



doi: 10.33188/vetheder.1002989

Derleme / Review

## Gebeliğin ilk trimesterindeki ineklerde embriyonik ve fetal kayıplar

*Mehmet CENGİZ<sup>1,a\*</sup>, Vefa TOHUMCU<sup>2,a</sup>*

<sup>1,2</sup>Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, 25240, Erzurum, Türkiye

ORCID: 0000-0001-9913-3468<sup>a</sup>; 0000-0003-4062-7513<sup>b</sup>

### MAKALE BİLGİSİ /

ARTICLE  
INFORMATION:

*Geliş / Received:*

30 Eylül 21

30 September 21

*Revizyon/Revised:*

12 Ekim 21

12 October 21

*Kabul / Accepted:*

26 Ekim 21

26 October 21

Anahtar Sözcükler:

Embriyonik ölüm

Föetal ölüm

Gebelik

İnek

*Keywords:*

Embryonic death

Foetal death

Gestation

Cow

### ÖZET:

Embriyonik ve fetal ölümler süt sığırcılığı işletmelerinde hem ekonomik hem de biyolojik verimliliği olumsuz etkileyen kritik problemlerdir. Gebeliğin ilk trimesterindeki gebelik kayıpları, sonraki dönemlerdeki gebelik kayıplarına göre daha sık gözlenir. Her tohumlamada, oositlerin neredeyse tamamı fertilize olurken, oluşan embriyoların yaklaşık yarısı doğuma ulaşabilmektedir. İlk trimesterdeki gebelik kayıplarının çoğunluğu (%60 – 87) tohumlama sonrası ilk 28 günde meydana gelirken (erken embriyonik ölüm), ilerleyen günlerde de (28 – 90. günler) (%10 – 35) geç embriyonik veya erken fetal ölümler gözlenmektedir. Her ne kadar erken embriyonik ölümlerin prevalansı daha fazla olsa da, geç embriyonik ve erken fetal ölümler daha yüksek ekonomik zarara neden olmaktadır. Doğum sonrası jinekolojik problemler, uterus içi ve uterus dışı enfeksiyonlar, doğum sonrası erken dönemde yapılan tohumlamalar, tohumlama sayısı, kan progesteron düzeyi, genetik nedenler, ikiz gebelik, ırk ve süt verimi, mevsim ve vücut kondüsyon skoru gebelik kayıplarının en önemli nedenleridir. Gebelik kayıplarının tespitinde, rektal palpasyon, progesteron ölçümleri (P4), ultrasonografi ve gebelik ilişkili glikoprotein (PAG) ölçümleri kullanılmaktadır. İlk trimesterde meydana gelen gebelik kayıplarının önlenmesi amacıyla tohumlama sonrası GnRH (gonadotropin salıcı hormon) ve hCG (insan koriyonikgonadotropini) enjeksiyonu ile vajina içi progesteron salan gereçlerin kullanımı önerilmektedir.

### *Embryonic and foetal losses during the first trimester of gestation in cows*

### ABSTRACT:

Embryonic and foetal deaths are critical problems affecting dairy farms' economic and biological productivity. Pregnancy losses, which occur in the first trimester of pregnancy, are more frequent than the cases occur in later period. While almost all oocytes are fertilized at each insemination, about half reach parturition. As the majority of pregnancy losses in the first trimester (60-87%) occur in the first 28 days after insemination (early embryonic death), late embryonic or early foetal deaths are observed in the following days (28-90 days) (10-35%). Although early embryonic deaths have a higher prevalence, late embryonic and early fetal deaths cause higher economic losses. Postpartum gynecological problems, intrauterine and extrauterine infections, insemination in the early postpartum period, insemination number, blood progesterone level, genetic reasons, twin pregnancy, race and milk yield, season, and body condition score are the most prevalent reasons for pregnancy losses. Rectal palpation, progesterone measurements (P4), ultrasonography, and pregnancy-associated glycoprotein (PAG) measurements are used to detect pregnancy losses. Following to insemination, GnRH (gonadotropin releasing hormone) and hCG (human chorionic gonadotropin) injections and insertion of intravaginal progesterone releasing devices are suggested in order to prevent pregnancy losses in the first trimester.

## 1. Giriş

Ruminantlar, implantasyon ve plasentasyon süreçlerinde yoğun bir hücresel proliferasyon gösteren ve orta düzeyde invaziv bir plasentaya sahiptir (1). Embriyonun, endometriyum ile teması ardından (2) çift çekirdekli ve çok çekirdekli trofoblast hücreleri (3), fibroblast benzeri endometriyalstromal hücreler (4), makrofaj ve monosit, dendritik hücreler (5), özelleşmiş-T hücreleri (6, 7) bir dizi hücresel proliferasyon gösterirler. Bu hücreler, maternal immün yanıtı değiştirerek gebeliğin tanınmasını ve devamını sağlar (1, 3).

Döl verimi, sığırcılık işletmelerinde hem ekonomik hem de biyolojik verimliliği etkileyen en önemli faktördür. İneklerde tohumlama sonrası fertilizasyon oranı %90 – 100 arasında iken, fertilize olmuş embriyoların belirgin bir kısmının (%28 – 43) gebeliğin ilk 8 gününde kaybedildiği bildirilmiştir (8). Özellikle süt verimi yüksek ırklarda erken embriyonik ölüm oranı, etçi ırklara ve düvelere göre daha yüksektir (9). Sığırlarda erken embriyonik ölüme göre sayısal olarak daha az görülmesine rağmen, fetal ölümlerin neden olduğu ekonomik kayıp daha fazladır. Erken embriyonik ölümler sonrası seksüel siklus uzunluğu etkilenmezken, geç embriyonik veya erken fetal ölümlerde yeniden gebe kalma süresi uzayacağından işletme giderlerine (yem, işçilik, tedavi masrafları vb.) yansıyan ekonomik kayıplar belirgin şekilde artmaktadır (10).

