



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

NMBU Veterinærhøgskolen

Institutt for produksjonsdyrmedisin

Seksjon for ambulatorisk klinikk og besetningsmedisin

Fordypningsoppgave 2020, 15stp

Fordypningsretning Produksjonsdyrmedisin og  
Mattrygghet

## **Kunstig inseminering – En systematisk litteraturstudie av drektighetsresultater ved ulike deponeringssteder**

Artificial insemination – A systematic review of the  
effect of deposition site on pregnancy results

Marstein, Tiril Kristine og Sandnes, Andrea Malene  
Kull 2014

Holmøy, Ingrid Hunter

## Innhold

Forord.....	5
Sammendrag .....	6
Innledning .....	7
Fordeler og ulemper ved kunstig inseminering .....	8
Fordeler.....	8
Ulemper.....	8
Brunst og brunstsyklus.....	8
Forbrunst.....	8
Brunst.....	9
Etterbrunst.....	9
Hormonene.....	9
Brunstdeteksjon.....	12
Brunstkalender og observasjon .....	12
Aktivitetsmåler.....	12
Rideindikator.....	13
Måling av progesteron i melk .....	13
Testokse .....	13
Dataløsninger .....	13
Inseminasjon .....	14
Tidspunkt .....	14
Dobbelinseminasjon.....	14
Inseminasjon i midtsyklus.....	14
Inseminasjon på drektige dyr .....	15
Deponeringsted .....	15

Type sæd .....	15
Normal sæd .....	15
Kjønnsseparert sæd .....	16
SpermVital sæd .....	17
Fruktbarhet .....	17
Ulike måter å måle fruktbarhet: FS-tall .....	17
Fruktbarhet og økonomi .....	18
Forhold hos kua som fører til redusert fruktbarhet .....	18
Hold .....	18
Sykdom .....	18
Ytre påkjenninger .....	21
Forhold hos kviga som fører til redusert fruktbarhet .....	22
Normal utvikling .....	22
Utviklingsfeil .....	23
Formål .....	24
Materiale og metoder .....	25
Resultater .....	28
Seleksjon .....	28
Vurdering av kvalitet .....	31
Brunstdeteksjon og insemineringstidspunkt .....	31
Sæddoser .....	31
Klassifisering av utfallsvariabel .....	31
Randomisering .....	33
Blinding .....	36
Konfunderende faktorer .....	36

Ikke-omløpsprosent/drektighetsprosent ved ulike deponeringsteder.....	37
Diskusjon .....	40
Utfordringer knyttet til utfallsvariabel .....	40
Intern validitet.....	41
Randomisering .....	41
Blinding.....	43
Konfunderende faktorer .....	43
Feilklassifisering .....	45
Ekstern validitet .....	47
Teknisk utvikling .....	47
Utvikling i avl .....	47
Raser .....	48
Fersk og frossen sæd.....	48
Utvikling i dataanalyse .....	48
Videre forskning .....	48
Konklusjon.....	50
Takk til bidragsyttere .....	50
Referanser .....	51

## Forord

Kunstig inseminering, slik vi kjenner det i dag, ble for første gang demonstrert ved New Jersey College of Agriculture ved Rutgers University i 1938 av den danske veterinæren K. A. Larsen (Salisbury & Vandemark, 1951). Siden den gang har det blitt gjort utbedringer av teknikken, og det har blitt gjennomført flere studier som har tatt for seg hvordan kunstig inseminering kan bli enda mer effektivt.

En vesentlig faktor ved kunstig inseminering er hvor deponering av sæden finner sted. Genoholder i dag på med et prosjekt der de samler inn informasjon om deponeringssted ved kunstig inseminering hos Norsk Rødt Fe-kviger (NRF). I denne oppgaven ønsket vi i utgangspunktet å se på om deponeringssted har en innvirkning på ikke-omløpsprosent hos NRF-kviger, men vi så oss nødt til å endre på tilnærmingen da dataene ikke var klare. Vi har derfor gjennomført en systematisk litteraturstudie basert på internasjonale studier. Det finnes dessverre ingen publikasjoner på dette temaet hos Norsk Rødt Fe. I innledningen tar vi likevel for oss forhold som er vesentlige hos NRF.

Vi har valgt denne oppgaven fordi det er et viktig tema å belyse, og inseminasjon er en vesentlig del av veterinærers arbeid. Etter å ha deltatt på inseminasjonskurs i regi av NMBU Veterinærhøyskolen har vi selv erfart hvor krevende det kan være å komme gjennom cervix og deponere i corpus uteri hver gang. Derfor interessant å se på om det er en vesentlig forskjell i ikke-omløpsprosent, eller drektighetsprosent, ved ulike deponeringsteder.

## Sammendrag

*Tittel:* Kunstig inseminering - En systematisk litteraturstudie av drektighetsresultater ved ulike deponeringssteder

*Forfattere:* Marstein, Tiril Kristine og Sandnes, Andrea Malene

*Veileder:* Holmøy, Ingrid Hunter, Institutt for produksjonsdyrmedisin (PRODMED)

I denne oppgaven ønsket vi å gjøre en systematisk litteraturstudie for å se på om deponeringssted ved kunstig inseminering har effekt på drektighetsprosent eller ikke-omløpsprosent hos melkekyr. PubMed var eneste database, og vi lagde et sett med søkeord og synonymer som ble benyttet. Søkene resulterte i 579 artikler, og etter fjerning av duplikater, utelukkelse av artikler basert på tittel, abstract og språk, og ytterligere utelukkelse av artikler etter fulltekstlesing, endte vi opp med totalt 10 artikler som ble inkludert i den systematiske gjennomgangen. Artiklene var kliniske forsøk som omhandlet drektighetsprosent eller ikke-omløpsprosent ved deponering i cervix, corpus uteri og uni- eller bilateralt i cornu.

De fleste av studiene konkluderte med at deponeringssted ikke hadde effekt på drektighetsprosent eller ikke-omløpsprosent. En studie fant signifikant forskjell mellom deponering i cervix og deponering i corpus uteri eller cornu, men ingen signifikant forskjell mellom de to sistnevnte. To andre studier konkluderte med en høyere drektighetsprosent ved deponering i cornu enn i corpus uteri. En siste studie konkluderte med høyere drektighetsprosent ved deponering i corpus enn i cornu. Alle studiene ble vurdert på kvalitet i design, analyse og rapportering av resultater.

## Innledning

Kunstig inseminering, slik vi kjenner det i dag, ble for første gang demonstrert ved New Jersey College of Agriculture ved Rutgers University i 1938 av den danske veterinæren K. A. Larsen. Den nye teknikken som ble demonstrert her, ble gjennomført slik at man fikserte cervix via rectum og førte inseminatoren inn igjennom cervix. Denne metoden førte til at det ble mulig å deponere sæden direkte i uterus istedenfor i vagina eller i åpningen til cervix. Det ble raskt konstatert at dette førte til flere drektigheter enn tidligere, og med dette kom også spørsmålet om det ville gi enda høyere drektighetsprosent ved deponering dypere inn i uterus (Salisbury & Vandemark, 1951).

De første oksene som ble brukt til kunstig sædooverføring i Norge ble kjøpt inn fra Sverige i 1942, og det samme året ble de første kunstige sædooverføringene gjennomført. Til å begynne med var ikke etterspørselen stor, men interessen økte. Da det ble vanskelig å importere okser under andre verdenskrig ble kunstig inseminering svært aktuelt. Etter krigen ble det importert flere okser fra Sverige, og det ble rekruttert okser fra norske besetninger til oksestasjonen på Stensby, som ble etablert i 1949 (Geno, 2018).

Da det på 1960-tallet ble mulig å dypfryse sæden, førte dette til et bedre tilbud over hele landet. Ved utviklingen av den nye teknikken ble det også gjort endringer i måten sæden ble benyttet på. Gjennom forsøk ble det konstatert at en ikke trengte like store doser med sæd for å få drektige dyr dersom det ble deponert i uterus. Ved å redusere antall sædceller som behøvdtes per inseminering kunne en øke antall doser som ble produsert, og en genetisk god okse kunne gi flere brukbare doser til inseminering (Kurykin et al., 2003).

I dag blir kunstig inseminering brukt på 85 % av alle melkekyr (Refsdal et al., 2014a). I 2018 fantes det 219 016 melkekyr i Norge (Statistics Norway, 2020). Antall solgte semindoser i Norge i 2018 var 449 000. I 2019 var det en nedgang på 3 %, og det ble kun solgt 436 000 doser. Av alle solgte doser er 86 % NRF (Geno, 2020a).

## **Fordeler og ulemper ved kunstig inseminering**

### **Fordeler**

En vesentlig fordel ved kunstig inseminering er at det reduserer risikoen for at kyrne eller bonden blir skadet av oxen. Kunstig inseminering minimerer også faren for seksuelt overførbare sykdommer, og muliggjør bruk av kjønnssortert sæd slik at kjønnnet på kalven kan bestemmes (Noakes et al., 2009; Opplysningskontoret for meieriprodukt, 2020). Ved bruk av kunstig inseminering i stedet for okse kan en i tillegg fremme genetisk fremgang i form av at én dose fra en okse kan gjøre flere dyr drektige (Kurykin et al., 2003; Noakes et al., 2009).

### **Ulemper**

Det kan være vanskelig å bestemme riktig tidspunkt for inseminering, og det er ikke alltid mulig å komme igjennom cervix med inseminatoren (Noakes et al., 2009). I tillegg må det utdannes personell som får tilstrekkelig trening så de kan gjennomføre insemineringene.

## **Brunst og brunstsyklus**

For å kunne inseminere på riktig tidspunkt må man ha god kjennskap til brunst og brunstsyklus hos storfe. Storfe er kontinuerlig polyøstrale, altså de er brunstige hver tredje uke gjennom hele året hvis de ikke blir drektige. Hos storfe varer en brunstsyklus i gjennomsnitt 21 dager. Hos voksne kyr kan det variere fra 18 til 24 dager mellom hver eggøsning, og hos kviger mellom 17 til 23 dager. Storfe har eggøsning etter at brunsten er over, så når vi snakker om brunstsyklus sier vi at kua er brunstig på dag 21 og at eggøsning skjer på dag 1 i syklusen (Refsdal et al., 2014b; Sjaastad et al., 2003).

### **Forbrunst**

Forbrunsten varer i én til tre dager. Kua viser da gradvis økt aktivitet, og hun viser noe mer interesse for andre dyr. Kjønnsviene hovner opp, og slimhinnene i kjønnsveiene blir fuktige og rødlige. Man kan se en grå slimpropp eller grålig, tyktflytende slim (Geno, 2014a).

Mot slutten av forbrunsten viser kua tydeligere brunsttegn. De blir mer og mer aktive, og viser mer interesse for andre dyr og omgivelsene. De gnir seg inntil andre kyr, slikker og søker kontakt med de andre dyra i besetningen. De vil også hvile hodet på ryggen til en annen ku, knuffe med hodet eller snuse andre dyr bak. Enkelte dyr kan slutte å gi ned melk i forbrunsten og det observeres ofte redusert fôropptak (Geno, 2014a).



## **Brunst**

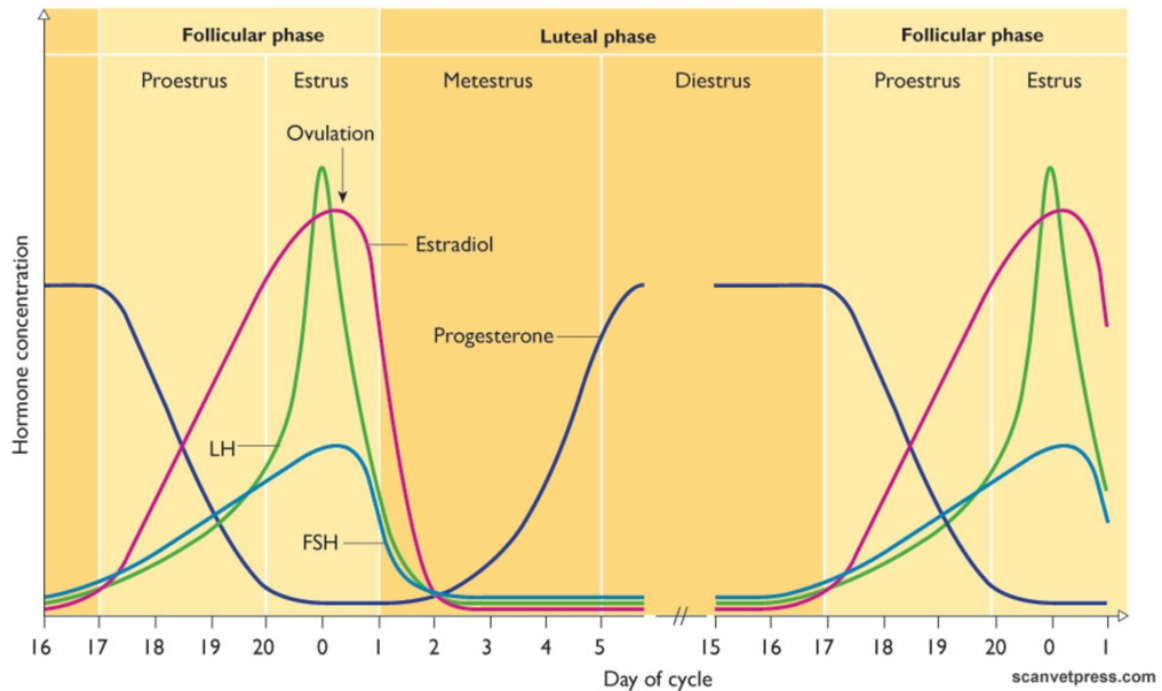
Brunsten varer i cirka 18 timer, med variasjon mellom 6 og 30 timer. Brunsten kan deles i tre faser: tidligbrunsten, ståbrunsten og senbrunsten. Tidligbrunsten er perioden fra første rideaktivitet til kua står for oppritt. Ståbrunsten er perioden fra kua står for oppritt til hun ikke lenger står når hun blir forsøkt ridd på. Senbrunsten er perioden etter ståbrunsten. Da vil rideaktiviteten reduseres, og brunsttegnene vil avta. Gjennom alle tre brunstfasene prøver dyra å ri på andre, de er svært aktive og kontaktsøkende ovenfor andre dyr. Noen dyr senker lenden og løfter halen når de er i brunst. De hviler hodet på ryggen til andre dyr, snuser bak på andre dyr og står for ridning. Slimet blir klarere og renner i en jevn strøm. Det blir trådtrekkende og klebrig, og har luftblærer. Vulva blir oppsvulmet og har en rødlig og fuktig slimhinne. Mange dyr har redusert appetitt og holder igjen melka under brunsten (Geno, 2014a).

## **Etterbrunst**

Etterbrunsten varer i én til tre dager. Kua blir rolig, og ikke så aktiv og kontaktsøkende som tidligere. Hun kan fremdeles ha noen slimflytninger, eller det kan være noe blødning fra vulva. Blødningen oppstår ofte ett til to døgn etter at brunsten er over. Vulva er blek og sammentrasket. Eggøsning skjer cirka 30 timer etter brunststart, altså skjer eggøsningen i etterbrunsten (Geno, 2014a).

