt verimli ineklerde NED oluşumuna öncülük eder (Aschenbach et al., 2010; Butler, & Smith, 1989). Prepartum ve postpartum dönemde NED'nin varlığını ve şiddetini belirlemek için NEFA ve BHBA seviyelerinin ölçülmesi önemlidir. Ayrıca yağ ve kas mobilizasyonu, vücut kondisyon skoru (VKS) olarak bilinen öznel bir yöntemle de ölçülebilir. Doğumdan önceki 3 hafta boyunca aşırı kondisyonlu inekler ($VKS > 3,5$), daha düşük VKS'na sahip ineklere kıyasla daha az yem alımına sahiptir (Hayırlı, & Çolak, 2011). Sonuçta, daha yüksek VKS'ye sahip inekler genellikle doğum sonrası daha fazla VKS kaybediyor, bu da daha düşük kan glukoz konsantrasyonlarına ve NEFA ve BHBA'nın daha fazla mobilizasyonuna neden olur.

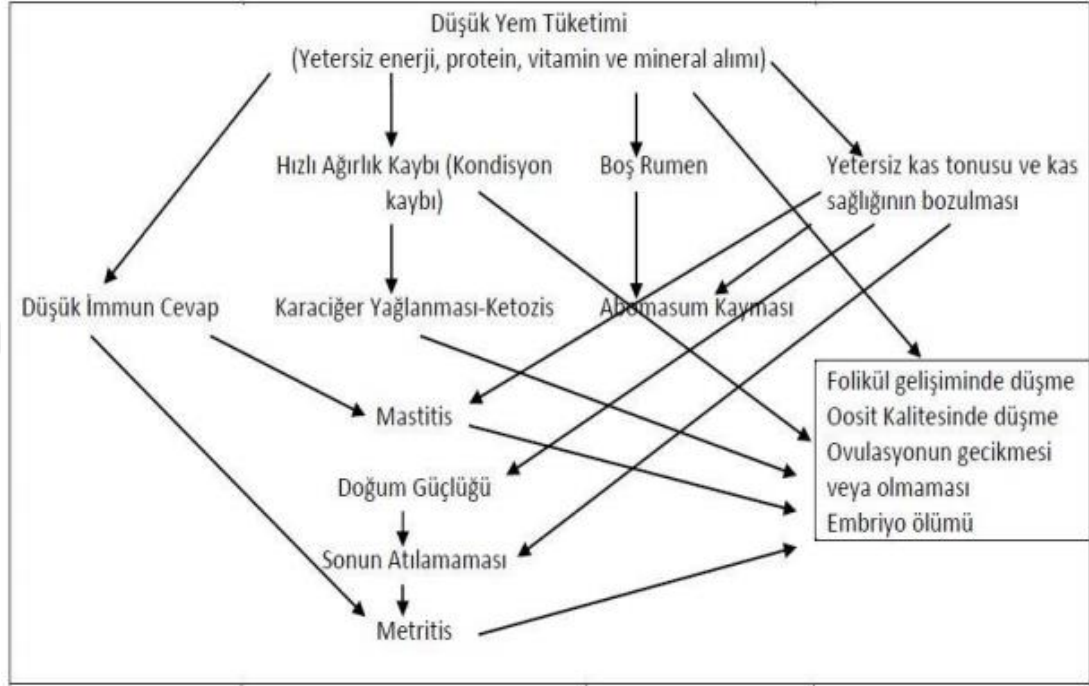
İneklerin ve düvelerin serum NEFA ve BHBA seviyelerinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Primipar ineklerde serum BHBA ve NEFA düzeyinin daha yüksek olduğunu ve daha uzun süre yüksek düzeylerde kaldığı bildirilmiştir (Meikle et al., 2004). Ayrıca, postpartum ilk 2 hafta önemli olmakla birlikte, postpartum 7 hafta boyunca serum BHBA düzeyinin primipar ineklerde multipar ineklere göre daha düşük olduğu rapor edilmiştir (Wathes et al., 2007). Peri

ve postpartum dönemdeki metabolik değişiklikler sonucu immun sistemin baskılanmasıyla birlikte, polimorf nüklear (PMN) lökositlerin fagositik aktiviteleri ve yangılı bölgeye göçü de azalmakta, bu durum hastalıklara karşı sensiviteyi arttırmaktadır. Özellikle doğumdan sonraki 1-3. günlerde BHBA seviyesi artmış ($\geq 1,00$ mmol/L) ineklerde, postpartum ilk 4 hafta içersinde mastitise yakalanma riski artar. *Escherichia coli*'ye bağlı klinik mastitislerde, BHBA seviyesi artmış ineklerde, retensiyon sekondinarum ve metritis olasılığı da yüksektir (Leslie, Duffield, Schukken, & Leblanc, 2000). Ospina ve arkadaşları, laktasyonun ilk iki haftasında BHBA seviyeleri 1,0 mmol/L'den yüksek olan ineklerin abomasum deplasmanı ve metritise yakalanma olasılıklarının sırasıyla 6,9 ve 2,3 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (Ospina, Nydam, Stokol, & Overton, 2010).

Negatif enerji dengesine maruz kalan ineklerin metabolik hastalıklar geçirmesiyle birlikte bu hayvanlarda önemli üreme problemleri de görülür. Bunlar; gebe kalma oranının düşmesi, gebelik elde etmek için uygulanan tohumlama sayısının artması ve doğum-tekrar gebe kalma aralığının uzamasıdır. Negatif enerji dengesinin şiddeti ve uzunluğu, postpartum süreçte ovaryum aktivitesinin tekrardan başlamasını geciktirir. Ortalama ineklerde postpartum ilk ovulasyon doğum sonrası 13-26. günler arasında gerçekleşirken, şiddetli ve uzun süreli NED oluşan ineklerde, bu süre postpartum 60-70. günlere kadar uzayabilir (Rhodes, Mcdougall, Burke, Verkerk, & Macmillan, 2003; Roche, Mackey, & Diskin, 2000).

Erken laktasyon döneminde NED'nin hipotalamus-hipofiz-yumurtalık ekseninde bozulmaya neden olarak daha sonraki üreme performansı üzerine olumsuz etki ettiği bildirilmiştir (Butler, 2003). Negatif enerji dengesinin hem süresi hem de şiddeti, artan büyüme hormonu (GH) konsantrasyonu ile azalan insülin ve IGF konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir (Şekil 1). Bu durum doğrudan foliküler yeterliliğin azalmasına ve onun dolaşımdaki gonadotropinlere tepkisini azaltır (Butler, 2003). Sağmal ineklerde ki yağ dokuları postpartum dönemin başlangıcında hayvanın NED'e girmesiyle mobilize olur, hayvanların gebelik boyunca vücutlarındaki yağ dokularında depolanmış olarak bulunan progesteron yağların mobilize olmasıyla kana salınır. Ovulasyonun inhibisyonu dolaşımdaki bu artmış progesterondan kaynaklı olabilir (Rodrigues, Trevisanuto, Cooke, & Vasconcelos, 2011). Üreme sistemi üzerinde NED'in olumsuz etkisi ovulasyon mekanizmasının

aksamasına neden olarak, LH salınım frekansını değiştirir ve ovaryumun LH uyarımlarına verdiği cevabı azaltır (Lucy et al., 1992). Ayrıca NED, ovulasyon öncesi östradiol konsantrasyonlarının azalmasına yol açarak zayıf östrus ekspresyonuna neden olur (Lucy, 2003).



Şekil 1. Süt ineklerinde negatif enerji dengesinin immun sistem ve hastalıklar üzerine etkisi (Görgülü, Göncü, Serbester, & Kıyma, 2011)

Negatif enerji dengesi yaşayan ineklerde önemli metabolik hormonlar ile serum metaboliti konsantrasyonların da değişiklikler oluşur. Örneğin kanda, NEFA, BHBA ve GH konsantrasyonu artış gösterirken, glikoz, insulin, östrojen ve IGF-1 konsantrasyonu düşüş gözlenmektedir (Kawashima et al., 2006). Negatif enerji dengesinin şiddetinin ve zamanının doğru tespit edilmesi, VKS da yaşanacak değişimlerin takip edilmesi; sürünün yönetilmesi, beslenmesi ve döl verimi için önemli noktalardır (Serbester, Çınar, & Hayırlı, 2012).

2.1.1. Esterleşmemiş Yağ Asitleri (NEFA)

Esterleşmemiş yağ asitlerinin kökeni yağ dokusudur negatif enerji dengesindeki ineklerde dolaşımda glukozun azalmasına cevap olarak yağlar mobilize olup NEFA şeklinde kan dolaşımına girmektedir ve NEFA karaciğer, meme bezi, iskelet kası ve miyokard gibi dokular tarafından kullanılır, ancak beyin tarafından kullanılamaz. Yağ dokusundan NEFA üretimi, glukagon ve epinefrin tarafından uyarılır ve insülin

tarafından inhibe edilir (Laffel, 1999). Dolaşımdaki NEFA, laktasyonun ilk haftalarında %40 oranında süt yağında kullanılmak üzere meme bezi tarafından tutulabilir (Bell, 1995). Kan glikoz seviyeleri yeniden düzenlendiğinde NEFA konsantrasyonu azalır (Lucy, Escalante, Keisler, Lamberson, & Mathew, 2013). Kan dolaşımından alınan NEFA'nın belirli bir kısmı karaciğerde oksidasyona uğrayarak enerji üretimi için kullanılır, ancak aynı zamanda keton cisimcikleri oluşturabilir veya triacilgliserole (TAG) yeniden esterlenebilir (Lucy et al., 2013).

Prepartum dönemde NEFA için kabul edilebilir üst sınır 0,4 mmol/L olarak bildirilmektedir. Postpartum dönemde de NED'in şiddetinin belirlenmesinde, karaciğer yağlanması, subklinik ve klinik ketozisin değerlendirilmesinde serum NEFA düzeyinin takip edilmesi önem arz etmektedir. Laktasyondaki sığırlarda serum; NEFA konsantrasyonu 0,7 mmol/L'nin altında olmalıdır (Kennerman, 2011).

2.1.2. Beta Hidroksi Butirik Asit (BHBA)

Keton cisimleri (BHBA, asetoasetik asit, aseton), yağ asit oksidasyonun ara ürünleridir. Karaciğere ulaşan NEFA düzeyi, oksidasyon kapasitesini aşarsa keton cisimlerinin üretimi de artar (Ospina et al., 2010). Asetoasetik asit ve aseton, keton grubundadırlar. Fakat BHBA hidroksil grubunda yer almaktadır (İnal, Atik, Aksoy, & Haşimi, 2007). Asetoasetat uçucu ve değişkendir. BHBA düzeyinin çalışılan örneklerde daha stabil olması asetoasetat ve aseton yerine daha fazla kullanılmasına neden olur. Keton cisimlerinin %80'lik bir kısmını BHBA oluşturur (Duffield, 2000). Bu sebeple özellikle postpartum ilk haftadan sonra NED şiddetini belirlemek için BHBA değerinin ölçümü kullanılmaktadır (Duffield, 2003). BHBA düzeyi ketoziste artar ve önemli bir indikatördür (Duffield, 2000; Ospina et al., 2010). Negatif enerji dengesinin belirlenmesi için en uygun zaman postpartum ilk 2 haftadır (LeBlanc, 2010). Negatif enerji dengesini yansıtan, kanda bulunan metabolik indikatörler üzerine uzun yıllar çalışılmıştır (Ingvarsen, Dewhurst, & Friggens, 2003). Bu indikatörlerden, BHBA karaciğerdeki yağ asit oksidasyon düzeyini, NEFA ise vücut depolarından mobilize olan yağ asit miktarını göstermektedir (LeBlanc, 2010).

Kas dokusu tarafından enerji kaynağı olarak keton maddeleri glikoz yerine kullanılabilir (Drackley, Overton, & Douglas, 2001; Janovick, & Drackley, 2011). Fakat keton maddelerinin enerji kaynağı olarak kullanımı yağ asitlerinin aksine etkili değildir (Kaneko, Harvey, & Bruss, 2008). Keton maddeleri zayıf asit oldukları için çözündüklerinde konjüge bazlar ve H⁺ oluşturmalarıyla birlikte kan pH'sını normal sınırın altına düşürürler (İnal ve diğerleri, 2007). Beslenme problemi yaşamayan memelilerde kandaki keton cisimlerinin konsantrasyonu maksimum 0,2 mmol/L olmalıdır. Ruminantlarda ise rumen duvarındaki butirik asitten β-hidroksibütirat oluşması nedeni ile bu değer daha yüksektir (Normal referans değeri: < 1 mmol/L'dir) (Şentürk, 2013; Van Der Drift, Jorritsma, Schonewille, Knijn, & Stegeman, 2012).

BHBA düzeyinin yükselmesinin nedenleri;

- Uzun süren açlık
- İnsülin rezistansı
- Lipolizis
- Negatif enerji dengesi- Klinik ve subklinik ketozis (Şentürk, 2013).

İneklerde enerji dengesinin ortaya konulması için postpartum 5-10. günlerde BHBA değerinin ölçülmesi gereklidir. Böylece erken dönem subklinik ketozis durumu hakkında bilgi sahibi olunabilir. Laktasyon dönemindeki sağlık problemi olmayan ineklerde BHBA konsantrasyonu 1 mmol/L'nin altında olmalıdır. Eğer serum BHBA konsantrasyonu 1,4 mmol/L'nin üzerindeyse; ineklerde, klinik ketozis riski oldukça fazladır. Bir işletmedeki ineklerin %10'undan fazlasında serum BHBA değeri 1,4 mmol/L'nin üzerinde ise sürü sağlığı için durum çok kritik demektir. Serum BHBA seviyesi 1 mmol/L'den yüksek ineklerde abomazum deplasmanı riskinin yüksek olacağı da dikkate alınmalıdır (Carrier, Stewart, Godden, Fetrow, & Rapnicki, 2004).

2.1.3. Vücut Kondisyon Skoru (VKS)

Vücut kondisyon skoru sağlıklı sürü yönetimi ve sürünün beslenme programının takibinde kullanılabilecek çok pratik bir uygulamadır (Ayasan ve diğerleri, 2012). İneklerde vücut kondüsyon skoru şekil 2'de gösterildiği gibi skorlanmıştır. Vücut kondisyon skorunda ki değişimler, doğum anında ve doğumdan sonra oluşabilecek reproduktif ve metabolik hastalıklar ile süt verimi ve fertilité üzerinde oldukça

etkilidir. Vücut kondisyon skorunun takibi, süt üretiminin artırılması, üreme problemlerinin minumuma düşürülmesi, işletmenin yönetimi, besleme ve negatif enerjini dengesinin takibinde önemlidir (Kadivar, Ahmadi, & Vatankhah, 2013; Roche et al., Berry, 2013).

Kuru döneme geçiş sırasında, yüksek VKS'ye sahip ineklerin postpartum dönemde lipolizise yatkın oldukları birçok çalışmada bildirilmiştir; buna bağlı olarak da uterus hastalıkları ve retensiyon sekondinarum gibi postpartum dönem sorunlarının görülme olasılığı artmaktadır (Watters et al., 2009). Bu tür problemler, subinvolüsyona neden olur. Bu durum da ovaryumun siklik aktivitesinin başlamasını geciktirir (Foote, & Riek, 1999). Doğum anında vücut kondisyon skoru yüksek olan inekler doğum sonrası dönemde VKS kayıpları daha fazla olabilir. Böylece, NED oluşur ve kanda BHBA değeri yükselir. Bu olayların sonucunda uterusun normal ortamının bozulmasıyla embriyonun implantasyonu ve gelişimi olumsuz etkilenebilir (Yıldız, & Erisir, 2016).



Şekil 2. İneklerde vücut kondisyon skorlaması (Ferguson, Galligan, & Thomsen, 1994)

Postpartum dönemin başlangıcında VKS kaybının 1,0 puanın üzerinde olmaması gerektiği vurgulanmaktadır (Grubic et al., 2009; Novakovic et al., 2010). Doğum sonrası ineklerde 0,75 puanı geçmeyen VKS kayıpları normal olarak kabul edilirken (Grant, & Keown, 1992), vücut kondisyon skoru kaybının 1,0 puan ve üzerinde olmasının fertilitate kayıplarına neden olduğu bildirilmiştir (Amer, 2008). Ruegg ve Milton, ineklerde doğum-ilk tohumlama aralığının da ideal VKS değerini 3,00–3,75 olması gerektiğini öne sürmektedirler (Ruegg, & Milton, 1995). Sütçü inekler postpartum dönemde daha az VKS kaybı yaşarlarsa üreme performanslarının etkileneceği ve ilk ovulasyon daha erken gerçekleştiği saptanmıştır (Dochi, Kabeya, & Koyama, 2010).

2.2. Periparturient Dönemde Görülen Reprodüktif ve Metabolik Problemlerin Fertiliteye Etkileri

Farklı yönetim sistemi, süt verimi ve ırktaki süt ineklerinin %45-60'ının laktasyonun ilk aylarında metabolik ve enfeksiyöz bir hastalık geçirme riski olduğu bildirilmiştir (Ribeiro et al., 2016; Santos, Narciso, Rivera, Thatcher, & Chebel, 2010). Hastalıklar klinik (güç doğum, metrit, klinik endometrit, mastitis, pnömoni, sindirim problemleri ve topallık) ve subklinik (subklinik hipokalsemi, negatif enerji dengesi, subklinik ketozis, vb) olarak veya her ikisi birden ineklerde anovulasyon oranında artışa, gebelik oranında azalmaya ve fertilitede düşüşe neden olmaktadır (Ribeiro et al., 2016).

Büyük işletmelerde yapılan bir çalışmada güç doğum, metrit ve klinik endometrit görülme oranı %14,6, %16,1 ve %20,8 olarak bildirildi (Santos et al., 2010). Sağlıklı hayvanlar ile karşılaştırıldığında ineklerde bu problemlerden en az birinin görülmesi sonucu, gönüllü bekleme süresinin sonunda ovaryum fonksiyonlarının yeniden başlama olasılığı %50-63 ve ilk tohumlama sonrası gebe kalma olasılığının %25-38 arasında daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca güç doğum sonrası klinik endometrit teşhisi konan ineklerde gebeliğin ilk 60 gününde embriyonik ölüm oranları sağlıklı ineklere göre %67-55 daha yüksek bulundu. Bu veriler, erken laktasyon döneminde görülen hastalıkların süt ineklerinin fertilitesi üzerinde derin bir etkiye sahip olduğunu kuvvetle göstermektedir (Santos et al., 2010).

2.2.1. Güç Doğum

İneklerde ortalama gebelik süresi 282 ± 12 gündür ve güç doğum oranları %3-10 arasında değişmektedir (Apaydın, 2002). Kalıtsal sebepler, annenin ırkı, yaşı, laktasyon sayısı, canlı ağırlığı, gebelik süresi, bakım ve besleme şartları, çevre ve iklim şartları, enfeksiyöz, metabolik ve travmatik sebepler, doğum kanalına bağlı sebepler ve buzağının cinsiyeti, ağırlığı gibi birçok faktör güç doğum sebepleri arasında yer almaktadır (Köker, & Musal, 2012). Güç doğum oranlarına bakıldığında primipar ineklerde güç doğum oranı, multipar ineklere göre %29 daha fazla tespit edilmiştir (Apaydın, 2002).

Güç doğum müdahale gerektiren bir olaydır ve uygun yapılmayan müdahaleler esnasında uterusun ciddi şekilde kontamine olma ihtimali yüksektir. Uterusun kontaminasyonu lokal immun savunma mekanizmasını olumsuz yönde etkilenmektedir (Dohmen, Joop, Sturk, Bols, & Lohuis, 2009). Güç doğuma maruz kalan ineklerin ortalama %50'sinde retensiyo sekundinarum görülmektedir (Drillic et al., 2003; Laven, & Peters, 1996). Böylece güç doğumun şekillenmesiyle birlikte retensiyo sekundinarum ve buna bağlı olarak uterus enfeksiyonlarının görülme riski de artmaktadır, bu durum genital kanalın involüsyonunu olumsuz etkileyerek fertilitenin düşmesine sebep olur (Butler, & Smith, 1989; Leroy et al., 2008; Noakes, & Parkinson, 2009).

2.2.2. Retensiyo Sekundinarum

İneklerde doğumun üçüncü aşaması olan yavru zarlarının atılması (plasentanın fetal kısmı) fizyolojik olarak doğum sonrası 6 saat, en geç 12 saat içinde gerçekleşmesi gereken bir olaydır (Gupta, Gupta, & Soni, 2005). Yavru zarlarının 12 saat içerisinde atılmaması durumu retensiyo sekundinarum olarak adlandırılır (Gürbulak, & Bademkiran, 2012; Sengupta, & Nandi, 2014). Ancak plasentanın atılması ile ilgili farklı görüşler vardır. En çok kabul edilen görüş ise doğum sonrası ilk 24 saat içinde yavru zarlarının atılamamasının anormal olduğudur (Akar, & Yıldız, 2005; Gautam et al., 2010; Smith, & Risco, 2002). Retensiyo sekundinarum oluşumuna etki eden birçok faktör bulunmasına rağmen, doğum zamanı ve şekli, abort, uterus tembelliğine sebep olan her türlü patolojik durum, ikizlik, enfeksiyonlar, yaş, vitamin ve mineral madde eksikliği vb. faktörlerin retensiyo sekundinaruma sebep olduğu veya predizpozisyon hazırladığı bildirilmektedir (Alaçam, 2002). Nötrofillerin fagositik aktivitesindeki azalması, nötrofillerin uterusu göçünün azalması, plasentanın antioksidan kapasitesinin azalması da ineklerde retensiyo sekundinarum oluşumunda etkilidir (Beagley, Whitman, Baptiste, & Scherzer, 2010).

Retensiyo sekundinarum görülme oranları; normal doğum yapan ineklerde %8, güç doğum yapanlarda ise %25-55 oranındadır. Retensiyo sekundinarum, subinvolüsyona neden olur, endometritis veya metritis olasılığını artırır ve buna bağlı olarak fertilitayı düşürür (Roche, 2006). Retensiyo sekundinarum ve uterus problemleri, doğum-gebe kalma aralığının uzamasına, gebelik başına uygulanan tohumlama

sayısının artması ve fertilite problemlerine neden olabilmektedir (Noakes, & Parkinson, 2009).

2.2.3. Uterus Enfeksiyonları

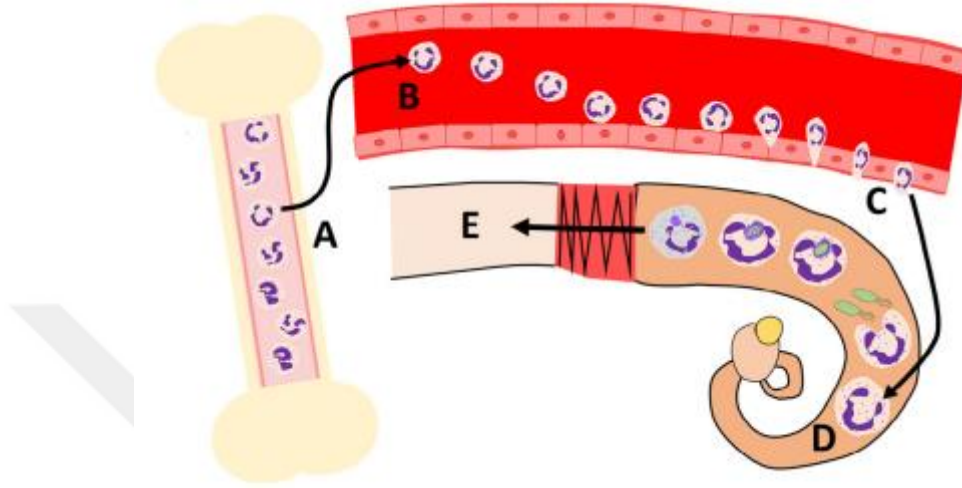
Doğumdan sonra, uterus bakteriler ile %100 kontaminedir ve bu inekler için normal bir süreçtir. (Sheldon, Noakes, Rycroft, Pfeiffer, & Dobson, 2002). Uterusdan alınan örneklerde bakterilerle kontaminasyonun doğum sonrası ilk 2 hafta boyunca devam ettiğini göstermiştir (Sheldon, Rycroft, & Zhou, 2004). Pek çok inek doğumdan sonraki ilk 5 hafta boyunca bu bakterileri elimine edebilsede, hayvanların %10-17'sin de bakteriyel enfeksiyonun kalıcılığı, bir uterus hastalığına neden olur (LeBlanc et al., 2002).

Uterus enfeksiyonlarının görülme nedeni hayvanın bireysel immun yanıtındaki azalma, maruz kaldığı mikroorganizmaların tür ve yoğunluğu, involusyon sürecinde yaşanan diğer problemler ve uterusun kendi savunma mekanizması ile yakından ilişkilidir (Sheldon, Lewis, LeBlanc, & Gilbert, 2006). İnekler syndesmo-chorial tip plesentaya sahiptir ve plesenta atıldıktan sonra endometriyumun karunkuler bölgeleri uterus enfeksiyonu oluşturmak için bakterilerin yüzeye tutunup üreyebileceği şekilde açık ve korunmasız kalır. Gebelik süresince ineklerin belirli bir uterus mikrobiyatasına sahip olduğu ve bunun doğumdan hemen sonra değiştiği bildirilmiştir. Uterus enfeksiyonlarında yaygın olarak identifiye edilen mikroorganizmalar *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum* ve *Bacteroides* spp.'dır ve pyolysin, leukotaksin, lipopolisakkarit (LPS) gibi toksinler salgırlar (Jeon, & Galvão, 2018). *Trueperella pyogenes* tarafından salgılanan pyolysin endometriyal hücre zarlarının kolesterol alanına bağlanan, bakterilerin hücrelere girmesine ve doku hasarına neden olmasına izin veren kolesterole bağımlı bir ekzotoksindir (Sheldon, Williams, Miller, Nash, & Herath, 2008). Leukotaksin, *F. Necrophorum* tarafından salgılanır ve lökositlerin apoptotik hücre ölümüne neden olur ve ≥ 625 U/mL konsantrasyonlarda endometriyumun nekrozuna yol açabilir (Narayanan et al., 2002). Bir endotoksin olan LPS ise *E. coli* ve *Bacteroides* spp. bakterilerinin hücre membranında bulunur. Öncelikle toll benzeri reseptör (TLR)-4'e bağlanır ve onları aktive ederek immun yanıtı indükler ayrıca sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına neden olarak bağışıklık hücrelerinin daha fazla uyarılmasına neden olur (Sheldon et al., 2008).