İneklerde gebeliğin ilk trimesterinde meydana gelen embriyonik ve fetal ölümler çok sayıda iç (anaya bağlı) ve dış (çevre ve yönetim) faktöre bağlıdır. Irk, doğum sonrasındaki problemler, erken postpartum dönemde yapılan tohumlamalar (11), progesteron düzeyindeki yetersizlik (12), vücut kondüsyon skoru (VKS) (13), uterus içi ve uterus dışı enfeksiyonlar (14), kromozom anomalileri (10) ve süt verimindeki artış (15) embriyonik ve fetal ölümlere neden olan başlıca iç faktörler iken, tohumlama sayısı, sıcaklık stresi (11), bulaşıcı hastalıklar (16) başlıca dış faktörlerdendir.

Süt sığırcılığı işletmelerinde, embriyonik ve fetal ölümlerin, kısaca ilk trimesterdeki gebelik kayıplarının, olabildiğince erken tespit edilmesi ve bu kayıplara neden olan faktörlerin belirlenip, önlem alınması, sürü yönetiminin görevleri arasındadır. Gebelik kayıplarının belirlenmesi amacıyla, tohumlanan ineklerde seksüel siklus düzeninin takip edilmesi, erken gebelik testlerinin uygulanması ve rektal yolla ultrasonografik muayenelerin düzenli yapılması başlıca girişimlerdendir (11, 17, 18) Embriyonik ölümlerin bir sürü problemine dönüşmesini engellemek ve ekonomik kayıpları azaltmak için, olası neden(ler)e yönelik tedavi ve korunma stratejileri uygulanmalıdır.

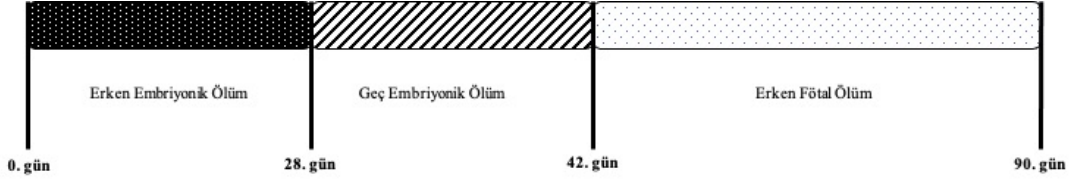
Bu derleme makalede, süt sığırcılığı işletmelerinde embriyonik ve fetal ölümlerin nedenleri, gebelik kayıplarının tespitine yönelik uygulamalar ve inek ve işletme düzeyinde alınması gereken tedbirlerden bahsedilmektedir.

## 2. Tohumlama sonrası fertilizasyon oranı

Sığır embriyosu, fertilizasyon sonrası birkaç gün içinde blastosist aşamasına gelir ve 6–7 gün içinde uterusu ulaşır ve trofoektoderm ve iç hücre kütleleri (*inner cell mass*) şekillenir. Bu aşamadan sonra embriyo, embriyokinlerin [CSF2 (koloni uyarıcı faktör 2), IGF1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü 1), FGF2 (Fibroblast büyüme faktörü 2), TGF-β (Dönüştürücü büyüme faktörü-Beta)] etkisi ile gelişir. Ancak yoğun dönüşüm ve gelişim süreçleri içinde embriyo dış etkilere karşı duyarlı hale gelir (2).

Yapılan çalışmalarda, düvelerde ovulasyon sonrası oositlerin neredeyse tamamının fertilize olduğu, buna karşın süt verimi yüksek ineklerde fertilizasyon oranının yaklaşık %50 – 60 arasında kaldığı bildirilmiştir (8, 19). Diğer taraftan düşük ve orta düzey süt verimine sahip ineklerde, doğum sonrası 7. günde elde edilen oositlerin %90'ının fertilize olduğu ortaya konmuştur (20). Özetle, zamanında yapılan tohumlamalar sonrasında ilk 7 günlük embriyo varlığı değerlendirildiğinde, oositlerin tamamına yakınında fertilizasyonun şekillendiği gösterilmiştir (8, 10)

Sütçü sığır işletmelerinde doğum oranının %40–55 civarında olduğu düşünülürse, embriyonik ve erken fetal ölümlerin %45–60 arasında olduğu (20, 21) ve özellikle fertilizasyon sonrası implantasyon ve plasentasyon sürecinde ortaya çıktığı görülmektedir (10). Gebeliğin ilk 28 gününde meydana gelen kayıplar (özellikle 8–19. günde) erken embriyonik ölüm olarak nitelenirken (10), gebeliğin 28 ile 90. gün civarında (11, 22, 23, 24) meydana gelen kayıplar geç embriyonik (28–41. günler arasında ve % 10–33 prevalansta) veya erken fetal ölüm (42–90. günler arasında ve %6–13 prevalansta) olarak isimlendirilmektedir (4, 10, 22, 23) (Şekil 1).



**Şekil 1:** Embriyonik ve föetal ölümlerin gebelik günlerine göre tanımlaması  
**Figure 1:** Description of embryonic and fetal deaths based on pregnancy days

Sığırlarda plasentasyon gebeliğin ilk 60 gününden önce tamamlandığından, bu dönemden sonrasında gebelik kayıplarının oranı azalmaktadır (20). Özetle, erken föetal kayıpların çoğu gebeliğin ilk 60 gününde (45–60. gün) gerçekleşir ve ineklerde düzensiz aralıklı östrusa neden olur (1, 20, 25). İşletme için oluşturacağı olumsuz ekonomik etki dikkate alındığında, geç embriyonik ve erken föetal ölümler, ilk birkaç hafta içinde meydana gelen embriyonik ölümlere göre daha büyük ekonomik zarara neden olmaktadır. Geç embriyonik ve erken föetal ölümlerde boş geçen günlerde oluşan maliyet ve ineğin yeniden gebeliğe hazırlanması için yapılacak girişimler ve harcanan zaman ana maliyet unsurunu oluşturmaktadır (3).

### 3. İlk trimesterde embriyonik ve föetal ölümlerin nedenleri

#### Doğum sonrası jinekolojik problemler:

Doğum sonrası retensiyon sekondinarum ve metritis görülen ineklerde, doğum sonrası problem yaşamayan ineklere göre, embriyonik ölüm riski sırasıyla 1, 8 ve 2, 6 kat artmaktadır (26).