## **Hormonene**

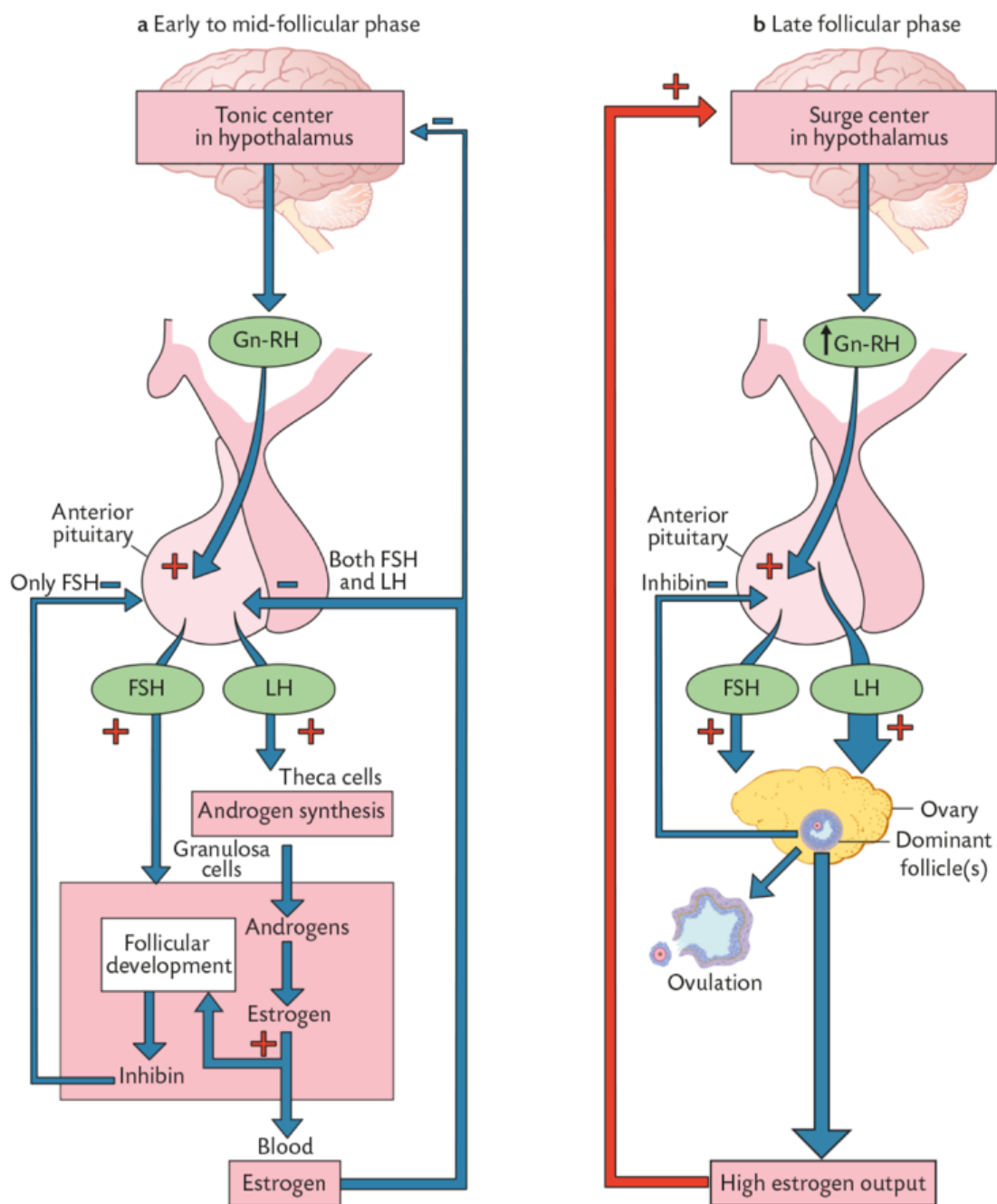
Vi deler brunstsyklusen inn i follikulær fase og luteal fase, og det er i den follikulære fasen vi finner forbrunst og brunst. I figur 1 ser vi de ulike fasene og hvordan hormonene varierer i forhold til hverandre.



Figur 1: Brunstfasene og hormonendringer gjennom brunsten hos storfe. Forbrunsten og brunsten finner vi i den follikulære fasen, og etterbrunsten og hvilefasen finner vi i lutealfasen (Sjaastad et al., 2003).

I follikkelfasen vil gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) skilles ut fra hypofysen og stimulere vekst av follikler i ovariene. Folliklene produserer blant annet hormonene østradiol og inhibin. Inhibin hemmer frigjøring av follikkelstimulerende hormon (FSH) fra hypofysen. Jo større folliklene blir, jo mer østradiol og inhibin skiller de ut. Mye inhibin fører til at lite FSH frigjøres, og økt østradiolnivå fører til økt utskillelse av GnRH, og luteiniserende hormon (LH) fra hypofysen. Dette fører til at det blir mye LH i forhold til FSH. Den dominante follikkelen har reseptorer med høy affinitet til FSH så den får utnyttet det lavere nivået av FSH. LH nivået i blodet kan bli 20-100 ganger høyere, og dette gir en LH-topp som fører til egglosning. Den dominante follikkelen fortsetter utviklingen frem mot ovulasjon, mens de mindre folliklene tilbakedannes (Sjaastad et al., 2003).

Med eggløsningen går kua over i luteal fase, som inneholder metøstrus og diøstrus. I figur 2 ser vi hvordan hormonene har en positiv og negativ effekt på hverandre, og utskillelsen av andre hormoner (Sjaastad et al., 2003).



Figur 2: Hormonenes bevegesmønster og virkning på kjønncellene og hypothalamus. Frigjøring av GnRH fører til utskillelse av FSH og LH, og disse virker positivt på vekst av follikler og eggøsning. Folliklene produserer inhibin og østrogen som virker negativt på utskillelsen av FSH. Under eggøsning øker østrogenutskillelsen og det skjer et skifte fra negativ til positiv effekt på hypothalamus slik at det på nytt skjer frigjøring av GnRH (Sjaastad et al., 2003).

Etter eggøsning omdannes follikkelen til corpus hemorrhagicum og deretter til corpus luteum (CL). Når follikkelen som produserer østrogen blir borte vil østrogennivået falle brått, og da

reduseres utskillelsen av GnRH betydelig, noe som fører til at LH og FSH nivået reduseres dramatisk. CL produserer progesteron, og ved drektighet vil CL produsere progesteron gjennom første del av drektigheten. Dette er nødvendig for opprettholdelse av drektigheten fordi placenta ikke er dannet så tidlig, og ikke er i stand til å produsere progesteron før litt senere i drektigheten. Gjennom midtre del og slutten av drektigheten vil placenta produsere metabolitter som omdannes til progesteron, og som opprettholder drektigheten. Dersom kua ikke blir drektig vil endometriet skille ut prostaglandiner (PGF<sub>2</sub>α) som fører til luteolyse av CL og dette tilbakedannes. Med bortfall av progesteron vil GnRH nivåene stige, og LH og FSH blir frigjort fra hypofysen. Økningen i FSH fører til fremvekst av nye follikler, og vi er på nytt inn i en follikulær fase (Sjaastad et al., 2003).

## **Brunstdeteksjon**

Det er ønskelig å få kua drektig senest 85 dager etter siste kalving for at hun skal få én kalv per år og på den måten opprettholder optimal melkeproduksjon. Et nøkkelpunkt for å få til dette er at brunsten oppdages slik at kua kan insemineres til riktig tid. Det er en treningssak å detektere brunst i et fjøs. Tradisjonelt går bonden flere runder i fjøset daglig og observerer dyras atferd og fysiske tegn på brunst. Dette gjøres i stor grad fremdeles, men i dag har vi i tillegg flere teknologiske hjelpemidler som kan hjelpe bonden med å oppdage brunsten (Geno, 2015a).

## **Brunstkalender og observasjon**

Den tradisjonelle måten å oppdage brunst på er ved å observere dyras oppførsel og adferd. For å fange opp brunstaktivitet må bonden være i fjøset flere ganger om dagen, og gjerne både morgen og kveld. Ved å benytte en brunstkalender kan bonden notere seg hvilke kyr som viser symptomer på den aktuelle datoen, og både brunst, sliming og blod bør noteres. En brunstkalender er utformet slik at det er tre uker (21 dager) under hverandre i en kolonne, og så de neste tre ukene i en kolonne ved siden av den første. Med denne utformingen vil bonden tydelig se når han kan forvente neste brunst hos dyra sine, dersom han noterer tegnene han ser på riktig dato i kalenderen (Geno, 2015a; Refsdal et al., 2014c).

## **Aktivitetsmål**

Aktivitetsmål er et relativt nytt verktøy som kan benyttes i detekteringen av brunst. Både kyr og kviger beveger seg mer rett før og i begynnelsen av brunsten, og dette kan fanges opp ved hjelp av en aktivitetsmål. Studier har vist at kua er i mest aktivitet 20-30 timer før

egglosning. Dette kan derfor brukes til å bestemme beste tidspunkt for inseminering (Refsdal et al., 2014d).

Det er gjennomført en studie som ser på brunst detektert ved hjelp av aktivitetsmåler og ved observasjon av brunst tre ganger daglig. Ved bruk av aktivitetsmåler ble det konkludert med 90 % sensitivitet og 100 % spesifisitet, mens ved manuell observasjon ble det konkludert med 77 % sensitivitet og 89 % spesifisitet (Nelson et al., 2017). Denne studien viser at det ble oppdaget flere brunster ved hjelp av aktivitetsmåler enn ved visuell observasjon.

### **Rideindikator**

Et sikkert tegn på at kua er brunstig er når hun står for oksen eller andre kyr som rir på henne. Det enkleste er å observere ridning i fjøset. For å registrere ridning når man ikke er i fjøset, kan det benyttes én eller flere hjelpemidler. Hårlaget kan bli slitt ved gjentatt riding, og kua kan bli sår øverst på halen. Mange bønder velger å male på en stripe med en bestemt type maling på halerota til kua. Dersom malingen er slitt bort, eller den er revet opp, betyr det at kua har blitt ridd på. Det finnes også klistrelapper eller lapper med fargeampuller som kan festes på halerota og som avgir farge dersom kua har blitt ridd på (Geno, 2016; Refsdal et al., 2014d).

### **Måling av progesteron i melk**

Under brunsten vil kua få redusert progesteronnivå i melka. Ved drektighet eller når kua er mellom to brunster vil progesteronnivået være høyt. Ved å måle progesteronnivået i melka kan bonden få en indikasjon på om kua er i brunst, er drektig eller er mellom to brunster (Refsdal et al., 2014d).

### **Testokse**

Testoksen blir utstyrt med en markeringsordning som gjør at kyr som oksen rir på får farge på ryggen. De dyrene som har farge på seg er da i teorien brunstige. Det er usikkert hvor effektiv denne merkingen er. Et annet usikkerhetsmoment ved bruk av testokse er om oksen vil pare de brunstige kyrne, selv om oksen er steril og ikke kan befrukte kua kan han likevel spre kjønns sykdommer (Refsdal et al., 2014d).

### **Dataløsninger**

Både Tine og Geno har utviklet egne løsninger som skal hjelpe bonden med brunstovervåking og fruktbarhetsarbeidet. Bonden får oversikt over hvilke dyr som bør følges opp tettere,

hvilke dyr som han bør forvente at er i brunst, og når dyra bør drektighetsundersøkes (Refsdal et al., 2014d).

## **Inseminasjon**

Det er viktig med god tilrettelegging ved inseminering. Det skal være trygt for inseminøren, og kua skal utsettes for minst mulig stress i forbindelse med flytting, fiksering og inseminering. Inseminasjon bør skje på en slik måte at flest mulig dyr blir drektige på minst mulig antall insemineringer. For å få til dette er det viktig å finne riktig tidspunkt for inseminasjonen, og det er viktig å deponere på riktig sted. Det har de siste årene kommet flere typer sæd på markedet som også har noe å si for valget av inseminasjonstidspunkt.

## **Tidspunkt**

Eggløsningen hos kua skjer cirka 12 timer etter avsluttet brunst, og egget har en levetid på fire til seks timer. Sædcellene har en levetid på cirka 24 timer i kjønnsveiene til kua, men de trenger å modnes i tre til seks timer før de er i stand til å befrukte egget. Målet med insemineringen er derfor at det er befruktningsdyktige sædceller i egglederen når eggløsningen skjer, eller kort tid etterpå. Det beste tidspunktet å inseminere på er fra siste halvdel av brunsten og frem til seks timer etter at brunsten har opphørt. Inseminasjon tidligere eller seinere enn det som anbefales gir betydelig lavere drektighetsprosent (Refsdal et al., 2014a).

## **Dobbelinseminasjon**

Ved dobbelinseminering velger man å inseminere to eller flere ganger i samme brunst. En ku som blir inseminert, og som fortsetter å vise brunst én eller to dager etter at den ble inseminert, skal insemineres på nytt. Den første insemineringer skjedde da på et for tidlig tidspunkt i brunsten til at sædcellene kan ha overlevd helt til eggløsningen skjer (Refsdal et al., 2014a).

## **Inseminasjon i midtsyklus**

Kyr kan vise brunstsymptomer midt i syklusen, altså åtte til tolv dager etter forrige brunst. Dette kalles midtsyklusbrunst og skyldes at oppvekst av små follikler kan produsere noe østrogen. Corpus Luteum produserer nok progesteron til at disse folliklene ikke modnes, men noen dyr viser likevel noen brunstsymptomer (Refsdal et al., 2014a).

### **Inseminasjon på drektige dyr**

Inseminering av drektige dyr kan føre til abort. Drektige dyr kan vise svake brunstsymptomer som sliming, ridning eller andre tegn. Det er ekstra vanskelig å tolke svake brunstsymptomer hos dyr som ble inseminert for tre eller seks uker siden, da dette tidspunktet stemmer med at det kan være omløp.

Om man er usikker kan man teste progesteronnivået i melk eller blod. Dette vil være høyt dersom kua er drektig eller i midtsyklus (Refsdal et al., 2014a).

### **Deponeringsted**

Ved naturlig parring deponerer oxen sæden i bunnen av skjeden på kua. Ved inseminering er det ønskelig å deponere sæden i uterus da dette gir større sjanse for befruktning. Hvilket deponeringssted som gir best drektighetsresultater er omdiskutert, men det vanlige i dag er å deponere i corpus uteri. Alternative deponeringssteder ved inseminasjon er i cervix, i ett av uterushornene eller i begge uterushornene. I dag gjennomføres det ikke deponering i cervix med mindre det ikke er mulig å komme igjennom og deponere i uterus.

### **Type sæd**

I dag finnes det flere alternative former for behandling av sæden som skal gjøre fruktbarhetsarbeidet enklere. Ny teknologi er tatt i bruk for å endre måten vi bruker sæden på, og to eksempler på hvordan vi kan gjøre dette er ved bruk av kjønnsseparert sæd og SpermVital sæd.

### **Normal sæd**

Ved kunstig inseminering er sæddosen fra oxen fortynnet to ganger, og deretter kjølt ned. Dette gjøres for å øke volumet slik at det blir flere doser til fra hvert uttak, og for å tilføre egenskaper som opprettholder sædcellenes befruktningsevne. Fortynningsvæsken inneholder næringsstoffer, opprettholder osmotisk trykk og elektrolyttbalanse, har bakteriostatisk effekt, beskytter sædcellene mot kuldesjokk og beskytter sædcellene under kryokonservering. Etter fortynningen blir sæden delt i doser som fylles i strå som ID-merkes med oksens navn og nummer. Sæddosene står i to til fire timer for at beskyttelsen skal virke, før den blir fryst ned til -150 grader celsius. Etter at sæden er fryst ned blir dosene oppbevart ved -196 grader celsius ved hjelp av flytende nitrogen (Geno, 2015b).

### **Kjønnsseparert sæd**

Hvilket kjønn kalven kommer til å få avhenger av om den får to X -kromosomer eller et X- og et Y-kromosom fra mor og far. Eggcellene fra kua inneholder kun X-kromosomer. Sædcellene fra oxen inneholder enten X-kromosomer eller Y-kromosomer. Dersom sædcellen har et X-kromosom vil kalven få to X-kromosomer og bli en kvige. Dersom sædcellen har et Y-kromosom vil kalven få et X-kromosom og et Y-kromosom og bli en okse. Med dagens teknologi kan man skille sædcellene med X-kromosom er og Y-kromosomer hver for seg. Det er 3,8 % mer DNA i sædceller som har et X-kromosom enn i sædceller som har et Y-kromosom. Dette gjør det mulig, ved hjelp av farging og flowcytometer, å skille sædcellene basert på hvilket kjønn de vil gi kalven. Ved kjønnsseparering av sæd er det mange sædceller som går tapt, både fordi de ikke lar seg skille i prosessen, og fordi de ikke gir ønsket kjønn. En dose kjønnsseparert sæd inneholder derfor cirka to millioner sædceller i motsetning til en vanlig dose som inneholder cirka femten millioner sædceller (Refsdal et al., 2014a).