Uterus enfeksiyonlarının klinik sınıflandırılması birçok kaynakta farklı yapılmasına rağmen genel olarak metritis, endometritis ve pyometra olarak üç gruba ayrılabilir (Dubuc, Duffield, Leslie, Walton, & LeBlanc, 2010). Postpartum 21 gün içerisinde görülebilecek uterus enfeksiyonu puerperal ve klinik metritis olarak 2 ye ayrılır. Genellikle postpartum ilk 10 gün içerisinde görülen uterusun bakteriyel enfeksiyonuna bağlı gelişen akut sistemik tabloya puerperal metritis denir. Puerperal metritiste sistemik hastalık belirtileri (sütte azalma, durgunluk, iştahsızlık, v.b.), yüksek ateş (>39,5), yüksek nabız, belirgin dehidrasyon ve kötü kokulu sulu kırmızı-kahverengi uterus akıntısı görülür. Puerperal metritislerin insidensi %2-37 arasında değişmektedir. Genel durumun iyi, ateşin olmadığı klinik metritiste ise uterus genişlemiş ve purulent uterus akıntısı vardır (Drillich et al., 2001).

Postpartum 21. günden sonra görülen uterus enfeksiyonları ise endometritis olarak tanımlanır, klinik ve subklinik olarak ikiye ayrılır. Klinik endometritis purulent veya mukopurulent uterus akıntısının görüldüğü inekte sistemik semptomların (ateş, iştahsızlık, halsizlik vb.) görülmediği uterus yangısıdır. Subklinik endometritiste ise genel durumda bozukluk göstermeyen ve vajinal bir akıntının görülmediği, yapılan uterus sitolojisinde endometriumda artmış nötrofil lökosit infiltrasyonunun olduğu tespit edilen durumdur. Uterus sitolojisinde nötrofillerin oranı postpartum 20-33. günlerde %18'den ya da postpartum 34-47. günlerde %10'dan fazla ise ve vajinal akıntı gözlenmiyor ise subklinik endometrit tanısı konulur (Sheldon et al., 2006). Postpartum 40-60. günlerde klinik ya da subklinik endometrit görülme insidansı %53 civarında tespit edilmiş bunun gebelik oranında düşüş ve sürüden çıkartılma oranında artışa neden olduğu bildirilmiştir (Gilbert, Shin, Guard, Erb, & Frajblat, 2005). Endometritise neden olan bakterilerin metritise neden olan patojenler ile benzer olduğu fakat subklinik endometritiste de izole edilen etkenlerin *Lactobacillus* ya da *Acinetobacter* gibi kommensal bakteriler olduğu tespit edilmiştir (Wang et al., 2018). Uterusun savunma sistemi, hücrel ve humoral olmak üzere ikiye ayrılır. Hücrel savunma sistemi polimorfnükleer lökositlerden (PMN), humoral savunma sistemi ise globulinlerden oluşur (Hussian, & Daniel, 1991). Bakteriler uterusu ulaştığında bu bakterilere karşı vücudun gösterdiği ilk savunma nötrofil lökositlerin oluşturduğu nonspesifik fagositozistir (LeBlanc, 2008). Nötrofil lökositler, uterusdaki mikroorganizmaların sentezlediği peptitlerin etkisiyle yangı bölgesine hızla göç

ederler (Şekil 3). Nötrofiller uterusu gelerek, mikroorganizmaları fagosite eder ve fagositoz işlemini oksijene bağlı (respiratorik burst) ve oksijenden bağımsız mekanizmalar (lizozimler ve proteolitik enzimler) yolu ile gerçekleştirir (Bondurant, 1999).



Şekil 3. Uterustaki bakteriyel enfeksiyona karşı maternal bağışıklık yanıtın şeması. A) nötrofillerin kemik iliğinden kan dolaşımına salınması, B) nötrofil marjinasyonuna ve aktivasyonu; C) vasküler endotelyum üzerindeki adezyon reseptörleri, aktive edilmiş nötrofillerin uterus içine göç etmesine izin verir; D) patojenlerin tanınması ve nötrofillerin çeşitli mekanizmalar ile bakterileri elimine etmesi, E) vajinal yol ile uterus içeriğinin atılması (Pascottini, & LeBlanc, 2020)

Uterusun lokal immün sisteminin güçlü olduğu durumlarda enfeksiyon oluşmadan bakterileri ortamdan kaldırabilir. (Batistel et al., 2017; Joksimović-Todorović, Davidović, & Bojanić-Rašović, 2016). Özellikle sağlıklı doğum süreci yaşamış ineklerde uterusun olağan fizyolojik yangısı, bakteriyel kontaminasyonun eliminasyonuna yardımcı olur (LeBlanc, 2012).

Güç doğum, ikizlik, retensiyo sekundinarum, mevsim, vücut kondisyon skoru gibi faktörlerle birlikte BHBA, NEFA ve haptoglobin (hb) gibi metabolitlerin de periparturent süreçte metabolik stresi yansıtmaları nedeniyle metritis ile ilişkisi vurgulanmıştır (Dubuc et al., 2010). Bağışıklık hücrelerinin *in vitro* ortamda 0,12-1 mM konsantrasyonda NEFA'ya maruz bırakmanın immün hücrelerin işlevi ve yaşayabilirliğini azalttığı gösterilmiştir. Artan BHBA konsantrasyonları ile sığır nötrofillerinin inkübasyona bırakıldığı çalışma sonucu da, nötrofillerin fagositoz, hücre dışı yakalama ve öldürme fonksiyonlarında azalma olduğunu göstermiştir (Grinberg, Elazar, Rosenshine, & Shpigel, 2008). Negatif enerji dengesi sırasında açığa çıkan NEFA'da TLR-4 reseptörlerine bağlanarak yangı oluşturur. Gram negatif

bakterilerin neden olduğu uterus yangılarında salgılanan LPS'ler NEFA tarafından doldurulan TLR-4 reseptörlerine bağlanamayacağı için metritise karşı uygun sinyal savunma hücrelerine iletilemez. Bu durum immün yanıtın doğru ve etkili şekilde başlamasını baskılayarak metritis oluşma riskini artırır (Hotamisligil, & Erbay, 2008).

Uterus enfeksiyonları sırasında patojen bakterilerin neden olduğu endometriyal yangı, bu yangıya bağlı olarak gören involusyonun gecikmesi ve histolojik lezyonlar, fertilizasyon sonrasında embriyonun yaşaması için endometriumun uygun bir ortam oluşturmamasına neden olur (Sheldon et al., 2006). Uterus enfeksiyonlarının uterusu olumsuz etkisinin dışında hormonal sisteme de zarar verir, GnRH ve LH'nin salgılanmasını ve böylelikle ovaryumun fonksiyonunu baskılar (Sheldon, 2004). İlk olarak, bakteriyel enfeksiyonlar hipotalamo hipofizer-gonad eksen ve gonadotropinlerin salgılanmasını bozar (Karsch, Battaglia, Breen, Debus, & Harris, 2002), daha sonra uterus enfeksiyonları ovaryum folikül gelişimini olumsuz yönde etkileyerek kalitesiz ve küçük foliküllerin oluşmasına (Sheldon et al., 2002), oosit kalitesinde bozulmaya neden olur (Bromfield, & Sheldon, 2011). Uterusun enfeksiyonları postpartum dönemde ineklerde uterus ve ovaryum fonksiyonlarını olumsuz etkilediği için konsepsiyon oranında azalma, buzağılama-ilk tohumlama aralığının uzamasına, postpartum gebe kalma gününü ve gebelik başına düşen tohumlama sayısını artırarak fertilitiyi negatif yönde etkiler (Ghanem, Tezuka, Devkota, Izaike, & Osawa, 2015; Green et al., 2011).

2.2.4. Mastitis

Mastitis, meme bezi dokusundaki yapıların ve bunları saran bağ dokunun yangısına denir ve süt sığırları yetiştiriciliğinde büyük maddi hasarlara neden olan enfeksiyöz bir hastalıktır. Mastitis oluşması sonucunda; süt üretiminde ve kalitesinde azalma, üretilen sütün kullanılamaması, veteriner hekim hizmet ve tedavi giderleri, hayvanların sürü dışı yapılmaması, hayvanın değerinin düşmesi gibi çok önemli kayıplara neden olmaktadır (Heringstad, Klemetsdal, & Ruane, 2000). Mastitis oluşma insidansını etkileyen faktörler; a) mikroorganizmaların virulensi, b) ineğin savunma mekanizması, c) çevresel faktörler, d) yönetimsel faktörler olarak bildirilmiştir (Neave, Dodd, Kingwill, & Westgarth, 1969).

Mastitis oluşma riski yüksek süt veriminin meydana getirdiği stres ile birlikte bakım, beslenme, barınak ve yönetim sistemlerindeki aksaklıklar nedeniyle daha da artmaktadır. Süt ineklerinde mastitis oluşumu ile düşük üreme performansı arasındaki ilişki, hastalığın hem klinik hem de subklinik formunda görülmektedir (Hudson, Bradley, Breen, & Green, 2012). Mastitis sonucunda meydana gelen yangı ve aşırı immun yanıtın etkileri foliküler büyümeyi, steroidogenezi (Herath et al., 2007), oosit kalitesini (Roth et al., 2013), ovulasyonu (Lavon et al., 2008) ve fertilizasyonu (Ribeiro et al., 2016) etkileyerek fertiliteyi azaltabilir (Van Werven et al., 1992). Örneğin *E. coli* kaynaklı oluşan mastitislerde ortaya çıkan endotoksinlerin LH zerine olumsuz etkileri vardır. Dominant folikülün büyümesi engellenir ve luteal aktivite gecikir (Crowe, 2008). Ayrıca, *E.coli* LPS'i ile indüklenen mastitisin, gebeliğin ilk 15 günü boyunca endometriyum gen ekspresyonunda önemli değişikliklere neden olduğunu göstermiştir (Campos et al., 2018). Başka bir çalışmada, majör patojenlerin (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Mycoplasma* spp. ve evresel *Streptococcus*) neden olduğu mastitis teşhisi konan ineklerde, minör patojenlerin (koagülaz negatif *Staphylococcus* ve *Corynebacterium* spp.) neden olduğu mastitisli ve sağlıklı ineklere göre gebelik başına düşen tohumlama sayısının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Gram-negatif bakterilerin ve majör patojenlerin neden olduğu mastitislerin fertiliteyi daha şiddetli etkilediği bildirilmiştir (Dalanezi et al., 2020).

2.2.5. Hipokalsemi

Kolostrum sentezi için yüksek miktarda kalsiyum (Ca) gereklidir ve doğumdan hemen önce kolostrum sentezi için Ca'nın kullanılmasıyla kanda Ca konsantrasyonu düşer (hipokalsemi) ve genellikle bu durum doğumdan sonraki günlerde hemen normal seviyesine ulaşamaz. Doğum sırasında kortikosteroid ve östrojen seviyelerindeki yükselme ve D vitamini reseptörlerinin bağırsaklarda azalması kalsiyum Emiliminde aksamaya yol açmaktadır. Süt üretiminin de hızlıca artmasıyla birlikte Ca'a olan ihtiyaç da normale göre ortalama 4 kat artış olur. Bu artan Ca ihtiyaı ise sindirim sistemindeki Ca Emilimi artırılınca kadar kemiklerden elde edilir (Horst, Goff, Reinhardt, & Buxton, 1997). Fakat kemiklerden kalsiyumun mobilizasyonu parathormon kontrolünde olur ve kuru dönemde baskılanmış olan

parathormon laktasyon döneminin başlaması ile hızlı bir şekilde adapte olamaz. Bu nedenle yakın kuru dönemde asit baz dengesine dikkat edilerek bir rasyon hazırlanmalıdır. Hipokalsemi klinik ve subklinik formlarda görülmek ile birlikte her ikisi de immun sistemin zayıflamasına ve hastalık görülme insidansında artışa neden olur (Horst et al., 1997).

Klinik hipokalsemi, laktasyonun başlaması ile birlikte vücuttaki iyonize Ca düzeyinin ani düşmesi sonucunda hayvanın kaslarında spazmlar, kısmi felç durumu, hayvanda şuur kaybı, koma ve hatta ölüm gibi semptomlar gösterir. Klinik hipokalsemi görülme oranı daha azdır ve daha sık laktasyon sayısı fazla yüksek verimli süt ineklerinde görülür (Goff, 2000). Subklinik hipokalsemi (toplam kan Ca <2,1 mmol/L), belirgin klinik semptomlar göstermemesi nedeni ile genellikle gözden kaçmaktadır fakat birçok hastalık oluşumu için zemin hazırlamakta olup süt sığırları işletmelerinde görülme oranı % 50'den fazladır (Reinhardt, Lippolis, McCluskey, Goff, & Horst, 2011).

Hipokalsemi durumunda düz ve çizgili kas hareketleri yavaşlar. Sindirim sistemi hareketlerini yavaşlatır, iştah ve ineklerin kuru madde tüketimlerinde azalmaya neden olarak ketozis görülme olasılığını artırır, yem alımı olmadığı için abomasum deplasmanı da oluşabilmektedir (Grohn, Erb, McCulloch, & Saloniemi, 1990). Hipokalseminin, kas kontraksiyonları üzerine olan olumsuz etkisi sonucu güç doğum, prolapsus uteri, retensiyo sekundinarum ve involüsyonunun gecikmesine neden olarak metritis oluşumuna neden olabilir (Curtis et al., 1983; Grohn et al., 1990; Huber, Wilson, Slatletman, & Goetsch, 1981; Khan et al., 2015). Hipokalsemili hayvan yattığı için meme başları ortamla etkileşim halindedir ve meme başındaki sifinkter kaslar gevşediği için mastitis oluşma insidansı artabilmektedir (Goff, & Horst, 1997).

Subklinik hipokalsemi, kandaki nötrofil sayısının azalmasının yanı sıra nötrofil fonksiyonunda bozulmaya neden olarak postpartum hastalık insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir (Martinez et al., 2012). Aynı araştırmacılar, indüklenmiş subklinik hipokalsemili ineklerden alınan kan örneklerinde nötrofillerin fagositoz ve oksidatif patlama fonksiyonunun azaldığını bulmuşlardır. Bununla birlikte, yem alımı ve plazma glikoz ve insülin konsantrasyonlarının azaldığı ve indüklenen hipokalsemi sırasında NEFA'nın arttığı görülmüştür, bu nedenle immun yanıtta görülen

azalmanın tek başına hipokalsemi kaynaklı olmayabileceği düşünülmüştür (Martinez et al., 2014).

Sonuç olarak hipokalseminin üreme sistemi hastalıkları ve fertilité ile ilişkili olduğu açıktır, ancak mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Kan kalsiyum miktarındaki düşüşün nonspesifik hücresel immün cevabın işlevi üzerine doğrudan mı etki ettiği yoksa hipokalseminin yem alımı veya sindirimini azaltarak dolaylı yollardan mı immün sistemi etkilediği henüz netleştirilmemiştir.

2.2.6. Ketozis

Ketozis kanda glikoz düzeyinin azalması ile karaciğer glikojeni ve diğer glikoz rezervlerinin kullanılması, glikoneogenetik aktivitenin azalması, karaciğerde yağ metabolizmasının bozulması ve kanda, idrarda, sütte ve solunum havasında keton cisimlerinin artış göstermesi ile karakterize bir metabolizma hastalığıdır (Grummer, 1995). Sığırlarda temel enerji kaynağı glikozdur ve kanda yeterli miktarda glikoz olmayınca proteinler ve yağlar glikoneogenetik yolla parçalanırlar ve glikoz elde edilir (Grummer, 1995). Yüksek süt verimli ineklerin günlük glikoz ihtiyacı mevcut glikoz rezervlerine yakındır. Bu sebeple yüksek süt verimli inekler laktasyon döneminde risk altındadırlar ve eğer enerji ihtiyaçları karşılanamaz ise ketozis meydana gelmektedir (Goff, & Horst, 1997).

Ketozis, klinik, subklinik ve kronik seyirli bir metabolizma hastalığıdır (Blood, & Radostits, 1989). Hastalık özellikle postpartum 2-4. haftalar arasında görülmektedir (Drackley, Richard, Ber, & Young, 1992).

Ketozisin subklinik seyri fertilité için klinik formundan daha tehlikelidir. Klinik ketozis de tanı hastalık belirtilerine dayanarak hızlı ve kesin bir şekilde yapılabilir. Subklinik form ise gizli ve sinsi seyreterek genellikle herhangi bir semptom göstermez. Subklinik ketozisin tanısı için altın standart, aseton veya asetoasetattan daha stabil olduğu için serum plazma veya tam kandaki BHBA ölçümünün yapılmasıdır (Oetzel, 2004). Subklinik ketozisli ineklerde BHBA değeri 1,2-2,9 mmol/L iken klinik ketozis gösterenlerde bu değer $\geq 3,0$ mmol/L'dir (Oetzel, 2004).

Süt ineklerinde klinik ketozis ile metrit, abomasum deplasmanı ve mastitis arasında açık bir bağlantı olduğu araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (Correa, Erb, & Scarlett, 1993). Ayrıca, bazı araştırmacılar subklinik ketozisin süt veriminde

azalmaya, metritis riskinde artışa, ovaryum kistilerinin oluşumuna ve fertilité de düşüŖe neden olduğunu bildirmiŖtir (Whitaker, Smith, & Rosa, 1993).

Ketozis ineklerde, laktasyonun artarak pike çıktığı dönemlerde rastlanır, özellikle erken laktayondaki (ilk 6 hafta) ketozisin bütün süt ineklerinde görölme riski vardır. Laktasyonun ilk 2 ayındaki süt hayvanlarında görölme sıklığı ise %7-34'dür (McArt et al., 2012). Gebelik boyunca aşırı yağ depolayan ineklerin (> 3,75), vücut kondisyon skoru daha düşük ineklere ve ikiz gebelik olan ineklere oranla ketozise yakalanma olasılığı daha fazladır (McArt et al., 2012).

2.2.7. Abomazum Deplasmanı

Abomazum deplasmanı, özellikle postpartum erken dönemde beslenme problemleri sonucu, karın boşluğunun alt kısmında yer alan abomazumun gaz ya da sıvı ile dolarak, sola ve yukarı (LDA) ya da sağa ve yukarı (RDA) yönde konumunun deđiŖmesiyle oluşan bir hastalıktır (Bajcsy, Rehage, Scholz, & Szenci, 1997; Ok et al., 2000). Abomazum deplasmanlarının geliŖmesi için en kritik dönem prepartum 3 hafta ve postpartum 4. hafta içerisindedir. Fakat postpartum herhangi bir zaman diliminde de oluşabilir. Abomazumun sola deplasman vakaları, abomazumun sağa deplasman ve torsiyon vakalarına göre daha sık görölür (Rohtbach, Cannedy, Freeman, & Slenning, 1999).

2.2.8. Ayak Hastalıkları

Ayak hastalıklarının sığırlarda infertilite ve meme hastalıklarından sonra geldiği ve hatta bazı araştırmacılara göre daha da önemli olduğu ifade edilmekte ve yapılan alıŖmalardan süt sığırlarında ayak hastalıkları insidansının %1,7 ile %25,0 arasında deđiŖen oranlarda ortaya çıktığı bildirilmiŖtir (Alkan, Boynukara, & Gençcelep, 1993; Clarkson, 1993; Trahter, & Morris, 1991). Ayak hastalıklarının süt sığırı iŖletmelerinde büyük maddi kayıplara neden olduğu ve önemli sağlık problemleri oluşturduğu bildirilmektedir. Maddi kayıplar; üretim kaybı (süt miktarının azalması, vücut ağırlığı kaybı, döl verimi kaybı), veteriner hekim tedavi ücretleri, ilaç giderleri, zamanından önce hayvanın üretim dıŖı kalması ve ölüm şeklinde özetlenebilir. (Kamiloğlu, Baran, Kılıç, & Özaydın, 2002; Ormancı, & Belge, 2001).

2.3. İneklerde Postpartum Dönem Fizyolojisi

Sütçü ineklerde fertilitiyi etkileyen farklı fizyolojik dönemler vardır. doğum öncesi (prepartum), doğum (partum) ve doğum sonrası (postpartum) olmak üzere üç önemli fizyolojik dönemi kapsamaktadır. Geçiş dönemi ise ortalama prepartum 3 hafta ve postpartum 3 hafta aralığını kapsar. Geçiş dönemi, diğer dönemlere göre daha kritik bir öneme sahiptir. Bu dönem, önemli hormonal, metabolik, immünolojik ve fizyolojik değişikliklerle karakterizedir. Hastalıkların yaklaşık %75'inin doğumdan sonraki ilk ay içerisinde şekillendiği, süt ineklerinin %50'sinin postpartum dönemde en az bir metabolik veya enfeksiyöz hastalığa yakalandığı bildirilmektedir (Grummer, 1995). Postpartum dönemi; bir önceki laktasyonun uzunluğu, gebelik süresi, kuru dönem, güç ve ölü doğum, laktasyondaki süt verimi, metabolik ve enfeksiyöz hastalıklar gibi faktörlerden etkilenmektedir (Vergara et al., 2014).

Doğumdan sonra ilk gebeliğin istenilen zaman diliminde şekillenebilmesi için postpartum süreçte bazı önemli olayların eş zamanlı olarak tamamlanması gerekir. Bunlar; a) uterus involüsyonunun tamamlanması, b) bakteriyel kontaminasyonun eliminasyonu, c) endometriyumun rejenerasyonu ve d) ovaryumda siklik aktivitesinin yeniden başlamasıdır (Sheldon, 2004; Öcal, 2007).

2.3.1. Uterus İnvölüsyonu

Uterus involüsyonu, doğum sonrası uterusun gebelik öncesi durumuna tekrar dönmesi olarak tanımlanır. Bu sürecin tamamlanması; uterus kaslarının kasılması, fiziksel küçülme ve karunküllerin yüzeylerinin yıkımı gibi birçok olayı içermektedir. Bu dönem uterusu makroskopik, mikroskopik ve moleküler düzeyde değişikliklerin olduğu süreçtir (Öcal, 2007; Sheldon et al., 2008). Uterusun involüsyonu gerçekleşirken öncelikle yavru zarlarının atılması daha sonra gebelik boyunca hipertrofiye uğrayan uterus kas hücrelerinin eski halini alması ile sonuçlanır. Miyometriyal kontraksiyonları uterusun fiziksel olarak küçülmesinde önemli bir rol oynar. Miyometriyal kontraksiyonlar postpartum ilk iki günde her 3 dakikada bir, postpartum 3-4. günlerde ise her 10-12 dakikada bir güçlü şekilde oluşur. Miyometriyal kasılmalar, postpartum 12 saat boyunca oksitosin hormonunun etkisi altında meydana gelir. Daha sonraki zamanlarda kontraksiyonlar prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) tarafından devam ettirilmektedir (Lindell, & Kindahl, 1982). Uterus

karunkulalarının nekrozu genellikle postpartum 12. günde tamamlanır. Böylece doğum sonrası uterusun ağırlığı hızlı bir şekilde azalır (Sheldon et al., 2008). Uterus involusyonu, bazı çalışmalarda ortalama 30-40. günler arasında, bazı çalışmalarda ortalama postpartum 41-45. günlerde tamamlanmaktadır (Roche, 2006). Endometriyumun gebelik için hazır hale gelmesi postpartum 60. günlerde gerçekleşir (Öcal, 2007; Roche, 2006).

Miyometriyal kasılmalar sadece uterusun fiziksel olarak küçülmesini sağlamaz aynı zamanda uterus içerisindeki yavru suları, plasenta artıkları, bakteri ve ürünlerinin uzaklaştırılmasını sağlar. Uterus involusyonu sürecinde uterusun fiziksel olarak en hızlı küçüldüğü dönem doğum sonrası ilk birkaç gün içerisinde ve küçülme ilerleyen zaman içerisinde azalarak devam eder. Uterus kası miyofibrillerin atrofisinde miyofibrillerin boyu doğum sonrası dönemde hızlı bir şekilde kısaltmaya başlar. Postpartumun ilk günlerde miyofibrillerin boyu 750-400 µm'ye kısalırken sonraki birkaç gün içinde 200 µm'nin altına düşer (Noakes, & Parkinson, 2009). Uterusun doğum sonrası hızlı bir şekilde küçülmesi uterus ağırlığına da yansır. Uterusun ağırlığı doğumda yaklaşık 9 kg iken doğumdan 30 gün sonra uterusun ağırlığı yaklaşık 1 kg'a kadar düşer (Okano, & Tomizuka, 1987; Risco, Drost, Thatcher, Savio, & Thatcher, 1994; Tian, & Noakes, 1991). Başka bir çalışmada hayvanın doğum yaptığı sırada uterus ağırlığı ortalama 10 kg iken, postpartum 6. günde 5 kg'a, 12. günde 2 kg'a, 25. günde 1 kg'a ve 50. günde 0,7 kg'a düştüğü bildirilmiştir (Öcal, 2007; Sheldon et al., 2008). Hem primipar hem de multipar ineklerde postpartum 8-10. günlerde uterus tamamen rektal palpasyonla elle sınırlandırılabilir. Gebe olmayan kornu uterinin involüsyon hızı, gebe kornu uteriye göre farklıdır. Bunun nedeni gebe olmayan kornuda plasantasyonun daha az olmasıdır (Noakes, & Parkinson, 2009). Postpartum 4. haftada gebe kornu uteri, gebe olmayan kornu uteriye göre daha geniş ve daha uzun olarak tespit edilir (Sheldon, 2004).

