



**Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni**  
**Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association**  
**e-ISSN: 2667-8381**

**Mehmet CENGİZ<sup>1a</sup>**  
**Vefa TOHUMCU<sup>1b</sup>**

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

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

**\*Sorumlu Yazar:** Mehmet CENGİZ  
**E-Posta:** mehmet.cengiz@atauni.edu.tr

**Geliş Tarihi:** 07.11.2021  
**Kabul Tarihi:** 13.12.2021

**12 (3): 168-180, 2021**  
**DOI: 10.38137/vftd.1020222**

**Makale atfı**

Cengiz, M. & Tohumcu, V. (2021). Sütçü ineklerde östrus siklusunun, foliküler gelişimin ve ovulasyonun hormonal kontrolü. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 12 (3), 168-180. DOI: 10.38137/vftd.1020222

**SÜTÇÜ İNEKLERDE ÖSTRUS SIKLUSUNUN,  
FOLİKÜLER GELİŞİMİN ve OVULASYONUN  
HORMONAL KONTROLÜ**

**ÖZET.** Süt sığırcılığı işletmelerinde sürdürülebilir üretim ve verimlilik için en önemli faktörlerden biri döl verimidir. İşletme ölçeğine bağlı olarak, verimliliği artırabilmek için çeşitli yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bunlar, seksüel aktivitenin gözlenmesi, sensör teknolojilerinin kullanımı, endokrin ölçümler ve hormon müdahaleleridir. Son elli yıl içinde, işletmelerdeki hayvan sayısının artışı, insan faktöründen kaynaklı kayıpları artırmıştır. Bu nedenle, sürülerde üremenin denetlenmesinde diğer teknolojik yaklaşımlara göre daha ucuz olan hormon uygulamaları yaygın hale gelmiştir. Bu amaçla prostaglandin F2-alfa (PGF2 $\alpha$ ) analogları, gonadotropin salıcı hormon (GnRH) analogları, progesteron, östradiol (E2), gebe kısarak serum gonadotropini (PMSG), insan koriyonik gonadotropini (hCG) gibi hormonlar veteriner hekimlikte geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Üreme hormonlarının analog formlarının kullanımıyla çeşitli östrusun, foliküler gelişimin ve ovulasyonun senkronize edildiği programlar geliştirilmiştir. Bunların en yaygın kullanılanları, hedeflenmiş tohumlama programı, modifiye edilmiş hedef tohumlama programı, ov-synch, presenkronizasyon uygulanan ov-synch, progesteronla desteklenmiş ov-synch, double (çift) ov-synch programlarıdır.

**Anahtar Kelimeler:** İnek, Döl verimi, Hormonal kontrol, Seksüel sekronizasyon, Üreme hormonları.

**HORMONAL CONTROL of THE ESTROUS CYCLE,  
FOLLICULAR DEVELOPMENT and OVULATION IN  
DAIRY COWS**

**ABSTRACT.** Reproduction is one of the most important factor for sustainability and productivity in dairy farm management. Depending on the capacity of the herds, various approaches are used in management. These are the visual observation of the sexual activities, adaptation of sensory technologies, endocrine measurements, and hormone interventions. In the last fifty years, managery of the herds had an effort to minimize the losses due to human-caused. Thus, the hormone applications, which are cheaper than the other technological approaches, are preferred by the farm managements. Reproductive hormones, such as prostaglandin-F2-alpha (PGF2 $\alpha$ ) analogues, gonadotrophin releasing hormone (GnRH) analogues, progesterone, estradiol (E2), pregnant mare serum gonadotropin (PMSG), and human chorionic gonadotropin (hCG) have been widely used in veterinary medicine. By use of these reproductive hormones, the estrous cycle, follicular development, and ovulation can be synchronized in a schedule. The most commonly used programs are targeted insemination program, modified targeted insemination program, ov-synch, ov-synch with presynchronization, ov-synch supplemented with progesterone, and double (double) ov-synch program.

**Keywords:** Cow, Reproduction, Hormonal control, Sexual synchronization, Reproductive hormones.

## GİRİŞ

Dünyada süt sığırcılığında verimliliğe yönelik yönetim stratejileri son 20 yıl içinde belirgin değişikliğe uğramıştır. Gelecek 10 yıl içerisinde bu değişimlerin daha da hız kazanacağı ön görülmektedir. Yapılan öngörü çalışmalarının, değişimin öncelikle 1) ölçülebilir yeni ve özgün fenotiplerin geliştirilmesi 2) spesifik genomik biyo-belirteçlerin belirlenmesi 3) erken gebelik tespitine yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesi 4) östrus tespiti için yeni aktivite göstergelerinin kullanımı 5) geliştirilmiş seksüel senkronizasyon protokollerinin kullanılması 6) otomatik sensör teknolojilerinin rutin kullanıma girmesi 7) üreticiler tarafından “büyük veri” kullanımı konularında yoğunlaşacağı bildirilmiştir (Crowe ve ark., 2018).