Det er ulike årsaker til at man ønsker å bruke kjønnsseparert sæd. Det kan være ønskelig med kviger eller okser etter de beste dyrene til videre avl, kviger kan insemineres med sæd som gir kvigekalv for lettere kalving, ved besetningsøkning kan man bruke sæd som gir kviger til videre bruk i besetningen, eller man kan bruke sæd som gir kviger på raser hvor oksene gir lite kjøtt (Refsdal et al., 2014a). Eksempler på dette er Jersey og Holsten, der det benyttes kjønnsseparert sæd for å få kvigekalver etter de beste melkekyrner, og kjøttfeblandinger etter de som det ikke skal avles videre på for å få mer kjøtt på dyra som skal slaktes. Hos NRF er det bare 0,9 % av insemineringene som gjøres med kjønnsseparert sæd, mens hos Jersey og Holstein er det henholdsvis 38,6 % og 15% (Mellemstrand, 2019).

Det er viktig å være innforstått med den lavere drektighetsprosenten ved bruk av kjønnsseparert sæd. Dette skyldes den reduserte mengden sædceller i hver dose. Kjønnsseparert sæd bør kun bruke på dyr som viser god fruktbarhet og gode brunsttegn (Refsdal et al., 2014a). I en undersøkelse gjort på Holstein-kyr ble det funnet en drektighetsprosent på 41 % ved inseminering med kjønnsseparert sæd. I 94 % av tilfellene var det riktig kjønn på kalven med tanke på ønsket kjønn (Morotti et al., 2014).



## **SpermVital sæd**

SpermVital er navnet på sæd som er konserveret med en spesiell teknikk utviklet av Geno. Sæden befinner seg inni en gel som brytes ned over tid inne i kua som er inseminert. Dette gjør at sæden har lengre levetid. Fordelen med denne typen sæd er at inseminasjonstidspunktet blir mindre kritisk. Insemineringen kan foretas litt tidligere enn normalt, og likevel kan sæden overleve til befruktning av egget er mulig. Det kan også være aktuelt å bruke på dyr med lang brunst, hvor det er vanskelig å bestemme det optimale insemineringstidspunktet (Refsdal et al., 2014a).

## **Fruktbarhet**

Det er viktig å kontinuerlig arbeide med fruktbarheten i en besetning fordi god fruktbarhet er nøkkelen til god drift og økonomi. Hos NRF-kyr er målet å produsere mest mulig elitemelk i løpet av et år. For å få melk fra kua må kua få en kalv først. For at kua skal få en kalv må den bli drektig, og om den blir drektig avhenger av flere faktorer, inkludert kuas fruktbarhet.

### **Ulike måter å måle fruktbarhet: FS-tall**

FS-tallet er et mål på fruktbarheten i en besetning og blir beregnet ut fra fire faktorer, ikke-omløpsprosent etter 56 dager, antall insemineringer per påbegynte ku/kvige, avstand fra kalving til siste inseminering og utrangering på grunn av dårlig fruktbarhet.

Ikke-omløpsprosent etter 56 dager sier noe om hvor mange dyr som har blitt inseminert én gang og som ikke har blitt inseminert på nytt etter 56 dager. Dette er summen av alle drektige dyr og alle dyr som ikke har blitt drektige, men som ikke har blitt inseminert på nytt for eksempel på grunn av utsjalting (Refsdal et al., 2014e).

Antall insemineringer per påbegynte ku/kvige er lavt hvis dyrene raskt blir drektig, men høyt hvis det gjennomføres dobbelinsemineringer eller at dyrene ikke blir drektig og insemineres flere ganger.

Avstand fra kalving til siste inseminering er den tiden kua går uten å være drektig. Hvis denne perioden er lang vil kua koste bonden mer penger i form av lite produksjon. Utrangering på grunn av dårlig fruktbarhet er dyr som blir utrangert fordi de ikke blir drektige raskt nok (Geno, 2020b; Refsdal et al., 2014f).

## **Fruktbarhet og økonomi**

Dårlig fruktbarhet gir langt kalvingsintervall og lang sintid, og dermed redusert melkeproduksjon. Dyr som ikke blir drektige raskt nok etter kalving blir ofte sjaltet ut, og nye dyr blir rekruttert. Oppfôring av kvigekalver tar tid og koster penger, og dårlig fruktbarhet gir økte utgifter til inseminering og veterinær. Kvigeoppdrett er et viktig punkt for å opprettholde god fruktbarhet i en besetning. Dersom kvigene får dårlig fôr, lite stell, og ellers vokser opp under dårlige forhold vil de ha dårlig tilvekst og komme senere i fruktbar alder/vekt. Optimal innkalvingsalder på ei NRF-kvige er i dag cirka 24 måneder. Dersom innkalvingsalderen blir høyere enn dette vil bonden måtte fôre og stelle kviga lenger mens hun ikke produserer melk som bonden kan tjene penger på, altså taper han penger på å ha henne i fjøset (Animalia, 2019; Geno, 2020b; Refsdal et al., 2014f).

## **Forhold hos kua som fører til redusert fruktbarhet**

### **Hold**

For at kyrne skal bli drektige er det viktig at de er i riktig hold, siden fruktbarhet er et overskuddsfenomen. De aller fleste kyr som nettopp har kalvet er i negativ energibalanse (Reksen et al., 2001). Årsaken til det er at de ikke får i seg nok grovfôr samtidig som de bruker mye energi på melkeproduksjon. De fleste produsenter gir kraftfôr i tillegg til grovfôr for å sørge for at dyra får i seg mer energi. Mengden kraftfôr kua får kan trappes opp gradvis etter kalving. Om de får for mye kraftfôr for raskt kan de få sur vom eller bli matleie. Kyr som er i negativ energibalanse vil ha svake eller ingen brunsttegn. Det blir derfor vanskelig å oppdage brunsten og dermed vet ikke bonden når kua skal insemineres. Dyr som er i negativ energibalanse vil i tillegg produsere dårligere egg slik at det er vanskelig å få de drektige. Dyr som er feite ved kalving vil ha dårligere fôropptak etter at de har kalvet enn dyr som er i middels hold ved kalving. Dette skyldes dårlig plass i vomma til fôr slik at de ikke spiser nok, og høy mobilisering av fett i starten av laktasjonen slik at det forstyrrer kuas stoffskifte og hormonbalanse (Refsdal et al., 2014g). Dyr som er tynne ved kalving vil bruke mer energi på å bygge opp holdet sitt, noe som også resulterer i dårlig fruktbarhet (Stene, 2017).

### **Sykdom**

Alle sykdommer som påvirker allmenntilstanden til kua vil ha en negativ effekt på fruktbarheten. Syke dyr vil ikke vise brunst, de vil få nedsatt appetitt, og vekttap, og de ulike

sykdommene vil ha direkte effekt på fruktbarheten i form av uteblitt brunst og tap av embryo eller foster (Refsdal et al., 2014h).

### ***Tilbakeholdt etterbyrd***

Tilbakeholdt etterbyrd er når fosterhinnene ikke er løsnet fra uterus i løpet av 12 timer etter kalving. Dette kan skje hos opp til 10 % av alle kyr, men i enkelte besetninger kan det bli et større problem (Geno, 2014b). Tilbakeholdt etterbyrd vil kunne føre til børbetennelse, noe som kan gi feber, påkjent allmenntilstand, tap av matlyst, hormonsvingninger og redusert fruktbarhet (Geno, 2014b). Man må regne med forsinket brunstsyklus og flere omløp hos dyr med tilbakeholdt etterbyrd (Refsdal et al., 2014h).

### ***Børbetennelse***

Akutt børbetennelse ses de første dagene etter kalving. Sjansen for børbetennelse øker betydelig ved tilbakeholdt etterbyrd, fødselsvansker, kasting, tvillingfødsler, børfremfall og skjedefremfall. Hos kyr som har setebeina høyere enn hoftebeina vil ureinheter, urin, fostervæske, og lignende renne innover i skjeden istedenfor utover. Dette øker risikoen for børbetennelse. Slike dyr har også ofte urovagina, altså en ansamling med urin i fremre del av skjeden (Geno, 2014c).

Det finnes flere former for børbetennelse, og alle vil i større eller mindre grad påvirke fruktbarheten i negativ forstand. Ved alvorlig børbetennelse vil det være vanskelig å få kalv i kua på nytt noen gang. Ved mildere tilfeller vil tiden fra kalving til ny brunst forlenges, og det er ofte nødvendig med flere inseminasjoner for å få kua drektig (Refsdal et al., 2014h).

I Danmark ble det gjennomført en studie der de så på ulike risikofaktorer for børbetennelse hos melkekyr. I denne studien ble det konkludert med at de dyra som har høyest risiko for å få børbetennelse er de som har hatt dystokier, tilbakeholdt etterbyrd og minst en annen reproduksjonssykdom. I tillegg er de ofte første- eller tredje paritets kyr, av store raser, og som kalver i vintermånedene som er mest utsatt (Bruun et al., 2002).

### ***Melkefeber***

De fleste tilfellene av melkefeber ser vi like før eller like etter kalving. Dyr som får melkefeber får en tøff start på laktasjonen, og selv om det er lenge til dyra skal insemineres så vil slike kyr få fruktbarhetsproblemer. Kua får nedsatt allmenntilstand, redusert eller opphørt matlyst og endring av stoffskifte. Dette har negativ effekt på hormonbalansen, og kua får

problemer med å komme i syklus igjen. Kyr med melkefeber får økt risiko for børbetennelse, siden det blir lammelse av muskulaturen i bakparten og i den glatte muskulaturen i uterus. Dette fører til at bakterier kommer lettere inn i uterus og fører til børbetennelse. Melkefeber opptrer oftere hos feite kyr enn kyr i normalt hold (Refsdal et al., 2014h).

### ***Ketose***

Ketose oppstår oftest i perioden fra to til seks uker etter kalving. Det er oftest feite dyr som melker mye etter kalving som får problemer med ketose. De slutter å spise, blir sløve og melkeproduksjonen reduseres kraftig. Enkelte dyr får også nervøse symptomer. Dyr med ketose får fruktbarhetsproblemer fordi ketonlegmene i blodet sammen med det reduserte innholdet av glukose i blodet fører til hormonforandringer. De får ikke utskillelse av FSH og LH, noe som hindrer utvikling av egg og eggløsning. De hormonelle forandringene kan også føre til brunstmangel, svake brunsttegn og forsinket eggløsning. Hos de aller fleste vil tilstanden ha normalisert seg gjennom behandling og de er i normal syklus ved tidspunktet for inseminering. Hos enkelte dyr kan det likevel bli negative ettervirkninger (Refsdal et al., 2014h).

### ***Eggstokkcyster***

En eggstokkcyste er en follikkel som ikke ovulerer, men som fortsetter å vokse. En follikkel må være større enn to og en halv centimeter i diameter for å bli definert som en cyste, og den må ha vært tilstede i minst 10 dager. Vi deler eggstokkcyster i to hovedgrupper, follikkelcyster og luteincyster (Refsdal et al., 2014i).

Eggstokkcyster er en årsak til midlertidig infertilitet og en av de mest vanlige reproduksjonssykdommene hos melkekyr. Tidligere undersøkelser har vist at eggstokkcyster kan føre til en økning på seks til elleve dager fra kalving til første brunst, og tjue til tretti dager fra kalving til ny drektighet (Nelson et al., 2010).

Årsaken til at slike cyster oppstår er at kua er i en stressituasjon. Cyster sees oftest hos eldre kyr i perioden to til seks uker etter kalving. Det er oftest vekttapet etter kalving som er stressfaktoren. Redusert LH-frisetting fører til at eggløsningen ikke skjer, og follikkelen fortsetter å vokse. Feite kyr som melker mye av holdet sitt etter kalving har større risiko for å få slike cyster. Eggstokkcyster har også en klar sammenheng med ketose. Kua får ketonlegemer i blodet når kua er i en negativ energibalanse og må tære på fettreservene. Dette

er en stressfaktor som påvirker hormonutskillelsen og fører til manglende LH-topp, og dermed manglende eggløsning (Refsdal et al., 2014i). Kyr som har hatt eggstokkcyster tidligere har en økt risiko for å få slike cyster igjen (Nelson et al., 2010).

### ***Mastitt***

Mastitt kan føre til en rekke fruktbarhetsproblemer hos ku. Det er ikke helt kartlagt hva som er årsaken til fruktbarhetsproblemene ved mastitt, men toksinproduserende bakterier kan stimulere til prostaglandinutskillelse og dermed tilbakedannelse av det gule legemet. Mastitt gir også feber hos kua, og dette gir dårligere eggkvalitet og senere embryoutvikling (Refsdal et al., 2014h).

Gunay et al. (2008) gjennomførte en undersøkelse for å se på hvordan klinisk mastitt virker inn på reproduksjon hos Holstein-fe. De så at avstanden fra kalving til første brunst og avstand fra kalving til drektighet ble signifikant lenger hos kyr som hadde klinisk mastitt før første brunst (tidlig laktasjon) sammenlignet med de som ikke hadde mastitt (Gunay & Gunay, 2008).

### ***Beinlidelser/halthet***

Beinlidelser fører til fruktbarhetsproblemer fordi dyr som har vondt ikke vil vise brunst. Noen dyr vil heller ikke ha eggløsning. Dyr som har vondt i beina vil helst ligge, og ofte står de ikke lenge nok til at de får spist nok til vedlikehold og produksjon. De kan også bli taperkyr i løsdriftsbesetninger, og ikke få nok tilgang til godt fôr. Det er oftest vektnedgangen hos disse dyrene som fører til fruktbarhetsproblemene (Refsdal et al., 2014h).

### **Ytre påkjenninger**

Det er flere ytre faktorer som spiller inn og kan virke negativt på dyra slik at de ikke kommer i brunst eller viser brunsttegn.

### ***Stress***

Stress omtales av Gillund og co som en «belastende fysisk eller psykisk tilstand». Det er individuelt hva som oppleves som stress, også hos dyr. Situasjoner som mange dyr opplever som stressende er jaging av røkter, uro i fjøset, for lite vann, for dårlig fôr, dominante kyr som jager mindre dominante dyr, sykdom, høy eller lav temperatur i fjøset, transport, stadige forandringer, eller mye støy.

Stress virker negativt på fruktbarheten. Tiden rundt brunst og fram til cirka seks uker etter inseminasjon er den viktigste perioden å unngå stress. Dyr som er stresset under brunsten får reduserte nivåer av LH, og dermed forsinket eller uteblitt eggløsning.

Stress fører også til at den glatte muskulaturen i uterusveggen får nedsatt aktivitet, og dette vil hemme transporten av sædcellene etter inseminasjon (Refsdal et al., 2014j).

### *Årstid*

Storfe har ikke sesongmessig aktivitet i eggstokkene, men lys har likevel en innvirkning på fruktbarheten. Lys reduserer utskillelsen av melatonin fra epifysen, og denne reduksjonen fører til at det frigjøres substanser som stimulerer reproduksjon (Refsdal et al., 2014j). Det er mange som opplever at det er vanskeligere å få dyra drektige om vinteren enn om sommeren. Om vinteren står dyra inne og føres med konservert fôr av varierende kvalitet, det er korte dager med lite lys og dyra får mindre mosjon enn om sommeren. Mange dyr viser dårlig brunst om vinteren, brunsttegnene er svake og det er vanskelig å finne rett inseminasjonstidspunkt (Refsdal et al., 2014j).