Uterus involusyonunu tam olarak tamamlanması için gereken süre hakkında farklı çalışmalar ve görüşler vardır (Opsomer, Mijten, Coryn, & Kruif, 1996). İnvölüsyonun postpartum 20-25. günlerde tamamlandığı bildirilmektedir (Morrow, Roberts, & McEntee, 1969; Rasbech, 1950). Başka bir çalışmada, bu zaman diliminde sadece epiteliyal rejenerasyonun oluştuğunu, uterus dokusunun daha derin

katmanlarının tam olarak eski haline gelmesi için için 6-8 hafta geçmesi gerektiğini bildirilmiştir (Sheldon et al., 2008). Ancak involüsyon için kriterler şunlardır: a) uterusun pelvik boşlukta normal pozisyonunda olması, b) kornu uterilerin simetrik olması ve c) uterus duvarında kalınlaşma olmamasıdır (Källrö, 2010). Yaş, cins, bakım ve besleme, güç doğum, retensiyo sekundinarum, metritis, endometritis ve hipokalsemi gibi çok sayıda faktörün uterus involüsyonunu etkilediği bildirilmektedir (Drillich et al., 2001; Momcilovic et al., 1998; Sheldon, 2004; Tennant, Kendrick, & Peddicord, 1967).

Uterus motilitesinin azalmasına neden olan problemler subinvolüsyona neden olur. Örneğin retensiyo sekundinarum şekillenen ineklerde involusyon gecikmesi daha belirgin gözlenmiştir. Benzer şekilde abortus olgularını takiben involusyonun geciktiği belirtilmektedir (Momcilovic et al., 1998). Çoklu doğum yapan ineklerde gebeliğin uterus üzerindeki baskısı, doğum sürecinin stresi ve yaşanabilecek güç doğum olgularından dolayı bu tür ineklerde subinvolüsyon olduğu bildirilmiştir (Ali, 1992; Hajurka, Macak, & Hura, 2005). Retensiyo sekundinarum ve diğer uterus problemleri yaşayan hayvanlarda, bu tür problemler uterusun involüsyon sürecini ortalama 10 günden fazla geciktirmektedir. Retensiyo sekundinarum uterusun postpartum histolojik involüsyonunu ise 20-30 gün geciktirir. Bundan dolayı retensiyolu ve uterus problemlili hayvanlarda uterus involüsyonu postpartum 70-90. günlerde tamamlanır (Leslie, 1983; Semacan, 2012).

Uterusun involüsyon süreci postpartum dönem fizyolojisinde önemli bir yer tutar. İnvolüsyonun gecikmesi zincirleme problemlerin şekillenmesine ve problemlerin büyüklük ve şiddetine bağlı olarak döl ve süt veriminde önemli azalmalara yol açar. Örneğin postpartum ilk ovulasyon zamanı üzerine uterus involüsyonunun önemli bir etkisi vardır. Subinvolusyona sahip hayvanlarda postpartum ilk ovulasyon gecikmektedir. (Butler, 2003) Subinvolüsyona bağlı uterus içeriği tam olarak boşaltılmamakta, bakteriyel kontaminasyon elimine edilememekte ve bakteriyel artıklar dışarı atılmakta ve bunlara bağlı bu tür ineklerde uterus enfeksiyonları riski artmaktadır. İnvolüsyon sürecinin gecikmesi aynı zamanda endometriyal rejenerasyon sürecinde aksamasına yol açar (Földi et al., 2006).

İneklerde uterus involüsyonu sürecinin aksamadan tamamlanması için yukarıda belirtildiği üzere doğum öncesi dönemden başlayarak doğum anı ve doğum sonrası

dönemin tüm yönleriyle kontrol altına alınması ve bu dönemlerde meydana gelecek her türlü problemin iyi yönetilmesi gerekmektedir.

2.3.2. Bakteriyel Eliminasyon

Gebelik boyunca fötüsün her türlü dış etkilere özellikle mikroorganizmalara karşı korunması için serviks kapalıdır ve uterus ortamı sterildir. Ancak doğum olayı steril olmayan bir ortamda gerçekleşir. Doğum sırasında ve doğumdan hemen sonra serviks uterusun açık olması, vulvanın gevşek olması, güç doğum ve doğuma dışarıdan müdahaleler sonucu uterus birçok bakteri ile kontamine olur (Földi et al., 2006; Sheldon et al., 2008). Uterus doğumdan hemen sonra, aerobik ve anaerobik bakterilerin çoğalması için çok uygun bir ortam halindedir. Uterus içerisinde bulunan nekrotik doku artıkları, kanamalar, ve yavru sıvılarının oluşturduğu uterus içeriği mikroorganizmaların üremesi için ideal bir ortam oluşturur. Postpartum süreçte mikroorganizmalar, uterusun aktif kasılma hareketleriyle birlikte mekanik olarak uterusdan uzaklaştırılır. Ayrıca, lökositlerin uterus lümenine göç etmesi sonucu artan fagositik aktiviteyle mikroorganizmaların enfeksiyon oluşturma imkanları ortadan kalkar (Földi et al., 2006; Noakes, & Parkinson, 2009).

Postpartum dönemde uterusdan en sık izole edilen ve kontaminant olan mikroorganizmalar; Beta hemolitik Streptokoklar, *Pseudomonaslar*, *Coliformlar* ve *Trueperalla pyogenes*'dir. Postpartum ilk 10 gün içerisinde puerperal metritisle ilgili belirtiler görülmeyen hayvanlarda uterusun bakteriyolojik incelemesinde genellikle *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* ve *Bacillus spp.* saptanmıştır. Bununla birlikte puerperal metritisli hayvanlarda ise uterusun *Trueperalla pyogenes*, *Escherichia coli* ve *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella spp.* ve *Bacteroides spp.* gibi gram negatif anaerob bakteriler izole edilmiştir. Postpartum 16-30. Günler arasında uterusun bakteriyel kontaminasyon oranı %78 iken, postpartum 31-45. günlerde bu oran %50, 46-60. günlerde %9 olarak belirlenmektedir (Földi et al., 2006; Sheldon et al., 2008). Doğumla birlikte ilk haftalarda ineklerin uteruslarının %90'dan fazlası çevresel bakterilerden oluşan mikroorganizmalarla kontamine olur ve aslında bu durumda fertilitate etkilenmeden bu bakteriler uterusdan elimine edilirler (Ghanem et al., 2015).

Yapılan bir çalışmada postpartum uterus enfeksiyonuna sahip ineklerden elde edilen uterus kökenli akıntılarda %37 oranında *E. coli* ve %49 oranında *T. pyogenes* saptanmıştır (Williams et al., 2005). Bu tür mikroorganizmalar tek başına enfeksiyona yol açabildikleri gibi beraber hareket ederek enfeksiyonun şiddetini artırırılar. Örneğin *T. pyogenes*, *F. necrophorum* ve *Prevotella* türleri sinerjik hareket ederek ineklerde klinik endometritisin oluşumunu ve enfeksiyonun şiddetini artırırılar (Sheldon et al., 2008).

Normal postpartum süreçte doğumu takiben gerçekleşen bakteriyel kontaminasyon uterusun savunma mekanizmasıyla uterusdan uzaklaştırılırlar (Noakes, & Parkinson, 2009). Uterusun savunma mekanizmaları; antikor aracılı humoral savunma, fagositoz aracılı hücrel savunma ve uterus kontraksiyonlarından oluşur. Uterus savunmasında humoral savunma ön planda değildir. Ancak fagositik hücreler tarafından yapılan fagositozis uterusu ulaşan patojenler için primer savunma mekanizmasını oluşturur (Azawi, 2008; Földi et al., 2006). Diğer savunma mekanizması olan uterus kontraksiyonları ise loşya ile birlikte bakterilerin fiziksel olarak uzaklaştırılmasını sağlar (Noakes, & Parkinson, 2009). Uterus savunma mekanizması uterustaki bakteriyel kontaminasyonu postpartum 25. gün civarında elimine ederek uterusu temizler (Noakes, & Parkinson, 2009). Güç doğum ve doğuma müdahale sırasında uterusda şekillenen yaralanmalar, retensiyo sekundinarum olgularında yavru zarlarının elle uzaklaştırma işlemi sırasında ve doğum sonrası uterusu uygulanan antiseptik veya antibiyotikler nötrofillerin fagositik aktivitelerini olumsuz etkiler (Földi et al., 2006; Noakes, & Parkinson, 2009). Özellikle güç doğum, retensiyo sekundinarum ve NED bakteriyel kontaminasyonun eliminasyon mekanizmasını önemli derecede etkiler ve bu olumsuz duruma sahip ineklerde uterus enfeksiyon oranında artışlar görülür (LeBlanc, 2008).

2.3.3. Endometriyal Rejenerasyon

Postpartum dönemde uterusun involüsyonuyla birlikte endometriyum dejenere olarak atılır ve yeni bir gebeliğe hazır hale gelir. Doğumun 3. aşamasında karunküller ortalama 70 mm uzunluğunda, 35 mm genişliğinde ve 25 mm kalınlığındadır. Karunküller, endometriyal kriptleri ve villi koryalis kalıntıları içerir. Arterlerde meydana gelen vazokonstriksiyon vasküler dejeneratif değişikliklere neden olur ve karunküller nekrotik bir hal alır. Sığırlarda karunkul ve karunkul sapı postpartum 5. günde nekrotik bir hal alır. Karunküller 12. güne kadar ayrılarak tamamen vücuttan atılır (Leslie, 1983; Öcal, 2007). Karunküllerde şekillenen nekroz sonucunda soyulan epitel kat epitelizasyonla tekrar yenilenir. Epitel katın rejenerasyonu postpartum 25. günlerde tamamlanırken, daha derin katların rejenerasyonu postpartum 6-8. haftaya kadar sürer (Öcal, 2007; Sheldon et al., 2008).

Sığırlarda maternal dokunun nekrozuyla birlikte sulanıp vücuttan atılan sıvıya loşya akıntısı denir. Loşya akıntısı sarımsı-kahverengi veya kırmızımsı-kahverengi renktedir ve kötü koku içermez. Miktarı hayvandan hayvana farklılık gösterebilir. Loşya akıntısı postpartum 18-21. gün aralığına kadar devam edebilir (Öcal, 2007).

Endometriyal rejenerasyon sürecini olumsuz etkileyen faktörler diğer postpartum fizyolojik sürecine olumsuz etkiye sahip faktörlerle aynıdır. Güç doğum ve doğuma müdahale, retensiyo sekundinarum, uterus enfeksiyonları ve NED gibi birçok faktör endometriyal rejenerasyon sürecini olumsuz etkiler (Földi et al., 2006; Noakes, & Parkinson, 2009). Örneğin negatif enerji dengesi postpartum süreçte patojenlerin uterustan eliminasyon sürecini geciktirir. Bu da uterusdaki yangının artmasına ve endometriyumun rejenerasyonunun gecikmesine neden olmaktadır (Wathes et al., 2007).

2.3.4. Postpartum Ovaryum Aktivitesinin Tekrar Başlaması

Reproduktif performansın başlaması açısından bir ineğin ovaryumlarında siklik aktivitesinin başlaması önemli bir aşamadır (Carneiro et al., 2014). Postpartum dönemde ineklerde folikül gelişimi, siklik hayvanlardakine benzerdir. Bu olay foliküler dalgalar şeklinde olup her bir dalga yenilenme, seçilme ve dominantlık olmak üzere üç kısımdan oluşur (Lucy et al., 1992).

Postpartum ilk foliküler dalga, doğumdan hemen sonra, gebelik korpus luteumun (CL) lize olmasıyla başlar, FSH konsantrasyonunda doğum 3-5 gün içerisinde artma şekillenir ve postpartum 7-10. günlerde ilk foliküler dalga şekillenir (Kawashima et al., 2006). Postpartum ilk dominant folikül (DF) ise ortalama 12 ± 8 . günlerde şekillenmektedir (Alaçam, 2002). Bu folikül ovule olabilir ve korpus luteum oluşur ya da ovule olmayıp atreziye uğrar bazen de büyüyerek kistleşir (Aslan, Arbeiter, & Dickie, 1995; Beam, & Butler, 1999). Bu ilk foliküler dalgada gelişen dominant folikülün akıbetini folikülün yeterli östrojen salgılayıp salgılamaması belirler. Gelişen dominant folikül yeteri miktarda östrojen salgıladığında pozitif geri besleme ile hipotalamus-hipofizi uyarak ovulasyon için gerekli luteinleştirici hormon (LH) salınımını uyarır. Postpartum ilk ovulasyon doğum sonrası 13-26. günler arasında meydana gelmektedir. İlk ovulasyon öncesi ineklerde östrus bulguları şekillenmez. İlk ovulasyon sonrası görülen davranışsal östrus bulguları görülen östrus ilk ovulasyondan 15-18 gün sonra meydana gelir. Bu östrusun süresi normal östrus siklusundan daha kısadır. İlk ovulasyon ve ilk davranışsal östrusu takiben inekler düzenli aralıklarla kızgınlık gösterirler (Sakaguchi, 2011).

Postpartum dönem de ovaryum fonksiyonlarını etkileyen temel faktörler; insülin, büyüme hormonu, IGF-1, glikoz ve LH salınım ve miktarlarıdır (Roche, 2006). İnsülin ve IGF-1, LH ve FSH ile birlikte foliküler gelişim-büyüme ve ovulasyon mekanizmasında birlikte önemli bir role sahiptir. Fakat NED oluşmuş ise, düşük insülin ve IGF-1, dominant folikülün ovulasyonu için yeterli desteği sağlayamaz böylece postpartum dönemdeki ovaryum akvitesinin yeniden başlaması gecikir (Beam, & Butler, 1999). Vücut kondisyon skoru iyi olan ineklerde ilk dominant folikül %70-80 civarında ovule olmaktadır (Alaçam, 2002). Eğer foliküler regresyon olursa böyle hayvanlarda postpartum ilk ovulasyon 4. foliküler dalgada oluşabilir (Kawashima et al., 2006).

Doğum sonrası uterus enfeksiyonları sadece doğumdan kısa bir süre sonra üreme sistemini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda sonraki östrus siklusları sırasında foliküller büyüme ve oosit kalitesini de etkiler. Fertilizasyon için yüksek kaliteli oosit üretimi, uygun dominant folikül gelişimi ve foliküler sıvı üretimi sayesinde olur. Uterus enfeksiyonu görülen ineklerin sonraki östrus döngülerinde dominant foliküllerin sağlıklı hayvanlara göre daha küçük olduğunu ve daha yavaş

büyüdüğünü gözlemlemişlerdir. Bu da küçük korpus luteum formasyonuna ve daha az östrojen ile progesteron salgılanmasına neden olmaktadır (Sheldon et al., 2002). Postpartum erken dönemde progesteron üretiminin az olması, uterus enfeksiyonlarının temizlenmesinde faydalı olabilir çünkü progesteron varlığı uterus kaynaklı eikosanoid üretimini engelleyebilir ve immun sistemi zayıflatır (Szekeres-Bartho et al., 2001). Fakat düşük progesteron düzeyinde uterus ortamı gebelik için uygun hale gelemmez.

Uterusun şiddetli yangısal durumlarında foliküler sıvı içerisinde LPS miktarında artmaktadır (Herath et al., 2009). Foliküller içerisindeki granuloza hücreleri östrodiol salınımından sorumludur ve TLR-4 reseptörleri taşırlar. Bunlar LPS için doğal reseptörlerdir (Herath et al., 2007). LPS'nin TLR-4 reseptörlerine bağlanması yangıyı artırır ve folikül içerisinde sterioidogenezisi azaltır bu da oosit kalitesinde bozulmaya neden olur (Bromfield, & Sheldon, 2011; Herath et al., 2007). Metritis ya da mastitis olması fark etmeksizin LPS salgılayan bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda oosit kalitesinde azalma bu şekilde olmaktadır.

2.3.5. Postpartum Dönemde Fertilitiyi Artırmak için Uygulanan Hormonal Tedaviler

Postpartum dönemde işletmelerin en çok ilgilendiği konulardan bir tanesi de gönüllü bekleme süresinin sonunda ineklerin en kısa zaman içerisinde gebe kalmalarını sağlamaktır. İşletmelerin kızgınlık tespiti ve tohumlama zamanları postpartum 50. günden itibaren başlar. Çünkü reproduktif verimlilik yüksek verimli süt işletmelerinde karlılığı belirleyen önemli etmenlerden birisidir (De Vries, 2006). Bu nedenle amaçlanan, kızgınlıkların yüksek oranda doğru tespit edilmesini sağlayarak uygulanan tohumlamalardan başarılı gebelikler elde etmektir. Fakat ineklerde östrus süresinin kısa olması, hatalı östrus tespiti, östrus tespit yöntemlerinin yetersizliği gibi birçok faktöre bağlı olarak sütçü işletmelerde östrus tespit oranı %50'den daha düşüktür (Senger, 1994). Bunun yanı sıra yüksek süt verimi elde edebilmek için genetik ilerlemenin sağlanması, sağlık problemleri ve beslenme ile ilgili problemlerde eklendiğinde östrusların tespiti oranı daha da düşmektedir (Santos, Rutigliano, & Sa Filho, 2009). Bu sebeplerle bu tür işletmelerde östrus ve ovulasyonların senkronizasyonu amacıyla hormonal uygulamaların yapılması

östrusları veya tohumlamaları belirli bir zaman aralığına toplayarak reproduktif açıdan verimliliğe önemli katkıda bulunmaktadır.

Prostaglandin F2 α (PGF2 α)'nın ve ineklerde seksüel siklusun dönemlerinin keşfiyle birlikte senkronizasyon protokolleri uzun yıllardan beri başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Seksüel siklus farklı hormonal tedaviler ile manipüle edilebilir ve belirlenen zaman içerisinde ineklerin östrusları toplulaştırılabilir. Östrus senkronizasyon uygulamasında amaç kullanılan PGF2 α hormonundan sonra kızgınlık takibi yapılarak kızgınlığa gelen hayvanların tohumlanmasıdır. Prostaglandin F2 α luteal fazı sonlandırır ve ineklerde uygulamadan sonraki 2-5 gün içerisinde östrus gösterirler (Lauderdale et al., 1974). Ancak inekler metöstrus döneminde ya da nonsiklik durumdaysa PGF2 α 'ya yanıt çok az olur ya da hiç olmaz (Moreira et al., 2001). Siklik ineklerde, 10-14 gün aralıklarla yapılan PGF2 α 'nın çift doz uygulamasından sonra ineklerin %90'dan fazlası ikinci PGF2 α uygulamasına yanıt verirken kızgınlık tespit oranı sadece %50-60'lar arasında kalır (Chebel, Santos, Cerri, Rutigliano, & Bruno, 2006). Östrus tespitinin iyi yapılamadığı işletmelerde bu yöntemin uygulanması çokta etkili değildir. Seksüel siklusun en iyi kontrol yolu hem foliküler hem de luteal fazın birlikte senkronize edilebildiği ovulasyonun senkronize edilmesidir. Gonodotropin salgılatıcı hormon (GnRH) uygulaması ile foliküler dinamik başarılı bir şekilde kontrol edilebilir. GnRH hipofizin ön lobuna etki eder LH (Britt, Kittok, & Harrison, 1974) ve FSH (Foster, Lamming, & Peters, 1980) salınımını başlatır. Zaman ayarlı suni tohumlamalarda östrus siklusunun herhangi bir aşamasındaki dominant folikülün ovule ya da atreziye olmasını ve 3-4 gün içerisinde yeni bir foliküler dalganın başlamasını sağlar ve bu gelişen folikülün tohumlama anında ovulasyonunu garantilemek için kullanılır (Twagiramungu, Guilbault, & Dufour, 1995).

2.3.6. Ovulasyon Senkronizasyonu ve Ovsynch Protokolü

Ovsynch senkronizasyon protokolü kızgınlık takibi olmaksızın, zaman ayarlı suni tohumla yapabilmeyi sağlayarak sütçü işletmelerde sürünün reproduktif programının daha iyi bir şekilde yönetilebilmesini sağlayan ve en yaygın kullanılan ovulasyon senkronizasyon protokolüdür (Pursley, Mee, & Wiltbank, 1995). Ovsynch senkronizasyon protokolünde ilk uygulama GnRH enjeksiyonudur ve ovaryum

üzerinde var olan dominant folikülün ovule olmasına neden olarak yeni bir foliküler dalganın başlamasını sağlar. Bunu takiben 7. günde yapılan PGF2 α uygulaması ile yeni oluşturulan ya da var olan CL'nin regresyonu sağlanır. Ardından 48 ya da 56. saatte yapılan ikinci GnRH uygulamasından 16 saat sonra suni tohumlama yapılır (Pursley et al., 1995). Ovsynch senkronizasyon protokolü ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda gebelik oranların ortalaması %30-50 arasında değişmektedir (Rabiee, Lean, & Stevenson, 2005).

Yapılan bir meta-analiz sonucunda östrus tespiti ya da zaman ayarlı tohumlama sonrası elde edilen gebelik oranları arasında fark görülmemiştir (Rabiee et al., 2005). Zaman ayarlı suni tohumlama protokollerinden elde edilen gebelik oranını artırmak için özellikle de Ovsynch'ten daha fazla gebelik oranı elde etmek için yıllar içerisinde birçok modifikasyon yapılmıştır. Örneğin Ovsynch protokolünde son GnRH uygulamasından 16 saat sonra yapılan suni tohumlamanın Ovsynch'in son GnRH ile birlikte yapılmasıyla geliştirilen Cosynch protokolü verilebilir. Cosynch protokolü ile amaçlanan, işletmelerde iş yükünü ve gebelik oranını arttırmaktır (Small et al., 2001). Cosynch ile yapılan tohumlama sonrası elde edilen gebelik oranı istenilen düzeyde bulunmamıştır. Ovsynch'te yapılan GnRH uygulamasına alternatif olarak hCG uygulaması denenmiş ve senkronizasyona alınan yanıt artmasına rağmen gebelik oranları üzerine olumlu bir etki görülmemiştir (Keskin et al., 2010). Ovsynch protokolünde ilk GnRH ve PGF2 α arasındaki 7 günlük süre içerisinde bir vajinal progesteron kaynağının uygulanması da gebelik oranları üzerine bir miktar olumlu etki etmiştir (Yılmazbaş-Mecitoglu, Karakaya, Keskin, Alkan, & Gümen, 2013). Yapılan diğer bir modifikasyonda GnRH ile PGF2 α arasındaki sürenin kısaltılması olmuştur. Yılmazbaş-Mecitoglu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bu süre 7 günden 6 güne indirilmiş ve 6 günlük protokolde Ovsynch'e alınan hormonal yanıt artmış ancak gebelik oranında herhangi bir artış saptanamamıştır (Yılmazbaş-Mecitoglu, et al., 2013). Ovsynch protokolünde yapılan en önemli modifikasyon Ovsynch öncesi uygulanan presenkronizasyon olmuştur. Ovsynch senkronizasyon protokolü siklusun 5-9. günleri arasında başlatıldığında Ovsynch'in ilk GnRH'ına alınan yanıt ve dolayısıyla gebelik oranlarında bir artış saptanmaktadır. Bundan dolayı Ovsynch protokolünü belirtilen günlerde başlatılabilmesi için ön senkronizasyon uygulanmaktadır. Bu amaçla Presynch Ovsynch ve Double Ovsynch

gibi presenkronizasyon yapılan ovulasyon protokolleri işletmelerde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Belirtilen iki ön senkronizasyon protokolü özellikle ineklerin postpartum ilk tohumlamalarının yapılması amacıyla kullanılmaktadır. Bu her iki protokolünde birbirine karşı farklı üstünlükleri vardır. Fakat gebelik oranları çalışmalarda ve çeşitli işletmelerde farklı bulunmuştur. Örneğin Double Ovsynch programı Presynch Ovsynch ile karşılaştırıldığında sadece primipar ineklerde (%65,2'e karşı %45,2) gebelik oranını arttırırken multiparlarda (% 37,5'e karşı %39,3) benzer sonuçlar elde edilmiştir. (Souza, Ayres, Ferreira, & Wiltbank, 2008). Aslında yapılan tüm modifikasyonların temel kurgusu uygulanan her bir hormona alınacak cevabı arttırarak seksüel siklusu düzgün bir şekilde kontrol edip elde edilecek gebelik oranını arttırmaktır. Bununla birlikte temel Ovsynch protokolü doğum sonrası ilk tohumlamada kullanılacaksa genellikle ilk tohumlama zamanı postpartum 60-70. gün aralığına denk gelmektedir. Bu aralık hayvanın laktasyon süt veriminde pik yaptığı dönem ve NED'in en şiddetli yaşandığı dönemdir. Bundan dolayı bu dönemde yapılacak olan enerji takviyesi hayvanı hem verim açısından hem de Ovsynch senkronizasyon protokolüne vereceği cevabı da etkileyecektir.