#### Uterus içi ve uterus dışı enfeksiyonlar:

Uterus ortamında, embriyonik hasara neden olan enfeksiyonlar, spesifik ve spesifik olmayan enfeksiyonlar olarak ikiye ayrılır. Spesifik enfeksiyonlar kan dolaşımı veya vajinal yoldan uterusu ulaşan virüs, bakteri ve protozoonlara bağlı oluşurken, spesifik olmayan enfeksiyonlar genellikle vajinal yoldan uterusu ulaşan bakteriler tarafından oluşturulur (16). Sıklıkla doğum sonrası gelişen spesifik olmayan uterus enfeksiyonları, süt sığırcılığı işletmelerinde başlıca infertilite nedenidir. Enfeksiyon sırasında ortaya çıkan ve doğrudan bakteriyel ürünler (lipopolisakkarit endotoksinler) veya yangısal mediyatörler (sitokinler, ekosanoidler, nitrik oksit) ve oksidatif stres sperm aktivitesini, uterus, ovaryum ve embriyo işlevini bozmaktadır. Lipopolisakkarit endotoksinler ve sitokinler folikülogenezisi ve ovulasyonu olumsuz etkilemektedir. Yangısal durumlar, uterusu sperm fagositozunu artırarak sperm motilitesini bozarken, yangısal reaksiyona rağmen oluşan zigotun blastosist aşamasına ulaşmasını engellemektedir. Yangısal mediyatörler varlığında, trofoektoderm gelişimi zayıflamakta ve embriyonik ölümler meydana gelmektedir (14).

Uterus içi enfeksiyonların yanında, akut mastitis olgularında da bahsedilen yangısal ürünler açığa çıkmakta ve uterus ortamını bozarak embriyonik ölümlere neden olmaktadır. Bu nedenle embriyonik ölümün sık izlendiği işletmelerde mastitis prevalansı da göz önünde tutulmalıdır (27).

#### Doğum sonrası erken dönemde yapılan tohumlamalar:

Doğum sonrası gün sayısı arttıkça gebelik oranı artmaktadır. Bu durum doğum üzerinden geçen gün sayısının artmasıyla, meydana gelen embriyonik ve föetal kayıp riskinin azalacağı şeklinde yorumlanmaktadır (28). Ledoux ve ark., (23), doğum sonrası 80 günden önce tohumlanan ineklerde erken embriyonik ölüm riskinin arttığını, bu durumu uterus ortamının gebelik için hazır olmaması ve negatif enerji dengesi ile ilişkilendirmiştir. Bildirilenlerin aksine Silke ve ark., (13), doğum ilk tohumlama aralığı ile embriyonik ölümler arasında bir ilişkinin bulunmadığını ileri sürmüştür.

### Tohumlama sayısı:

Tohumlama sayısı arttıkça geç embriyonik dönem ve erken ftal dönem ölüm riski azalmaktadır. Abdalla ve ark., (11), 2 ve 3 kez tohumlanan ineklere göre, 4 kez tohumlanan ineklerde embriyonik ve ftal ölüm riskinin belirgin şekilde azaldığını (sırasıyla OR= 0,749 ve 0,429; %95 güven aralığı) ortaya koymuşlardır. Bu durum uterus ortamının yeni gebelik için hazır olmamasıyla ilişkilendirilmiştir.

### Kan progesteron düzeyi:

Progesteron, gebeliğin oluşması ve devamı için anahtar rol oynamaktadır. Fertilizasyon sonrası dönemde hızla yükselen plazma progesteron yoğunluğu, embriyonun uzaması ve interferon tau sentezindeki artış ile ilişkilendirilmiştir. Nitekim yapılan in vitro ve in vivo modellerde, gebeliğin 14. günü civarında yüksek progesteron konsantrasyonunun, uzama sürecinde embriyonun ihtiyaç duyacağı uterus ortamını hazırladığı ortaya konmuştur (29). Bununla birlikte, tohumlama sonrası 3. günde vajinaya yerleştirilen progesteron salan gereçlerin ilk 8 gün içindeki progesteron seviyesini yükselttiği ve daha büyük embriyoların şekillenmesini sağladığı bildirilmiştir (30). Dvelerden ziyade ineklerde, gebeliğin ilk 7 günündeki progesteron seviyesinin embriyonik ölüm prevalansı üzerine etkili olduğu, ilk 7 gün içindeki düşük progesteron seviyesinin (< 1ng / ml) erken embriyonik ölüm riskini belirgin şekilde arttırdığı kabul edilmektedir (12).

Plazma progesteron konsantrasyonu, embriyo canlılığı üzerine olumlu etkilerini geç embriyonik ve erken ftal dönemde de korumaktadır. Gabor ve ark., (28) ise plazma progesteron konsantrasyonundaki artış ile ters orantılı olarak geç embriyonik ölümlerde azalmanın meydana geldiğini savunmuşlardır.

### Genetik nedenler:

Gebelik kayıpları genel olarak kromozomal hasarlara, bireysel genlere ve genetik etkileşimlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (10). İskandinav kırmızı ırklarında bildirilen 1/29 Robertsonian kromozomal translokasyonu yaygınlığı, boğalarda genetik incelemeler ve ayıklama çalışmaları sonucunda oldukça azaltılmıştır (10, 31).

Holştayn ırkı ineklerde 2 ana resesif hasar tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi üridin monofosfat eksikliğidir. Bu hasar sonucu gebeliğin 40 – 50. günlerinde ftal ölümler bildirilmiştir (24). Diğer bir yaygın genetik hasar, kompleks vertebral malformasyondur. Bu malformasyon erken dönem gebelik kayıplarından (Embriyonik ve erken ftal ölümler) ziyade, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde gebelik kayıplarına neden olmaktadır (10).