Reksen et al. (1999) gjorde en undersøkelse der de så på hvordan lys påvirker ulike fruktbarhetsfaktorer. I besetninger som hadde dempet belysning om kvelden observerte man kortere kalvingsintervall, færre insemineringer og høyere ikke-omløpsprosent enn i besetninger som ikke hadde dempet belysning om kvelden. Ved bruk av lys i mer enn tolv timer per døgn så man en økning i melkeproduksjon på 0,5 kg ved første inseminering. Man så også en nedgang i alder ved første inseminering på 4,8 dager, og i alder ved første kalving med 6,6 dager. Det anbefales derfor at kua utsettes for lys i minimum tolv timer, og at det er dempet belysning i fjøset om kvelden for å bedre fruktbarheten og melkeproduksjonen (Reksen et al., 1999).

## **Forhold hos kviga som fører til redusert fruktbarhet**

### **Normal utvikling**

Ei normalt utviklet NRF-kvige vil vise sin første brunst ved cirka elleve måneders alder, men det kan være store individuelle forskjeller. Det er observert første brunst helt ned til fire måneders alder, og helt opp til sytten-atten måneder. Det viktigste for at kviga skal komme i brunst er vekt og kroppsutvikling, og ikke alder. De fleste NRF-kviger viser brunst når de

veier 325 kg. Det er ikke ønskelig å inseminere kvigene før de er fjorten måneder gamle på grunn av økt risiko for kalvingsvansker hos yngre dyr. Når kvigene er mellom fjorten og seksten måneder gamle veier de cirka 400 kg og har et brystmål på cirka 165-170 cm (Refsdal et al., 2014k).

## **Utviklingsfeil**

### ***Freemartinisme***

Freemartinisme er den hyppigste formen for utviklingsfeil som observeres hos storfe (Padula, 2005). Ved tvillingfødsler der det blir født en kvigekalv og en oksekalv vil kvigekalven som oftest være steril. Det er en slik kvige som blir kalt for en «Freemartin-kvige» (Refsdal et al., 2014l).

Freemartinisme oppstår når det dannes en vaskulær forbindelse mellom de to fostrenes placenta. Det kommer XY-celler fra oksefosteret over til kviga som i utgangspunktet har XX-celler. Hos kviga oppstår da det som kalles kimerisme, at det blir en blanding av XY og XX. Det skjer en maskulinisering av kvigas kjønnsorganer i varierende grad, fra underutvikling til fullstendig fravær av indre kjønnsorganer (Padula, 2005). På de ytre kjønnsorganene ser en ofte også en endring i form av at vulva er mindre og klitoris er større enn normalt (Refsdal et al., 2014l).

I dag vet de fleste at kviger som fødes sammen med en oksekalv nesten alltid er sterile, men det kan oppstå situasjoner der det kan være vanskelig å oppdage dette likevel. Et eksempel på en slik situasjon er dersom det er tvillinger med kvige og okse tidlig i drektigheten, men hvor oksekalven dør etter at de to fostrene har hatt felles kretsløp. I denne situasjonen vil kvigekalven fødes alene, og man vet ikke om at hun kan være steril. Misdannelsen oppdages først når hun ikke viser brunst (Refsdal et al., 2014l).

Kviger kan også ha andre typer kromosomfeil enn Freemartinisme. Kviger kan bli født med monosomi (X0) eller trisomi (XXX). Disse kvigene vil også være sterile (Refsdal et al., 2014l).

### ***Andre utviklingsfeil***

Eggstokkhyperplasi kan være unilateral eller bilateral, og en kvige med bilateral total eggstokkhyperplasi vil være steril. Om lidelsen opptrer kun på den ene siden, eller delvis på

det ene eller begge anleggene, kan kviga vise brunst og bli drektig. Slike kviger bør ikke avles på da tilstanden er arvelig.

Medfødte misdannelser i uterus eller cervix kan være en funksjonell årsak til sterilitet. Videre kan manglende reseptorer for hormoner gjøre at kvigene ikke viser brunst, eller ikke blir drektige (Refsdal et al., 2014l).

## **Formål**

Formålet med denne oppgaven er å belyse problemstillinger knyttet til fruktbarhet og drektighet hos melkekyr, og videre å gjøre en systematisk litteraturgjennomgang av hvordan deponeringssted ved inseminering påvirker ikke-omløpsprosent, eller drektighetsprosent, hos melkekyr.

Systematiske litteraturstudier er en viktig byggestein i evidensbasert veterinærmedisin. Systematiske studier har til hensikt å gå igjennom tilgjengelig litteratur for å finne svar på konkrete kliniske problemstillinger. Systematiske studier inkluderer systematiske søk gjennom én eller flere databaser, men kan også inkludere manuelle søk gjennom aktuelle tidsskrifter. I denne oppgaven er det forsøkt å bruke en slik systematisk tilnærming til litteratursøk.



## Materiale og metoder

Initielt ble PubMed og Oria valgt som databaser til det systematiske studiet. PubMed er verdens største medisinske database. PubMed driftes av «National Center for Biotechnology Information» på «US. National Library of Medicine» (PubMed, 2020). Oria er en database som driftes av Unit på vegne av BIBSYS-konsortiet som består flere norske fag- og forskningsbibliotek (Unit). I Oria kan man søke i bibliotekets ressurser. Begge databaser har verktøy for avansert litteratursøk hvor man kan selektere om aktuelle søkeord skal søkes i tittel, nøkkelord, abstract eller fulltekst uavhengig av hverandre. Søket kan utformes slik at termer kombineres enten ved at begge skal forekomme; AND, eller at det ene må forekomme; OR. Dersom man ønsker å utelukke en term kan man også gjøre det; NOT. Man kan også velge å søke etter forfatter, årstall, utgiver m.fl.

Underveis fikk vi problemer med Oria som gjorde det vanskelig å gjenta de samme søkene og oppnå samme resultat. Flere problemer dukket opp; Det samme søket foretatt rett etter hverandre kunne generere ulikt antall treff, dersom man fikk et visst antall treff og begynte å bla i treffene kunne man avdekke flere artikler som ikke var der i utgangspunktet, motsatt kunne det også være at man fikk et visst antall treff, men når man begynte å bla ble antall treff redusert og følgende feilmelding kom opp: «På grunn av et midlertidig teknisk problem er kanskje ikke resultatlisten komplett. Prøv igjen senere». Ved kontakt med Oria support viste det seg at dette var en kjent problemstilling ved komplekse søk, og at søkemotoren var designet slik at ikke alle treffene ble vist til brukeren. Grensen for når dette inntraff kunne variere, men gjaldt ofte større komplekse søk med over 200 treff. På bakgrunn av denne inkonsistensen ble Oria utelukket og PubMed alene ble brukt til litteratursøket.

De overordnede retningslinjer for litteratursøket er gjengitt i tabell 1. Tidsavgrensningen ble svært vid da temaet har begrenset forskning og en mer snever tidsavgrensning kunne utelukke mange aktuelle publikasjoner.

Tabell 1. Litteratursøkets retningslinjer

Kriterier og begrensninger	Beskrivelse
Inklusjonskriterier	Studier utført på storfe, fagfelleverdert
Eksklusjonskriterier	Andre arter enn storfe, oversiktsartikler, doktorgradsavhandlinger, bøker
Databaser	PubMed
Søkeord	Søkeord og kombinasjoner er vist i tabell 3 og 4
Tidsavgrensning	1920-2019
Språk	Engelsk, norsk, svensk, dansk

Problemstillingen for søket var allerede klar og i forkant av litteratursøket ble aktuelle søkeord og synonymer kartlagt. Disse er gjengitt i tabell 2. Aktuelle søkeord måtte ta høyde for at ulike land kan ha ulik tradisjon for å omtale det samme, eksempelvis cow, cattle og bovine.

Tabell 2. Aktuelle søkeord og synonymer

Cow, heifer, cattle, bovine
Insemination
Deposition site
Cervical, intracervical, uterotubal, uterotubal junction, uterine horn, uterine body
Conception rate, pregnancy rate, non-return rate

For å unngå å snevre søket for mye innledningsvis ble det valgt ut søkeord og synonymer som kunne favne bredt. Selv om målet var å få svar på ikke-omløpsprosent / drektighetsprosent ved ulike insemineringsstrategier ble søkeord knyttet til dette utelatt. De valgte søkestrategiene er gjengitt i tabell 3.

Tabell 3. Utvalgte søkeord og synonymer

	Søkestrategi
1	cow OR heifer OR bovine OR cattle
2	insemination
3	deposition site
4	cervical OR uterotubal junction OR uterine horn OR uterine body

Alle artiklene som ble identifisert i søkene beskrevet i tabell 4 ble lastet ned fra PubMed til Endnote.

Tabell 4. Søk i PubMed

Søk	Strategi	Søkeord	Antall treff
1	1 og 2 og 3	(cow OR heifer OR bovine OR cattle) AND insemination AND deposition site	26
2	1 og 2 og 4	(cow OR heifer OR bovine OR cattle) AND insemination AND (cervical OR uterotubal junction OR uterine horn OR uterine body)	553

I en manuell prosess i Endnote ble duplikater fjernet. Videre ble artiklene screenet for relevans på bakgrunn av tittel og språk. I innledende faser av litteratursøket ble det gjort flere prøvesøk. I disse prøvesøkene ble det funnet fem artikler som kunne være aktuelle på bakgrunn av tittel. Disse finnes ikke i PubMed (ikke indeksert), men er tilgjengelig i Oria. Disse ble lastet inn i Endnote. Etter utelukking på bakgrunn av tittel og språk ble abstraktet til det gjenværende utvalget vurdert. Etter screening av abstrakter ble det endelige utvalget til fulltekstlesing selektert.

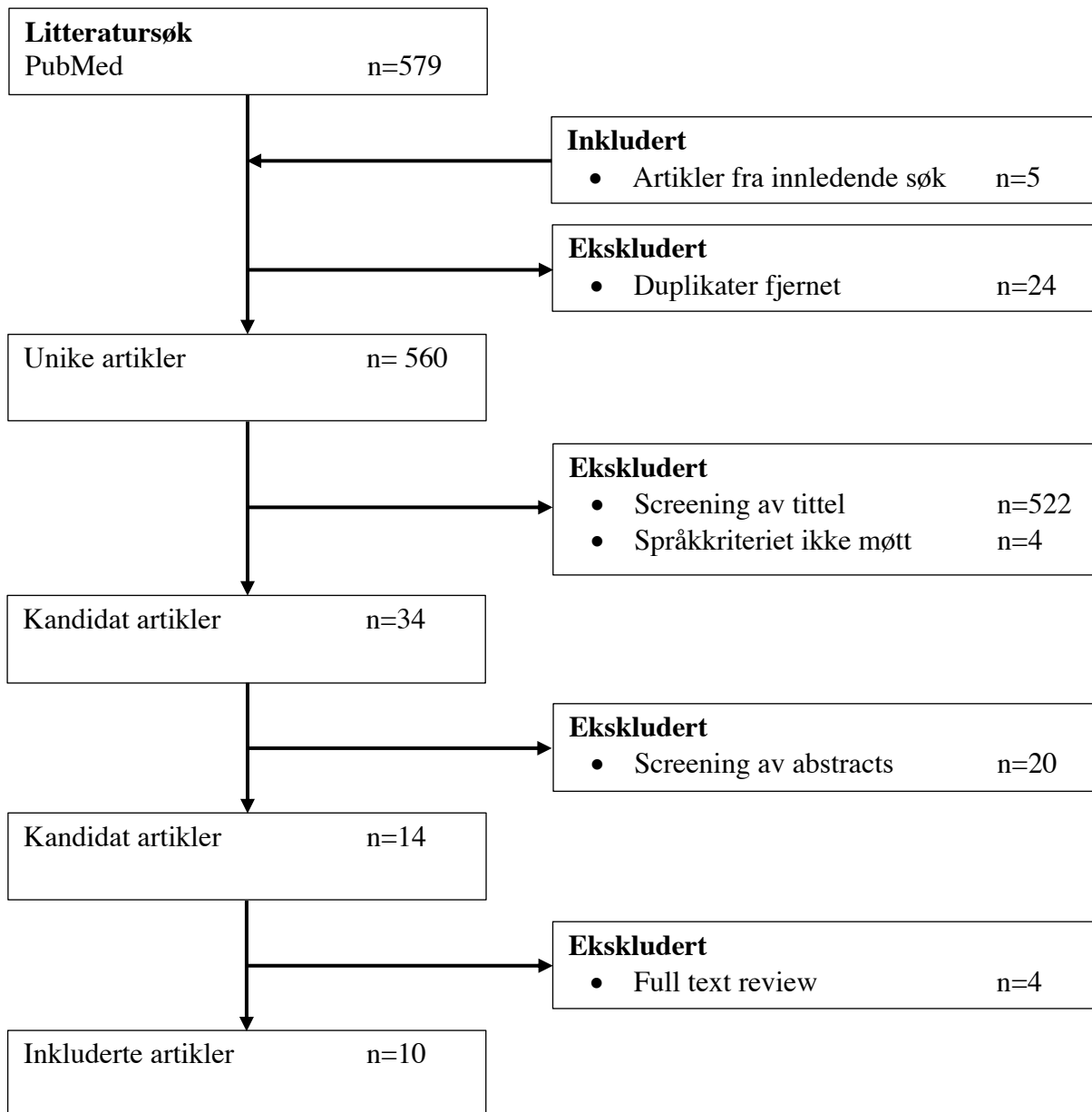
## Resultater

### Seleksjon

Søkene i PubMed ledet fram til 579 artikler. Figur 3 viser flytskjema over arbeidsprosessen fra søk til inkluderte artikler. De fem artiklene som ble funnet i prøvesøk ble inkludert. I en manuell prosess i Endnote ble 24 duplikater identifisert og fjernet. Søket ledet fram til artikler som omhandlet andre arter, østrusdeteksjon, genekspresjon og andre temaer som ikke var relevant for problemstillingen: Totalt 522 artikler ble utelukket etter screening på tittel. Av de 38 gjenværende artiklene ble fire utelukket på grunn av språk. Tilsammen 34 artikler ble screenet på abstract. Ytterligere 20 artikler ble utelukket etter lesing av abstract. Fire av artiklene var review-artikler hvor dette ikke kom frem av tittelen. Seks artikler omhandlet studier som ikke hadde relevant utfallsvariabel for å svare på problemstillingen. Disse handlet om kjønnsfordeling på avkommet ved ulike deponeringssteder, og om sædkonsentrasjon og bevegelse av sædceller i ulike deler av kjønnsveiene etter inseminering. Én annen artikkel omhandlet effekt av deponeringssted hos kyr med redusert fertilitet (n=1), denne ble utelukket fordi den ikke er representativ for den generelle storfepopulasjonen. Artikler som beskrev studier hvor utradisjonelle inseminasjonsteknikker ble benyttet (n=4) og artikler som omhandlet uttak av embryo ved superovulasjon ble utelukket (n=4). Én artikkel beskrev en studie hvor det bare var brukt kjønnseparert sæd. Selv om studien inneholdt relevant utfallsvariabel ble den utelukket fordi den gir dårlig sammenligningsgrunnlag mot andre studier hvor normal sæd benyttes. Totalt 14 artikler som ga inntrykk av å belyse drektighetsprosent etter inseminering på ulike deponeringssteder ble valgt ut som kandidater for lesing av fulltekst.

Etter lesing av fulltekst ble fire artikler ekskludert. Én artikkel ble utelukket fordi av at det var en kjøttferase som ble brukt i studien. To artikler ble utelukket fordi de brukte synkroniserte kviger. Systematisk brunstsynkronisering av kviger er lite brukt og ikke ønsket i norsk melkeproduksjon. Mange besetninger har også produksjon året rundt og inseminerer kvigene når de er modne nok. En studie ble utelukket på bakgrunn av metode hvor de hadde benyttet spekulum når de inseminerte cervikalt. Bruk av spekulum er upraktisk i klinisk sammenheng og deponering cervikalt kan oppnås med rektal palpasjon uten bruk av

spekulum. Totalt 10 artikler ble etter lesing av fulltekst inkludert i den systematiske gjennomgangen (tabell 5).



Figur 3. Flytskjema over arbeidsprosessen

Alle inkluderte studier var klinisk kontrollerte studier publisert i fagfellevurderte tidsskrifter.