2.4. Propilen Glikol'ün Metabolizma Üzerine Etkileri

Propilen glikol doğum öncesi ve sonrasında ketozisten korunmada veya ketozisin tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılan glikojenik bir prokürsör olarak bilinmektedir (Nielsen, & Ingvarsen, 2004). Propilen glikol bu glukojenik etkisini farklı yollarla oluşturabilir. Rumende metabolize olarak laktik asit ve propiyonik asite, bunlarda hepatositler tarafından glikoza dönüştürülür. Rumen fermantasyonundan kaçan bir kısım ise rumen duvarı veya gastrointestinal sistem tarafından emilerek karaciğerde glikoza dönüştürülür (Mikula et al., 2008). Propilen glikolün metabolizma üzerindeki etkilerine yönelik birçok araştırma yapılmış olmakla beraber kullanılan miktar, bileşiğin çeşidi, uygulama zamanı ve propilen glikolün veriliş yolları farklı farklıdır. İlk yapılan çalışmalarda laktasyon döneminde süt verimini artırdığı bildirilmiş olmakla beraber laktasyonun orta ve geç dönemlerinde ineklerin yem tüketimi arttığı için enerjiyi de artırdığı savunulan bu tip

ilave besinlerin kullanılması tartışmalıdır (Toghdory, Torbatinejad, Mohajer, & Chamani, 2009). Propilen glikolün oral yolla verilmesi sonucunda plazmada NEFA ve BHBA düzeylerinin azaldığı bilinmektedir (Hoedemaker et al., 2004; Overton, & Waldron, 2004; Rukkwamsuk, Rungruang, Choothesa, & Wensing, 2005). Özellikle doğumdan iki gün önce sığırlara oral yolla propilen glikol verilmesinin erken laktasyon döneminde plazma NEFA seviyesini düşürmede ve süt verimini artırmada etkili olduğu bildirilmiştir (Stokes, & Goff, 2001). Ancak bunun tam aksini gösteren, doğumdan 2 veya 3 gün önce oral yolla propilen glikol verilmesinin anlamlı bir etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Castañeda-Gutiérrez, Pelton, Gilbert, & Butler, 2009; Chibisa, Gozho, Van Kessel, Olkowski, & Mutsvangwa, 2008; Moallem, Katz, Arieli, & Lehrer, 2007). Propilen glikol uygulanmasının periparturient dönemde sığırlarda bazı metabolik parametrelerde değişikliğe yol açtığı, glikoz ve insülin düzeylerini arttırdığı (Castañeda-Gutiérrez et al., 2009; Miyoshi et al., 2001; Rukkwamsuk et al., 2005; Studer, Grummer, Bertics, & Reynolds, 1993), NEFA ve BHBA'da düşüşe neden olduğu rapor edilmiştir (Juchem, Santos, Imaizumi, Pires, & Barnabe, 2004; Rukkwamsuk et al., 2005; Shingfield, Jaakkola, & Huhtanen, 2002). Süt sığırlarının rasyonlarına doğum öncesi (150 ml/gün), doğum anı (300 ml/gün) ve sonrasında (100 ml/gün) farklı dozlarda propilen glikol ilavesi sonucu kan NEFA konsantrasyonunun sadece doğum öncesinde, BHBA konsantrasyonunun ise hem doğum öncesinde hem de doğum sonrasında azaldığını rapor etmişlerdir (Hoedemaker et al., 2004). Başka bir çalışmada ise doğumdan 10 gün önce başlayıp doğum sonrası 25. güne kadar propilen glikol uygulanan sığırlarda alınan kan örneklerinde bütün zamanlarda plazma insülin miktarında artış gözlenmiş, postpartum propilen glikol alımına cevaben glikoz miktarında artış ve NEFA konsantrasyonunda düşüş tespit edilmiştir. Aynı çalışmada propilen glikol verilen grupta günlük kuru madde tüketimi, süt verimi ve süt protein konsantrasyonunda değişiklik olmadığı, bununla birlikte süt yağında düşme eğilimi gözlemlendiği ve süt laktoz miktarında artış olduğu belirlenmiştir (Butler, Pelton, & Butler, 2006).

Periparturient dönemde propilen glikol alımı ile karaciğer yağlanması ve ketozisten korunmada ve tedavide etkili olabileceği bildirilmiştir (Bobe, Young, & Beitz, 2004; Grummer, 2008). Laktasyondaki sığırlarda yapılan bir çalışmada, postpartum 7. ve

42. günlerde sığırlara propilen glikol uyguladıktan sonra 30. ve 90. dakikalar arasında serum insülin konsantrasyonunun yükseldiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada propilen glikol mekanizması tam olarak açıklanamamakla beraber, propilen glikol metabolize edildikten sonra ortaya çıkan propiyonatın pankreastan insülin sentezini artırmış olabileceği bildirilmiştir (Miyoshi et al., 2001).

Propilen glikol uygulamasının erken laktasyonda insülin ve glikoz konsantrasyonunu artırıp lipolizi düşürdüğü bildirilmektedir (Butler et al., 2006; Castañeda-Gutiérrez et al., 2009). Prepartum 10. ve postpartum 25. günler arasında propilen glikol uygulamasının plazma insülinini artırdığını bildirmekle beraber, propilen glikolün prepartum dönemde insülini artırdığı fakat postpartum dönemde böyle bir etkisinin olmadığı da rapor edilmektedir (Castañeda-Gutiérrez et al., 2009).

Postpartum süreç içerisinde yaşanan her olay birbirleriyle olumlu ya da olumsuz ilişki içerisinde. İşletmelerdeki bakım besleme koşulları, sürü yönetim becerisi iyileştikçe postpartum süreçte yaşanan problemler en aza inmekte ve fertilité açısından olumlu gelişmeler olmaktadır. Bu çalışmadaki amaç doğum öncesi, sırası ve sonrasındaki dönemlerde fizyolojik ve patolojik olayların birbirleriyle ilişkisini belirleyip, bu etkilerin fertilité üzerine olan etkilerini araştırmaktır. Ayrıca postpartum ilk tohumlamada uygulanacak Ovsynch senkronizasyon protokolünde, oral propilen glikol ilavesinin fertilité üzerine olan etkisini araştırmaktır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Sunulan çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun (BUÜ HADYЕК) 13.12.2016 tarih ve 2016-15/03 no'lu izni ile gerçekleştirilmiştir.

3.1. İşletmeler ve Hayvan Materyali

Bu çalışma Balıkesir körfez bölgesinde hayvancılık faaliyeti gösteren 3 ayrı işletmede gerçekleştirildi. Çalışmanın yapıldığı işletme-1 de (Akçay Tarım İşletmesi; 39 36 26 N ve 26 59 19 E) ~150 baş sağmal inek, işletme-2 de (Bayraktarlar Hayvancılık İşletmesi; 39 33 39 N ve 26 58 32 E) ~70 baş sağmal inek ve işletme-3 de (Beliz Hayvancılık İşletmesi; 39 26 55 N ve 26 54 08 E) ~50 baş sağmal inek yer almaktadır. Çalışmanın yapıldığı işletmelerde inekler yarı açık sistemde barındırıldı ve suya ulaşmaları ad libitumdu. Sağım 12 saat aralıklarla günde 2 kez ve besleme günde 2 kere sabah ve akşam sağımından sonra yapıldı. Çalışma öncesi işletmelerin kayıtları incelenerek, tohumlama kayıtları doğru olan, tohumlama sonrası 35 ± 3 . ve 65 ± 3 . günlerde gebelik muayeneleri yapılarak gebeliği teyit edilmiş ve aynı zamanda kuruya ayrılmadan önce gebelikleri doğrulanan hayvanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilecek hayvanların işletme kayıtlarında daha önceden yaşanan sağlık problemi (ayak hastalığı, topallık, kronik mastitis, 2 memesi kör, vb) varsa bu tür hayvanlar çalışmaya dahil edilmedi. İşletmelerde mastitise karşı koruma kontrol programları dahilinde kuruya ayrılan tüm sağmal ineklere kuru dönem antibiyotik uygulaması yapıldı. Çalışmadaki hayvanların son buzağılama tarihleri ve laktasyon sayıları kayıt altına alındı. Tüm bu değerlendirmelerden sonra çalışmaya 203 baş Holstein-Frisien ırkı gebe düve (n=57) ve inek (n=146) dahil edildi. Ancak çalışma süresi boyunca 55 adet düve (n=14) ve inek (n=41) zorunlu kesim ve hastalıklar nedeniyle çalışmadan çıkartıldı. Böylece çalışma 105 inek ve 43 düve olmak üzere toplam 148 baş hayvanla tamamlandı.

3.2. Muayeneler ve Örneklemeler

Çalışmaya dahil edilen hayvanların; doğumuna 14 gün kala (prepartum -14. gün), doğum anı, postpartum 7., 21., ve 42. günlerde aşağıda belirtilen şekilde ayrıntılı

jinekolojik muayeneleri yapıldı ve gerekli örneklemeler alındı. Çalışmadaki hayvanlar postpartum 57 ± 3 . günde zaman ayarlı suni tohumlama protokolüne (Ovsynch) alınarak 67 ± 3 . günde tohumlandı.

3.2.1. Prepartum -14. Günde Yapılan Muayeneler

Çalışmanın bu döneminde tüm gebe düve ve ineklerin genel sağlık muayeneleri yapılarak tüm hayvanlara vücut kondisyon skoru (VKS) verildi. İneklerin ve düvelerin VKS'leri Ferguson ve ark. (1994)'ın tanımladığı inspeksiyon yöntemi (aşırı zayıf =1, aşırı şişman=5) ile yapıldı (Ferguson et al., 1994). Çalışma boyunca yapılan skorlama işlemi aynı kişi tarafından önceki verilerden bağımsız olarak gerçekleşti.

3.2.2. Doğum Anında Yapılan Muayeneler

Doğuma yakın zamanda inek ve düveler doğum için hazırlanmış bölmelere alınarak doğum süreçleri takip edildi. Doğum zamanında hayvanlara VKS verilerek kayıt altına alındı. Doğum yapacak hayvanlar işletme Veteriner Hekimi ve doğum padoklarında görevli hayvan bakıcıları tarafından takip edildi. Hayvanlar doğum yapma şekillerine göre normal ve güç doğum olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Normal doğum kriteri olarak doğumun başlamasından yavrunun tamamen doğum kanalından çıkışına kadar ki süreçte doğuma hiçbir müdahale olmadan ve doğumun normal süresinde gerçekleşmesi belirlendi. Güç doğum kriteri ise hayvanın doğumun ikinci aşamasında olmasına rağmen doğumun gerçekleşmemesi ve sürenin uzaması, takiben Veteriner Hekim müdahalesi ile doğumun gerçekleştirilmesi olarak belirlendi.

Doğum yapan hayvanlara doğum sonrası vaginal laserasyon ve ikizlik yönünden yönünden vaginal muayeneleri yapıldı. Doğumu takiben tüm hayvanlara işletmelerin rutin doğum protokolü olarak kas içi yolla antibiyotik (Seftiofur, 50 kg'a 1 ml, Sefakim, Topkim®, Türkiye) uygulandı ve güç doğum yapan ineklere antibiyotikle birlikte ağrı kesici (Fluniksin Meglumin, 45 kg'a 2 ml, Fluvil, Vilsan®, Türkiye) uygulandı. Tüm hayvanlar doğumun üçüncü aşaması tamamlanana kadar gözlem altında tutuldu. Doğum sonrası 12. saat geçtiği halde yavru zarlarını atmayan hayvanlar retensiyo sekundinarumlu olarak kabul edildi (Gürbulak, & Bademkiran, 2012; Sengupta, & Nandi, 2014). Retensiyo sekundinarumlu hayvanlara doğum

sonrası 3. günde müdahale edildi ve yavru zarları elle kurtarma yöntemiyle alındı. Yavru zarları uzaklaştırıldıktan sonra intrauterin tablet uygulaması yapıldı (Klortetrasiklin HCL, 3 g, Devamisin®, Türkiye).

3.2.3. Postpartum 21. Gün Muayeneleri

Postpartum 21. günde çalışmaya dahil edilen hayvanların uterus involusyon süreci belirlendi ve klinik endometris varlığı araştırıldı. Tüm hayvanlara VKS verildi ve kan numunesi alınarak BHBA düzeyi belirlendi. Postpartum 21. günde uterusun involusyon derecesi belirlendi. Rektal muayene sırasında uterus; kavum pelvis içerisinde yer almış, elle tamamen toparlanabiliyor ve sınırlandırılıyorsa uterusun makroskopik olarak involusyonu tamamlandı olarak kabul edildi. Bu kriterler dışında kalan durumlar subinvolüsyon olarak kayıt altına alındı.

Klinik endometritisin belirlenmesi için hayvanların vaginal akıntıları değerlendirildi. Bunun için rektal muayene yapıldı ve muayene sırasında uterus üzerine cranialden caudale doğru masajlar yapılarak uterus içeriği vaginadan dışarıya alındı. Postpartum 21. günde klinik endometritis varlığı vaginal akıntının karakterine göre belirlendi. İneklerin vaginal akıntının değerlendirmesi Williams ve ark. (2005) belirlediği kriterler modifiye edilerek yapıldı. Vaginal akıntı skorlaması aşağıdaki tabloda verilmektedir (Williams et al., 2005) (Tablo 1).

Tablo 1. Postpartum 21. günde vaginal akıntı skorlaması

Akıntı skoru	Akıntının karakteri
0	Temiz mukus (çara benzeri) ya da akıntı yok
1	Gelen akıntının farklı derecelerde mukus ve irin içermesi
2	Akıntının %100 purulent olması

3.2.4. Postpartum 42. Gün Muayeneleri

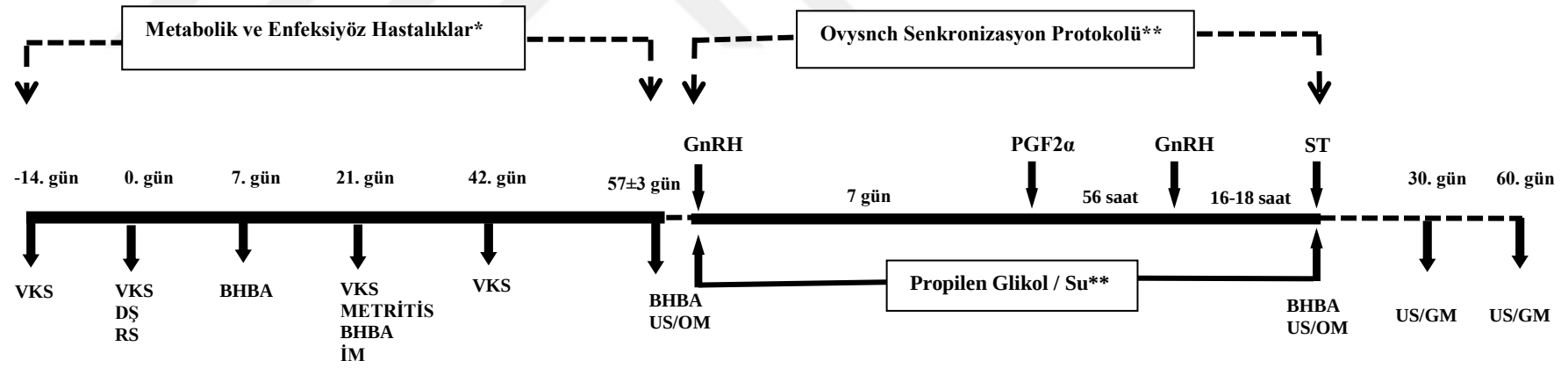
Postpartum 42. günde çalışmaya dahil edilen tüm hayvaların VKS değerlendirmeleri yapıldı.

3.2.5. Postpartum 57±3. Gün Muayeneleri, Zaman Ayarlı Suni Tohumlama Protokolü ve Hayvan Grupları

Çalışmaya alınan tüm hayvanlara postpartum 57±3. günde transrektal ultrasonografik muayene yapılarak ovaryum aktivitesi belirlendi. Her bir hayvan için ayrı hazırlanan

formlara Ovsynch protokolü başlangıcında ve suni tohumlama anındaki ovaryum üzerinde var olan folikül ya da corpus luteum yapıları kayıt edildi. Ovaryum aktivitesinin belirlenmesi ve uygulanan Ovsynch protokolünde hormonal uygulamalara alınan yanıt bu şekilde değerlendirilmiştir. Ultrasonografik muayene zamanları, muayene sırasında belirlenen yapılar ve bunların değerlendirilmesi ultrasonografik muayeneler başlığı altında verilmiştir.

Postpartum 57 ± 3 . günde çalışmaya dahil edilen tüm hayvanlara zaman ayarlı suni tohumlama protokolü olan Ovsynch uygulandı. Bu amaçla postpartum 57 ± 3 . günde GnRH (Gonadorelin, 50 mcg/ml, Ovarelin, Ceva®, Türkiye) enjeksiyonu ve GnRH uygulamasından 7 gün sonra $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Dinoprost, 5 mg/ml, Enzaprost, Ceva®, Türkiye) uygulaması yapıldı. $\text{PGF}_{2\alpha}$ uygulamasından 56 saat sonra ikinci GnRH uygulaması yapıldı ve tüm inekler son GnRH uygulamasından 16-18 saat sonra tohumlandı (67 ± 3 . gün). İnekler Ovsynch protokolü başlangıcında rastgele 2 gruba ayrıldı. Propilen glikol grubundaki ineklere 10 gün boyunca (Ovsynch protokolü süresince) günde 1 defa olmak üzere oral yolla 300 ml propilen glikol içirildi. Kontrol grubundaki ineklere ise 10 gün boyunca 300 ml su içirildi. Ovsynch protokolü sırasında uygulanan propilen glikolün etkisinin belirlenmesi amacıyla tüm hayvanlardan Ovsynch başlangıcında ve suni tohumlama anında kan numunesi alınarak BHBA düzeyleri belirlendi.



Şekil 4. Prepartum dönemden postpartum ilk tohumlamaya kadar çalışmaya alınan hayvanlarda yapılan uygulamaların şeması. VKS= vücut kondisyon skoru; DŞ= doğum şekli; RS= retensiyon sekundarium; BHBA= beta hidroksi bütirik asit; İM= involüsyon muayenesi; US/OM= ultrasonografik ovaryum muayenesi; US/GM= ultrasonografik gebelik muayenesi. * Metabolik ve enfeksiyöz hastalıklar yönünden kontrollerinin yapılması. ** Postpartum 57±3. günde Ovsynch senkronizasyon protokolüne başlandı ve 10 gün boyunca Propilen glikol grubuna (n=76) 300 ml propilen glikol, kontrol grubuna (n=72) 300 ml su içirildi.

3.2.6. Ultrasonografik Muayeneler

Ultrasonografik muayeneler transrektal problu bir ultrason cihazı ile gerçekleştirildi (HASVET 838). Ovsynch protokolü başlangıcında ineklerin siklik olup olmadıklarının tespiti, ineklerde Ovsynch'in hormonal uygulamalarında cevabın belirlenmesi ve gebelik kontrollerinin yapılması amacıyla tüm ineklere yapıldı. Muayeneler sırasında ovaryum üzerinde tespit edilen yapılar kaydedildi. Ovsynch başlangıcındaki siklik aktivite ovaryum üzerindeki korpus luteum varlığına göre değerlendirilerek korpus luteuma sahip inekler siklik olarak kabul edildi. Aynı zamanda ovaryum üzerindeki 10 mm'den büyük folliküllerin çap ölçümleri yapılarak kaydedildi.

Suni tohumlama anında ovaryum üzerindeki dominant folikülün çapı ise, folikülün en geniş sınırlara sahip olduğu anda görüntünün dondurulması ve ölçülen çaplarının ortalaması alınarak kaydedildi. Gebelik muayeneleri 30. günde ultrasonografi ile yapıldı. Gebe olduğu tespit edilen ineklerde embriyonik ölümlerin belirlenmesi adına 60. gün tekrar gebelik muayeneleri yapıldı ve kayıtları tutuldu.

3.2.7. Pre ve Postpartum Dönem Boyunca Karşılaşılan Hastalıklar

Çalışmaya dahil tüm hayvanların doğum öncesi son 2 hafta dahil olmak üzere postpartum 67 ± 3 . güne kadar karşılaşılan metritis, mastitis, ayak hastalıkları gibi enfeksiyöz, abomasum deplasmanı, hipokalsemi, ketozis ve sekum dilatasyonu gibi metabolik hastalıkları kayıt altına alındı.

3.3. Biyokimyasal Analizler

Postpartum 7, 21, 57 ± 3 ve 67 ± 3 . günlerde kan BHBA değeri, portatif keton ölçüm cihazı (β -Ketone Test Stripe, TaiDoc Technology Corp., Taiwan) kullanılarak ölçüldü ve kayıt edildi. Kan BHBA düzeyi 1,2 mmol/L üzerinde saptanana hayvanlar ketotik olarak kabul edildi.

3.4. İstatistikî Analizler

Farklı dönemlerdeki Vücut Kondisyon Skoru, BHBA ve Folikül çaplarının gruplar arası (Primipar-Multipar, Kontrol-PG) karşılaştırılmasında Independent Sample T-Test kullanılmıştır. Oransal verilerin karşılaştırılmasında ise Chi square Test'i

kullanılmıştır ve sonuçların yorumlanması, Pearson Chi Square ya da Fisher Exact Test'e göre yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (version 23,0, SPSS Inc, USA) programı kullanılmıştır ve önemlilik düzeyi olarak $P < 0,05$ dikkate alınmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 203 baş inek ve düveden çalışma boyunca çeşitli nedenlerden dolayı 55 hayvan (%27,1 55/203) çalışmadan çıkartıldı. Çalışmadan çıkartılan hayvanlar, işletmelere ve sürüden çıkarılma nedenlerine göre aşağıdaki tabloda ayrıntılı bir şekilde verilmiştir (Tablo 2). Çalışmaya dahil edilen ancak çıkartılmak zorunda kalan hayvanların çoğunluğunu (%58,2 32/55) zaman ayarlı tohumlama protokolünden önce tohumalanan hayvanlar oluşturdu. Çalışmadan hastalıklar ve diğer nedenlerle çıkartılan hayvan oranı %11,3 (23/203) olarak belirlendi. Çalışmadan zorunlu nedenlerle çıkartılan hayvanlar sonrasında çalışma 105 inek ve 43 düve olmak üzere toplam 148 hayvanda tamamlandı.

Tablo 2. Çalışma süresince sürüden çıkartılan hayvanlar

İşletme	Erken tohumlamala	Doğum sırasında şekillenen travma (Sakro-iliak ayrılma)	Septik mastitis	Sağa deplasman	Şiddetli topallık	Diğer hastalıklar*
İşletme-1	27	1	3	2	-	3
İşletme-2	2	3	1	1	1	1
İşletme-3	3	2	2	1	1	1
Toplam	42	6	6	4	2	5

*Diğer hastalıklar: yağlı karaciğer sendromu, enteretoksemi, ikterus, peritonit

4.1. Prepartum -14. Gün Bulguları

Çalışmaya dahil edilen hayvanların prepartum -14 günde vücut kondisyon skoru ortalamaları $2,90 \pm 0,16$ olarak belirlendi ve işletmeler arasında VKS bakımından farklılık saptandı. İşletme-1 ($2,90 \pm 0,19$) ve İşletme-3 de ($2,82 \pm 0,36$) VKS skorları benzer bulunurken, İşletme-2 de VKS skoru ($3,02 \pm 0,43$) diğer iki işletmeye göre daha yüksek ($P < 0,05$) saptandı.

Doğum öncesi VKS'nin hayvanların doğum yapma şekli üzerine etkisi araştırıldığında; normal doğum yapan hayvanların prepartum -14. gün VKS skoru ($2,92 \pm 0,30$) ile güç doğum yapan hayvanların VKS skorları ($2,94 \pm 0,22$) arasında bir fark bulunamadı ($P < 0,56$). Benzer şekilde doğum sonrası retensiyonlu hayvanlarla ($2,85 \pm 0,33$) retensiyonlu hayvanların ($2,91 \pm 0,18$) VKS'si karşılaştırıldığında iki grup arasında da bir fark saptanmadı ($P < 0,19$). Prepartum -14. gün VKS'nin doğum sonrası 21. günde klinik endometritis ve uterus involusyonu üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı belirlendi (Tablo 3).

Tablo 3. Prepartum -14. gün vücut kondisyon skorunun 21. gün klinik endometritis ve uterus involüsyonu üzerine etkisi

	Postpartum 21. Gün	N	Ortalama	P
Prepartum -14 VKS	Klinik endometrit (-)	111	2,91±0,2	0,48
	Klinik endometrit (+)	37	2,89±0,2	
Prepartum -14 VKS	Uterus makroskopik involusyonu (+)	129	2,91±0,2	0,25
	Uterus makroskopik involusyonu (-)	19	2,86±0,3	

4.2. Doğum Anında Saptanan Bulgular

4.2.1. Doğum Şekli

Çalışmaya dahil edilen 148 adet hayvanın doğum yapma şekilleri incelendiğinde, 126 adet hayvanın (%85,1 126/148) normal doğum yaptığı ve 22 adet hayvanın (%14,9 22/148) güç doğum yaptığı belirlendi. İneklerin normal doğum oranı %91,4 (96/105) olarak saptanırken düvelerin normal doğum oranı %69,8 (30/43) olarak belirlendi. Düveler ve ineklerin güç doğum oranları karşılaştırıldığında düvelerde güç doğum oranı ineklere göre daha yüksek ($P<0,01$) bulundu.

İşletmelere göre normal ve güç doğum oranları incelendiğinde; İşletme-1’de normal doğum oranı %82,0 (82/100) ve güç doğum oranı %18,0 (18/100) saptanırken, İşletme-2’de normal doğum oranı %95,5 (21/22) ve güç doğum oranı %4,5 (1/22) olarak belirlendi. Aynı şekilde İşletme-3’te normal doğum oranı %88,5 (23/26) belirlenirken ve güç doğum oranı %11,5 (3/26) olarak saptandı. Güç doğum şekillenmesi bakımından işletmeler kendi aralarında karşılaştırıldığında işletmeler arasında istatistiki bir fark bulunmadı.