### İkiz gebelik:

Son 20 yılda kullanılan hormonlar (GnRH, PGF2α), antibiyotikler, tedavi edilmeyen kistler yanında artan süt verimi, süt sığırıcılığı işletmelerinde artan ikizliklerin nedeni olarak gösterilmektedir (32) ve yüksek süt verimli ineklerde (≥ 40 kg), tohumlama sırasında ikiz ovulasyonların oranı %20' den fazla olduğu (< 40 kg inekler için %6) bildirilmiştir (33). Uterusun iki veya daha fazla embriyo için yeterli alan sağlamaması, ikizliklerde embriyonik ve ftal kayıpların başlıca nedeni olarak gösterilmiştir (16). Uterustaki yetersiz alandan dolayı, ikiz gebelikler sığırarda gebeliğin her döneminde özellikle ftal ölümler için risk oluşturmaktadır. Lopez-Gatius ve ark., (25), ikiz gebeliklerin embriyonik ve ftal ölüm riskini 3,1 kat arttırdığını (OR = 1,69–5,60; %95 güven aralığında) raporlamışlardır. Aynı alışma ekibinin gerçekleştirdiği bir başka çalışmada (34), takip edilen gebeliklerin %9'unda ikiz gebeliklerin oluştuğunu, oluşan ikiz gebeliklerin %22'sinde gebelik kayıplarının gerçekleştiğini ve ikiz gebeliğin, tekil gebeliklere göre gebelik kayıp riskini 3,4 kat arttırdığını (OR = 2,07–5,73; %95 güven aralığında) bildirmişlerdir.

### **İrk ve süt verimi:**

Yapılan çalışmalar, sütçü ineklerde embriyonik ölüm yaygınlığının 1940'lı yıllarda %50 den fazla iken, 1990'lardan sonra %40'ın altına düştüğünü göstermiştir. Bu durumun sorumlusu olarak 1950'li yıllardan sonra sütçü ırkların gittikçe artan süt verimi olabileceği, süt verimi ve fertilité arasında negatif ilişkinin olduğu öne sürülmüştür. Düvelerde ise yaklaşık son 50 yıllık sürede gebelik oranının %70 civarında devam ettiği, gebelik kayıplarının prevalansının ise %3–7 arasında bir yaygınlığa sahip olduğu gösterilmiştir (9, 17, 19). Son 20 yıl içinde yapılan çalışmalarda (11, 23, 35) ortalama olarak 27 kg'dan daha yüksek süt verimine sahip ineklerde gebelik kayıplarındaki prevalansın daha fazla olduğu, süt veriminin artışına paralel olarak embriyonik ölüm riskinin arttığı bildirilmiştir (11). Gabor ve ark., (28) ise süt veriminin, tohumlama sonrası 60. gün ve sonrasındaki gebelik kayıpları üzerine etkili olduğunu, süt verimi ve gebelik oranları arasında ters ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Zobel ve ark., (9) ise gebelik kayıp oranının Simmental ırkı ineklerde, diğer çalışmalarda bildirilen kayıp oranlarına göre %13,3 (13), %31,6 (36) daha düşük olduğunu (%7,79), bunun da Simmental ırkı ineklerin düşük süt verimiyle ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Gimard ve ark., (15) ise süt verimi 39 kg ve üzerinde olan ineklerde geç embriyonik ölüm görülme sıklığının daha yüksek olduğunu (%22'ye karşın %33 insidens) öne sürmüşlerdir. Tüm bunların aksine Silke ve ark., (13) laktasyonun ilk 120 günündeki süt verimi ile geç embriyonik kayıplar arasında bir ilişkinin bulunmadığını bildirmiştir.

Holştayn ırkı ineklerde embriyonik ölüm riskinin diğer ırklara göre daha fazla olduğu öne sürülmüştür. Abdalla ve ark., (11), melez ırklarda (Holştayn X İsviçre Esmeri) embriyonik ve fetal ölüm riskinin (OR = 0,493, %95 güven aralığı), Holştaynlara göre daha düşük olduğunu (OR = 0,950, %95 güven aralığı), Pegoer ve ark., (35) gebelik kayıplarının Bos taurus (Holştayn) ırkı ineklerde Bos indicus (Gry) ırklarına göre daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir.

İneklerde yavru kayıpları gebeliğin her döneminde meydana gelirken, özellikle gebeliğin ilk birkaç haftası içinde yaygınlığı (%7,2 – 29) daha fazladır (35,13).

### **Mevsim:**

Grimard ve ark., (15), geç embriyonik ölüm görülme sıklığının sonbahar ve kış aylarına göre, yaz aylarında daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ledoux ve ark., (23) mevsimin erken embriyonik ölüm üzerine etkili olmadığını bildirmiştir. Mevsim ortalamalarının çalışmaların gerçekleştirildiği ülkelerdeki iklim şartlarıyla ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (34). Öyle ki 5–25 °C arasında mevsim şartları inekler için, ilave bir enerji gereksinimine ihtiyaç duyulmayan konforlu alan olarak ifade edilir. Aşırı iklim şartlarında embriyonik ölüme ilişkin veriler değişebilmektedir. Nitekim Freret ve ark., (37) erken ve geç embriyonik ölümlerin ilkbahar aylarında artış gösterirken, sonbahar aylarında düştüğünü öne sürmüşlerdir. Özellikle sıcaklık stresinin embriyonik kayıplar üzerine olumsuz etkisi (34, 38) bildirilmiştir. Araştırmacılar, sıcak mevsimlerde 60–90. günler arasında fetal kaybın 1,6 kat (OR = 1,05 – 2,46, %95 güven aralığında) daha fazla olduğunu, özellikle sıcak mevsim etkisi ve süt verimi artışı birleştiğinde gebelik kayıplarının daha belirgin hale geldiğini öne sürmüşlerdir (7, 39). Garcia-Ispierto ve ark., (34), sıcaklık stresinin özellikle implantasyon sürecinde (7–18. günler) ve gebeliğin 21–30 günlerinde risk oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılara göre ısı x nem indeksindeki ilave her bir birimlik artış, gebelik kaybını 1,05 kat arttırmıştır.