Tabell 5. Oversikt over inkluderte artikler.

	Referanse	Studiepopulasjon	Utfallsvariabel	Fersk / frossen sæd	Sted i horn	Resultat (%) ved deponering i			P-verdi
						Cervix (Cx)	Body (B)	Cornu (C)	
1	Salisbury & Vandemark, 1951	6600 kyr inseminert med Holstein-Friesersæd	Ikke-omløps%	Fersk	Bilateral	64,0	65,1	64,8	IS <sup>1</sup>
2	Knight et al., 1951	2014 kyr	Ikke-omløps%	Fersk	Bilateral	58,4	64,8	62,6	IS
3	Olds et al., 1953	9558 kyr	Ikke-omløps%	Fersk	Bilateral	66,2	65,7	67,9	IS
4	Williams et al., 1988	2127 kyr av Jersey og Holstein	Drektighets%	Fryst	Bilateral	39,4	48,1	49,3	<0.05 Cx IS for B og C
5	López-Gatius & Camón-Urgel, 1988	334 kyr inseminert med Friesersæd	Drektighets%	Fryst	Unilateral	-	60,34	70,62	<0.05
6	Senger et al., 1988	4178 insemineringer (1.- og 2.gangs- inseminasjoner)	Drektighets%	Fryst	Bilateral	-	44,7	64,6	<0.001
7	Momont et al., 1989	72 Holsteinkviger	Drektighets%	Fryst	Unilateral	-	68	70	IS
8	McKenna et al., 1990	4623 kyr	Ikke-omløps%	Fryst	Bilateral	-	69,5	70,8	IS
9	Graves et al., 1991	502 kyr av Jersey	Drektighets%	Fryst	Bilateral	-	62,9	54,2	<0.10
10	Andersson et al., 2004	596 kyr inseminert med Ayrshiresæd	Drektighets%	Fryst	Unilateral	-	46,4	42,75	IS

<sup>1</sup> Ikke signifikant

Flere studier (n=5) har ikke spesifisert rase, men det er grunn til å anta at det er melkekyr som er brukt enten ved at det er spesifisert at det er melkekuraser eller ved at melkeproduksjon er omtalt i bakgrunn eller innledning. Disse er derfor inkludert (Knight et al., 1951; McKenna et al., 1990; Olds et al., 1953; Salisbury & Vandemark, 1951)

## **Vurdering av kvalitet**

### **Brunstdeteksjon og insemineringstidspunkt**

De fleste artiklene omtaler ikke hvordan brunstdeteksjon ble utført eller tidspunkt de valgte å inseminere relativt til brunstdeteksjonen. Et unntak er Williams et al. 1988 som beskriver at brunstdeteksjon ble foretatt to ganger daglig, á 30 minutter. Kriteriet for brunst var å stå for oppritt. De som var i brunst om morgenen ble inseminert samme kveld. De som var i brunst om kvelden ble inseminert neste morgenen. Et annet unntak er Momont et al 1989 som også foretok brunstdeteksjon to ganger daglig á 30 minutter. Det ble inseminert 10-12 timer etter første observasjon av ståbrunst. López-Gatius et al 1988 beskriver at det ble observert brunst to ganger daglig, men har ikke spesifisert insemineringstidspunkt. Knight et al 1951 beskriver ikke hvordan brunstdeteksjon var foretatt, men oppgir at kyrne var inseminert på ulike tidspunkt i østrus, mesteparten inseminert i midten eller mot slutten av østrus. For unntak av Williams et al 1988 og Momont et al 1989 er det ingen av de andre artiklene omtaler kriterier for brunst. Imidlertid har Senger et al. (1988) målt progesteron i melkeprøver (tatt ut på insemineringstidspunkt) for å i etterkant av inseminering bestemme om kyrne skulle inkluderes i datasettet. Progesteronverdiene i melk ble brukt for å kvalitetssikre fravær av corpus luteum. Registreringer med progesteronverdier over 3ng/mL ble ekskludert ettersom dyr som ikke er i brunst ikke kan bli drektige.

### **Sæddoser**

Tre studier oppgir konsentrasjonen på sæd som deponeres. Salisbury & Vandemark (1951) oppgir at hver dose med fersk sæd inneholder minst 15 millioner sædceller. Olds et al. (1953) har benyttet 16 millioner og 24 millioner sædceller i sine doser fersk sæd som de alternerte på å bruke. Anderson et al. (2004) brukte doser på 2 og 15 millioner sædceller.

### **Klassifisering av utfallsvariabel**

De inkluderte studiene bruker enten ikke-omløpsprosent og drektighetsprosent som utfallsvariabel. Fire av studiene (Salisbury & Vandemark 1951, Olds et al. 1953, Knight et al. 1951 og McKenna et al. 1990) benytter ikke-omløpsprosent ved 60-90 dagers intervall.

Øvrige artikler (Andersson et al., 2004; Graves et al., 1991; López-Gatius & Camón-Urgel, 1988; Momont et al., 1989; Senger et al., 1988; Williams et al., 1988) benytter drektighetsprosent bestemt ved rektal palpasjon. Oversikt over utfallsvariabel og hvordan disse er klassifisert er gjengitt i tabell 6.

Tabell 6. Oversikt over utfallsvariabel og klassifiseringsmåte for utfallsvariabel

	Referanse	Utfallsvariabel	Klassifisering av utfallsvariabel
1	Salisbury & Vandemark, 1951	Ikke-omløps%	De som ikke returnerte til brunst i intervallet 60-90 dager etter inseminering ble inkludert i ikke-omløpsprosenten.
2	Knight et al., 1951	Ikke-omløps%	De som ikke returnerte til brunst i intervallet 60-90 dager etter inseminering ble inkludert i ikke-omløpsprosenten.
3	Olds et al., 1953	Ikke-omløps%	De som ikke returnerte til brunst i intervallet 60-90 dager etter inseminering ble inkludert i ikke-omløpsprosenten.
4	Williams et al., 1988	Drektighets%	Rektal palpasjon 40-50 dager etter inseminering hvis ikke retur til brunst.
5	López-Gatius & Camón-Urgel, 1988	Drektighets%	Diagnose stilt ved rektal palpasjon 50 dager etter inseminering
6	Senger et al., 1988	Drektighets%	Rektal palpasjon 30-60 dager etter inseminering hvis ikke retur til brunst.
7	Momont et al., 1989	Drektighets%	Diagnose stilt ved rektal palpasjon 32 og 60 dager etter inseminering
8	McKenna et al., 1990	Ikke- omløps%	De som ikke returnerte til brunst i intervallet 60-90 dager etter inseminering ble inkludert i ikke-omløpsprosenten.
9	Graves et al., 1991	Drektighets%	Rektal palpasjon 60-80 dager etter inseminering hvis ikke retur til brunst.
10	Andersson et al., 2004	Drektighets%	Rektal palpasjon tre måneder etter inseminering hvis ikke retur til brunst.



## Randomisering

Randomisering av behandling skal sikre at gruppene som sammenlignes er så like hverandre som mulig slik at de observerte forskjellene i resultat skyldes respons på behandling og ikke gruppens sammensetning. Hvis gruppene er store nok vil man ved randomisering oppnå at mulige konfunderende faktorer fordeles likt mellom gruppene som studeres. En konfunder er bakenforliggende faktor som påvirker både forklaringsvariabelen, i vårt tilfelle deponeringssted, og utfallsvariabelen, i vårt tilfelle ikke-omløpsprosent eller drektighetsprosent. Mulige konfundere for fruktbarhet aktuelle for vår problemstilling er: Paritet, inseminasjonsnummer, okse, sæddose, inseminørs erfaring og treffsikkerhet, kurase sesong. For å oppnå randomisering kan man benytte terninger for tildeling av behandlingsgrupper, for eksempel at partall samles i én gruppe og oddetall samles i en annen. Randomisering kan også oppnås ved bruk av et dataprogram med en random number generator som tildeler hvert kasus et tilfeldig tall mellom 0 og 1. Ved randomisering på denne måten kan man sette en grense ved 0,5 hvor de kasus som har verdier over 0,5 blir plassert i én gruppe, mens de kasus som har verdier lik eller under 0,5 blir plassert i en annen.

De fleste av studiene har ikke randomisert behandling, men har brukt systematisk allokering i stedet for, hvor behandlingsmetoden er blitt valgt ut ifra et forhåndsbestemt system fremfor tilfeldig tildeling. Et eksempel på systematisk allokering er å fordele dyr i grupper etter ørenummer, henholdsvis partall og oddetall i ulike grupper. Et unntak som ikke har benyttet systematisk allokering er Momont et al. (1989) som har beskrevet at kvigene var fordelt tilfeldig i de tre behandlingsgruppene, men de har ikke omtalt hvordan randomiseringen ble gjennomført. Et annet unntak er Knight et al. 1951 som har brukt Latin square design for å randomisere deponeringssted. Et Latin square er en tabell hvor  $n \times n$  er fordelt på en slik måte at et symbol bare forekommer én gang per rad og per kolonne. Hvert symbol representerer en kombinasjon av behandling og faktor Y og faktor X. Ved å bruke et Latin square forsøker – i tillegg til å randomisere behandlingen – å eliminere faktor X og Y som kilde til konfundering. I dette designet er det mulig å kontrollere for to konfunderende faktorer: i den aktuelle studien er den ene faktoren som er kontrollert for inseminør, den andre er ikke mulig å identifisere ut fra teksten. En oversikt over de inkluderte studienes bruk av blinding og randomisering er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7. Oversikt over blinding og randomisering

	Referanse	Blinding <sup>1</sup>	Antall teknikere	Seleksjon av tekniker	Randomisering av behandling	Fordeling av metode / tekniker
1	Salisbury & Vandemark, 1951	Nei	18	Ikke omtalt	Nei: Systematisk allokering	Inseminering på et deponeringsted én måned, et annet sted den neste måned og et tredje sted den siste måned. Inseminørene brukte metodene i ulik rekkefølge. Det er ikke spesifisert hvordan rekkefølgen ble fordelt.
2	Knight et al., 1951	Nei	10	Erfarne teknikere affiliert med Louisiana Artificial Breeding Cooperative, Inc selektert.	Ja: Latin square design	Deponeringsted randomisert i latin square design, inseminør og en ikke identifiserbar variabel som faktor x og y
3	Olds et al., 1953	Nei	16	Selektert etter samarbeidsvilje, evne, erfaring, fertilitetsresultater.	Nei: Systematisk allokering	Fire deponeringsteder. Fire inseminører ble tildelt hvert deponeringsted som de holdt seg til i de fire månedene forsøket pågikk. Det er ikke omtalt hvordan deponeringsted ble fordelt på inseminørene.
4	Williams et al., 1988	Nei	3	Ikke omtalt	Nei: Systematisk allokering	Annenhver gang byttet inseminørene på å deponere i corpus uteri og i uterus hornene.
5	López-Gatius & Camón-Urgel, 1988	Nei	1	Første forfatter inseminerte alle dyr selv.	Nei: Systematisk allokering	På partallsdager var det inseminert i corpus uteri, på oddetallsdager var det inseminert i hornet ipsilateralt til ovulerende follikkel.
6	Senger et al., 1988	Nei	9	De var «herdsman inseminators» i de fire store besetningene inkludert i forsøket.	Nei: Systematisk allokering	Inseminerte først 6 mnd med deponering i corpus uteri, siden 6 mnd bilateralt i begge horn.
7	Momont et al., 1989	Nei	Ikke oppgitt	Ikke omtalt	Ja: Random	Kvigene tilfeldig fordelt i tre behandlingsgrupper. Det er ikke omtalt hvordan tilfeldig fordeling ble oppnådd.

Marstein Sandnes – Deponeringssted inseminering

8	McKenna et al., 1990	Nei	12	Selektert etter samarbeidsvilje, ikke å være forutinntatt, minst 100 førstegangs insemineringer i måneden og over gjennomsnittet god plassering av fargestoff i re-treningsfase	Nei: Systematisk allokering	To og to inseminører i et område byttet annenhver uke på å deponere i corpus uteri og bilateral i uterushornene.
9	Graves et al., 1991	Nei	2	Ikke omtalt. De to inseminørene hadde henholdsvis 10 og 20 års erfaring.	Nei: Systematisk allokering	På partallsdager var det inseminert i corpus uteri, på oddetallsdager var det inseminert bilateralt i uterushornene.
10	Andersson et al., 2004	Nei	12	N-gruppa var vanlige inseminører, mens D-gruppa bestod av erfarne inseminører trent i embryooverføring	Nei: Systematisk allokering	Inseminørene ble fordelt i to grupper. N-gruppen deponerte i corpus uteri. D-gruppen deponerte i uterushornene. D-gruppen var delt i to: Én gruppe hvor ovariene ble palpert på forhånd og det ble deponert ipsilateralt til ovulerende follikkel. Den andre gruppen ble det ikke palpert ovarier, men deponert annenhver gang i høyre og venstre horn

<sup>1</sup> Blinding av deponeringssted for den som klassifiserte utfallet (ikke-omløp/drektighet)

## **Blinding**

Blinding av studier skal sikre at gruppene håndteres likt uavhengig av hvilken behandling de (dyret) får blir tildelt og sørge for objektiv bedømming av utfallet for de ulike behandlingsregimene. Ved blinding vet ikke testobjektet (for dyr: eier) hvilken behandling det får, og ved dobbelblinding vet ikke forskeren hvilken behandling som gis. Observasjonene som gjøres i etterkant, for eksempel vurdering av utfall, er derfor objektive. Beskrivelse av blinding er ikke omtalt i noen av artiklene, med unntak av Andersson et al. 2004. Studien skulle sammenligne drektighetsprosent ved deponering av sæd i corpus uteri versus i uterushorn med ulik dosestørrelse henholdsvis 2 millioner og 15 millioner sædceller. Blinding var omtalt med hensyn på at hverken bonde eller tekniker visste hvilken dose den enkelte ku ble inseminert med. Blinding med hensyn deponeringsted og vurdering av utfall er gjengitt i tabell 7.

## **Konfunderende faktorer**

De inkluderte studiene har benyttet ulike måter for å ta høyde for konfunderende faktorer. I utgangspunktet trenger man ikke ta høyde for konfunderende faktorer hvis behandling er randomisert og gruppene er store nok til at de konfunderende faktorene fordeler seg likt mellom gruppene. De fleste studiene har benyttet systematisk allokering av behandlingen. To av studiene har tatt hensyn til konfunderende faktorer ved designet av eksperimentet (Olds et al., 1953; Salisbury & Vandemark, 1951). Fem studier har utelukket konfundering fra enkelte faktorer ved å begrense studiepopulasjonen til én rase og/eller én aldersgruppe, eller ved å benytte én inseminør og/eller bare inkludere førstegangsinsemineringer (Andersson et al., 2004; Graves et al., 1991; Knight et al., 1951; López-Gatius & Camón-Urgel, 1988; Momont et al., 1989). Som et eksempel har Momont et al. (1989) utelukket konfundering fra paritet og rase ved å bare benytte Holsteinkviger i forsøket. Momont et al. (1989) har i tillegg oppgitt at de balanserte de utvalgte oksene mellom behandlingsgruppene, uten å beskrive hvordan. Fire av studiene har tatt hensyn til konfunderende faktorer i analysen av data (Andersson et al., 2004; Graves et al., 1991; McKenna et al., 1990; Senger et al., 1988).

Tre studier har ikke tatt hensyn til konfunderende faktorer i analysen, men alle rapporterer en-til-en (univariable) sammenhenger mellom drektighetsprosent og en eller flere konfunderende faktorer (Knight et al., 1951; López-Gatius & Camón-Urgel, 1988; Williams et al., 1988). Knight et al. (1951) rapporterer signifikant sammenheng mellom inseminør og ikke-

omløpsprosent, og mellom okse og ikke-omløpsprosent. På samme måte rapporterer Williams et al. (1988) sammenheng mellom drektighetsprosent og henholdsvis okse, fjøstyp, laktasjonsnummer og inseminasjonsnummer. Videre rapporterer López-Gatius & Camón-Urgel (1988) at okse ikke har signifikant effekt på drektighetsprosenten. Konfunderende faktorer tatt hensyn til i de inkluderte studiene er gjengitt i tabell 8.