Çalışmaya dahil edilen hayvanların doğum şekillerinin retensiyo sekundinarum üzerine etkisine bakıldığında, normal doğum yapan hayvanlarda retensiyo sekundinarum oranı %9,5 (12/126) belirlenirken güç doğum yapan hayvanlarda retensiyo sekundinarum görülme oranı %36,4 (8/22) olarak saptandı ve bu fark istatitiki olarak anlamlı bulundu ($P<0,01$). Güç doğum oranı arttıkça hayvanlarda retensiyo sekundinarum görülme oranı arttığı saptandı (Tablo 4). Retensiyo

sekundinarum görülme oranları inekte %14,3 (15/105) ve düvelerde %11,6 (5/43) olarak belirlendi ve aradaki fark istatistiki olarak önemsiz olarak belirlendi. İnek ve düvelerin doğum yapma şekillerine göre retensiyo sekundinarum oranları incelendiğinde normal doğum yapan düvelerde retensiyo sekundinarum oranı %6,6 (2/30) iken güç doğum yapan düvelerde bu oran %23,1 (3/13) olarak şekillendi ve düvelerde iki grup arasında istatistiki bir fark belirlenmedi. Ancak normal doğum yapan ineklerde retensiyo sekundinarum oranı %10,4 (10/96) olarak belirlenirken güç doğum yapan ineklerde bu oran %55,5 (5/9) olarak belirlendi ve bu fark istatistiki olarak anlamlı ($P<0,01$) bulundu.

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hayvanların doğum şekillerinin retensiyo sekundinarum üzerine etkisi

Doğum şekli	Retensiyo sekundinarum		P
	(-)	(+)	
Normal doğum	%90,5 (114/126)	%9,5 (12/126)	<0,01
Güç doğum	%63,6 (14/22)	%36,4 (8/22)	
Total	%86,5 (128/148)	%13,5 (20/148)	

Çalışmaya dahil edilen hayvanların doğum yapma şekillerinin postpartum 21. günde klinik endometritis ve uterus involüsyonu üzerine etkisi incelendiğinde hayvanların doğurma şekillerinin verilen iki parametre üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edildi (Tablo 5 ve 6).

Tablo 5. Doğum şeklinin postpartum 21. gün klinik endometritis üzerine etkisi

Doğum Şekli	21. gün klinik endometritis		P
	(-)	(+)	
Normal doğum	%77,0 (97/126)	%23,0 (29/126)	0,19
Güç doğum	%63,6 (14/22)	%36,4 (8/22)	
Total	%75,0 (111/148)	%25,0 (37/148)	

Tablo 6. Doğum yapma şeklinin postpartum 21. gündeki uterus involüsyonu üzerine etkisi

Doğum Şekli	Makroskopik involüsyon		P
	Normal	Geçikmiş	
Normal doğum	%88,9 (112/126)	%11,1 (14/126)	0,13
Güç doğum	%77,3 (17/22)	%22,7 (5/22)	
Total	%87,2 (129/148)	%12,8 (19/148)	

4.2.2. Doğum Anındaki VKS Bulguları

Çalışmaya dahil edilen hayvanların doğum anında verilen vücut kondisyon skoru $2,95 \pm 0,16$ olarak belirlendi ve işletmeler arasında doğum anında VKS bakımından farklılık saptandı. İşletme-1 ($2,97 \pm 0,18$) ve işletme-2 de ($3,02 \pm 0,43$) VKS skorları benzer bulunurken, işletme-3 de ($2,82 \pm 0,36$) VKS skoru diğer iki işletmeye göre daha düşük ($P < 0,05$) saptandı.

Doğum anındaki VKS'nin hayvanların doğum yapma şekli üzerine etkisi araştırıldığında; normal doğum yapan hayvanların VKS skoru ($2,92 \pm 0,30$) ile güç doğum yapan hayvanların bu gündeki VKS skorları ($2,99 \pm 0,21$) arasında fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($P < 0,03$). Doğum anındaki VKS'nin, hayvanlardaki retensiyo sekundinarum üzerine etkisi araştırıldığında; retensiyo sekundinarumlu hayvanlarla ($2,90 \pm 0,38$) retensiyo sekundinarumsuz hayvanların ($2,96 \pm 0,17$) doğum anındaki VKS'leri arasında bir fark bulunmadı ($P < 0,17$). Doğum anındaki VKS'nin doğum sonrası 21. günde klinik endometritis ve uterus involüsyonu üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı belirlendi (Tablo 7).

Tablo 7. Doğum anındaki vücut kondisyon skorunun 21. gün klinik endometritis ve involüsyon üzerine etkisi

	Postpartum 21. Gün	N	Ortalama	P
Doğum anı VKS	Klinik endometrit (-)	111	$2,97 \pm 0,2$	0,12
	Klinik endometrit (+)	37	$2,91 \pm 0,3$	
Doğum anı VKS	İnvolüsyon (+)	129	$2,97 \pm 0,2$	0,15
	İnvolüsyon (-)	19	$2,89 \pm 0,3$	

4.3. Retensiyo Sekundinarum Bulguları

Çalışmaya dahil edilen hayvanlarda retensiyo sekundinarum görülme oranı %13,5 ($20/148$) olarak tespit edildi. Hayvanların doğurma şekillerine göre ya da laktasyon

sayılarına göre retensiyo sekundinarum oranları bölüm 4.2.2’de ayrıntılı bir şekilde verilmiştir. Postpartum dönemde saptanan retensiyo sekundinarumlu ineklerin prepartum -14. gün ve doğum anında verilen VKS’leri (sırasıyla 2,85±033 ve 2,90±038) retensiyo sekundinarum saptanmayan ineklere (sırasıyla 2,91±018 ve 2,94±017) göre daha düşük bulunmasına rağmen istatistiki ($P<0,18$) bir fark belirlenmedi.

Retensiyo sekundinarum olgularının postpartum 21. gün klinik endometritis üzerine etkisine incelendiğinde klinik endometritis oluşumu üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Retensiyo sekundinarum olgularının 21. gün klinik endometritis şekillenmesi üzerine etkisi

	21. gün klinik endometritis		P
	(-)	(+)	
Retensiyo sekundinarum (-)	%76,6 (98/128)	%23,4 (30/128)	<0,01
Retensiyo sekundinarum (+)	%65,0 (13/20)	%35,0 (7/20)	
Total	%75,0 (111/148)	%25,0 (37/148)	

Retensiyo sekundinarum olgularının postpartum 21. gün uterus involüsyonu üzerine etkisi karşılaştırıldı. Retensiyo sekundinarumlu hayvanlarda subinvolüsyon (%55,0; 11/20), retensiyo sekundinarum görülen hayvanlara göre (%6,2; 8/128) daha yüksek ($P<0,01$) bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Retensiyo sekundinarumun 21. gün uterus involüsyon üzerine etkisi

	İnvolüsyon		P
	Normal	Gecikmiş	
Retensiyo sekundinarum (-)	%93,8 (120/128)	%6,2 (8/128)	<0,01
Retensiyo sekundinarum (+)	%45,0 (9/20)	%55,0 (11/20)	
Total	%87,2 (129/148)	%12,8 (19/148)	

4.4. Postpartum 7. Günde Saptanan Bulgular

4.4.1. Postpartum 7. Gün Kan BHBA Düzeyi ile İlgili Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hayvanların 7. gün BHBA değerleri ($0,68 \pm 0,26$ mmol/L) olarak belirlendi. İşletmeler arasında BHBA değerleri bakımından farklılık saptandı. İşletme-3 ($0,79 \pm 0,70$ mmol/L) ve işletme-2 de ($0,95 \pm 0,10$ mmol/L) BHBA değerleri benzer bulunurken, işletme-1 de ($0,59 \pm 0,20$ mmol/L) BHBA değeri diğer iki işletmeye göre daha düşük ($P < 0,05$) saptandı.

4.5. Postpartum 21. Günde Saptanan Bulgular

4.5.1. Postpartum 21. Gün VKS Değerleri

Postpartum 21. günde hayvanlara verilen VKS ortalaması $2,71 \pm 0,1$ olarak saptandı. İşletmeler 21. gün VKS bakımından karşılaştırıldığında işletmeler arasında herhangi bir fark bulunamadı (İşletme-1, $2,71 \pm 0,1$; İşletme-2, $2,70 \pm 0,3$; İşletme-3, $2,67 \pm 0,3$).

4.5.2. Postpartum 21. Gün Klinik Endometritis ile İlgili Bulgular

Postpartum 21. günde yapılan jinekolojik muayeneler sonrasında 148 adet hayvandan 112 (%75,7, 112/148) hayvanın vaginal akıntıları yapılan skorlamaya göre temiz bulunurken 36 (%24,3, 36/148) adet hayvanın vaginal akıntı skorlarına göre klinik endometritis tanısı konuldu. Hayvanların normal ya da güç doğum yapma şekli ve retensiyon sekondinarum olgularının post partum 21. gün klinik endometritis üzerine etkileri ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Hayvanların doğum yapma şekillerinin ve retensiyon sekondinarum olgularının post partum 21. gün klinik endometritis üzerine etkileri

	Doğum şekli		Retensiyon Sekondinarum	
	Normal	Güç	(-)	(+)
Klinik Endometritis (-) (n=112)	%85,8 (96/112)	%14,2 (16/112)	%96,4 (108/112)	%3,6 (4/112)
Klinik Endometritis (+) (n=36)	%83,3 (30/36)	%16,7 (6/36)	%55,6 (20/36)	%44,4 (16/36)

4.5.3. Postpartum 21. Gün BHBA Bulguları

Çalışmadaki inek ve düvelerin 21. gün BHBA değerleri ortalaması $0,76 \pm 0,34$ mmol/L olarak belirlendi. İşletmeler arasında BHBA değerleri bakımından herhangi bir farklılık saptanmadı (İşletme-1: $0,69 \pm 0,27$ mmol/L; İşletme-2: $1,09 \pm 0,16$ mmol/L; İşletme-3: $0,74 \pm 0,75$ mmol/L).

4.5.4. Postpartum 21. Gün İnvolüsyon Bulguları

Postpartum 21. günde yapılan rektal muayene sonucunda hayvanların involüsyon süreçleri belirlendiğinde; hayvanların %87,1'inin (129/148) makroskopik involüsyonu tamamladığı, hayvanların %12,9'nun da (19/148) subinvolüsyon geliştiği tespit edildi. Subinvolüsyonlu hayvanların geçmişleri incelendiğinde; güç doğum yapan hayvanların ve retensiyo sekundinarumlu hayvanların involüsyon süreçlerinin diğer hayvanlara göre daha yavaş olduğu saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Hayvanların doğum yapma şekillerinin ve retensiyo sekundinarum olgularının postpartum 21. gün de belirlenen uterusun makroskopik involüsyon sürecine etkisi

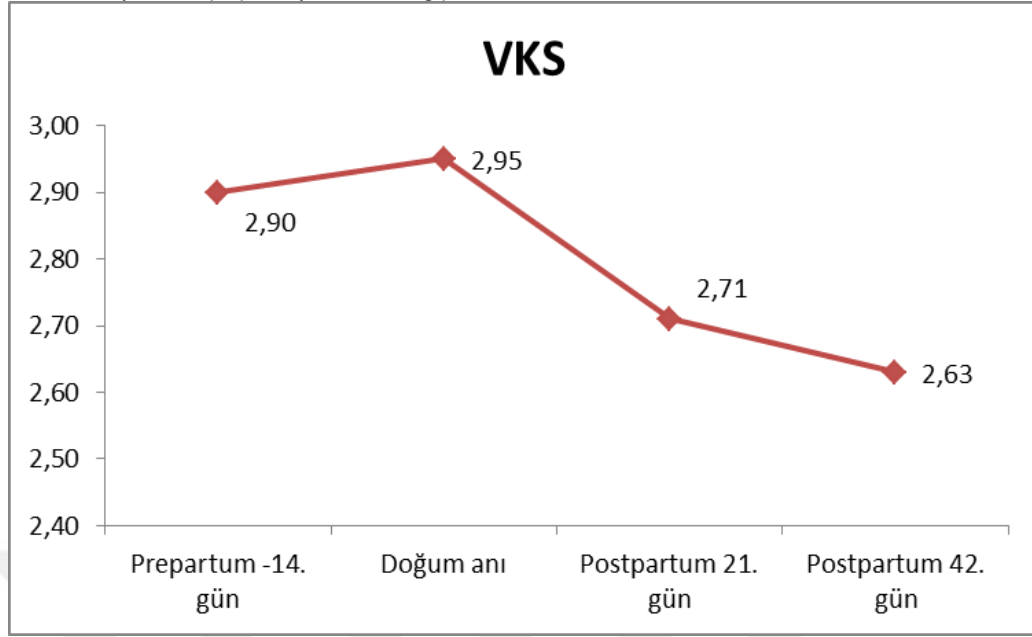
	Doğum şekli		Retensiyo Secundinarum	
	Normal	Güç	(-)	(+)
İnvolüsyonu tamamlayanlar (n=129)	%86,9 (112/129)	%13,1 (17/129)	%93,1 (120/129)	%6,9 (9/129)
Subinvolüsyon (n=19)	%73,7 (14/19)	%26,3 (5/19)	%42,1 (8/19)	%57,9 (11/19)

Postpartum 21. günde subinvolüsyonlu hayvanlarla uterus involüsyonunu tamamlayan hayvanların VKS (sırasıyla $2,73 \pm 0,13$ ve $2,71 \pm 0,11$) ve BHBA (sırasıyla $0,68 \pm 0,49$ ve $0,77 \pm 0,39$) değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında bir fark tespit edilmedi.

4.6. Postpartum 42. Günde Belirlenen VKS Bulguları

Çalışmaya dahil edilen hayvanların 42. gün VKS ortalaması $2,63 \pm 0,10$ olarak belirlendi. İşletmeler arasında 42. gün VKS bulguları bakımından farklılık saptandı İşletme-1 ($2,65 \pm 0,12$) ve İşletme-3 ($2,55 \pm 0,21$) birbirbirinden farklı bulunurken ($P < 0,05$) İşletme-2 ($2,61 \pm 0,27$) diğer iki işletmeyle VKS bulguları bakımından benzer bulundu.

Grafik 1. Hayvanların çalışma boyunca VKS değişimleri



4.7. Postpartum Dönemde Saptanan Metabolik ve Enfeksiyöz Hastalıklar

Çalışmaya dahil edilen 148 adet hayvanda doğum anından (0. gün) planlanan suni tohumlama zamanına kadar (67 ± 3 . gün) hayvanlarda genel durum bozukluğuna yol açan metabolik ve enfeksiyöz hastalıklar incelendiğinde hayvanların %30,4'ünün (45/148) en az bir hastalık geçirdiği belirlendi. Bu hayvanlardan 39 adedi (%26,4; 39/148) tek bir hastalık geçirirken 6 adedi ≥ 2 'den fazla (%1,4; 2/148) hastalık geçirdiği saptandı.

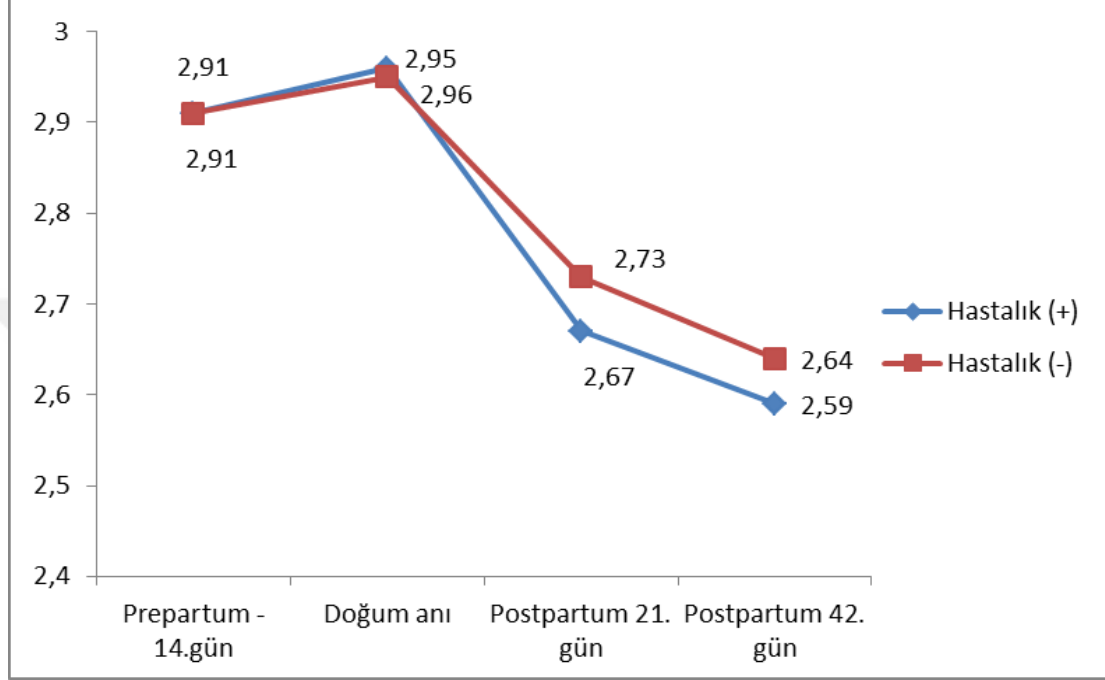
Belirlenen hastalıklar ayrı ayrı incelendiğinde (iki hastalık aynı anda görüldüğünde ayrı ayrı klinik vaka olarak değerlendirildi, $n=51$); Abomasum deplasmanı=1, Ayak problemi=13, Mastitis=26, Hipokalsemi=7, Ketozis=2 ve Sekum dilatasyonu=2 olarak belirlendi.

Çalışma boyunca herhangi bir hastalık geçirmeyenler ile en az bir hastalık geçiren hayvanlar arasında 7. gün, 21. gün, Ovsynch başlangıcında ve tohumlama anında belirlenen kan BHBA değerleri bakımından herhangi bir fark bulunamadı. İki gruptaki hayvanların VKS skorları doğum anında da benzer bulundu. Ancak bu iki gruptaki hayvanların 21. gün ve 42. günlerde verilen VKS skorları arasında istatistiki fark belirlendi. Hastalık geçiren hayvanların VKS skorları geçirmeyen hayvanlara göre daha düşük bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. En az bir hastalık (Metabolik+Enfeksiyöz) geçiren hayvanlarda (n=51) VKS değişimi

	Doğum anı	21. gün	42.gün
Hastalık (+)	2,96 ±0,32	2,67 ±0,20	2,59 ±0,18
Hastalık (-)	2,95 ±0,18	2,73 ±0,11	2,64 ±0,12
P	0,84	0,02	0,03

Grafik 2. Çalışma süresince en az bir hastalık geçirenlerle sağlıklı hayvanlardaki VKS değişimi



4.8. Postpartum 57±3. Gün Bulguları (Ovsynch Başlangıcı)

4.8.1. Postpartum 57±3. Gün Ovaryum Muayenesi

Ovsynch senkronizasyon protokolü başlangıcında tüm ineklerin siklik aktiviteleri değerlendirildiğinde; ovaryumları üzerinde en az bir adet korpus luteum bulunduran ve dolayısıyla siklik kabul edilen inek oranı %90,5 (134/148) olarak belirlendi. Bununla birlikte nonsiklik olarak kabul edilen inek oranı %9,5 (14/148) olarak tespit edildi. Ovaryum muayanelerinin yapılması sırasında inekler 2 farklı gruba kontrol ve propilen glikol grubu olarak rastgele ayrıldı. Gruplar arasında siklik ve nonsiklik inek oranlarına bakıldığında her iki grupta siklik inek oranı aynı belirlendi (Propilen glikol grubu, %90,8; 69/76 ve kontrol, %90,3; 65/72) (Tablo 13).

Aynı zamanda siklik aktivitenin belirlenmesi için yapılan muayenede ovaryum üzerinde saptanan follikülün çapıda ölçülerek kayıt edildi. Ovsynch başlangıcında

gruplardaki folikül çapı (Propilen glikol, $14,5\pm0,48$ mm; kontrol, $14,3\pm0,59$ mm) bakımından gruplar arasında fark tespit edilmedi (Tablo 13).

Tablo 13. Ovsynch başlangıcında siklik aktivite ve maksimum folikül çapı (mm)

	Propilen Grubu	Kontrol Grubu	P
Ovsynch başlangıcı siklik inek oranı	%90,8 (69/76)	%90,3 (65/72)	0,91
Ovsynch başlangıcı maksimum folikül çapı	$14,5\pm0,48$ mm	$14,3\pm0,59$ mm	0,75

4.8.2. Postpartum 57±3. Gün BHBA Bulguları

Postpartum 57±3. günde alınan kan numunelerinde saptanan BHBA değeri $0,82\pm0,32$ olarak belirlendi. İşletmelerin ortalama BHBA değerine bakıldığında üç işletmenin toplam BHBA değeri eşik değer olan 1,2 mmol/L'nin aşağısında olduğu saptandı. Ancak işletmelerin BHBA değerleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde İşletme-2'nin BHBA ($1,05\pm0,16$) değeri İşletme-1 ($0,77\pm0,27$) göre daha yüksek ($P<0,05$) saptanırken İşletme-3 ($0,79\pm0,10$) ile benzer bulundu. Ayrıca Ovsynch başlangıcında gruplardaki hayvanların BHBA değerleri (Propilen Glikol Grubu, $0,80\pm0,10$; Kontrol Grubu, $0,84\pm0,10$) arasında bir fark saptanamadı. Benzer şekilde Ovsynch başlangıcında siklik ve nonsiklik hayvanların BHBA değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında (Siklik ineklerde, $0,82\pm0,33$; nonsiklik ineklerde $0,84\pm0,11$) bir fark bulunamadı.

4.9. Postpartum 67±3. Gün Bulguları (Zaman Ayarlı Suni Tohumlama)

4.9.1. Postpartum 67±3. Gün Ovaryum Muayenesi

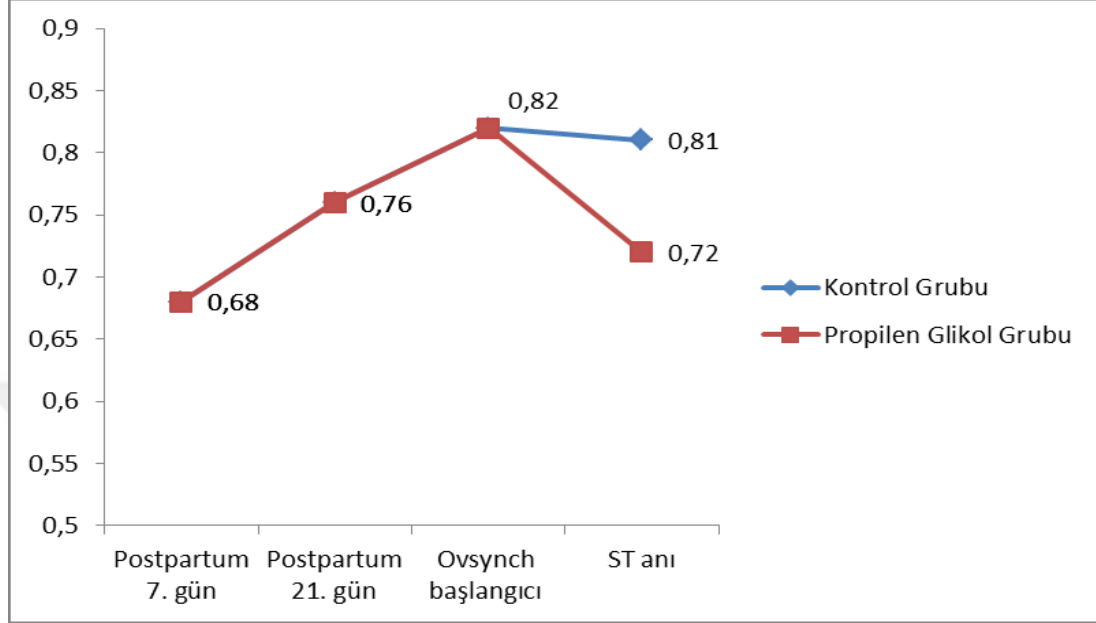
Suni tohumlama anında yapılan ultrasonografik muayene sırasında saptanan en büyük dominant folikülün çapı; propilen glikol grubunda $17,8\pm0,52$ mm belirlenirken kontrol grubunda $17,7\pm0,42$ mm saptandı ve dominant folikül çapı bakımından gruplar arasında bir fark tespit edilmedi.

4.9.2. Postpartum 67±3. Gün BHBA Bulguları

Ovsynch başlangıcından suni tohumlama anına kadar propilen glikol içirilen hayvanlarla içirilmeyen kontrol grubu hayvanların suni tohumlama anında ölçülen

BHBA değerleri karşılaştırıldığında Propilen Glikol grubunda ($0,72 \pm 0,10$), Kontrol grubuna ($0,81 \pm 0,10$) göre bu oran daha düşük ($P < 0,03$) belirlendi.

Grafik 3. Çalışma boyunca BHBA değerleri



4.10. Suni Tohumlama Sonrası 30. Gün Gebelik Bulguları

Tohumlama sonrası elde edilen gebelik oranları değerlendirildiğinde; 30. gün gebelik muayenesinde propilen glikol grubundan elde edilen gebelik oranı (%46,1; 35/76) kontrol grubuna (%30,6; 22/72) göre daha yüksek ($P < 0,05$) saptandı. Bununla birlikte gruplardaki gebelik oranları ineklerin primipar ya da multipar olmalarına göre değerlendirildiğinde; multipar ineklerde propilen glikol (%49,1; 27/55) grubunda 30. gün gebelik oranları kontrol grubuna (%30,0; 15/50) göre daha yüksek ($P < 0,05$) saptandı. Ancak bu farklılık primiparous hayvanlarda gözlenmedi (Tablo 14).