Bahsedilen gelişmelere rağmen, süt sığırcılığı işletmelerinde verimliliği belirleyen temel faktör üretilmektedir. Bu nedenle, tüm akıllı teknolojilerin doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkilendirildiği konu döl verimidir. Döl veriminde artışın sağlanabilmesi için, doğum öncesi ve doğum sonrası dönemin doğru yönetilebilmesi ve üreme performansının artırılmasına yönelik yaklaşımların zamanında ve deneyimli personel tarafından gerçekleştirilmesi gerekmektedir (Bisinotto ve ark., 2014; Fricke ve ark., 2014a; McDougall ve ark., 2014).

Üreme performansının artırılması için sürü içinde bazı takip ve yaklaşımlar uygulanmaktadır. Bu yaklaşımlar, sürü özelliğine göre (kapalı yetiştirme veya mera modeli) değişimle birlikte, genelde 4 ana başlık altında uygulanmaktadır. Bunlar; seksüel aktivitenin gözlenmesi, sensör teknolojilerinin kullanımı, endokrin ölçümler ve hormonal müdahalelerdir (Crowe ve ark., 2018).

Birçok işletmede, kendiliğinden ve doğal östrus gösteren inekler tohumlandıktan sonra, siklik ve asiklik inekler tohumlama sürecine alınır. Bu amaçla, bir dizi hormon ve bunların birlikte veya ayrı ayrı kullanıldığı protokoller geliştirilmiştir (Lucy ve ark., 2004). Veteriner jinekolojide üremenin kontrolünde sıklıkla kullanılan hormonlar; prostaglandin F<sub>2</sub>-alfa (PGF<sub>2α</sub>) analogları, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları, progesteron, östradiol (E<sub>2</sub>), gebe kısrak serum gonadotropini (PMSG) ve insan koriyonik gonadotropini (hCG) dir (Keskin ve ark., 2010; Lamb ve ark., 2010).

Bu derleme makalede, süt sığırcılığında üreme hormonları kullanarak tohumlama başarısının ve döl veriminin artırılabilceği başlıca östrus ve ovulasyon

senkronizasyonu yaklaşımlarına değinilmektedir.

## HORMONAL SENKRONİZASYON

Hormonal senkronizasyon amacıyla kullanılan hormonlar, hormonların kullanım prensipleri ve tarihçesi Lucy ve ark. (2004) tarafından detaylı bir şekilde özetlenmiştir. Lucy ve ark. (2004) na göre östrus siklusunun kontrolü, farmakolojik ajanlarla hipotalamus, hipofiz, ovaryum ve uterus aksisinin kontrol edilmesi prensibine dayanır. Ekzojen olarak kullanılan hormonlarla, sağlıklı ineklerdeki endojen hormonların neden olduğu biyolojik aktivite taklit edilir veya uyarılır. Östrus siklusuna ilk müdahale 1960'lı yıllarda yapılmış ve bu uygulamada progesteron kullanılarak ovulasyon engellenmiştir. Bu yöntemde, inekler arasında östrus siklusu yönünden belirgin bir eş düzeylik sağlanmış olsa da gebelik oranı düşük bulunmuştur. Keşfi 1970'li yıllara dayanan PGF<sub>2α</sub>'nın veteriner jinekolojide kullanılmaya başlaması, yeni senkronizasyon yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Progesteron ve PGF<sub>2α</sub> kombinasyonuyla senkronizasyon sonuçlarında belirgin ilerleme sağlanmış olsa da uzun süreli progesteron maruziyetine bağlı gebelik oranlarının düşük olduğu görülmüştür. İlerleyen yıllarda (1990'lı yıllarda) ovaryumdaki foliküler dinamik hakkında bilinenlerin artmasıyla, progesteron ve PGF<sub>2α</sub> kombinasyonunda gebelik oranlarını düşüren ana unsurun, senkronizasyon sürecinde varlığını koruyan ve içerdiği oositte kromozom hasarı nedeniyle oluşan kalıcı (*persiste*) folikül olduğu görülmüştür (Mihm ve ark., 1994; Lucy ve ark., 2004). Bunun üzerine ovular ve anovular ineklerde folikül gelişimin, luteal dönem uzunluğunun ve ovulasyon zamanının kontrol edildiği programlar geliştirilmiştir (Gümen ve ark., 2003; Denicol ve ark., 2012; Herlihy ve ark., 2012).

Östrus senkronizasyonunun uygulandığı tüm programlarda, foliküler gelişimin kontrolü (Souza ve ark., 2008), korpus luteumun desteklenmesi (Ambrose ve ark., 2004; Stevenson ve ark., 2012), korpus luteumun geriletilmesi (regresyonu), ovulasyonun uyarılması (Ambrose ve ark., 2004; Ahlawat ve ark., 2015) ve uygulama sonunda östrus ve/veya ovulasyonun senkronize edilmesi amaçlanır (Fricke ve ark., 1998; Crowe ve ark., 2018).