Tabell 8. Konfunderende faktorer som er tatt hensyn til i design og analyse

	Referanse	Faktorer kontrollert for i	
		Design	Analyse
1	Salisbury & Vandemark, 1951	Okse Inseminør Inseminasjonsnummer	Nei
2	Knight et al., 1951	Insemineringsnummer	Nei
3	Olds et al., 1953	Sæddose Inseminør	Nei
4	Williams et al., 1988	Nei	Vanskelig å tolke ut ifra informasjon gitt i teksten
5	López-Gatius & Camón-Urgel, 1988	Inseminør Insemineringsnummer	Nei
6	Senger et al., 1988	Nei	Gård Inseminør Inseminasjonsnummer Tid fra re-trening av inseminør til inseminasjon (i måneder)
7	Momont et al., 1989	Rase Paritet Okse Inseminasjonsnummer	Nei
8	McKenna et al., 1990	Nei	Inseminør Måned
9	Graves et al., 1991	Rase	Inseminør Alder Inseminasjonsnummer
10	Andersson et al., 2004	Insemineringsnummer	Sæddose Okse

### Ikke-omløpsprosent/drektighetsprosent ved ulike deponeringsteder

De fire eldste studiene er de som har sett på inseminering i cervix. De tre første på 50-tallet (Salisbury et al 1951, Knight et al 1951 og Olds et al 1953) brukte fersk sæd. Salisbury et al 1951 fant ikke signifikant forskjell mellom ulike deponeringsted. De argumenterer for at det ikke er fordeler med å føre inseminator forbi cervix og at det er større risiko for traume til

uterus ved inseminering forbi cervix. Knight et al. 1951 og Olds et al. 1953 fant heller ikke signifikant forskjell mellom ulike deponeringsted. Den siste studien som så på deponering i cervix var Williams et al 1988. Formålet med studien var i utgangspunktet å se på effekten av cornual inseminering versus inseminering i corpus uteri. De konkluderte med at cornual inseminering ikke reduserte drektighetsprosenten og kunne være et alternativ til deponering i corpus uteri. I studien var det i tillegg inkludert 59 dyr som ble inseminert med deponering i cervix fordi det ikke var mulig å føre inseminator gjennom cervix. De fant at insemineringene i cervix ga en signifikant lavere drektighetsprosent enn inseminering i corpus uteri og i uterushorn (39,4% vs 48,1% og 49,3%). I motsetning til de tre eldste studiene (Salisbury et al. 1951, Knight et al. 1951 og Olds et al. 1953) som benyttet fersk sæd, benyttet Williams et al. (1988) fryst sæd. Etter dette er cervix som deponeringsted blitt mindre aktuell å se på.

To studier har konkludert med at det er fordelaktig å deponere cornualt. I López-Gatius et al 1988 deponerte de utelukkende ipsilateralt, på samme side som ovulerende follikkel og sammenlignet med deponering i corpus uteri. Forskjellen mellom deponeringstedene var 10,28 prosentpoeng ( $p < 0.05$ ). De konkluderte med at dyp cornual inseminasjon ipsilateralt til ovulerende follikkel påvirker drektighetsprosent positivt. Dette støttes av Senger et al 1988 som fant at bilateral cornual inseminasjon ga bedre drektighetsprosent enn deponering i corpus uteri med en differanse på 19,9 prosentpoeng ( $p < 0.001$ ).

Tre studier skilte på ipsi- og kontralateral deponering til ovulerende follikkel (López-Gatius et al 1988, Momont et al 1989 og Andersson et al 2004). López-Gatius et al 1988 sammenlignet ipsilateral deponering mot deponering i corpus uteri. De fant at deponering ipsilateralt var fordelaktig ( $p < 0.05$ ). Momont et al. 1989 sammenlignet både ipsi- og kontralateral deponering mot deponering i corpus uteri. De fant at kontralateral deponering ga 10 prosentpoeng høyere drektighetsprosent enn ipsilateral deponering, selv om det ikke var statistisk signifikant. De fant heller ingen signifikant forskjell på cornual deponering og deponering i corpus uteri. Andersson et al. (2004) sammenlignet også ipsi- og kontralateral deponering mot deponering i corpus uteri. De fant ingen signifikant forskjell mellom de ulike deponeringstedene.

Graves et al 1991 fant at daværende praksis med å deponere i corpus uteri ga bedre resultat (8,7 prosentpoeng) enn ved deponering av sæddosen fordelt i begge uterushorn ( $p < 0.1$ ).

En overvekt av studiene (n=7) finner ingen forskjell mellom deponering i corpus uteri og deponering kornuallt. Som allerede nevnt fant de eldste artiklene (Salisbury et al 1951, Knight, et al 1951 og Olds et al 1953) ingen signifikant forskjell mellom deponering i corpus uteri, uterushorn eller cervix. Også nevnt er Andersson et al 2004 som fant at det ikke var signifikant bedre å deponere kornuallt kontra i corpus uteri selv om det kom numerisk bedre ut. Momont et al 1989 og McKenna et al 1990 konkluderte med at de ikke kunne si at kornuall deponering var å foretrekke, mens Williams et al 1988 konkluderte med at kornuall deponering ikke var dårligere, men kunne være et jevngodt alternativ.

Når vi sammenfatter resultatene fra de inkluderte artiklene kan vi for fryst sæd se en tendens mot at dypere deponering, tettere opp mot stedet for befruktning gir bedre resultater (tabell 9). I de enkelte studier er det derimot et fåtall som finner egne resultater signifikante når de testet resultatene statistisk.

Tabell 9. Gjennomsnitt av de inkluderte studienes resultater

	<b>Deponeringsted</b>					
	<b>n</b>	<b>Cervix</b>	<b>n</b>	<b>Body</b>	<b>n</b>	<b>Cornual</b>
Alle studier inkludert	4	57,0	10	59,6	10	62,7
Fersk sæd og ikkeomløps%	3	62,9	3	65,2	3	65,1
Fryst sæd og drektighets%	1	39,4	7	57,1	7	61,6

n = antall studier som er inkludert i gjennomsnitt

## Diskusjon

En systematisk litteraturstudie skal etterstrebe å samle all tilgjengelig litteratur som omhandler problemstillingen man ønsker å svare på. En systematisk litteraturstudie skiller seg fra en «vanlig» litteraturstudie ved at kriterier for søk, utvelgelse og vurdering skal være beskrevet på en slik måte at den er mulig å reprodusere. I denne oppgaven ønsket vi å undersøke hvordan deponeringssted ved inseminering påvirker ikke-omløpsprosent eller drektighetsprosent hos melkekyr. Søket hadde et vidt tidsperspektiv og vide søketermer for å inkludere flest mulig aktuelle treff. På grunn av problemer med Oria ble det primært benyttet én database for litteratursøket, selv om hensikten var å benytte to. Denne oppgaven har heller ikke inkludert et manuelt søk gjennom aktuelle tidsskrifter. Ved å bare benytte én database kan flere aktuelle studier ikke ha blitt inkludert, selv om søket var vidt utformet.

Ved kritisk lesing skal artiklene vurderes med hensyn på kvalitet: Er formålet klart formulert? Svarer konklusjonen på formålet? Er studieutvalg og gruppeinndeling tydelig forklart? Er metodene fullstendig og nøyaktig beskrevet? Har de i designet av studien forsøkt å ta hensyn til, og unngå, tilfeldige feil og systematiske feil? Har de vurdert aktuelle konfundere og tatt høyde for disse i design av studien eller i analysen?

Studiene som ble inkludert var alle klinisk kontrollerte studier. Slike studier skal være randomiserte og blindet. Dette er gullstandarden for forskning på kliniske problemstillinger hvor man vil teste effekten av en behandling.

### Utfordringer knyttet til utfallsvariabel

Når en studie planlegges og skal gjennomføres må det bestemmes en eller flere utfallsvariabler, og hvilke forklaringsvariabler som skal registreres. Deponeringssted er forklaringsvariabel i de studiene vi har sett på, og ikke-omløpsprosent eller drektighetsprosent er utfallsvariabel. Ikke-omløpsprosent er andelen av inseminerte kyr som ikke er registrert med ny inseminasjon etter en definert periode. Drektighetsprosent er antall dyr som er drektige etter inseminering (Geno, 2014d). Drektighetsundersøkelse er en sikrere måte å registrere om kua skal ha kalv, da det finnes andre årsaker til at hun ikke kommer i brunst og blir inseminert igjen, enn at hun er drektig. Manglende brunst kan eksempelvis skyldes fosterdød, cystiske ovarier eller at hun er utrangert. En norsk studie fra 2008 så på forskjellen



i ikke-omløpsprosent ved 60 dager og drektighetsprosent hos NRF kviger og kyr etter første inseminering. De konkluderte med en ikke-omløpsprosent på 72,5 % og en drektighetsprosent på 63,7 % (Garmo et al., 2008). Det er ikke nødvendigvis mulig å sammenlikne studier som benytter ulike utfallsvariabler, da det er ulike definisjoner som ligger til grunn for variablene.

### **Intern validitet**

Begrepet intern validitet beskriver om en studies konklusjoner, basert på studieutvalget, er representativt for studiepopulasjonen man ønsker å si noe om. God intern validitet oppnås ved å sørge for at studieutvalget er representativt for studiepopulasjonen og ved å unngå systematiske feil. Eksempelvis kan ikke melkeprøver innsendt til Mastittlaboratoriet brukes for å si noe om prevalensen av klinisk mastitt i Norge da det ikke tas prøver av alle kliniske mastitter. Dermed er studieutvalget ikke representativt for populasjonen man ønsker å si noe om. Dårlig intern validitet kan lede til bias i resultatene, det vil si at resultatene avviker fra det som egentlig er tilfelle.

### **Randomisering**

I klinisk kontrollerte studier er randomisering viktig for å unngå systematiske forskjeller i behandlingsgruppene, som igjen kan lede til bias i resultatene og påvirke den interne validiteten til en studie. Etter kritisk lesning av de inkluderte artiklene kommer det frem at et fåtall av studiene har randomisert behandling.

Av de inkluderte studiene var kun to av studiene som benyttet randomisering ved tildeling av deponeringssted (Knight et al., 1951; Momont et al., 1989). Bare Knight et al. (1951) har beskrevet hvordan randomisering ble utført, mens Momont et al. (1989) har oppgitt at det er foretatt randomisering, men ikke beskrevet hvordan. Resterende studier har benyttet ulike varianter av systematisk allokering ved tildeling av deponeringssted. Ved systematisk allokering oppnår man at behandlingsgruppene er like store, men dette er ikke ekte randomisering. På denne måten kan man risikere å få systematiske feil mellom gruppene som skal sammenlignes, for eksempel en hovedvekt av kviger i gruppen med deponering i corpus uteri og en hovedvekt av kyr med cornual deponering. En slik systematisk feil vil kunne påvirke resultatet. Videre kan det ved systematisk allokering være mulighet for at forskerne kan forutse hvilken behandling som skal gis.

Av studiene som benyttet systematisk allokering var det Senger et al. (1988) som har den mest ugunstige fordelingen av behandling. De inseminerte først seks måneder med deponering i corpus uteri, siden seks måneder bilateralt i begge horn. Ved fordele deponeringssted på denne måten vil sesong være systematisk skjevfordelt mellom de ulike behandlingene. I motsetning har Graves et al. (1991) og López-Gaius & Camón-Urgel (1988) byttet deponeringssted annenhver dag, Williams et al. (1988) byttet deponeringssted annenhver gang, McKenna et al. (1990) byttet deponeringssted annenhver uke og Salisbury & Vandemark (1951) hadde ett deponeringssted per inseminør hver måned. Olds et al. (1953) fordelte sine fire inseminører på fire ulike deponeringssteder som de holdt seg til i de fire månedene forsøket pågikk. Disse variantene av systematisk allokering har mindre risiko for å skape bias i resultatene enn der Senger et al. (1988) har valgt ett deponeringssted av gangen i seks måneder. Andersson et al. (2004) har brukt systematisk allokering for fordeling av deponeringssted helt ulikt øvrige studier. De fordelte inseminørene i to grupper: N-gruppa bestående av vanlige inseminører som deponerte i corpus uteri og D-gruppa som bestod av erfarne inseminører trent i embryooverføring. D-gruppa var videre delt inn i to: Én gruppe hvor ovariene ble palpert på forhånd og det ble deponert ipsilateralt til ovulerende follikkel. Den andre gruppen ble det ikke palpert ovarier, men deponert annenhver gang i høyre og venstre horn. Denne måten å bruke systematisk allokering kan lede til en skjevfordeling i gruppene, hvor gruppene som studeres ikke er like fordi deponeringssted var avhengig av inseminørens erfaring.

### ***Utvalgsstørrelse***

Tilfeldige feil kan oppstå på grunn av normal variasjon i studiepopulasjonen. Jo større studieutvalget er, jo mindre får den normale variasjonen i studiepopulasjonen påvirke utvalget. En reduserer tilfeldige feil med økende utvalgsstørrelse. Når man randomiserer ønsker man å oppnå at behandlingsgruppene er mest mulig like hverandre. Hvis utvalgsstørrelsen er (for) liten kan man få forskjeller mellom behandlingsgruppene (som skyldes tilfeldig variasjon i populasjonen) selv om man har randomisert. Seks av studiene (Knight et al., 1951; McKenna et al., 1990; Olds et al., 1953; Salisbury & Vandemark, 1951; Senger et al., 1988; Williams et al., 1988) har store studiepopulasjoner mellom 2014 og 6600 kyr. Tre av studiene (Andersson et al., 2004; Graves et al., 1991; López-Gaius & Camón-Urgel, 1988) har mellomstore studiepopulasjoner mellom 334 og 596 kyr. Én av studiene (Momont et al., 1989) har liten studiepopulasjon på 72 kyr (kviger). I utgangspunktet har de

fleste av studiene tilstrekkelig stor studiepopulasjon til å ha jevn fordeling av konfunderende faktorer mellom gruppene, dersom studiene hadde vært randomisert.

### **Blinding**

Ingen av studiene hadde oppgitt at de hadde blindet med hensyn på utfall. Blinding av studier som dette vil kreve at den som stiller drektighetsdiagnosen ikke vet hvilket deponeringssted som ble benyttet på den aktuelle kua. Blinding kunne også blitt praktisert overfor bonden eller røkteren med tanke på at disse ikke skulle la kunnskap om deponeringssted gi forskjellsbehandling i management til ulike kyr, basert på deponeringssted. I et randomisert klinisk forsøk av et legemiddel vil det være av større betydning at studien er blindet. Da ønsker man dobbel blinding slik at pasienten som mottar behandling ikke skal vite om den får legemiddel eller placebo, og de som skal observere effektene skal heller ikke vite hva pasienten har fått. Dersom en slik studie ikke er blindet vil det gå på bekostning av objektiviteten i observasjonene som gjøres, både av pasient og forsker. Hvor viktig blinding er i studier som baserer seg på inseminering og et tydelig målbart utfall, drektig eller ikke drektig, er usikker. Det er grunn til å anta at det ikke påvirker kvaliteten på forsøkene ettersom utfallsvariabelen er tydelig klassifiserbar (drektig eller ikke drektig), i motsetning til for eksempel studier hvor pasient og/eller forsker skal registrere grader av bedring hos en pasient etter administrert legemiddel. Det er også grunn til å anta at en bonde ikke vil endre management for en ku basert på deponeringssted.