Tablo 14. Propilen glikol grubu ve kontrol grubundaki primiparous ve multiparous ineklerde 30. gün gebelik oranları

	Propilen glikol grubu	Kontrol grubu	P
Primiparous	%38,1 (8/21)	%31,9 (7/22)	0,67
Multiparous	%49,1 (27/55)	%30,0 (15/50)	0,05
Toplam	%46,1 35/76	%30,6 22/72	0,02

Tohumlama sonrası yapılan ilk gebelik muayenesinde gebe ve gebe olmayan hayvanların postpartum 42. gün VKS değerleri ($2,65 \pm 0,16$ ve $2,61 \pm 0,13$), Ovsynch başlangıcındaki BHBA ($0,83 \pm 0,67$ ve $0,80 \pm 0,30$), Ovsynch başlangıcındaki folikül çapları ($13,71 \pm 0,55$ ve $14,92 \pm 0,50$), suni tohumlama anındaki folikül çapları ($18,01 \pm 0,43$ ve $17,63 \pm 0,47$) ve tohumlama anındaki BHBA değerleri ($0,78 \pm 0,35$ ve $0,75 \pm 0,25$) arasında bir fark bulunamadı.

4.11. Tohumlama Sonrası 60. Gün Gebelik Bulguları

Tohumlama sonrası 60. gündeki gebelik oranlarında, propilen glikol grubunun gebelik oranı (%42,1; 32/76), kontrol grubuna (%27,8; 20/72) göre daha fazla olma eğiliminde ($P < 0,07$) olduğu saptandı.

Tohumlama sonrası yapılan ikinci gebelik muayenesinde gebe ve gebe olmayan hayvanların postpartum 42. gün VKS değerleri ($2,64 \pm 0,17$ ve $2,61 \pm 0,12$), Ovsynch başlangıcındaki BHBA ($0,85 \pm 0,73$ ve $0,79 \pm 0,29$), Ovsynch başlangıcındaki folikül çapları ($13,54 \pm 0,60$ ve $14,95 \pm 0,47$), suni tohumlama anındaki folikül çapları ($17,90 \pm 0,48$ ve $17,71 \pm 0,45$) ve tohumlama anındaki BHBA değerleri ($0,79 \pm 0,38$ ve $0,75 \pm 0,24$) arasında bir fark bulunamadı.

4.12. Embriyonik Ölüm Bulguları

Yapılan ikinci gebelik muayenesi sırasında Propilen glikol grubu ve kontrol grubunda saptanan embriyonik kayıp oranları her iki grupta da (Propilen glikol %3,9 3/76; kontrol grubu %2,8, 2/72) benzer bulundu.

4.13. Gebelik Üzerine Etkili Olabilecek Diğer Faktörler

Doğum şekli, retensiyon sekondinarum, involüsyon, enfeksiyöz ve metabolik hastalıklar gibi faktörlerin gebelik üzerine etkileri verilmiştir (Tablo 15). Tablo incelendiğinde involüsyon süreci haricindeki diğer durumların gebelik üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. İnvolüsyon süreci normal devam eden ineklerde 30. günde elde edilen gebelik oranı %41,9 (54/129) iken subinvolüsyonlu hayvanlarda gebelik oranı %15,8 (3/19) olarak belirlendi ve iki grup arasında gebelik oranı bakımından fark ($P < 0,03$) tespit edildi. Benzer şekilde 60. günde yapılan gebelik muayenesinde involüsyon süreci normal devam eden ineklerde

gebelik oranı %38,0 49/129 iken subinvolüsyonlu hayvanlarda gebelik oranı %15,8 3/19 olarak belirlendi. İki grup arasında farklılığın (P=0,05) devam ettiği saptandı.

Tablo 15. Doğum şekli, retensiyon sekondinarum, involüsyon, enfeksiyöz ve metabolik hastalıklar gibi faktörlerin gebelik üzerine etkileri

		30. gün G(+)	P	60. gün G(+)	P
Doğum Şekli	Normal	%38,9 (49/126)	0,85	%36,5 (46/126)	0,47
	Güç	%36,4 (8/22)		%27,3 (6/22)	
Retensiyon sekondinarum	(-)	%38,3 (49/128)	0,88	%35,2 (45/128)	0,98
	(+)	%40,0 (8/20)		%35,0 (7/20)	
İnvolüsyon	(+)	%41,9 (54/129)	0,03	%38,0 (49/129)	0,05
	(-)	%15,8 (3/19)		%15,8 (3/19)	
Enfeksiyöz ve Metabolik Hastalık	(+)	%29,4 (15/51)	0,39	%27,4 (14/51)	0,50
	(-)	%40,8 (42/103)		%36,9 (38/103)	

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Erken laktasyon dönemi, sütçü inekler için fizyolojik, hormonal ve metabolik değişikliklerin hızlı görüldüğü en önemli dönemdir. İnekler laktasyonun başlangıcında süt üretimi için gerekli enerjiyi sağlamak amacıyla metabolik ve hormonal adaptasyonlara ihtiyaç duymaktadır. Bu adaptasyonun sağlanamaması hastalık ve doğum sonrası bozukluklarla sonuçlanabilir. Erken laktasyon döneminde, inekler laktasyonun enerji gereksinimlerini karşılamak için yeterli yem tüketemezler. Bu nedenle, lipid katabolizması erken laktasyon döneminde anahtar rol oynamaktadır. Enerji harcaması enerji alımından daha büyük olduğunda, inekler vücut rezervlerinin mobilizasyonu ile sonuçlanan bir negatif enerji dengesine girerler. Vücut yağ ve kasın mobilizasyonu, vücut kondisyon skoru olarak bilinen subjektif bir yöntemle ölçülebilir. İnek yetiştiriciliğinde, reproduktif hayatın bütün evrelerinde VKS'nin belirlenmesi önerilmektedir. Yüksek vücut kondisyon skoru ($VKS > 3,5$) ile doğuma giren ineklerde kuru madde alımının daha az olduğu buna bağlı olarak da daha fazla VKS kaybettikleri bildirilmiştir (Hayırlı, & Çolak, 2011). Prepartum VKS değerlerinin, postpartum süreçteki reproduktif parametreler üzerine yapılan araştırmalarda farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Bazı araştırmacılar prepartum VKS ile postpartum reproduktif parametreler arasında ilişki saptamıştır (Amer, 2008; Watters et al., 2009). Sunulan bu çalışmada doğum öncesi VKS'nin hayvanların doğum yapma şekli üzerine etkisi araştırıldığında; normal doğum yapan hayvanların prepartum -14. gün VKS skoru ($2,92 \pm 0,30$) ile güç doğum yapan hayvanların bu gündeki VKS skorları ($2,94 \pm 0,22$) arasında bir fark bulunamadı. Benzer şekilde doğum sonrası retensiyo sekundinarumlu hayvanlarla ($2,85 \pm 0,33$) retensiyo sekundinarum olmayan hayvanların ($2,91 \pm 0,18$) doğum öncesi -14. gün VKS'si karşılaştırıldığında iki grup arasında da bir fark bulunmadı. Prepartum -14. gün VKS'nin doğum sonrası 21. günde klinik endometritis ve uterus involusyonu üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı belirlendi.

Doğum anı vücut kondisyon skorunun değerlendirmesine ilişkin son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır. Doğum anı VKS'nin fertilité üzerine etkisine bakılan bir çalışmada ineklerin VKS değerleri 3,0 altı ve üstü olarak gruplandırılmıştır. Doğum anı VKS değeri 3,00 ve üzeri olan ineklerde doğum-gebe kalma süresinin daha kısa

olduğunu bildirmiştir (Al-Hilfee, 2009). Bazı araştırmacılar doğum anı ideal VKS değerini 3,00-3,75 aralığında belirlerken (Ferguson et al., 1994), bazı araştırmacılar ise 3,25-3,75 aralığında belirlemişlerdir (Hayırlı, & Çolak, 2011). Sunulan bu çalışmada doğum anında VKS $2,95 \pm 0,16$ olarak belirlendi. Doğum anı VKS değerinin diğer çalışmalara göre düşük bulunmasının sebebi kuru dönem beslemesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Güç doğum ile doğum anı VKS arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok az çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada pre-post partum VKS değişikliklerinin güç doğum ile ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (Waltner, McNamara, & Hillers, 1993). Sunulan çalışmada doğum anındaki VKS'nin hayvanların doğum yapma şekli üzerine etkisi araştırıldığında; normal doğum yapan hayvanların VKS skoru ($2,92 \pm 0,30$) ile güç doğum yapan hayvanların bu gündeki VKS skorları ($2,99 \pm 0,21$) arasında fark istatistiki olarak anlamlı bulundu. Ayrıca doğum anındaki VKS'nin, hayvanlardaki retensiyo sekundinarum üzerine etkisi araştırıldığında; retensiyo sekundinarumlu hayvanlarla ($2,90 \pm 0,38$) retensiyo sekundinarumsuz hayvanların ($2,96 \pm 0,17$) doğum anındaki VKS'leri arasında bir fark bulunmadı. Doğum anındaki VKS'nin doğum sonrası 21. günde klinik endometritis ve uterus involusyonu üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı belirlendi. Yapılan çalışmalarda postpartum dönemde hastalık ve enfeksiyonlara yakalanan hayvanların düşük VKS değerlerine sahip ya da hızlı VKS kaybeden hayvanlar olduğu tespit edilmiştir (Collard, Boettcher, Dekkers, Petitclerc, & Schaeffer, 2000; Drackley et al., 2001). Sunulan bu çalışmada hastalık geçiren hayvanların VKS skorlarının geçirmeyen hayvanlara göre daha düşük olduğu belirlendi.

Postpartum dönemde düşük VKS'ye sahip olan ineklerde dominant folikül çapının daha düşük olduğunu bildirmiştir (Roche, 2006). Benzer olarak Lents ve arkadaşları, düşük kondisyonlu etçi ineklerde ilk östrus preovülatör folikül çapının, orta kondisyonlu ineklere göre daha düşük olduğunu belirlemişlerdir (Lents et al., 2008). Varışlı ve Tekin ise VKS'nin preovülatör folikül büyüklüğüne etkisinin olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (Varışlı, & Tekin, 2011). Fakat bu çalışmada VKS'nin folikül çapına etkisi yoktur. Elde edilen bu sonuç Varışlı ve Tekin'nin (2011) bulgularıyla benzer bulunurken diğer literatürlere göre farklı bulunmuştur. Ancak Lents ve ark. yapmış oldukları çalışmada elde edilen sonuçlar etçi ırklardan sağlanmıştır. Sunulan

bu çalışma sütçü ırk üzerinde yapıldığından iki çalışma arasındaki farkın sebebi bu olabilir.

Güç doğum oranları ineklerde ortalama %3-10 civarında bildirilmiştir ve güç doğum oranları primipar ve multipar inekler arasında incelendiğinde, primipar ineklerde güç doğum oranı, multipar ineklere göre %29,0 daha fazla tespit edilmiştir (Apaydın, 2002). Sunulan çalışmada ineklerde güç doğum oranı %8,6 bulunurken düvelerde güç doğum oranı %30,2 olarak bulunmuştur. Düveler ve ineklerin güç doğum oranları karşılaştırıldığında düvelerde güç doğum oranı ineklere göre daha yüksek bulundu. Yapılan çalışmalarda güç doğum yaşayan ineklerin %50,0'sine yakınında retensiyo sekundinarum görüldüğü bildirilmiştir (Drillic et al., 2003; Laven, & Peters, 1996). Ayrıca güç doğum olgularında postpartum dönemde enfeksiyöz ve metabolik hastalıkların daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Apaydın, 2002). Retensiyo sekundinarum görülme oranları; normal doğum yapan ineklerde %8,0, güç doğum yapanlarda ise %25-55 oranındadır (Noakes, & Parkinson, 2009). Sunulan bu çalışmada güç doğum oranı arttıkça retensiyo sekundinarum görülme oranının benzer şekilde arttığı tespit edildi.

Doğumun üçüncü aşaması olan yavru zarlarının atılması fizyolojik olarak doğum sonrası 6 saat içerisinde gerçekleşir. Uterusun kasılmalarıyla plasenta vücuttan uzaklaşır. Plesentanın atılma süreci 12 saate kadar uzayabilir fakat yavru zarlarının 12 saat içerisinde atılmaması retensiyo sekundinarum olarak adlandırılır (Gupta et al., 2005; Gürbulak, & Bademkiran, 2012; Sengupta, & Nandi, 2014). Retensiyo sekundinarum, postpartum süreçte subinvolüsyon, endometritis veya metritis olasılığını artırır ve buna bağlı olarak fertilitiyi düşürür (Roche, 2006). Başka bir çalışmada retensiyo sekundinarum şekillenen ineklerde involüsyonun geciktiği bildirilmiştir (Momcilovic et al., 1998). Retensiyo sekundinarum ve uterus problemleri, doğum-gebe kalma aralığının uzamasına, gebelik başına uygulanan tohumlama sayısının artması ve fertilitiy problemlerine neden olabilmektedir (Noakes, & Parkinson, 2009). Sunulan bu çalışmada retensiyo sekundinarum olgularının postpartum 21. gün uterus involüsyonu üzerine etkisi karşılaştırıldı. Retensiyo sekundinarumlu hayvanlarda subinvolüsyon (%55,0; 11/20), retensiyo sekundinarumsuz hayvanlara göre (%6,3; 8/128) daha yüksek bulundu. Retensiyo sekundinarum görülen hayvanlarda subinvolüsyonun arttığı bulundu.

Uterusun gebelik öncesi büyüklük ve fonksiyonlarına dönmesi, postpartum dönemdeki reproduktif performansın tekrardan başlaması için önemli bir olaydır. İnvolüsyon süreci birçok faktörden etkilenmektedir. Hayvanın yaşı, ırkı, laktasyon sayısı, doğum zamanı, emzirme durumu veya sağım sıklığı, postpartum dönem hastalıkları gibi birçok faktör etkilemektedir. Ayrıca involüsyon ovaryum faaliyetlerinin başlaması, doğum-ilk tohumlama ve gebelik oranları gibi birçok faktörü etkilemektedir (Hajurka et al., 2005; Leslie, 1983; Noakes, & Parkinson, 2009; Okano, & Tomizuka, 1987; Sheldon, 2004). Yapılan çalışmalarda güç doğum olgularında bu hayvanlarda subinvolüsyon olduğu bildirilmiştir (Ali, 1992; Hajurka et al., 2005). Retensiyo sekundinarum yaşayan hayvanlarda, bu tür problemler uterusun involüsyon sürecinin ortalama 10 günden fazla geciktiğini bildirilmiştir (Leslie, 1983; Semacan, 2012). Güç doğumun şekillenmesiyle birlikte retensiyo sekundinarum ve buna bağlı olarak uterus enfeksiyonları da artmaktadır, bu durum genital kanalın involüsyonunu olumsuz etkileyerek fertilitenin düşmesine sebep olur (Butler, & Smith, 1989; Leroy et al., 2008; Noakes, & Parkinson, 2009). Sunulan bu çalışmada güç doğum yapan hayvanların ve retensiyo sekundinarumlu hayvanların involüsyon süreçlerinin diğer hayvanlara göre daha yavaş olduğu saptandı. İnvolüsyon süreci normal devam eden ineklerde 30. günde elde edilen gebelik oranı %41,9 bulunurken subinvolüsyonlu hayvanlarda gebelik oranı %15,8 olarak belirlendi.

BHBA, karaciğerde yağ asit oksidasyon miktarını göstermektedir (LeBlanc, 2010; Wathes et al., 2007). Postpartum dönemde BHBA, enerji dengesinin belirlenmesinde önemli bir faktördür (Herdt, 2000). Yapılan bir çalışmada BHBA düzeyinin laktasyonda 1 mmol/l'nin altında olması gerektiği bildirilmektedir (Whitaker et al., 1993). Sunulan bu çalışmadaki BHBA değerleri, postpartum 7. günde ($0,68 \pm 0,26$ mmol/L), postpartum 21. günde ($0,76 \pm 0,34$ mmol/L), postpartum 57 $\pm$ 3. günde ($0,82 \pm 0,32$ mmol/L) olarak bulunmuştur. Postpartum 67 $\pm$ 3. günde ise BHBA değerleri karşılaştırıldığında Propilen glikol grubunda ($0,72 \pm 0,10$ mmol/L), ve kontrol grubunda ($0,81 \pm 0,10$ mmol/L) olarak bulunmuştur. Elde edilen değerler normal sınırlar içerisinde bulunmuştur.

Doğumdan sonra, erken laktasyon döneminde ise süt üretimi için gereken metabolik ihtiyaçların rasyon ile alınan enerjiyle karşılanamaması sonucu özellikle yüksek süt

verimli hayvanlarda, NED şekillenmektedir (Peter et al., 2009). Artmış BHBA konsantrasyonları, postpartum ilk tohumlama sonrası gebelik olasılığı ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir (Walsh et al., 2007). Ayrıca, gönüllü bekleme süresinin bitiminden sonraki 70 gün içinde gebelik oranı, kan BHBA konsantrasyonu $\geq 1,0$ mM olan ineklerde BHBA $< 1,0$ mM olan ineklerle karşılaştırıldığında %13 azaldığı tespit edilmiştir (Ospina et al., 2010). Daha önceki çalışmalarda, plazma glikoz konsantrasyonu yüksek olan ineklerde yüksek olmayanlara oranla ilk tohumlamada daha fazla gebelik elde edileceği bildirilmiştir (Garverick, 2013; Green, 2012). Lucy ve arkadaşları glikoz infüzyonunun, üreme üzerinde potansiyel olumsuz etkileri olan NEFA ve BHBA plazma konsantrasyonlarını azalttığını göstermiştir (Lucy et al., 2013). Walsh ve arkadaşları, laktasyonun ilk haftasında 1 mmol/L'den ve ikinci haftasında ise 1.4 mmol/L'den yüksek BHBA düzeylerinin reproduktif performansı azalttığını bildirmişlerdir (Walsh et al., 2007). Aynı zamanda, glikoz infüzyonu fertiliteye yararlı insülini ve IGF-1 plazma konsantrasyonlarını da arttırmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada doğum sonrası 1. ve 2. haftalarda BHBA konsantrasyonundaki her 100 μ M'lik artış için, ilk tohumlamada gebe kalan ineklerin oranı sırasıyla %2 ve %3 oranında azalmıştır (Ospina et al., 2010). Yapılan başka bir çalışmada prepartum 10. ve postpartum 25. günler arasında propilen glikol uygulamasının plazma insülinini artırdığını bildirmekle beraber, propilen glikolün prepartum dönemde insülini artırdığı fakat postpartum dönemde böyle bir etkisinin olmadığı da rapor edilmektedir (Castañeda-Gutiérrez et al., 2009). Yapılan bu çalışmada Ovsynch senkronizasyon protokolü süresince oral yol ile uygulanan propilen glikolün suni tohumlama zamanında yani 10 günlük kullanımı sonrasında kontrol grubundaki ineklerinkine göre BHBA konsantrasyonlarını düşürdüğü (Propilen glikol grubunda $(0,72 \pm 0,10)$, Kontrol grubuna $(0,81 \pm 0,10)$) tespit edilmiştir.

Bu çalışmanın asıl amacı olan postpartum ilk tohumlama için yapılacak olan Ovsynch senkronizasyon protokolü süresince propilen glikol uygulamasının fertilité üzerine olan etkisini belirlemektir. Propilen glikolün günlük oral yolla verilmesi sonucunda glikoz ve insülin değerlerinde artma, plazma NEFA ve BHBA düzeylerinde ise azalma yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (Hoedemaker et al., 2004; Overton, & Waldron, 2004; Rukkwamsuk et al., 2005). Genellikle geçiş

dönemi olarak bilinen prepartum 3 hafta ve postpartum 3 hafta aralığında propilen glikolün oral kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcut iken bir senkronizasyon protokolü içerisinde kullanıldığında elde edilecek akut etkinin fertilite üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Glikojenik rasyonların, fertilite üzerine olumlu etkileri olmasına rağmen (Van Knegsel, Van den Branda, Dijkstra, Tamminga, & Kemp, 2005) , araştırmacılar propilen glikol uygulamasının sonuçları ile ilgili farklı bulgular elde etmişlerdir. Araştırmacıların bir kısmı postpartum dönemde propilen glikol ilavesinin ineklerde luteal aktivitenin başlamasında hiçbir etkisinin olmadığını bulmuşlardır (Chagas, Gore, Meier, Macdonald, & Verkerk, 2008; Lomander et al., 2012). Bir kısım araştırmacı ise postpartum dönemde propilen glikol ilavesinin doğum-ilk östrus aralığını kısalttığını gözlemlemiştir (Bors et al., 2014; Rukkwamsuk, & Seubsa, 2010). Bazı araştırmacılar ise postpartum dönem propilen glikol ilavesinin ilk tohumlamadaki gebelik oranının başarısı üzerine bir farklılık bulamamışlardır (Chagas et al., 2007; Miyoshi et al., 2001). Buna rağmen bazı çalışmalarda postpartum propilen glikol uygulamasının sağmal ineklerde gebelik oranını arttırdığını tespit etmişlerdir (McArt et al., 2012; Slobodanka et al., 2012). Postpartum 3-15 arasında günlük 250 ml propilen glikol uygulaması sonucunda luteal aktivitenin başlangıcında bir etkisinin olmadığı, doğum-ilk tohumlama aralığında sürenin azaldığı fakat bunun sayısal olarak farklı olduğu, ilk tohumlamadaki gebelik oranında kontrol grubuna göre 2,5 kat artış olduğu istatistiksel olarak bildirilmiştir (Yıldız, & Erisir, 2016). Ayrıca Ovsynch'le ilgili yapılan çalışmalarda gebelik oranlarının ortalaması %30-50 arasında bulunmaktadır (Rabiee et al., 2005). Sunulan bu çalışmada tohumlama sonrası elde edilen gebelik oranları değerlendirildiğinde; 30. gün gebelik muayenesinde propilen glikol grubunda elde edilen gebelik oranı (%46,1; 35/76), kontrol grubuna (%30,6; 22/72) göre daha yüksek ($P<0,05$) saptanmıştır. Tohumlama sonrası 60. gündeki gebelik oranlarında, propilen glikol grubunun gebelik oranı (%42,1; 32/76), kontrol grubuna (%27,8; 20/72) göre daha fazla olma eğiliminde ($P<0,07$) belirlenmiştir. Gruplardaki gebelik oranları ineklerin primipar ya da multipar olduklarına göre değerlendirildiğinde; multipar ineklerde Propilen glikol (%49,1; 27/55) grubunda 30. gün gebelik oranları kontrol grubuna (%30,0; 15/50) göre daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak bu tez de Ovsynch senkronizasyon protokolüne alınan hayvanlara senkronizasyon süresince içirilen propilen glikolün tohumlama anında kan BHBA konsantrasyonunda düşüşe neden olarak gebelik oranlarını arttırıcı etki ettiği tespit edilmiştir.