### **Vücut kondüsyon skoru (VKS):**

Grimard ve ark., (15), suni tohumlama sırasında vücut kondüsyon skoru 2,5 (0–5 arası skorlamada) üzerinde olan ineklerde geç embriyonik ölüm riskinin arttığını bildirmiş ancak çalışma detayında yüksek VKS düzeyine ilişkin bir ayrıntı vermemiştir. Silke ve ark., (13), 28–56 günlük gebelik sürecinde VKS'de meydana gelen her bir birimlik azalmanın, embriyonik kayıp riskini 3 kattan fazla arttırdığını (OR= 3,23; %95 güven aralığında), buna karşın VKS'nin ilk 28 gündeki embriyonik kayıp prevalansını etkilemediğini bildirmişlerdir.

#### 4. Embriyonik ve ftal ölümün belirlenmesi

Embriyonik ve ftal ölümler, rektal palpasyon (17), ultrasonografik muayene, kan progesteron düzeyinin ölçülmesi, kan/süt progesteron konsantrasyonunun belirlenmesi (40) ve kan veya sütte gebelik ilişkili glikoprotein (PAG) varlığının tespiti (6) kullanılarak tespit edilmektedir. Yukarıda bahsedilen yöntemlerden ikisi veya daha fazlasının birlikte ve ardışık değerlendirmelerle kullanılmasıyla embriyonik ölümlerin tespiti daha isabetli yapılabilmektedir.

##### **Rektal palpasyon:**

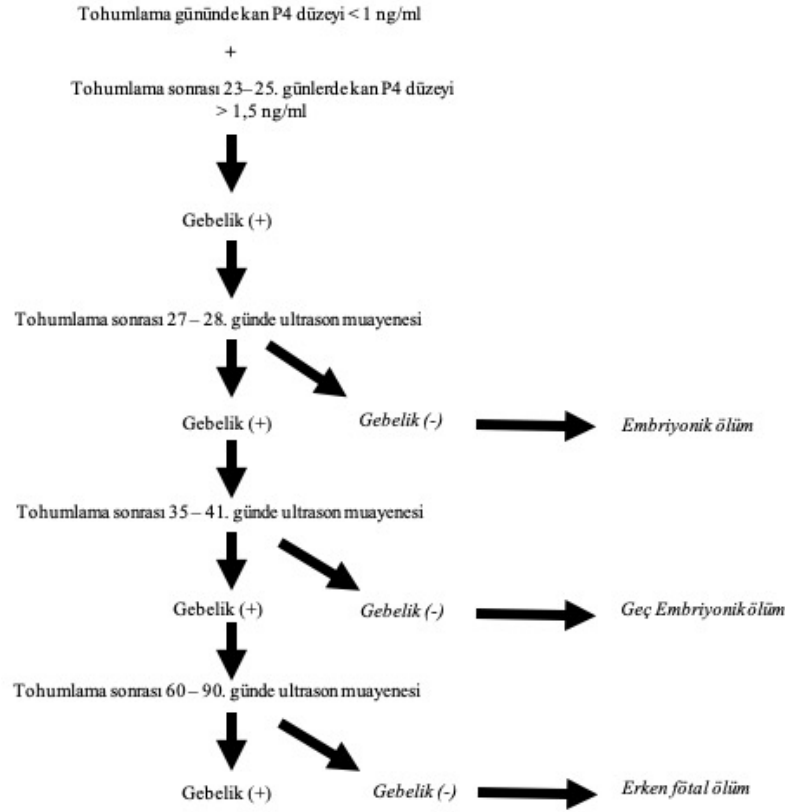
Veteriner jinekolojinin temel muayene yöntemlerinden olan rektalpalpasyonla gebelik muayenesi, ultrason teknolojisinin veteriner hekimlikte kullanımının yaygınlaşmasından önce en sık başvurulan muayene yöntemlerinin başında gelmekteydi (17, 26, 41). Bu yöntemle kesin gebelik teşhisi genellikle gebeliğin 50. gününden sonra önerilirken (41), daha erken gebelik günlerinde yapılan muayenelerde gebeliklerin tespitinde başarısızlıklar (hatalı negatif sonuçlar) bildirilmiştir. Gebeliğin 30–34. günleri arasında yapılan rektal muayenelerde gebeliklerin %13,6'sının, 35–40. günler arasında %11'inin, 40–45. günler arasında %4,2'sinin saptanamadığı ne sürülmüştür (17). Ayrıca, ilk trimester içinde rektal muayenin ftal ve embriyonik ölümlere neden olduğu bildirilmiştir (42). Ultrasonografi teknolojisinin kullanıma girmesiyle (43) invaziv girişimler engellenmiş ve doğru teşhis oranı artmıştır.

##### **Ultrasonografi:**

Embriyo ve ftusun canlılığı konusunda en net tespit yapılabilceği jinekolojik muayene yöntemi, ultrasonografidir. İneklerde 5–7,5 MHz lineer prob kullanılarak, rektal yoldan yapılan B mod gerçek zamanlı ultrasonografi ile ftal sıvılar ve zarlar (amniyon) gözlenebilir, ftal kalp atımı belirlenebilir ve ftal hareketler izlenebilir. Böylece gebelik tespiti yapılabilir (44). İneklerde yapılan ardışık (rn., 27 – 28., 35 – 42., 60 – 90. günler) ve ultrason muayenelerinde, bir önceki muayenede tespit edilen ve ftal canlılığın göstergesi sayılan bulguların bir sonraki muayene sırasında gözlenmemesi durumunda, geç embriyonik ve erken ftal ölüm tanısı konabilmektedir (11, 13).