### **Konfunderende faktorer**

En konfunderer er en bakenforliggende faktor som påvirker både forklaringsvariabelen, i vårt tilfelle deponeringssted, og utfallsvariabelen, i vårt tilfelle ikke-omløpsprosent eller drektighetsprosent. Vi har vurdert at mulige konfundere for fruktbarhet aktuelle for vår problemstilling er: paritet, inseminasjonsnummer, okse, sæddose, inseminørs erfaring og treffsikkerhet, kurase og sesong. Dersom deponeringssted ikke er randomisert så kan det bli en systematisk skjevfordeling slik at disse blir konfundere. Gitt at studieutvalget er stort nok vil konfundere fordele seg jevnt i gruppene ved randomisering. Bare Knight et al. (1951) og Momont et al (1989) har randomisert deponeringssted. De fleste av de inkluderte studiene har tatt hensyn til et par konfundere, men ingen av studiene har tatt hensyn til alle vi mener er relevante. Ingen av studiene har inkludert deskriptiv informasjon som viser fordelingen av potensielle konfundere i de ulike behandlingsgruppene.

Kyrnes alder/paritet vil påvirke drektighetsresultatet, da kviger generelt sett har bedre fruktbarhet enn eldre kyr (Garmo et al., 2008). Kun én studie har tatt hensyn til kyrnes alder i analyse av resultatet (Graves et al. 1991). Et annet eksempel er Momont et al. (1989) som kun har inkludert bare én aldersgruppe (kviger) i sin studie, og derfor ikke trenger å ta hensyn til alder.

Ved økende inseminasjonsnummer går fruktbarheten ned. Dette skyldes at kyr som ikke blir drektig ved de første insemineringene generelt har dårligere fruktbarhet enn de som ble drektig ved de første insemineringene. Fire studier oppgir at de bare benytter førstegangs-insemineringer (Andersson et al., 2004; Knight et al., 1951; López-Gaius & Camón-Urgel, 1988; Salisbury & Vandemark, 1951). I tillegg er det nærliggende å anta at Momont et al. (1989) kun har benyttet førstegangs-inseminering på grunn av størrelsen på studiepopulasjonen og beskrivelsen av studiedesignet. Disse behøver derfor ikke å ta hensyn til inseminasjonsnummer. I analysen av data har Senger et al. (1988) og Graves et al. (1991) tatt hensyn til inseminasjonsnummer.

Oksens sædkvalitet vil virke inn på resultatet ved at god sædkvalitet gir høyere drektighetsprosent, mens dårligere sædkvalitet gir lavere drektighetsprosent. På denne måten virker valg av okse direkte inn på resultatet, og konfunderer derfor med deponeringssted hvis ikke okse er jevnt fordelt i de to gruppene. To av de studiene har tatt hensyn til oxen i design av studiet (Momont et al., 1989; Salisbury & Vandemark, 1951), og én studie har tatt hensyn til oxen i analysene av dataene (Andersson et al., 2004).

Sæddose vil virke konfunderende på resultatet ved at en større mengde sæd, eller en mer konsentrert sæddose, vil kunne gi høyere drektighetsprosent. Sæddosens effekt på drektighetsprosenten ble tatt hensyn til i designet av Olds et al. (1953). Andersson et al. (2004) som har brukt sæddoser med ulik konsentrasjon på henholdsvis 2 millioner og 15 millioner har tatt hensyn til dette i analysen av sine resultater.

Hvilken inseminør som utfører deponeringen og inseminørs presisjon vil ha en effekt på resultatet. Senger et al. (1988) viste at presisjonen falt jo lenger tid det tok fra treningen til testingen. Salisbury & Vandemark (1951) og Olds et al. (1953) har tatt hensyn til inseminørs påvirkning i designet. López-Gaius & Camón-Urgel (1988) har utelukket inseminør som konfunderende faktor ved at én person utførte alle insemineringene. Andersson et al. (2004)

har i designet selektert inseminører til å benytte enten deponering i corpus uteri eller deponering cornualt. De som ble valgt til å deponere cornualt var inseminører som var trente i embryooverføring. På denne måten blir det vanskelig å skille effekten av deponeringssted på drektighetsprosent fra effekten av inseminør. Tre studier har tatt hensyn til inseminørs påvirkning i analysen (Graves et al., 1991; McKenna et al., 1990; Senger et al., 1988).

I studier der det har blitt brukt forskjellige raser med ulik fertilitet, og fordelingen av rase mellom ulike deponeringssteder er ulik, vil sammenhengen mellom deponeringssted og drektighetsresultat bli misvisende. Noen av studiene har brukt flere raser mens andre studier ikke omtaler hvilke(n) rase(r) som har blitt brukt. Momont et al. (1989) og Graves et al. (1991) har brukt henholdsvis kun holstein og kun jerseykyr. Disse har dermed utelukket rase som en mulig konfunder. Williams et al. (1988) har benyttet både jersey og holsteinkyr, men har ikke tatt hensyn til dette hverken i design eller analyse. Øvrige studier har ikke oppgitt rase på kyrne.

Hvilken måned dyrene blir inseminert kan ha konfunderende effekt fordi ved for høye eller for lave temperaturer, eller ved for lite lys, vil ikke kua vise brunst like tydelig, og hun vil heller ikke bli drektig like raskt som ved optimale temperaturer. Måneden har dermed en effekt på resultatet. Som nevnt er det Senger et al. (1988) som har den mest ugunstige fordelingen av behandling i forhold til sesong. Dette har de ikke tatt hensyn til i analysen, men de har tatt hensyn til tiden fra re-trening til insemineringstidspunktet. McKenna et al. (1990) har tatt hensyn til sesong ved å justere for månedens påvirkning i analysen.

Ettersom alle av de inkluderte studiene har én eller flere konfunderende faktorer de ikke har tatt hensyn til i enten design eller analyse er det mulighet for at resultatene som rapporteres ikke er gyldige. Når det i tillegg ikke er inkludert informasjon som viser fordelingen av potensielle konfundere i de ulike behandlingsgruppene er dette vanskelig å vurdere resultatenes gyldighet.

### **Feilklassifisering**

Feilklassifisering er en type informasjonsbias. Feilklassifisering oppstår hvis man klassifiserer utfallet eller forklaringsvariabelen feil. I vårt tilfelle har vi vurdert utfallet, om det er mulighet for å klassifisere dyr som er drektig som ikke drektig, eller et dyr som er drektig som ikke

drektig. Vi har også vurdert rapporteringen av brunstdeteksjon, ettersom de ikke kan bli drektig uten å være brunstig.

### ***Brunstdeteksjon***

Eggløsningen hos kua skjer cirka 12 timer etter avsluttet brunst og egget har en levetid på fire til seks timer. Det gir et kort vindu hvor befruktningsdyktige sædceller må være tilstede i egglederen. Sædcellene har en levetid på cirka 24 timer, men trenger å modnes i tre til seks timer før de er befruktningsdyktige. Inseminasjon på eggløsningstidspunktet eller etter vil derfor gi dårligere resultat. En ønsker at sædcellene skal være befruktningsdyktige og ha nådd egglederen på eggløsningstidspunktet. Nøyaktig brunstdeteksjon er derfor essensielt for et godt resultat ved inseminering. Det beste tidspunktet å inseminere på er fra siste halvdel av brunsten og frem til seks timer etter at brunsten har opphørt. Kriterier for brunstdeteksjon og insemineringstidspunkt er omtalt i varierende grad i de inkluderte studiene. Kun én studie (Senger et al., 1988) har kvalitetssikret fravær av corpus luteum ved å måle nivåer av progesteron i melk. Høye progesteronverdier indikerer tilstedeværelse av corpus luteum. Er corpus luteum tilstede kan ikke kua være i brunst og heller ikke blir drektig ved inseminering.

Timing av inseminering i klinisk praksis vil være begrenset av hva som er praktisk mulig å gjennomføre, men i studier hvor man ønsker å se på effekten av deponeringsted på drektighetsprosent eller ikke-omløpsprosent bør det etterstrebes å inseminere på best mulig tidspunkt. Ved å være systematisk ved brunstdeteksjon og nøye med insemineringstidspunkt i forhold til brunstdeteksjonen reduserer man variasjon i insemineringstidspunktet sin påvirkning på resultatene. For så nøyaktig brunstdeteksjon som mulig bør flere faktorer vurderes: eksempler er observasjon av adferdsendringer og slim, aktivitetsmåler, progesteronmåling i melk og dropp i melkeytelse.

### ***Drektighetsundersøkelse***

Det er i hovedsak manuell drektighetsundersøkelse som benyttes i studiene, og de gjennomføres enten av en inseminør eller av den lokale veterinæren. Det er ikke mye forskjell i måten de har valgt å gjennomføre dette på, men det som likevel bør nevnes er tidspunktet for drektighetsundersøkelsen i Momont et al. (1989) der det ble gjennomførte drektighetsundersøkelser helt ned til 32 dager etter inseminering. Dette er svært tidlig, og det er ikke sikkert at en drektighet som blir påvist så tidlig vil vare. De oppgir også at det ble

gjennomført drektighetsundersøkelser ved 60 dager i den samme studien, men det oppgis ikke om det var de samme dyrene blir undersøkt begge ganger.

### **Ekstern validitet**

Begrepet ekstern validitet beskriver om en studies konklusjoner er gyldige for referansepopulasjonen man ønsker å si noe om. God ekstern validitet oppnår man ved at studiepopulasjonen er representativ for referansepopulasjonen. Generaliserbarhet brukes om ekstern validitet i vid forstand, ofte om generaliserbarhet validitet utover referansepopulasjonen (for eksempel til NRF).

### **Teknisk utvikling**

Vi har et vidt aldersspenn på artiklene vi har valgt å ta med i resultatene våre. De eldste stammer fra begynnelsen av 50-tallet, de midterste fra slutten av 80-tallet og begynnelsen av 90-tallet, og så har vi én artikkel fra 2004. I artiklene omtaler de ikke hva slags utstyr de bruker, men det er grunn til å tro at dette utstyret har gjennomgått forandringer opp gjennom årene. Det ble etterhvert vanlig å konservere sæden i form av nedfrysing, og dette har ført til endringer i rutiner ved inseminering. De eldste artiklene stammer fra tiden rett etter at teknikken med rektal fiksering av cervix ble tatt i bruk, og det er nærliggende å anta at inseminørene som deltok i disse studiene ikke hadde like mye trening i denne teknikken som de inseminørene som deltok i senere studier. Slik utvikling både på utstyrssiden og blant inseminørene har gjort at studiene fra de ulike tidsepokene vil kunne få forskjellige resultater.

### **Utvikling i avl**

Som nevnt tidligere har vi et vidt aldersspenn på artiklene vi har jobbet med, og over den samme perioden som studiene har blitt gjort har det også skjedd avlsmessig utvikling hos dyrene. I Norge har vi avlet på dyr med de egenskapene vi ønsker oss i ei melkeku, og en av de egenskapene er at hun lett blir drektig. Hos andre raser har avlsarbeidet i hovedsak dreid seg om melkeproduksjon, og vi ser i dag at raser som blir hyppig brukt i andre land har dårligere fruktbarhet enn tidligere (Huang et al., 2009). Dagens NRF er sannsynligvis likere Holstein slik de var tidligere, mens dagens Holstein skiller seg fra både NRF og gamle Holstein.

På samme måte har oksens sædvolum og motilitet hatt en synkende trend de siste tiårene. En

reduksjon i sædvolum og motilitet vil det føre til dårligere drektighetsresultater (Karoui et al., 2011).

### **Raser**

I de inkluderte studiene har vi begrenset oss til melkekyr, men de ulike studiene har brukt ulike raser. I flere av studiene omtaler de heller ikke hvilke raser som har blitt brukt.

Muligheten til å generalisere resultater fra en rase til en annen rase kan være begrenset, for eksempel har forsøk vist at NRF-kyr, og krysninger mellom NRF og Holstein, har bedre evne til å bli drektige enn rene Holsteinkyr (Ferris et al., 2014).

### **Fersk og frossen sæd**

De tre eldste artiklene benytter fersk sæd i sine forsøk, mens de resterende benytter frossen sæd. Dette kan føre til forskjeller i drektighetsprosent/ikke-omløpsprosent fordi sæd har svært kort overlevelse. Knight et al. (1951) ser de på hvordan alderen på sæden virker inn på drektighetsprosenten, ved bruk av fersk sæd, i tillegg til effekten ved ulikt deponeringssted. Alderen på sæden har en klar effekt på sædcellenes evne til å fertilisere egget. Ved bruk av frossen sæd elimineres mye av denne problematikken da sæden kan oppbevares over lengre tid i frossen tilstand. Inseminøren kan da være nesten helt sikker på at sæden har deponerer er levedyktig, i motsetning til ved deponering av fersk sæd, der man risikerer at mange av sædcellene er døde før deponering. Resultatene fra artiklene der det brukes fersk sæd er ikke like relevante i dag.

### **Utvikling i dataanalyse**

I eldre studier har en måtte analysert dataene manuelt uten hjelp av dataprogrammer. Det krevde at man tok hensyn til konfunderende faktorer i design av studien og da begrenset det seg hvor mange man kunne ta hensyn til. Eksempelvis har Salisbury & Vandemark (1951) og Olds et al. (1953) tatt hensyn til henholdsvis okse og inseminør, og inseminør og sæddose i designet. I dag finnes avanserte dataprogrammer hvor man kan ta høyde for flere faktorer i analysen. Eksempelvis kan man legge inn inseminasjonsnummer, laktasjonsnummer, inseminør og okse ved analysering av drektighetsresultat ved deponering på ulike steder.

### **Videre forskning**

Deponering i corpus uteri har holdt frem som standard metode for inseminering i Norge frem til i dag. Dette kan skyldes at studier som har undersøkt deponeringssted ikke har klart å vise signifikant bedre resultater ved deponering i uterushornene enn ved deponering i corpus uteri.



Selv om det var få av de inkluderte studiene som fant sine egne resultater signifikante kunne vi se en tendens mot at cornual deponering av fryst sæd ga bedre drektighetsresultater. Deponering av fryst sæd i corpus uteri ga en drektighetsprosent på gjennomsnitt 57,1%, mens cornual deponering av fryst sæd ga en drektighetsprosent på 61,6%. Studiene som er inkludert i denne oppgaven er i hovedsak eldre studier, hvor bare én av de er yngre enn 20 år (Andersson et al., 2004). Ingen av studiene har et optimalt design eller har analysert og rapportert resultatene på en måte som sikrer at man kan vurdere gyldigheten, delvis skyldes dette at studiene er eldre. Det vil si at nyere forskning kreves for å kunne si at endring av deponeringssted vil gi bedre drektighetsresultater.

Tidligere studier har tatt for seg andre raser enn NRF. Dersom dette skal overføres til norske forhold bør det gjennomføres en studie som ser på forhold hos NRF, da denne rasen har bedre fruktbarhetsegenskaper enn de fleste andre melkekyr. Antall kyr i utvalget bør være stort nok slik at man reduserer påvirkningen tilfeldig variasjon har på utvalget. Fordi det er systematisk dokumentering på individnivå over sykdom og ytelse i Norge kan man vurdere om en skal utnytte dette i seleksjon av dyr til en studie. Da kan en ekskludere dyr som har helsehistorikk som tilsier at de har redusert fruktbarhet i utgangspunktet. På denne måten vil en utelukke lavfertilitetskyr og unngå at lav fertilitet hos enkeltdyr påvirker resultatene i forhold til om ett deponeringssted er mer fordelsmessig enn et annet. Ved seleksjon av okser bør en strebe etter å velge okser med normal fertilitet. Dette er i utgangspunktet sikret gjennom Genos system med eliteokser. Inseminører bør selekteres etter resultater, hvor man kan enten velge de med best drektighetsresultat eller de som ligger nærmest det gjennomsnittlige drektighetsresultatet for alle Genos tilknyttede inseminører. Deponeringssted bør randomiseres ved hjelp av et dataprogram som har en “random number generator” slik at man sikrer jevn fordeling av konfunderende faktorer i behandlingsgruppene. I analysen av data bør insemineringsnummer, kyrnes laktasjonsnummer, okse, inseminør og sesong tas høyde for om ikke behandlingsgruppene skulle bli helt like.