6. KAYNAKLAR

- Akar, Y., & Yıldız, H. (2005). Concentrations of some minerals in cows with retained placenta and abortion. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 29, 1157-1162.
- Alaçam, E. (2002). İneklerde postpartum fizyolojik süreç ve follikül dinamiği. İneklerde follikül dinamiği, patolojisi ve kontrolü, İntervet çiftlik hayvanlarında üreme sempozyumları. İzmir, sempozyum kitapçığı, 1-8.
- Alaçam, E. (2005). İneklerde infertilite sorunu. *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite* (5. Baskı) içinde (s.267-290). Ankara: Medisan.
- Ali, A. (1992). Some studies on the postpartum period in cattle. [Master thesis, Faculty of Vet Med, Assiut University, Egypt,].
- Alkan, İ., Boynukara, B., & Gençcelep, M. (1993). Van ve yöresinde sığır ayak hastalıklarının yayılışı, nedenleri ve sağaltımı üzerine bir araştırma. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 4(1-2), 87-95.
- Al-Hilfee, H.O. (2009). The relationship among body condition score at parturition, Parity and the open days in Holstein-Friesian dairy cows. *Journal of Veterinary Medicine*, 8, 1-5.
- Amer, H.A. (2008). Effect of body condition score and lactation number on selected reproductive parameters in lactating dairy cows. *Global Veterinaria*, 2,130-137.
- Apaydın, A.M. (2002). Güç doğumlar. In E. Alaçam (Ed), *Doğum ve İnfertilite*. 4. Baskı, (s. 195-212). Ankara: Medisan.
- Aschenbach, J.R., Kristensen, N.B., Donkin, S.S., Hammon, H.M., & Penner, G.B. (2010). Gluconeogenesis in dairy cows: The secret of making sweet milk from sour dough. *IUBMB Life*, 62 (12), 869-877. <https://doi.org/10.1002/iub.400>
- Aslan, S., Arbeiter, K., & Dickie, M.B. (1995). İnekte puerperal dönemde düzenli kontrollerin fertilite üzerindeki etkileri. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 42, 307–315. https://doi.org/10.1501/Vetfak_00000000764
- Ayasan, T., Asarkaya, A., Hızlı, H., Gök, K., Tekgül, A., Karakozak, E., ... Kılıçalp, N. (2012). Siyah Alaca ineklerde vücut kondisyon skorunun embriyo kalitesine etkisi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18, 91-94. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2011.5025>
- Azawi, O.I. (2008). Postpartum uterine infection in cattle. *Animal Reproduction Science*, 105,187-208. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2008.01.010>

- Bajcsy, A., Rehage, J., Scholz, H., & Szenci, O. (1997). Changes in blood ionized calcium and some other blood parameters before and after replacement of a left sided displaced abomasum in dairy cattle. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 104, 527-529. [PMID: 9451861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9451861/)
- Batistel, F., Osorio, J.S., Tariq, M.R., Li, C., Caputo, J., Socha, M.T., Loor, J.J. (2017). Peripheral leukocyte and endometrium molecular biomarkers of inflammation and oxidative stress are altered in periparturient dairy cows supplemented with Zn, Mn, and Cu from 99 amino acid complexes and Co from Co glucoheptonate. *Journal of Animal Science Biotechnol*, 8, 33. <https://doi.org/10.1186/s40104-017-0163-7>
- Bauman, D.E., & Currie, W.B. (1980). Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. *Journal of Dairy Science*, 63, 1514–29. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(80\)83111-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(80)83111-0)
- Beagley, J.C., Whitman, K.J., Baptiste, K.E., & Scherzer, J. (2010). Physiology and treatment of retained fetal membranes in cattle. *Journal Veterinary International Medicine*, 24(2), 261– 268. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0473.x>
- Beam, S., & Butler, W. (1999). Effects of energy balance on follicular development and first ovulation in postpartum dairy cows. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, 54, 411- 424.
- Bell, A.W. (1995). Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *Journal of animal science*, 73, 2804-2819. <https://doi.org/10.2527/1995.7392804x>
- Bell, A.W., Burhans, W.S., & Overton, T.R. (2000). Protein nutrition in late pregnancy, maternal protein reserves and lactation performance in dairy cows. *Proceedings of the Nutrition Society*, 59, 119-126. <https://doi.org/10.1017/S0029665100000148>
- Blood, D.C., & Radostits, O.M. (1989). *Veterinary Medicine*, 7th Ed, Bailliere Tindall, Philadelphia, (p. 1128- 1138).
- Bobe, G., Young, J.W., & Beitz, D.C. (2004). Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 87, 3105-3124. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73446-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73446-3)
- Bondurant, R.H. (1999). Inflammation in the bovine female reproductive tract. *Journal of Animal Science*, 77, 101–110. https://doi.org/10.2527/1999.77suppl_2101x

- Bors, S.I., Solcan, G., & Vlad-Sabie, A. (2014). Effects of propylene glycol supplementation on blood indicators of hepatic function, body condition score, milk fat-protein concentration and reproductive performance of dairy cows. *Acta Veterinaria Brno*, 83, 27–32. <https://doi.org/10.2754/avb201483010027>
- Britt, J.H., Kittok, R.J., & Harrison, D.S. (1974). Ovulation, estrus and endocrine response after GnRH in early postpartum cows. *Journal of Animal Science*, 39(5), 915-919. <https://doi.org/10.2527/jas1974.395915x>
- Bromfield, J.J., & Sheldon, I.M. (2011). Lipopolysaccharide initiates inflammation in bovine granulosa cells via the TLR4 pathway and perturbs oocyte meiotic progression in vitro. *Endocrinology*, 152, 5029-5040. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1124>
- Butler, W.R. (2003). Energy balance relationships with follicular development, ovulation and fertility in postpartum dairy cows. *Livestock Production Science*, 83, 211- 218. [https://doi.org/10.1016/S0301-6226\(03\)00112-X](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(03)00112-X)
- Butler, S.T., Pelton, S.H., & Butler, W.B. (2006). Energy balance, metabolic status, and the first postpartum ovarian follicle wave in cows administered propylene glycol. *Journal of Dairy Science*, 89, 2938-2951. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72566-8](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72566-8)
- Butler, W. R., & Smith, R.D. (1989). Interrelationships between energy balance and postpartum reproductive function in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 72, 767-783. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(89\)79169-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(89)79169-4)
- Campos, C.C., Hartling, I., Kaur, M., Fernandes, A.C.C., Santos, R.M., & Cerri, R.L.A. (2018). Intramammary infusion of lipopolysaccharide promotes inflammation and alters endometrial gene expression in lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 101(11), 10440-10455. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14393>
- Carneiro, L.C., Ferreira, A.F., Padua, M., Saut, J.P., Ferraudo, A.S., Dos Santos, R.M. (2014) Incidence of subclinical endometritis and its effects on reproductive performance of crossbred dairy cows. *Tropical Animal Health and Production*, 46, 1435-1439. <https://doi.org/10.1007/s11250-014-0661-y>
- Carrier, J., Stewart, S., Godden, S., Fetrow, J., & Rapnicki, P. (2004). Evaluation and use of three cow-side tests for detection of subclinical ketosis in early postpartum cows. *Journal of Dairy Science*, 87, 3725-3735. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73511-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73511-0)
- Castañeda-Gutiérrez, E., Pelton, S.H., Gilbert, R.O., & Butler, W.R. (2009). Effect of peripartu dietary energy supplementation of dairy cows on metabolites, liver function and reproductive variables. *Animal Reproduction Science*, 112(3-4), 301-315. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2008.04.028>

- Chagas, L.M., Gore, P.J.S., Meier, S., Macdonald, K.A., & Verkerk, G.A. (2007). Effect of monopropylene glycol on luteinizing hormone, metabolites, and postpartum anovulatory intervals in primiparous dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 90, 1168-1175. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(07\)71603-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(07)71603-X)
- Chagas, L.M., Gore, P.J.S., Meier, S., Macdonald, K.A., & Verkerk, G.A. (2008). Effect of restricted feeding and monopropylene glycol postpartum on metabolic hormones and postpartum anestrus in grazing dairy heifers. *Journal of Dairy Science*, 91, 1822–1833. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0339>
- Chebel, R.C., Santos, J.E.P., Cerri, R.L.A., Rutigliano, H.M., & Bruno, R.G.S. (2006). Reproduction in dairy cows following progesterone insert presynchronization and resynchronization protocols. *Journal of Dairy Science*, 89, 4205–4219. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72466-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72466-3)
- Chibisa, G.E., Gozho, G.N., Van Kessel, A.G., Olkowski, A., & Mutsvangwa, T. (2008). Effects of peripartum propylene glycol supplementation on nitrogen metabolism body composition and gene expression for the major protein degradation pathways in skeletal muscle in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 91(9), 3512-3527. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0920>
- Clarkson, M.J. (1993). A study of the epidemiology of bovine lameness. *The Journal of Britt*, 1(4), 338-344.
- Crowe, M. (2008). Resumption of ovarian cyclicity in postpartum beef and dairy cows. *Reproduction Domestic Animal*, 43, 20-28. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01210.x>
- Collard, B.L., Boettcher, P.J., Dekkers, J.C.M., Petitclerc, D., & Schaeffer, L.R. (2000). Relationships Between Energy Balance and Health Traits of Dairy Cattle in Early Lactation. *Journal of Dairy Science*, 83(11), 2683-2690. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)75162-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)75162-9)
- Correa, M.T., Erb, H., & Scarlett, J. (1993). Path analysis for seven postpartum disorders of Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 76, 1305-1312. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(93\)77461-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(93)77461-5)
- Curtis, C.R., Erb, H.N., Sniffen, C.J. Smith, R.D., Powers, P.A., Smith. M.C., ... Pearson E.J. (1983). Association of parturient hypocalcaemia with eight preparturient disorders in Holstein cows. *JAVMA*, 183, 559-561. PMID: 6618988
- Dalanezi, F.M., Joaquim, S.F., Guimarães, F.F., Guerra, S.T., Lopes, B.C., Schmidt, E.M.S., ... Langoni, H. (2020). Influence of pathogens causing clinical mastitis on reproductive variables of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 103, 3648-3655. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16841>

- De Vries, A. (2006). Economic value of pregnancy in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 89(10), 3876–3885.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72430-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72430-4)
- Dochi, O., Kabeya, S., & Koyama, H. (2010). Factors affecting reproductive performance in high milk producing Holstein cows. *Journal of Reproduction and Development*, 56, 61-65. <https://doi.org/10.1262/jrd.1056S61>
- Dohmen, M.J.W., Joop, K., Sturk, A., Bols, P.E.J., & Lohuis, J. (2009). Relationship between intra-uterine bacterial contamination, endotoxin levels and the development of endometritis in postpartum cows with dystocia or retained placenta. *Theriogenology*, 54, 17.
[https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(00\)00410-6](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(00)00410-6)
- Drackley, J.K. (2008). Steady as she goes: rethinking dry cow nutrition. *Mid-South Ruminant Nutrition Conference*, 9-16 April Texas, (pp. 25-26).
- Drackley, J.K., Dann, H.M., Douglas, G.N., Janovick Guretzky, N.A., Litherland, N.B., Underwood, J.P., & Loor, J.J. (2005). Physiological and pathological adaptations in dairy cows that may increase susceptibility to periparturient diseases and disorders. *Italian Journal of Animal Science*, 4, 323-334. <https://doi.org/10.4081/ijas.2005.323>
- Drackley, J.K., Overton, T.R., & Douglas, G.N. (2001). Adaptations of glucose and long-chain fatty acid metabolism in live of dairy cows during the periparturient period. *Journal of Dairy Science*, 84 (E. Suppl.): E100-E112.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(01\)70204-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(01)70204-4)
- Drackley, J.K., Richard, M.J., Ber, D.C., & Young, J.W. (1992). Metabolic Changes in Dairy Cows with Ketonemia in Response to Feed Restriction and Dietary 1,3 Butanediol. *Journal of Dairy Science*, 75, 1622- 1634.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(92\)77919-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(92)77919-3)
- Drillich, M., Beetz, O., Pfützner, A., Sabin, M., Sabin, H-J., Kutzer, P., ... Heuwieser, W. (2001). Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis. *Journal of Dairy Science*, 2001, 2010-2017.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(01\)74644-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(01)74644-9)
- Drillich, M., Pfützner, A., Sabin, H.J., Sabin, M., & Heuwieser, W. (2003). Comparison of two protocols for the treatment of retained fetal membranes in dairy cattle. *Theriogenology*, 59, 951-960.
- Dubuc, J., Duffield, T.F., Leslie, K.E., Walton, J.S., & LeBlanc, S.J. (2010). Risk factors for postpartum uterine diseases in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 93, 5764-5771. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3429>

- Duffield, T. (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Veterinary Clinics North America Food Animal Practice*, 16, 231- 253.
[https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30103-1](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30103-1)
- Duffield, T. (2003). Minimizing subclinical metabolic diseases. *Tri-State Dairy Nutrition Conference, Indiana*, (p. 43- 55).
- Ferguson, J.D., Galligan, D.T., & Thomsen, T. (1994). Principal descriptors of body condition score in *Holstein* cows. *Journal of Dairy Science*, 77, 2695-2703.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(94\)77212-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(94)77212-X)
- Foote, R.H., & Riek, P.M. (1999). Gonadotropin releasing hormone improves reproductive performance of dairy cows with slow involution of the reproductive tract. *Journal of Animal Science*, 77, 12-16.
<https://doi.org/10.2527/1999.77112x>
- Foster, J.P., Lamming, G.E., & Peters, A.R. (1980). Short-term relationships between plasma LH, FSH and progesterone concentrations in post-partum dairy cows and the effect of Gn-RH injection. *Journal of Reproduction and Fertility*, 59(2), 321-7. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0590321>
- Földi, J., Kulcsar, M., Pecs, A., Huyghe, B., Sa, C., Lohuis, J.A. ... Huszenicza, G. (2006). Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. *Animal Reproduction Science*, 96, 265-281.
<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.08.006>
- Garverick, H. (2013). Concentrations of nonesterified fatty acids and glucose in blood of periparturient dairy cows are indicative of pregnancy success at first insemination. *Journal of Dairy Science*, 96, 181-188.
<https://doi.org/10.3168/jds.2012-5619>
- Gautam, G., Nakao, T., Koike, K., Long, S.T., Yusuf, M., Kanasinghe, R.M.S.B.K., & Hayashi, A. (2010). Spontaneous recovery or persistence of postpartum endometritis and risk factors for its persistence in Holstein cows. *Theriogenology*, 73,163-179.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2009.08.010>
- Ghanem, M.E., Tezuka, E., Devkota, B., Izaike, Y., & Osawa, T. (2015). Persistence of uterine bacterial infection, and its associations with endometritis and ovarian function in postpartum dairy cows. *Journal of Reproduction and Development*, 61, 54-60. <https://doi.org/10.1262/jrd.2014-051>
- Gilbert, R.O., Shin, S.T., Guard, C.L., Erb, H.N., & Frajblat, N. (2005). Subclinical endometritis. Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology*, 64, 1879–88.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.04.022>

- Goff, J.P. (2000). Pathophysiology of calcium and phosphorus disorders. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 16, 319- 337.
[https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30108-0](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30108-0)
- Goff, J.P., & Horst, R.L. (1997). Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *Journal of Dairy Science*, 80, 1260- 1268.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(97\)76055-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(97)76055-7)
- Grant, R., & Keown, J. (1992). Feeding dairy cattle for proper body condition score. Cooperative Extension; G92-1070-A, Institute of Agriculture and Natural Resources, University of NebraskaLincoln.
- Green, J.C. (2012). Pregnancy development from day 28 to 42 of gestation in postpartum Holstein cows that were either milked (lactating) or not milked (not lactating) after calving. *Reproduction*, 143, 699-711.
<https://doi.org/10.1530/REP-11-0461>
- Green, M.P., Ledgard, A.M., Beumont, S.E., Berg, M.C., McNatty, K.P., Peterson, A.J., & Back, A.J. (2011). Long-term alteration of follicular steroid concentrations in relation to subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Journal of Animal Science*, 89, 3551-3560.
<https://doi.org/10.2527/jas.2011-3958>
- Grinberg, N., Elazar, S., Rosenshine, I., & Shpigel, N.Y. (2008). β -hydroxybutyrate abrogates formation of bovine neutrophil extracellular traps and bactericidal activity against mammary pathogenic *Escherichia coli*. *Infection Immun*, 76, 2802-2807. <https://doi.org/10.1128/IAI.00051-08>
- Grohn, Y.T., Erb, H.N., McCulloch, C.E., & Saloniemi, H.S. (1990). Epidemiology of reproductive disorders in dairy cattle: Associations among host characteristics, disease and production. *Preventive Veterinary Medicine*, 8, 25-32. [https://doi.org/10.1016/0167-5877\(90\)90020-I](https://doi.org/10.1016/0167-5877(90)90020-I)
- Grubic, G., Novakovic, Z., Aleksic, S., Sretenovic, L.J., Pantelic, V., & Ostojic-Andric, D. (2009). Evaluation of the body condition of high yielding cows. *Biotech Anim Husbandry*, 25,81-91. <https://doi.org/10.2298/BAH0902081G>
- Grummer, R.R. (1995). Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition cow. *Journal of Animal Science*, 73, 2820-2833.
<https://doi.org/10.2527/1995.7392820x>
- Grummer, R.R. (2008). Nutritional and management strategies for the prevention of fatty liver in dairy cattle. *The Veterinary Journal*, 176, 10-20.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.033>
- Grummer, R.R., & Rastani, R.R. (2003). When should lactating cows reach positive energy balance? *The Professional Animal Scientist*, 19, 197-203.
[https://doi.org/10.15232/S1080-7446\(15\)31405-4](https://doi.org/10.15232/S1080-7446(15)31405-4)

- Grummer RR., & Rastani RR. (2004). Why reevaluate dry period length? *Journal of Dairy Science*, 87 (E. Suppl.), E77-E85.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)70063-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)70063-6)
- Görgülü, M., Göncü, S., Serbest, U., & Kıyma, Z. (2011). Süt sığırlarının üremesinde beslemenin rolü. 7. Ulusal Zootekni Bilim Kongresi, 14-16 Eylül, Adana.
- Gupta, S., Gupta, H.K., & Soni, J. (2005). Effect of vitamin E and selenium supplementation on concentrations of plasma cortisol and erythrocyte lipid peroxides and the incidence of retained fetal membranes in crossbred dairy cattle. *Theriogenology*, 64, 1273-1286.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.03.008>
- Gürbulak, K., & Bademkiran, S. (2012). Puerperal dönem sorunları. Semacan, A., Kaymaz, M., Fındık, M., Rışvanlı, A., & Köker, A. (Ed.). Çiftlik hayvanlarında doğum ve jinekoloji. (s. 345-370). Malatya: Medipres Matbaacılık Ltd. Şti.
- Hajurka, J., Macak, V., & Hura, V. (2005). Influence of health status of reproductive organs on uterine involution in dairy cows. *Bull Vet Inst Pulawy*, 49, 53-58.
- Hayırlı, A. & Çolak, A. (2011). İneklerde kuru ve geçiş dönemlerinde sevk-idare ve beslenme stratejileri: Postpartum süreçte metabolik profil, sağlık durumu ve fertilitate etkisi. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*, 2, 1-35.
- Herath, S., Lilly, S.T., Fischer, D.P., Williams, E.J., Dobson, H., Bryant, C.E., & Sheldon I.M. (2009). Bacterial lipopolysaccharide induces an endocrine switch from prostaglandin F2alpha to prostaglandin E2 in bovine endometrium. *Endocrinology*, 150, 1912–1920. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1379>
- Herath, S., Williams, E.J., Lilly, S.T., Gilbert, R.O., Dobson, H., Bryant, C.E., & Sheldon, I.M. (2007). Ovarian follicular cells have innate immune capabilities that modulate their endocrine function. *Reproduction*, 134(5), 683-693.
<https://doi.org/10.1530/REP-07-0229>
- Herd, T.H. (2000). Ruminant adaptation to negative energy balance: Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Veterinary Clinics North America Food Animal Practice*, 16, 215- 230.
[https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30102-X](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30102-X)
- Heringstad, B., Klemetsdal, G., & Ruane, J. (2000). Selection for mastitis resistance in dairy cattle: a review with focus on the situation in the Nordic countries. *Livestock Science*, 64(2), 95-106.
[https://doi.org/10.1016/S0301-6226\(99\)00128-1](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(99)00128-1)

- Hoedemaker, M., Prange, D., Zerbe, H., Frank, J., Daxenberger, A., & Meyer, H.H.D. (2004). Peripartal propylene glycol supplementation and metabolism, animal health, fertility, and production in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 87, 2136–2145. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)70033-8](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)70033-8)
- Horst, R.L., Goff, J.P., Reinhardt, T.A., & Buxton, D.R. (1997). Strategies for preventing milk fever in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 80, 1269–1280. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(97\)76056-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(97)76056-9)
- Hotamisligil, G.S., & Erbay, E. (2008). Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nature Reviews Immunology*, 8, 923–934. <https://doi.org/10.1038/nri2449>
- Huber, T.L., Wilson, A.C., Slatelman, A.J., & Goetsch, D.D. (1981). Effect of hypocalcaemia on motility of the ruminant stomach. *American Journal of Veterinary Research*, 42, 1488–1493. PMID: 7325457
- Hudson, C.D., Bradley, A.J., Breen, J.E., & Green, M.J. (2012). Associations between udder health and reproductive performance in United Kingdom dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 95(7), 3683–3697. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4629>
- Hussian, A.M., & Daniel, R.C.W. (1991). Bovine endometritis: Current and future alternative therapy. *Journal of Veterinary Medicine*, 38, 641–651. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1991.tb01060.x>
- Ingvarsen, K.L., Dewhurst, R.J., & Friggens, N.C. (2003). On the relationship between lactational performance and health: Is it yield or metabolic imbalance that cause production diseases in dairy cattle? A position paper. *Livestock Production Science*, 83, 277–308. [https://doi.org/10.1016/S0301-6226\(03\)00110-6](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(03)00110-6)
- İnal, M.E., Atik, U., Aksoy, N., & Haşimi, A. (2007). Temel Tıbbi Biyokimyası. Güneş Tıp Kitapları, Ankara, (s. 121–130).
- Janovick, N.A., & Drackley, J.K. (2011). Prepartum dietary energy intake affects metabolism and health during the periparturient period in primiparous and multiparous Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 94, 1385–1400. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3303>
- Jeon, S. J., & Galvão, K.N. (2018). An advanced understanding of uterine microbial ecology associated with metritis in dairy cows. *Genomics Inform*, 16:e21. <https://doi.org/10.5808/GI.2018.16.4.e21>
- Joksimović-Todorović, M., Davidović, V., & Bojanić-Rašović, M. (2016). The effects of some microelements supplementation-selenium, zinc and copper into dairy cows feeds on their health and reproductive performances. *Biotechnology in Animal Husbandry*, 32, 101–110. <https://doi.org/10.2298/BAH1602101J>

- Juchem, S.O., Santos, F.A.P., Imaizumi, H., Pires, A.V., & Barnabe, E.C. (2004). Production and blood parameters of holstein cows treated prepartum with sodium monensin or propyleneglycol. *Journal of Dairy Science*, 87, 680–689. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73211-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73211-7)
- Kadivar, A., Ahmadi, M.R., & Vatankhah, M. (2013). Associations of prepartum body condition score with occurrence of clinical endometritis and resumption of postpartum ovarian activity in dairy cattle. *Tropical Animal and Health Production*, 46(1), 121-126. <https://doi.org/10.1007/s11250-013-0461-9>
- Källero, E.E. (2010). Uterine Pathology and Physiology in the Post Partum Period in Ethiopian Cattle. [Doctora dissertation, Sveriges lantbruks Universitet]. <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:slu:epsilon-6-193>
- Kamiloğlu, A., Baran, V., Kılıç, E., & Özaydın, İ. (2002). Sığırlarda akut interdigital flegmon sağaltımında Seftiofur sodyumun lokal ve sistemik kullanımı. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 8, 13-18.
- Kaneko, J.J., Harvey, J.W., & Bruss, M.L. (2008). Clinical biochemistry of domestic animals. *Academic Press*, Burlington, USA.
- Karsch, F.J., Battaglia, D.F., Breen, K.M., Debus, N., & Harris, T.G. (2002). Mechanisms for ovarian cycle disruption by immune/inflammatory stress. *Stress*, 5, 101-112. <https://doi.org/10.1080/10253890290027868>
- Kawashima, C., Kaneko, E., Amaya Montoya, C., Matsui, M., Yamagishi, N., Matsunaga, N., ... Miyamoto, A. (2006). Relationship between the first ovulation within three weeks postpartum and subsequent ovarian cycles and fertility in high producing dairy cows. *Journal of Reproduction and Development*, 52, 4. <https://doi.org/10.1262/jrd.18003>
- Kennerman, E. (2011). Metabolic profile test in dairy cows. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*, 2(2),96-101.
- Keskin, A., Yılmazbaş-Mecitoglu, G., Gumen, A., Karakaya, E., Darıcı, R., & Okut, H. (2010). Effect of hCG vs. GnRH at the Beginning of the Ovsynch on First Ovulation Rate and Conception Rate in Cyclic Lactating Dairy Cows. *Theriogenology*, 74(4), 602-607. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.03.009>
- Khan, H., Mohanty, T., Bhakat, M., Gupta, A., Tyagi, A., & Mondal, G. (2015). Effect of vitamin E and mineral supplementation on biochemical profile and reproductive performance of buffaloes. *Buffalo Bull*, 34, 63-72.
- Köker, A., & Musal, B. (2012). Güç Doğum. Semacan, A., Kaymaz, M., Fındık, M., Rişvanlı, A., & Köker, A. (Ed.) *Çiftlik hayvanlarında doğum ve jinekoloji*. (s. 225-293) Malatya: Medipres Matbaacılık Ltd. Şti.