##### **Kan progesteron düzeyi ve ultrasonografinin birlikte değerlendirilmesi:**

Tohumlama gününde kan progesteron konsantrasyonunun 1 ng/ml'nin altında, tohumlama sonrası 23–25. günlerde 1,5 ng/ml'nin üzerinde olması durumunda inek gebe olarak değerlendirilir. Aynı ineğin tohumlama sonrası 27–28. günlerinde yapılan ultrason muayenesinde gebeliğe ilişkin keselerin gözlenmesi gebeliğin devam ettiğini gösterirken, gebelik keselerinin görülmemesi durumu embriyonik ölüm olarak değerlendirilir. Bir nceki muayenede gebe olduğu tespit edilen ineklerin, tohumlamayı izleyen 35–41. günlerde yapılan ultrason muayenesinde gebeliğe ilişkin yapıların (embriyo ve gebelik kesesi) görülmemesi geç embriyonik ölüm olarak yorumlanır. Tohumlama sonrası 42. günden sonra (60–90. gün) günlerde yapılan rektal muayene ve ultrason muayenesinde gebeliğe ilişkin yapıların ve/veya uterusu meydana gelen asimetri, fluktuasyon, yavru zarlarında kayma bulgularının olmaması erken ftal ölüm olarak değerlendirilir (40, 41) (şekil 2).



**Şekil 2:** Embriyonik ve fetal ölümlerin progesteron analizi ve ultrason muayenesiyle değerlendirilmesi  
**Figure 2:** Evaluation of embryonic and fetal deaths by progesterone analysis and ultrasound examination

### Gebelik ilişkili glikoprotein (PAG) ve ultrasonografinin birlikte değerlendirilmesi:

PAG, gebelik süresince plasentanın çift çekirdekli hücrelerinden ve trofoektoderm tabakasından sentezlenen bir glikoproteindir. Her ne kadar daha erken günlerde (15. gün civarı) ineklerin genel kan dolaşımında varlığı tespit edilebilse de genellikle gebeliğin 26–30. günleri arasında yüksek duyarlılık ve özgünlükle ölçülebilmektedir (18, 45). Plasental varlığın göstergesi olarak kabul edildiğinden, PAG ölçümü muhtemel gebelik tespiti amacıyla özellikle ultrason kullanım becerisi zayıf kişiler tarafından kullanılabilir. Ancak, PAG'ın yarılanma ömrü 8 günden fazla olduğundan (45), gebelik kaybını izleyen günlerde pozitif sonuç vermeye devam edebilmektedir. Giordana ve ark., (18), embriyonik ve fetal ölümden 9,5 gün sonra PAG düzeyinin gebe olmayan hayvanlarla aynı seviyeye geldiğini bildirmiştir. Bu nedenle gebeliğin 27–30. günleri arasında yapılan PAG ölçümünde hatalı pozitif sonuçları engellemek için, ardışık ultrason muayeneleriyle (gebeliğin 35–90. günleri arasında) gebelikler takip edilmelidir (6).

### 5. Embriyonik ve fetal ölümleri engellemeye yönelik girişimler

Tohumlama sonrası 26. günde GnRH uygulaması ve 26 – 33. günler arası vajina için progesteron salan gereç uygulaması geç embriyonik ve erken fetal ölüm riskini azaltmaktadır (11). Yirmi üçüncü gündeki GnRH uygulaması, mandalar için de denenmiş olup, tohumlama sonrasında embriyonik kayıpları azalttığı bildirilmiştir (46). Tek doz GnRH uygulamaları yanında, uzun etkili GnRH implant (Deslorelin) (Ovuplant®, Peptech, Animal Health, North Ryde, Australia) uygulamalarının, gebelik kayıplarını ancak eklenti korpus luteum bulunması durumunda azaltabildiği, bunun dışındaki ineklerde gebelik kayıplarının oranını azaltamadığı bildirilmiştir (47).

Lopez-Gatius ve ark., (7), gebeliğin 42. gününde gebeliği doğrulanmış ineklere 28 gün süreyle vajina içi progesteron salan gereç uygulamış ve 60–90. günler arasındaki gebelik kayıplarını değerlendirmiştir. Çalışma

sonucunda, vajina içi progesteron salan gereç uygulanmasının gebelik kayıplarını 2,4 kat azalttığını ortaya koymuşlardır.

Eklenti bir korpus luteumun bulunması, progesteron konsantrasyonunu arttırmakta, gebelik kayıplarının engellenmesi ve gebeliğin devamı için olumlu katkı sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda, Holştayn gebeliklerinin %8–10'unda eklenti korpus luteum tespit edilmiştir (34, 25). Lopez-Gatius ve ark., (25) ovaryum üzerinde ilave bir korpus luteum bulunan ineklerde gebelik kayıplarının 8 kat daha az olduğunu bildirmiştir. Bu amaçla suni tohumlama sonrası 5–13. günler arasında GnRH uygulamasının (lesirelin) eklenti korpus luteuma sahip inek sayısını ve progesterone konsantrasyonunu (uygulama yapılmayanlarda 6 ng/ml iken uygulama yapılanlarda 8 ng/ml civarında) belirgin şekilde arttırdığı bildirilmiştir (48). Buna karşın Ataman ve ark., (49) tohumlama sonrası yapılan buserelin enjeksiyonunun kan progesteron düzeyini artırırken, embriyonik ölüm oranını değiştirmedini bildirmişlerdir.

Progesteron konsantrasyonunun yükseltilmesine ilişkin GnRH kullanımı yanında, diğer bir luteotropik hormon olan insan koriyonik gonadotropini (hCG) de kullanılmaktadır. Bu amaçla tohumlama sonrası 5. günde uygulanan hCG'nin, plazma progesteron konsantrasyonunu ve gebelik oranını, GnRH'a göre belirgin şekilde arttırdığı (6,9 ng/ml ye karşın 8 ng/ml) bildirilmiştir (50).

İkiz gebeliklerde, konseptuslardan birinin elle sıkılmak suretiyle ortadan kaldırılması ve bu işlemin ardından vajina içi progesteron salan gerecin yerleştirilmesi, gebeliğin devamını başarı ile sağlamaktadır. Bu uygulamanın yapıldığı gebeliklerin yaklaşık yarısının gebelik sürecini doldurduğu bildirilmiştir (51).