## Konklusjon

De fleste av studiene konkluderte med at deponeringssted ikke hadde effekt på drektighetsprosent eller ikke-omløpsprosent. En studie fant signifikant forskjell mellom deponering i cervix og deponering i corpus uteri eller cornu, men ingen signifikant forskjell mellom de to sistnevnte. To andre studier konkluderte med en høyere drektighetsprosent ved deponering i cornu enn i corpus uteri. En siste studie konkluderte med høyere drektighetsprosent ved deponering i corpus enn i cornu. Alle studiene ble vurdert på kvalitet i design, analyse og rapportering av resultater. Alle de inkluderte artiklene har større eller mindre mangler i beskrivelse material og metoder: særlig mangler det god beskrivelse av studiepopulasjon, design og statistisk analyse. Videre har ingen studier inkludert deskriptive resultat med beskrivelse av behandlingsgruppene sammensetning. De tre eldste studiene er preget av mangel på analyseverktøy. Kun et fåtall av studiene har randomisert behandlingene, noe som er en av hjørnesteinene ved gjennomføring av kontrollerte kliniske forsøk. In sum gjør alle disse manglene det vanskelig å fullt og helt vurdere kvaliteten på arbeidene, og resultatenes gyldighet.

## Takk til bidragsyttere

Vi vil takke vår veileder Ingrid Hunter Holmøy, førsteamanuensis ved Institutt for produksjonsdyrmedisin, for gode råd og tett oppfølging gjennom hele arbeidet med fordypningsoppgaven.

## Referanser

- Andersson, M., Taponen, J., Koskinen, E. & Dahlbom, M. (2004). Effect of insemination with doses of 2 or 15 million frozen-thawed spermatozoa and semen deposition site on pregnancy rate in dairy cows. *Theriogenology*, 61 (7-8): 1583-1588. doi: 10.1016/j.theriogenology.2003.09.006.
- Animalia. (2019). *Fruktbarhet hos storfe*. Internett. Oslo. Tilgjengelig fra: <https://www.animalia.no/no/Dyr/storfe/fruktbarhet-hos-storfe/> [hentet 27.02.2020].
- Bruun, J., Ersbøll, A. K. & Alban, L. (2002). Risk factors for metritis in Danish dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine*, 54 (2): 179-190. doi: 10.1016/S0167-5877(02)00026-0.
- Ferris, C. P., Patterson, D. C., Gordon, F. J., Watson, S. & Kilpatrick, D. J. (2014). Calving traits, milk production, body condition, fertility, and survival of Holstein-Friesian and Norwegian Red dairy cattle on commercial dairy farms over 5 lactations. *Journal of Dairy Science*, 97 (8): 5206-5218. doi: 10.3168/jds.2013-7457.
- Garmo, R. T., Refsdal, A. O., Karlberg, K., Ropstad, E., Waldmann, A., Beckers, J. F. & Reksen, O. (2008). Pregnancy Incidence in Norwegian Red Cows Using Nonreturn to Estrus, Rectal Palpation, Pregnancy-Associated Glycoproteins, and Progesterone. *Journal of Dairy Science*, 91 (8): 3025-3033. doi: 10.3168/jds.2007-0778.
- Geno. (2014a). *Brunsttegn*. Internett. Hamar. Tilgjengelig fra: <https://www.geno.no/Start/Brunst/Brunst-og-brunstkontroll/Brunsttegn/> [hentet 27.02.2020].
- Geno. (2014b). *Tilbakeholdt etterbyrd*. Internett. Hamar. Tilgjengelig fra: <https://www.geno.no/Start/Brunst/Fagstoff/Fruktbarhetsproblemer/Tilbakeholdt-etterbyrd/> [hentet 20.03.2020].
- Geno. (2014c). *Børbetennelse*. Internett. Hamar: Geno. Tilgjengelig fra: <https://www.geno.no/Start/Brunst/Fagstoff/Fruktbarhetsproblemer/Borbetennelse/> [hentet 20.03.2020].
- Geno. (2014d). *Fruktbarhetsmål*. Internett. Hamar. Tilgjengelig fra: <https://www.geno.no/Start/Brunst/Fagstoff/KUFRUKTBARHET/Fruktbarhetsmal/> [hentet 03.03.2020].

- Geno. (2015a). *Brunstkontroll*. Internett. Hamar. Tilgjengelig fra:  
<https://www.geno.no/Start/Brunst/Brunst-og-brunstkontroll/Brunstkontroll/> [hentet 27.02.2020].
- Geno. (2015b). *Produksjon av sæd*. Internett. Hamar: Geno. Tilgjengelig fra:  
<https://www.geno.no/Start/Brunst/Semintjeneste/Produksjon-av-sad/> [hentet 03.03.2020].
- Geno. (2016). *Rideindikatorer*. Internett. Hamar. Tilgjengelig fra:  
<https://www.geno.no/Start/Brunst/Hjelpemidler/Rideindikatorer/> [hentet 27.02.2020].
- Geno. (2018). *Historie*. Internett. Hamar. Tilgjengelig fra: <https://www.geno.no/Start/Geno-Avler-for-bedre-liv/om-nrf-kua/Historie/> [hentet 17.03.2020].
- Geno. (2020a). *Årssamlinger i produsentlagene 2020*. Internett. Tilgjengelig fra:  
[https://www.geno.no/globalassets/geno-sa/02\\_dokumenter/11\\_nytt\\_for\\_tillitsvalgte/2020/arssamlinger-2020-genoppd.pdf?fbclid=IwAR2LklZ4Z8DAK89xF1Lo7Iqnx9U-\\_jOSjPMCZsZwKk1rm82vxSHghnj\\_BsE](https://www.geno.no/globalassets/geno-sa/02_dokumenter/11_nytt_for_tillitsvalgte/2020/arssamlinger-2020-genoppd.pdf?fbclid=IwAR2LklZ4Z8DAK89xF1Lo7Iqnx9U-_jOSjPMCZsZwKk1rm82vxSHghnj_BsE) [hentet 17.03.2020].
- Geno. (2020b). *Bruk av aktivitetsmåler*. Internett. Hamar. Tilgjengelig fra:  
<https://www.geno.no/Start/Brunst/Hjelpemidler/aktivitetsmaler/bruk-av-aktivitetsmaler/> [hentet 27.02.2020].
- Graves, W. M., Dowlen, H. H., Kiess, G. A. & Riley, T. L. (1991). Evaluation of uterine body and bilateral uterine horn insemination techniques. *Journal of dairy science*, 74 (10): 3454-3456. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(91)78535-4.
- Gunay, A. & Gunay, U. (2008). Effects of clinical mastitis on reproductive performance in Holstein cows. *Acta Veterinaria Brno*, 77 (4): 555-560. doi: 10.2754/avb200877040555.
- Huang, C., Tsuruta, S., Bertrand, J. K., Misztal, I., Lawlor, T. J. & Clay, J. S. (2009). Trends for conception rate of Holsteins over time in the southeastern United States. *Journal of Dairy Science*, 92 (9): 4641-4647. doi: 10.3168/jds.2008-1982.
- Karoui, S., Díaz, C., Serrano, M., Cue, R., Celorrio, I. & Carabaño, M. J. (2011). Time trends, environmental factors and genetic basis of semen traits collected in Holstein bulls under commercial conditions. *Animal Reproduction Science*, 124 (1): 28-38. doi: 10.1016/j.anireprosci.2011.02.008.
- Knight, C. W., Patrick, T. E., Anderson, H. W. & Branton, C. (1951). The Relation of Site of Semen Deposit to Breeding Efficiency of Dairy Cattle<sup>1</sup>. *Journal of Dairy Science*, 34 (3): 199-202. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(51)91694-3.

- Kurykin, J., Jaakma, Ü., Majas, L., Jalakas, M., Aidnik, M., Waldmann, A. & Padrik, P. (2003). Fixed time deep intracornual insemination of heifers at synchronized estrus. *Theriogenology*, 60 (7): 1261-1268. doi: 10.1016/S0093-691X(03)00150-X.
- López-Gatius, F. & Camón-Urgel, J. (1988). Increase of pregnancy rate in dairy cattle after preovulatory follicle palpation and deep cornual insemination. *Theriogenology*, 29 (5): 1099-1103. doi: 10.1016/s0093-691x(88)80034-7.
- McKenna, T., Lenz, R. W., Fenton, S. E. & Ax, R. L. (1990). Nonreturn rates of dairy cattle following uterine body or cornual insemination. *Journal of dairy science*, 73 (7): 1779-1783. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(90)78857-1.
- Mellemstrand, C. (2019). *Jerseybønder bruker mest kjønnsseparert sæd*. Internett. Oslo: Norsk Landbruk. Tilgjengelig fra: <https://www.norsklandbruk.no/husdyr/jerseybonder-bruker-mest-kjonnseparert-saed/> [hentet 06.04.2020].
- Momont, H. W., Seguin, B. E., Singh, G. & Stasiukynas, E. (1989). Does intrauterine site of insemination in cattle really matter? *Theriogenology*, 32 (1): 19-26. doi: 10.1016/0093-691x(89)90517-7.
- Morotti, F., Sanches, B. V., Pontes, J. H. F., Basso, A. C., Siqueira, E. R., Lisboa, L. A. & Seneda, M. M. (2014). Pregnancy rate and birth rate of calves from a large-scale IVF program using reverse-sorted semen in *Bos indicus*, *Bos indicus-taurus*, and *Bos taurus* cattle. *Theriogenology*, 81 (5): 696-701. doi: 10.1016/j.theriogenology.2013.12.002.
- Nelson, S. T., Martin, A. D. & Osteras, O. (2010). Risk factors associated with cystic ovarian disease in Norwegian dairy cattle.(Research)(Report). *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52 (1): 60. doi: 10.1186/1751-0147-52-60.
- Nelson, S. T., Haadem, C. S., Nødtvedt, A., Hesse, A. & Martin, A. D. (2017). Automated activity monitoring and visual observation of estrus in a herd of loose housed Hereford cattle: Diagnostic accuracy and time to ovulation. *Theriogenology*, 87: 205-211. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.08.025.
- Noakes, D. E., Parkinson, T. J. & England, G. C. W. (2009). *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. 9th utg.: Saunders Elsevier.
- Olds, D., Seath, D. M., Carpenter, M. C. & Lucas, H. L. (1953). Interrelationships between Site of Deposition, Dosage, and Number of Spermatozoa in Diluted Semen and Fertility of Dairy Cows Inseminated Artificially<sup>1</sup>. *Journal of Dairy Science*, 36 (10): 1031-1035. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(53)91594-X.

- Opplysningskontoret for meieriprodukt. (2020). *Ku og kalv*. Internett. Oslo. Tilgjengelig fra: <https://www.melk.no/Melkekilden/Melkekua/Ku-og-kalv/Hvorfor-bli-ruer-inseminert> [26.04.2020].
- Padula, A. M. (2005). The freemartin syndrome: an update. *Animal Reproduction Science*, 87 (1): 93-109. doi: 10.1016/j.anireprosci.2004.09.008.
- PubMed. (2020). *PubMed Overview*. Internett. Bethesda: PubMed. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/> [hentet 17.03.2020].
- Refsdal, A. O., Gillund, P. & Karlberg, K. (2014a). Inseminasjon. I: *Fruktbarhet i fjøset*, s. 53-62. Bergen: Fagbokforlaget.
- Refsdal, A. O., Gillund, P. & Karlberg, K. (2014b). Syklus og hormoner. I: *Fruktbarhet i fjøset*, s. 19-23. Bergen: Fagbokforlaget.
- Refsdal, A. O., Gillund, P. & Karlberg, K. (2014c). Brunstkontroll. I: *Fruktbarhet i fjøset*, s. 39-41. Bergen: Fagbokforlaget.
- Refsdal, A. O., Gillund, P. & Karlberg, K. (2014d). Hjelpemidler i brunstkontrollen. I: *Fruktbarhet i fjøset*, s. 43-51. Bergen: Fagbokforlaget.
- Refsdal, A. O., Gillund, P. & Karlberg, K. (2014e). Fruktbarhetsmål - styring og kontroll. I: *Fruktbarhet i fjøset*, s. 151-165. Bergen: Fagbokforlaget.
- Refsdal, A. O., Gillund, P. & Karlberg, K. (2014f). Fruktbarhet og økonomi. I: *Fruktbarhet i fjøset*, s. 167-172. Bergen: Fagbokforlaget.
- Refsdal, A. O., Gillund, P. & Karlberg, K. (2014g). Føring og fruktbarhet. I: *Fruktbarhet i fjøset*, s. 79-95. Bergen: Fagbokforlaget.
- Refsdal, A. O., Gillund, P. & Karlberg, K. (2014h). Andre sykdommer som påvirker fruktbarheten. I: *Fruktbarhet i fjøset*, s. 135-141. Bergen: Fagbokforlaget.
- Refsdal, A. O., Gillund, P. & Karlberg, K. (2014i). Hormonbehandling. I: *Fruktbarhet i fjøset*, s. 143-145. Bergen: Fagbokforlaget.
- Refsdal, A. O., Gillund, P. & Karlberg, K. (2014j). Omgivelsesfaktorer som virker inn på fruktbarhet. I: *Fruktbarhet i fjøset*, s. 97-103. Bergen: Fagbokforlaget.
- Refsdal, A. O., Gillund, P. & Karlberg, K. (2014k). Fra kalv til fruktbar kvige. I: *Fruktbarhet i fjøset*, s. 17-18. Bergen: Fagbokforlaget.
- Refsdal, A. O., Gillund, P. & Karlberg, K. (2014l). Utviklingsfeil hos kviger. I: *Fruktbarhet i fjøset*, s. 105-107. Bergen: Fagbokforlaget.
- Reksen, O., Tverdal, A., Landsverk, K., Kommisrud, E., Bøe, K. E. & Ropstad, E. (1999). Effects of Photointensity and Photoperiod on Milk Yield and Reproductive

- Performance of Norwegian Red Cattle. *Journal of Dairy Science*, 82 (4): 810-816. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(99)75300-2.
- Reksen, O., Gröhn, Y. T., Havrevoll, O. S., Bolstad, T., Waldmann, A. & Ropstad, E. (2001). Influence of Concentrate Allocation and Energy Balance on Postpartum Ovarian Activity in Norwegian Cattle. *Journal of Dairy Science*, 84 (5): 1060-1068. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(01)74566-3.
- Salisbury, G. W. & Vandemark, N. L. (1951). The Effect of Cervical, Uterine and Cornual Insemination on Fertility of the Dairy Cow. *Journal of Dairy Science*, 34 (1): 68-74. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(51)91671-2.
- Senger, P. L., Becker, W. C., Davidge, S. T., Hillers, J. K. & Reeves, J. J. (1988). Influence of cornual insemination on conception in dairy cattle. *Journal of animal science*, 66 (11): 3010-3016. doi: 10.2527/jas1988.66113010x.
- Sjaastad, Ø. V., Sand, O. & Hove, K. (2003). Reproduction. I: *Physiology of Domestic Animals*, s. 621-670. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Statistics Norway. (2020). Gardsbruk, jordbruksareal og husdyr. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/jord-skog-jakt-og-fiskeri/statistikker/stjord> [hentet 02.05.2020].
- Stene, O. (2017). *Fôring og fruktbarhet*. Internett. Stavanger: Bondevennen.no. Tilgjengelig fra: <https://www.bondevennen.no/fagartiklar/foring-og-fruktbarhet/> [hentet 11.04.20].
- Unit. *BIBSYS-konsortiet*. Internett. Trondheim: Unit,. Tilgjengelig fra: <https://www.unit.no/bibsys-konsortiet> [hentet 05.05.2020].
- Williams, B. L., Gwazdauskas, F. C., Whittier, W. D., Pearson, R. E. & Nebel, R. L. (1988). Impact of site of inseminate deposition and environmental factors that influence reproduction of dairy cattle. *Journal of dairy science*, 71 (8): 2278-2283. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(88)79804-5.



Norges miljø- og  
biovitenskapelige  
universitet

Postboks 5003  
NO-1432 Ås  
67 23 00 00  
[www.nmbu.no](http://www.nmbu.no)