- Laffel, L. (1999). Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 15, 412-426. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-7560\(199911/12\)15:6<412::AID-DMRR72>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-7560(199911/12)15:6<412::AID-DMRR72>3.0.CO;2-8)
- Lauderdale, J.W., Segun, B.E., Stellflug, J.N., Chenault, J.R., Thatcher, W.W., Vincent, C.K., & Loyancano, A.F. (1974). Fertility of cattle following PGF2 α injection. *Journal of Animal Science*, 38(5), 964-967. <https://doi.org/10.2527/jas1974.385964x>
- Laven, R.A., & Peters, A.R. (1996). Bovine retained placenta: etiology, pathogenesis and economic loss. *Vet Rec*, 139, 465-471. <https://doi.org/10.1136/vr.139.19.465>
- Lavon, Y., Leitner, G., Goshen, T., Braw-Tal, R., Jacoby, S., & Wolfenson, D. (2008). Exposure to endotoxin during estrus alters the timing of ovulation and hormonal concentrations in cows. *Theriogenology*, 70(6), 956-967. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.05.058>
- LeBlanc, S.J. (2008). Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance. *The Veterinary Journal*, 176, 102-114. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.019>
- LeBlanc, S.J. (2010). Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *Journal of Reproduction and Development*, 56, 29-35. <https://doi.org/10.1262/jrd.1056S29>
- LeBlanc, S.J. (2012). Interactions of metabolism, inflammation, and reproductive tract health in the postpartum period in dairy cattle. *Reproduction in Domestic Animals*, 47, 18-30. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2012.02109.x>
- LeBlanc, S.J. (2014). Reproductive tract inflammatory disease in postpartum dairy cows. *Animal*, 8:54-63. <https://doi.org/10.1017/S1751731114000524>
- LeBlanc, S.J., Duffield, T.F., Leslie, K.E., Bateman, K.G., Keefe, G.P., & Walton, J.S. (2002). Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 85, 2223-36. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74302-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74302-6)
- Lents, C.A., White, F.J., Ciccioli, N.H., Wettemann, R.P., Spicer, L.J., & Lalman, D.L. (2008). Effects of body condition score at parturition and postpartum protein supplementation on estrous behavior and size of the dominant follicle in beef cows. *Journal of Animal Science*, 86, 2549-2556. <https://doi.org/10.2527/jas.2008-1114>

- Leroy, J., Opsomer, G., Soom, A., Goovaerts, I., & Bols, P. (2008). Reduced fertility in high-yielding dairy cows: Are the oocyte and embryo in danger? Part I. The importance of negative energy balance and altered corpus luteum function to the reduction of oocyte and embryo quality in high-yielding. *Reproduction in Domestic Animals*, 43, 612-622.
<https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2007.00960.x>
- Leslie, K. (1983). The events of normal and abnormal postpartum reproductive endocrinology and uterine involution in dairy cows: a review. *Can Vet J*, 24: 67-71. PMID: 17422232
- Leslie, K.E., Duffield, T.F., Schukken, Y.H., & Leblanc, S.J. (2000). The influence of negative energy balance on udder health. *Proc. Natl. Mastitis Council Regional Meeting, Madison*.
- Lindell, J.O., & Kindahl, H. (1982). Postpartum release of prostaglandin F2 and uterine involution in the cow. *Theriogenology*, 17, 237-245.
[https://doi.org/10.1016/0093-691X\(82\)90085-1](https://doi.org/10.1016/0093-691X(82)90085-1)
- Lomander, H., Frössling, J., Ingvarsen, K.L., Gustafsson, H., & Svensson, C. (2012). Supplemental feeding with glycerol or propylene glycol of dairy cows in early lactation-effects on metabolic status, body condition, and milk yield. *Journal of Dairy Science*, 95(5), 2397-408. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4535>
- Lucy, M. (2003). *Mechanisms linking nutrition and reproduction in postpartum cows*. Reproduction (Cambridge, England) Supplement 61: 415-427.
- Lucy, M.C., Escalante, R.C., Keisler, D.H., Lamberson, W.R., & Mathew, D.J. (2013). Short communication: Glucose infusion into early postpartum cows defines an upper physiological set point for blood glucose and causes rapid and reversible changes in blood hormones and metabolites. *Journal of Dairy Science*, 96, 5762-5768. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-6794>
- Lucy, M.C., Staples, C.R., Thatcher, W.W., Erickson, P.S., Cleale, R.M., Firkins, J.L., ... Brodie, B.O. (1992). Influence of diet composition, dry-matter intake, milk production and energy balance on time of post-partum ovulation and fertility in dairy cows. *Animal Science*, 54, 323-331.
<https://doi.org/10.1017/S000335610002077>
- Martinez, N., Risco, C.A., Lima, F.S., Bisinotto, R.S., Greco, L.F., Ribeiro, E.S., ... Santos, J.E.P. (2012). Evaluation of peripartal calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. *Journal of Dairy Science*, 95, 7158-72.
<https://doi.org/10.3168/jds.2012-5812>

- Martinez, N., Sinedino, L.D.P., Bisinotto, R.S., Ribeiro, E.S., Gomes, G.C., Lima, F., ... Santos, J.E.P. (2014). Effect of induced subclinical hypocalcemia on physiological responses and neutrophil function in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 97, 874-87. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7408>
- McArt, J.A.A., Nydam, D.V., & Oetzel, G.R. (2012). A field trial on the effect of propylene glycol on displaced abomasum, removal from herd, and reproduction in fresh cows diagnosed with subclinical ketosis. *Journal of Dairy Science*, 95, 2505–2512. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4908>
- Meikle, A., Kulcsar, M., Chilliard, Y., Febel, H., Delavaud, C., & Cavestany, D. (2004). Effects of parity and body condition at parturition on endocrine and reproductive parameters of the cow. *Reproduction*, 127, 727-737. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00080>
- Mikula, R., Nowak, W., Jaskowski, J.M., Mackowiak, P., Pruszyńska, E., & Włodarek, J. (2008). Effects of propylene glycol supplementation on blood biochemical parameters in dairy cows. *Bull Vet Inst Pulawy*, 52, 461-466.
- Miyoshi, S., Pate, J.L., & Palmquist, D.L. (2001). Effects of propylene glycol drenching on energy balance, plasma glucose, plasma insulin, ovarian function and conception in dairy cows. *Animal Reproduction Science*, 68: 29-43. [https://doi.org/10.1016/S0378-4320\(01\)00137-3](https://doi.org/10.1016/S0378-4320(01)00137-3)
- Moallem, U., Katz, M., Arieli, A., & Lehrer, H. (2007). Effects of peripartum propylene glycol or fats differing in fatty acid profiles on feed intake, production, and plasma metabolites in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 90, 3846–3856. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0092>
- Momcilovic, D., Archbald, L.F., Walters, A., Tran, T., Kelbert, D., Risco, C., & Thatcher, W.W. (1998). Reproductive performance of lactating dairy cows treated with gonadotropin releasing hormone and/or prostaglandin F2 α for synchronization of estrus and ovulation. *Theriogenology*, 50, 1131-1139. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(98\)00214-3](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(98)00214-3)
- Moreira, F., Orlandi, C., Risco, C.A., Mattos, R., Lopes, F., Thatcher, W.W. (2001). 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. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(01\)74600-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(01)74600-0)
- Morrow, D., Roberts, S., & McEntee, K. (1969). Postpartum ovarian activity and involution of the uterus and cervix in dairy cattle. 1. Ovarian activity. *Cornell Vet*, 59, 173-190. [PMID: 5813740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5813740/)
- Narayanan, S.G.C., Stewart, M.M., Chengappa, L., Willard, W., Shuman, M., Wilkerson, T., & Nagaraja, G. (2002). *Fusobacterium necrophorum* leukotoxin induces activation and apoptosis of bovine leukocytes. *Infect Immun*, 70, 4609–4620. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.8.4609-4620.2002>

- Neave, F.K., Dodd, F.H., Kingwill, R.G., & Westgarth, D.R. (1969). Control of mastitis in the dairy herd by hygiene and management. *Journal of Dairy Science*, 52, 696–707. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(69\)86632-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(69)86632-4)
- Nielsen, N.I., & Ingvarsen, K.L. (2004). Propylene glycol for dairy cows a review of the metabolism of propylene glycol and its effects on physiological parameters, feed intake, milk production and risk of ketosis. *Animal Feed Science and Technology*, 115, 191–213. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2004.03.008>
- Noakes, D.E. & Parkinson T. J. (Ed). (2009). *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics. Elsevier Health Sciences E-Book*.
- Novakovic, Z., Sretenovic, L.J., Aleksic, S., Petrovic, M.M., Pantelic, V., Ostojic-Andric, D., & Niksic, D. (2010). Body condition of cows in production cycle. *Institute of Animal Husbandry*, 26, 309-318. <https://doi.org/10.2298/BAH1006309N>
- Oetzel, G.R. (2004). Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 20, 651-674. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2004.06.006>
- Ok, M., Şen, İ., Birdane, F.M., Sevinç, M., Aslan, V., & Alkan, F. (2000). Concentration of insulin and glucose in dairy cows with abomasal displacement. *Indian Veterinary Journal*, 77, 961- 962.
- Okano, A., & Tomizuka, T. (1987). Ultrasonic observation of postpartum uterine involution in the cow. *Theriogenology*, 27, 369-376. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(87\)90225-1](https://doi.org/10.1016/0093-691X(87)90225-1)
- Opsomer, G., Mijten, P., Coryn, M., & Kruif, A. (1996). Postpartum anöstrus in dairy cows. *Veterinary Quarterly*, 18, 68-75.
- Ormancı, S., & Belge, A. (2001). Van ve yöresindeki süt sığırlarında ayak hastalıklarının nedenleri, dağılımı ve sağaltımı üzerine çalışmalar. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7, 139-145.
- Ospina, P.A., Nydam, D.V., Stokol, T., & Overton, T.R. (2010). Association between the proportion of sampled transition cows with increased nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and disease incidence, pregnancy rate, and milk production at the herd level. *Journal of Dairy Science*, 93, 3595-3601. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3074>
- Overton, T. R., & Waldron, M. R. (2004). Nutritional management of transition dairy cows: Strategies to optimize metabolic health. *Journal of Dairy Science*, 87, 105-119. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)70066-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)70066-1)
- Öcal H. (2007). Puerperal dönem ve sorunları, In: Alacam E. (Ed.), *Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite*, 6. Baskı, Ankara, Medisan Yayınevi.

- Pascottini, O.B., LeBlanc, S.J. (2020). Modulation of immune function in the bovine uterus peripartum. *Theriogenology*, 150, 193-200.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.01.042>
- Peter, A.T., Vos, P.L.A.M., & Ambrose, D.J. (2009). Postpartum anestrus in dairy cattle. *Theriogenology*, 71, 1333-1342.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.11.012>
- Pursley, J.R., Mee, M.O., & Wiltbank, M.C. (1995). Synchronization of ovulation in dairy cows using PGF2 α and GnRH. *Theriogenology*, 44(7), 915-923.
[https://doi.org/10.1016/0093-691X\(95\)00279-H](https://doi.org/10.1016/0093-691X(95)00279-H)
- Rabiee, A.R., Lean, I.J., & Stevenson, M.A. (2005). Efficacy of ovsynch program on reproductive performance in dairy cattle: A Meta-Analysis. *Journal of Dairy Science*, 88(8): 2754–2770.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(05\)72955-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)72955-6)
- Rasbech, N. (1950). Den normale involutio uteri hos koen. *Nord Vet Med*, 2, 655-687.
- Reinhardt, T.A., Lippolis, J.D., McCluskey, B.J., Goff, J.P., & Horst, R.L. (2011). Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *The Veterinary Journal*, 188, 122-124. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.03.025>
- Rhodes, F.M., Mcdougall, S., Burke, C.R., Verkerk, G.A., & Macmillan, K.L. (2003). Treatment of cows with an extended postpartum anestrous interval. *Journal of Dairy Science*, 86, 1876-1894.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73775-8](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73775-8)
- Ribeiro, E.S., Gomes, G., Greco, L.F., Cerri, R.L.A., Vieira-Neto, A., Monteiro Jr, P.L.J., ... Santos, J.E.P. (2016). Carryover effect of postpartum inflammatory diseases on developmental biology and fertility in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 99(3), 2201-2220. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10337>
- Risco, C., Drost, M., Thatcher, W., Savio, J., & Thatcher, M. (1994). Effects of retained fetal membranes, milk fever, uterine prolapse or pyometra on postpartum uterine and ovarian activity in dairy cows. *Theriogenology*, 42: 183-203. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(94\)90675-9](https://doi.org/10.1016/0093-691X(94)90675-9)
- Rizos, D., Kenny, D.A., Griffin, W., Quinn, K.M., Duffy, P., Mulligan, F.J., ... Lonergan, P. (2008). The effect of feeding propylene glycol to dairy cows during the early postpartum period on follicular dynamics and on metabolic parameters related to fertility. *Theriogenology*, 69, 688-699.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2007.12.001>
- Roche, J.F. (2006). The effect of nutritional management of the dairy cow on reproductive efficiency. *Animal Reproduction Science*, 96, 282-296.
<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.08.007>

- Roche, J.F., Kay, J.K., Friggens, N.C., Loor, J.J., & Berry, D.P. (2013). Assessing and managing body condition score for the prevention of metabolic disease in dairy cows. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 29, 323-336. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2013.03.003>
- Roche, J.F., Mackey, D., & Diskin, M.D. (2000). Reproductive management of postpartum cows. *Animal Reproduction Science*, 61, 703-712. [https://doi.org/10.1016/S0378-4320\(00\)00107-X](https://doi.org/10.1016/S0378-4320(00)00107-X)
- Rodrigues, R.O., Trevisanuto, C., Cooke, R.F., & Vasconcelos, J.L., (2011). Effects of body weight loss on serum progesterone concentrations of non-lactating dairy cows. *Theriogenology*, 75, 131-137. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.07.018>
- Rohtbach, B.W., Cannedy, A.L., Freeman, K., & Slenning, B.D. (1999). Risk factors for abomasal displacement in dairy cows. *Journal of American Veterinary Association*, 214, 1660- 1663. [PMID: 10363100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10363100/)
- Roth, Z., Dvir, A., Kalo, D., Lavon, Y., Krifucks, O., Wolfenson, D., & Leitner, G. (2013). Naturally occurring mastitis disrupts developmental competence of bovine oocytes. *Journal of Dairy Science*, 96(10), 6499-6505. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-6903>
- Ruegg, P.L., & Milton, R.L. (1995). Body condition scores of Holstein cows on Prince Edward Island Canada: relationships with yield, reproductive performance and disease. *Journal of Dairy Science*, 78, 552-564. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(95\)76666-8](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(95)76666-8)
- Rukkwamsuk, T., Rungruang, S., Choothesa, A., & Wensing, T. (2005). Effect of propylene glycol on fatty liver development and hepatic fructose 1,6 bisphosphatase activity in periparturient dairy cows. *Livestock Production Science*, 95, 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.livprodsci.2004.12.006>
- Rukkwamsuk, T., & Seubsa, A. (2010). Comparison of Two Protocols for Propylene Glycol Administration in Periparturient Dairy Cows: Effects on Blood Metabolites, Milk Production and Reproduction. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 9, 2990-2995. <http://dx.doi.org/10.3923/javaa.2010.2990.2995>
- Sakaguchi, M. (2011). Practical aspects of the fertility of dairy cattle. *Journal of Reproduction and Development*, 57, 17-33. <https://doi.org/10.1262/jrd.10-197E>
- Santos, J.E.P., Narciso, C.D., Rivera, F., Thatcher, W.W., & Chebel, R.C. (2010). Effect of reducing the period of follicle dominance in a timed artificial insemination protocol on reproduction of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 93, 2976-2988. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2870>

- Santos, J.E.P., Rutigliano, H.M., & Sa Filho, M.F. (2009). Risk factors for resumption of postpartum estrous cycles and embryonic survival in lactating dairy cows. *Animal Reproduction Science*, 110, 207–221.
<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2008.01.014>
- Semacan, A. (2012). Puerperal dönem sorunları. Semacan, A., Kaymaz, M., Fındık, M., Rişvanlı, A., & Köker, A. (Ed.). Çiftlik hayvanlarında doğum ve jinekoloji. (s. 345-370). Malatya: Medipres Matbaacılık Ltd. Şti.
- Senger, P.L. (1994). The estrus detection problem: new concepts, technologies, and possibilities. *Journal of Dairy Science*, 77, 2745-2753.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(94\)77217-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(94)77217-9)
- Sengupta, D., & Nandi, P.R. (2014). Effect of different treatment protocols on the incidence of retained placenta and post-partum reproductive health of cross bred cows upon induction of parturition. *IJAR*, 2(1), 129-133.
- Serbester, U., Çınar, M., & Hayırlı, A. (2012). Sütçü ineklerde negatif enerji dengesi ve metabolik indikatörleri. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 18(4), 705-711.
- Sheldon, I.M. (2004). The postpartum uterus. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 20, 569-591. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2004.06.008>
- Sheldon, I.M., Lewis, G.S., LeBlanc, S., & Gilbert, R.O. (2006). Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, 65, 1516-30.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.08.021>
- Sheldon, I.M., Noakes, D., Rycroft, A., Pfeiffer, D., & Dobson, H. (2002). Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle. *Reproduction*, 123, 837-845.
- Sheldon, I.M., Rycroft, A., & Zhou, C. (2004). Association between postpartum pyrexia and uterine bacterial infection in dairy cattle. *Veterinary Record*, 154, 289-293. <https://doi.org/10.1136/vr.154.10.289>
- Sheldon, I.M., Williams, E.J., Miller, A.N., Nash, D.M., & Herath, S. (2008). Uterine diseases in cattle after parturition. *The Veterinary Journal*, 176, 115-121.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.031>
- Shingfield, K.J., Jaakkola, S., & Huhtanen, P. (2002). Effect of forage conservation method, concentrate level and propylene glycol on diet digestibility, rumen fermentation, blood metabolite concentrations and nutrient utilization of dairy cows. *Animal Feed Science and Technology*, 97, 1 –21.
[https://doi.org/10.1016/S0377-8401\(02\)00006-8](https://doi.org/10.1016/S0377-8401(02)00006-8)

- Slobodanka, V., Dražić, M., Pavlović, V., Gvozdić, D., Jovičić, M., Đukić, M., & Stepanović, P. (2012). Propylene glycol energy supplementation during periparturient period in dairy cows and reproduction efficiency parameters. *Acta Veterinaria*, 62, 249-260.
- Small, J.A., Ambrose, J.D., McCaughey, W.P., Ward, D.R., Sutherland, W.D., & Glover, N.D., & Rajamahendran, R. (2001). The effects of gonadotropin releasing hormone in prostaglandin F2 α -based timed insemination programs for beef cattle. *Canadian Journal of Animal Science*, 81, 335-343. <https://doi.org/10.4141/A00-077>
- Smith, B.I., & Risco, C.A. (2002). Predisposing factors and potential causes of postpartum metritis in dairy cattle. *COMPEL*, 24.
- Souza, A.H., Ayres, H., Ferreira, R.M., & Wiltbank, M.C. (2008). A new presynchronization system (Double-Ovsynch) increases fertility at first postpartum timed AI in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 70(2), 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.03.014>
- Stokes, S.R., & Goff, J.P. (2001). Evaluation of calcium propionate and propylene glycol administered into the esophagus at calving. *The Professional Animal Scientist*, 17, 115–122. [https://doi.org/10.15232/S1080-7446\(15\)31607-7](https://doi.org/10.15232/S1080-7446(15)31607-7)
- Studer, V.A., Grummer, R.R., Bertics, S.J., & Reynolds, C.K. (1993). Effect of prepartum propylene glycol administration on periparturient fatty liver in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 76, 2931-2939. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(93\)77633-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(93)77633-X)
- Szekeres-Bartho, J., Barakonyi, A., Par, G., Polgar, B., Palkovics, T., & Szereday, L. (2001). Progesterone as an immunomodulatory molecule. *International Immunopharmacology*, 1, 1037–1048. [https://doi.org/10.1016/S1567-5769\(01\)00035-2](https://doi.org/10.1016/S1567-5769(01)00035-2)
- Şentürk, S. (2013). Sığırlar için pratik klinik laboratuvar kitabı. İlk basım, (s. 44-47) F. Özsan Matbaacılık San. ve Tic. Ltd Şti, Bursa.
- Tennant, B., Kendrick, J.W., & Peddicord, R.G. (1967). Uterine involution and ovarian function in the postpartum cow. A retrospective analysis of 2,338 genital organ examination. *Cornell Vet*, 57, 543.
- Tian, W., & Noakes, D. (1991). Effects of four hormone treatments after calving on uterine and cervical involution and ovarian activity in cows. *The Veterinary Record*, 128, 566-569. <https://doi.org/10.1136/vr.128.24.566>
- Toghdory, A., Torbatinejad, N., Mohajer, M., & Chamani, M. (2009) Effects of propylene glycol powder on productive performance of lactating cows. *Journal of Biological Sciences*, 12(12), 924-928. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2009.924.928>

- Trahter, W.P., Morris, R.S. (1991). A cause study of lameness in three dairy herds. *New Zealand Veterinary Journal*, 39, 88-96. <https://doi.org/10.1080/00480169.1991.35668>
- Twagiramungu, H., Guilbault, L.A., & Dufour, J.J. (1995). Synchronization of ovarian follicular waves with a gonadotropin-releasing hormone agonist to increase the precision of estrus in cattle: a review. *Journal of Animal Science*, 73(10), 3141-51. <https://doi.org/10.2527/1995.73103141x>
- Van Der Drift, S.G.A., Jorritsma, R., Schonewille, J.T., Knijn, H.M., & Stegeman, J.A. (2012). Routine detection of hyperketonemia in dairy cows using Fourier transform infrared spectroscopy analysis of beta-hydroxybutyrate and acetone in milk in combination with test-day information. *Journal of Dairy Science*, 95, 4886- 4898. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4417>
- Van Knegsel, A.T.M., Van den Branda, H., Dijkstra, J., Tamminga, S., & Kemp, B. (2005). Effect of dietary energy source on energy balance, production, metabolic disorders and reproduction in lactating dairy cattle. *Reproduction Nutrition Development*, 45, 665-688. <https://doi.org/10.1051/rnd:2005059>
- Van Saun, R.J. (2007). Application of a pooled sample metabolic profile for use as a herd screening tool. (p. 24-25). Danish Bovine Practitioner Seminar Middelfart, Denmark.
- Van Werven, T., Schukken, Y.H., Lloyd, J., Brand, A., Heeringa, H.T., & Shea, M. (1992). The effects of duration of retained placenta on reproduction, milk production, postpartum disease and culling rate. *Theriogenology*, 37(6), 1191-1203. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(92\)90175-Q](https://doi.org/10.1016/0093-691X(92)90175-Q)
- Varışlı, Ö., & Tekin, N. (2011). Holştayn ırkı ineklerde vücut kondisyon skorunun fertilite ve bazı reproduktif parametrelere etkisi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 58:111-115.
- Vergara, C.F., Döpfer, D., Cook, N.F., Nordlund, K.V., MMcArt, J.A.A., Nydam, D.V., & Oetzel, G.R. (2014). Risk factors for postpartum problems in dairy cows: Explanatory and predictive modeling. *Journal of Dairy Science*, 97, 4127-4140. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6440>
- Walsh, R.B.J.S., Walton, J.S., Kelton, D.F., Leblanc, S.J., Leslie, K.E., & Duffield, T.F. (2007). The effect of subclinical ketosis in early lactation on reproductive performance of postpartum dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 90, 2788-2796. <https://doi.org/10.3168/jds.2006-560>
- Waltner, S.S., McNamara, J.P., & Hillers, J.K. (1993). Relationships of Body Condition Score to Production Variables in High Producing Holstein Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science*, 76(11), 3410-3419. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(93\)77679-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(93)77679-1)

- Wang, M.L., Liu, M.C., Xu, J., An, L.G., Wang, J.F., & Zhu, Y.H. (2018). Uterine microbiota of dairy cows with clinical and subclinical endometritis. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2691. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02691>
- Wathes, D.C., Cheng, Z., Bourne, N., Taylor, V.J., Coffey, M.P., & Brotherstone, S. (2007). Differences between primiparous and multiparous dairy cows in the inter-relationships between metabolic traits, milk yield and body condition score in the periparturient period. *Domestic Animal Endocrinology*, 33, 203-225. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2006.05.004>
- Watters, R.D., Wiltbank, M.C., Guenther, J.N., Brickner, A.E., Rastani, R.R., Fricke, P.M., & Grummer, R.R. (2009). Effect of dry period length on reproduction during the subsequent lactation. *Journal of Dairy Science*, 92, 3081-3090. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1294>
- Whitaker, D.A., Smith, E.J., & Rosa, G.O. (1993). Some effects of nutrition and management on the fertility of dairy cattle. *The Veterinary Record*, 133, 61-64. <https://doi.org/10.1136/vr.133.3.61>
- Williams, E.J., Fischer, D.P., Pfeiffer, D.U., England, G.C.W., Noakes, D.E., Dobson, H., & Sheldon, I.M. (2005). Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology*, 63: 102-117. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2004.03.017>
- Yıldız, A., & Erisir, Z. (2016). Effect of propylene glycol on fertility of postpartum dairy cows experiencing seasonal heat stress. *Indian Journal of Animal Research*, 50, 27-30. <http://10.0.73.117/ijar.8561>
- Yılmazbaş-Mecitoglu, G., Karakaya, E., Keskin, A., Alkan, A., & Gümen, A. (2013). Reducing the duration between gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and prostaglandin F_{2α} treatment in the Ovsynch protocol to 6 days improved ovulation to second GnRH treatment, but inclined to reduce fertility. *Journal of Dairy Science*, 96(6), 3817-24. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6496>

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltma ve Tanımlama İndeksi

BHBA	Beta Hidroksi Bütirik Asit
Ca	Kalsiyum
CL	Korpus Luteum
DF	Dominant Folikül
FSH	Foliküler Stimule Edici Hormon
LH	Luteinleştirici Hormon
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}
GH	Büyüme hormonu
GnRH	Gonodotropin Salınım Hormonu
Hb	Haptoglobin
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
LDA	Abomazumun Sola Deplasmanı
NED	Negatif Enerji Dengesi
NEFA	Non Esterified Fatty Acid
PG	Propilen Glikol
PMN	Polimorf Nükleer Lökositler
RDA	Abomazumun Sağa Deplasmanı
ST	Suni Tohumlama
TAG	Triacilgliserol
VKS	Vucüt Kondisyon Skoru

8. TEŞEKKÜR

Doktora hayatım boyunca desteğini hep hissettiğim, tez konusunun seçimi ve yürütülmesinde yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Ahmet Gümen başta olmak üzere, eğitimim süresince bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım ve tez yazım aşamasında desteğini gördüğüm hocam Prof. Dr. Abdülkadir Keskin'e, ayrıca her konuda desteklerini ve bilgilerini esirgemeyen Doç. Dr. Gülnaz Yılmazbaş-Mecitoğlu, Doç.Dr Zafer Mecitoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Ebru Karakaya-Bilen'e, tez verilerinin istatistik değerlendirmesini yapan Prof. Dr Abdülkadir Orman'a, bu günlere gelmemi sağlayan aileme, doktora hayatımda manevi desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım Veteriner Hekim Erkan Çakırcalı'ya ve canım oğlum Deniz'e teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi bilimsel araştırma projeleri birimi tarafından kuap(v) 2019/1 proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışmanın yapılması sırasında desteklerinden dolayı çalışmayı yaptığımız çiftlik yetkililerine ve Uludağ Üniversitesi BAP birimine teşekkür ederim.

9. ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise eğitimlerimi Denizli’de tamamladım. Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi’ne 2004 yılında girmeye hak kazandım. 2010 yılında fakülteden mezun oldum ve 2011 yılında aynı fakültenin Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı’nda doktora eğitimime başladım. 2012 yılında Yaprak Süt ve Besi çiftliğinde işe başladım. Daha sonra 2013 senesinde SÜTCAN çiftliğinde doğumhane ve revirden sorumlu veteriner hekim olarak işe başladım. 2014 haziran ayında kendi özel kliniğimi açtım. Şu an kliniğimi işletmeye devam etmekteyim.