### **Çıkar Çatışması Beyanı**

Bu makalenin yazar/yazarları arasında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### **Finansal Kaynak Beyanı**

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır

### **Yazar Katkısı Beyanı**

Fikir ve kavram: Mehmet Cengiz, Vefa Tohumcu  
Kaynak taraması: Mehmet Cengiz, Vefa Tohumcu  
Makalenin yazımı: Mehmet Cengiz, Vefa Tohumcu

### **Etik Onay**

Yazarlar, bu makaledeki sunulan verilerin, bilgilerin ve dökümanların akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde edildiğini, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçların bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunulduğunu beyan eder.

### **Kaynaklar**

1. Meeusen EN, Bischof RJ, Lee CS. Comparative T-cell responses during pregnancy in large animals and humans. *Am J Reprod Immunol* 2001;46(2):169-179.
2. Hansen PJ, Dobbs KB, Denicol AC. Programming of the preimplantation embryo by the embryokine colony stimulating factor 2. *Anim Reprod Sci* 2014;149(1-2):59-66.
3. Yamada O, Todoroki J, Kizaki K, Takahashi T, Imai K, Patel OV, Hashizume K. Expression of prolactin-related protein I at the fetomaternal interface during the implantation period in cows. *Reprod* 2002;124(3)427-437.



4. Yamauchi N, Takezawa T, Kizaki K, Herath CB, Hashizume K. Proliferative potential of endometrial stromal cells, and endometrial and placental expression of cyclin in the bovine. *J Reprod Dev* 2003;49(6):553-560.
5. Fair T. The contribution of the maternal immune system to the establishment of pregnancy in cattle. *Front Immunol* 2015;6:7.
6. Pohler KG, Pereira MHC, Lopes FR, Lawrence JC, Keisler DH, Smith MF, Green JA. Circulating concentrations of bovine pregnancy-associated glycoproteins and late embryonic mortality in lactating dairy herds. *J Dairy Sci* 2016;99(2):1584-1594.
7. López-Gatius F, Santolaria P, Yáñez JL, Hunter RHF. Progesterone supplementation during the early fetal period reduces pregnancy loss in high-yielding dairy cattle. *Theriogenology* 2004;62(8):1529-1535.
8. Diskin MG, Murphy JJ, Sreenan JM. Embryo survival in dairy cows managed under pastoral conditions. *Anim Reprod Sci* 2006;96(3-4):297-311.
9. Zobel R, Tkalčić S, Pipal I, Buić, V. Incidence and factors associated with early pregnancy losses in Simmental dairy cows. *Anim reprod sci* 2011;127(3-4):121-125.
10. Diskin MG, Morris DG. Embryonic and early foetal losses in cattle and other ruminants. *Reprod Domest Anim* 2008;43:260-267.
11. Abdalla H, Elghafghuf A, Elsohaby I, Nasr MA. Maternal and non-maternal factors associated with late embryonic and early fetal losses in dairy cows. *Theriogenology* 2017;100:16-23.
12. e Silva JC, Da Costa LL, Silva JR. Plasma progesterone profiles and factors affecting embryo-fetal mortality following embryo transfer in dairy cattle. *Theriogenology* 2002;58(1):51-59.
13. Silke V, Diskin MG, Kenny DA, Boland MP, Dillon P, Mee JF, Sreenan JM. Extent, pattern and factors associated with late embryonic loss in dairy cows. *Anim Reprod Sci* 2002;71(1-2):1-12.
14. Gilbert RO. The effects of endometritis on the establishment of pregnancy in cattle. *Reprod Fertil Dev* 2011;24(1)252-257.
15. Grimard B, Freret S, Chevallier A, Pinto A, Ponsart C, Humblot P. Genetic and environmental factors influencing first service conception rate and late embryonic/foetal mortality in low fertility dairy herds. *Anim Reprod Sci* 2006;91(1-2):31-44.
16. Vanroose G, de Kruif A, Van Soom A. Embryonic mortality and embryo-pathogen interactions. *Anim Reprod Sci* 2000;60:131-143.
17. Alexander BM, Johnson MS, Guardia RO, Van de Graaf WL, Senger PL, Sasser RG. Embryonic loss from 30 to 60 days post breeding and the effect of palpation per rectum on pregnancy. *Theriogenology* 1995;43(3):551-556.
18. Giordano JO, Guenther JN, Lopes Jr G, Fricke PM. Changes in serum pregnancy-associated glycoprotein, pregnancy-specific protein B, and progesterone concentrations before and after induction of pregnancy loss in lactating dairy cows. *J Dairy Sci* 2012;95(2): 683-697.
19. Sartori R, Sartor-Bergfelt R, Mertens SA, Guenther JN, Parrish JJ, Wiltbank MC. Fertilization and early embryonic development in heifers and lactating cows in summer and lactating and dry cows in winter. *J Dairy Sci* 2002;85(11):2803-2812.
20. Sreenan JM, Diskin MG. The extent and timing of embryonic mortality in the cow. In: Sreenan JM, Diskin MG. *Embryonic mortality in farm animal*. 1st. ed. Dordrecht: Springer; 1986. p. 1-11.
21. Inskeep EK, Dailey RA. Embryonic death in cattle. *Vet Clin Food Anim* 2005;21(2):437-461.
22. Franco G, Reese S, Poole R, Rhinehart J, Thompson K, Cooke R, Pohler K. Sire contribution to pregnancy loss in different periods of embryonic and fetal development of beef cows. *Theriogenology* 2020;154:84-91.
23. Ledoux D, Ponsart C, Grimard B, Gatien J, Deloche MC, Fritz S, Humblot P. Sire effect on early and late embryonic death in French Holstein cattle. *Anim* 2015;9(5):766-774.
24. Shanks RD, Robinson JL. Embryonic mortality attributed to inherited deficiency of uridine monophosphate synthase. *J Dairy Sci* 1989;72(11):3035-3039.

25. López-Gatius F, Santolaria P, Yaniz J, Rutllant J, López-Béjar M. Factors affecting pregnancy loss from gestation day 38 to 90 in lactating dairy cows from a single herd. *Theriogenology* 2002;57(4):1251-1261.
26. López-Gatius F, Labèrnia J, Santolaria P, López-Béjar M, Rutllant J. Effect of reproductive disorders previous to conception on pregnancy attrition in dairy cows. *Theriogenology* 1996;46(4): 643-648.
27. Baştan A (2019). İneklerde meme sağlığı ve sorunları, 1st ed. Neyir Matbaacılık Tanıtım Hizmetleri, Ankara.
28. Gábor G, Tóth F, Ózsvári L, Abonyi-Tóth Z, Sasser RG. Factors influencing pregnancy rate and late embryonic loss in dairy cattle. *Reprod Domest Anim* 2008;43(1):53-58.
29. Clemente M, de La Fuente J, Fair T, Al Naib A, Gutierrez-Adan A, Roche JF, Lonergan P. Progesterone and conceptus elongation in cattle: a direct effect on the embryo or an indirect effect via the endometrium?. *Reprod* 2009;138(3):507.
30. Carter F, Forde N, Duffy P, Wade M, Fair T, Crowe MA, Lonergan P. Effect of increasing progesterone concentration from Day 3 of pregnancy on subsequent embryo survival and development in beef heifers. *Rencontres Recherches Ruminants* 2008;20(3):368-375.
31. Gustavsson I. Symposium: cytogenetics of farm animals. *J Dairy Sci* 1979;62(5):825-835.
32. Kinsel ML, Marsh WE, Ruegg PL, Etherington WG. Risk factors for twinning in dairy cows. *J Dairy Sci* 1998;81(4):989-993.
33. Fricke PM, Wiltbank MC. Effect of milk production on the incidence of double ovulation in dairy cows. *Theriogenology* 1999;52(7):1133-1143.
34. García-Ispuerto I, López-Gatius F, Santolaria P, Yániz JL, Nogareda C, López-Béjar M, De Rensis F. Relationship between heat stress during the peri-implantation period and early fetal loss in dairy cattle. *Theriogenology* 2006;65(4):799-807.
35. Pegorer MF, Vasconcelos JL, Trinca LA, Hansen PJ, Barros CM. Influence of sire and sire breed (Gyr versus Holstein) on establishment of pregnancy and embryonic loss in lactating Holstein cows during summer heat stress. *Theriogenology* 2007;67(4):692-697.
36. Humblot P. Use of pregnancy specific proteins and progesterone assays to monitor pregnancy and determine the timing, frequencies and sources of embryonic mortality in ruminants. *Theriogenology* 2001;56(9):1417-1433.
37. Freret S, Ponsart C, Rai DB, Jeanguyot N, Paccard P, Humblot P. Facteurs de variation de la fertilité en première insémination et des taux de mortalités embryonnaires en élevages laitiers Prim'Holstein. *Rencontres Recherches Ruminants* 2006;13:281-284.
38. López-Gatius F. Factors of a noninfectious nature affecting fertility after artificial insemination in lactating dairy cows. A review. *Theriogenology* 2012;77(6):1029-1041.
39. Lopez-Gatius F, Hunter RHF, Garbayo JM, Santolaria P, Yaniz J, Serrano B, Beckers JF. Plasma concentrations of pregnancy-associated glycoprotein-1 (PAG-1) in high producing dairy cows suffering early fetal loss during the warm season. *Theriogenology* 2007;67(8):1324-1330.
40. Moore DA, Overton MW, Chebel RC, Truscott ML, Bon Durant RH. Evaluation of factors that affect embryonic loss in dairy cattle. *J Am Vet Med Assoc* 2005;226(7):1112-1118.
41. Franco OJ, Drost M, Thatcher MJ, Shille VM, Thatcher WW. Fetal survival in the cow after pregnancy diagnosis by palpation per rectum. *Theriogenology* 1987;27(4):631-644.
42. Abbitt B, Ball L, Kitto GP, Sitzman CG, Wilgenburg B, Raim LW, Jr. Seidel GE. Effect of three methods of palpation for pregnancy diagnosis perrectum on embryonic and fetal attrition in cows. *J Am Vet Med Assoc* 1978;173(8):973-977.
43. Griffin PG, Ginther OJ. Research applications of ultrasonic imaging in reproductive biology. *J Anim Sci* 1992;70(3):953-972.
44. Kastelic JP, Curran S, Pierson RA, Ginther OJ. Ultrasonic evaluation of the bovine conceptus. *Theriogenology* 1988;29(1):39-54.

45. Green JA, Parks TE, Avalle MP, Telugu BP, McLain AL, Peterson AJ, Roberts RM. The establishment of an ELISA for the detection of pregnancy-associated glycoproteins (PAGs) in the serum of pregnant cows and heifers. *Theriogenology* 2005;63(5):1481-1503.
46. Arshad U, Qayyum A, Hassan M, Husnain A, Sattar A, Ahmad N. Effect of resynchronization with GnRH or progesterone (P4) intravaginal device (CIDR) on Day 23 after timed artificial insemination on cumulative pregnancy and embryonic losses in CIDR-GnRH synchronized Nili-Ravi buffaloes. *Theriogenology* 2017;103:104-109.
47. Bartolome JA, Kamimura S, Silvestre F, Artech ACM, Trigg T, Thatcher WW. The use of a deslorelin implant (GnRH agonist) during the late embryonic period to reduce pregnancy loss. *Theriogenology* 2006;65(8):1443-1453.
48. Musilová D, Bartoněk J, Čech S, Páleník T, Doležel R. Induction of accessory corpus luteum in cows by gonadotropin-releasing hormone administrated after insemination. *Acta Vet Brno* 2014;83(2):107-111.
49. Ataman MB, Erdem H, Bülbül B, Ümütlü S, Çolak M. The effect of buserelin injection 12 days after insemination on selected reproductive characteristics in cows. *Acta Vet Brno* 2011;80(2):171-177.
50. Kumar S, Purohit GN. Effect of different hormonal therapies on day 5 of estrus on plasma progesterone profile and conception rates in repeat breeding dairy cows. *J Anim Health Prod* 2017;50(3):103-106.
51. López-Gatius F. The effect on pregnancy rate of progesterone administration after manual reduction of twin embryos in dairy cattle. *J Vet Med* 2005;52(4):199-201.