## Foliküler gelişimin kontrolü

Ovaryumda foliküler dalga; toplanma, seçim, dominantlık

ve atrezi olmak üzere 4 aşamada gerçekleşir (Mihm ve ark., 2002; Ginther ve ark., 2003). Foliküler havuz içerisinde 8 – 10 günde bir foliküller toplanır ve gelişim sürecine girerler. Araştırmacılar, foliküler gelişim sırasında *intra-ovaryan* faktörlerin, foliküler mikro çevrenin ve gonadotropinlerin etkili olduğunu ortaya koymuşlardır (Fortune ve ark., 2004). Havuzdan çıkan foliküller 4 mm çapa kadar gonadotropinlerden bağımsız olarak gelişmekte, 5 mm çapa ulaştıktan sonra gonadotropinlerin denetiminde büyümekte ve gelişmeye devam etmektedir (Webb ve ark., 2003). Gonadotropinlerin denetiminde büyüyen foliküller, deviasyon noktasını (yaklaşık 9 mm) aşarak dominant hale geçmektedir. Havuzdan birlikte çıkan ve sayısı ortalama 15 olan folikül topluluğundan (Gordon, 2003) sadece bir tanesi deviasyon noktasını geçerek dominant hale gelir (10 – 20 mm çap) ve 5 – 7 gün süreyle bu büyüklüğünü korur (Wiltbank ve ark., 2002). Diğer foliküller ise subordinat folikül haline dönüşürler. Dominant folikül, korpus luteum varlığına bağlı olarak ya regresyona uğrar ya da ovulasyona gider. Bununla birlikte östradiol ve inhibin seviyesi düşer (Lucy, 2007; Forde ve ark., 2011). Luteal gerileme veya progesteron desteğinin kesilmesi, hipotalamus ve hipofiz üzerindeki baskılayıcı etkinin kalkmasına, FSH sekresyonunun artmasına, yeni bir foliküler dalganın başlamasına, östradiol sentezinin artmasına ve dominant folikülü ovulasyona götüren LH salınımının başlamasına neden olur (Lucy, 2007; Forde ve ark., 2011).

Bahsedilen fizyolojik sürecin hormon kullanımının taklit edilmesiyle, foliküler dalga gelişimi programlanabilmektedir (Wiltbank ve ark., 2011). Bu amaçla iki ana yöntem kullanılmaktadır. Birincisi; GnRH'nin ovulasyona neden olan dozda uygulanmasıdır. GnRH enjeksiyonuyla uyarılan endojen LH salgısı, ovaryum üzerinde var olan dominant folikülün lüteinizasyonunu veya ovulasyonunu sağlar. Dominant folikülün ortadan kalkmasıyla yeni bir foliküler dalga başlar (Lucy ve ark., 2004). Bu amaçla gonadorelin asetat (50 – 200 µg) ve buserelin asetat (10 µg) sıklıkla tercih edilen etken maddelerdir (Ryan ve ark., 1995; Fricke ve ark., 1998; Denicol ve ark., 2012; Giordano ve ark., 2012a). Araştırmacılar uygulanan GnRH analog dozunun neden olacağı LH pik konsantrasyonunun, kan progesteron düzeyine göre değiştiğini, uygulama esnasında kan progesteron konsantrasyonu düşük olan ineklerde (<1 ng/ml), LH pik konsantrasyonunun daha yüksek olduğunu

belirlemiştir (Giordano ve ark., 2012a). İkincisi; östradiol türevlerinin (östradiol sipiyonat, östradiol benzoat vb.) uygulanmasıdır (Bartolome ve ark., 2005; Pfeifer ve ark., 2009). Progesteron varlığında östradiol uygulaması mevcut dominant folikülün atreziye uğramasına neden olmakta ve tetiklenen FSH artışı ile yeni bir foliküler dalganın başlamasını sağlamaktadır. Aksine düşük progesteron varlığında (östrus siklusunun erken döneminde) östradiol uygulaması, dominant folikülün yetersiz veya geçici baskılanmasına neden olurken, yeni foliküler dalganın başlamasında gecikmelere yol açmaktadır (Bo ve ark., 1994).

Hormonal senkronizasyonla foliküler gelişime müdahale öncesi 5 mm'den büyük foliküllerin tamamının ultrason rehberliğinde ablasyonu (uzaklaştırılması) da ayrı bir seçenek olarak araştırmacılar tarafından sunulmaktadır (Pfeifer ve ark., 2009).

#### **Korpus luteumun desteklenmesi**

Östrus siklusunun sekronizasyonunda progesteron kullanımının bazı temel etkilerinden faydalanılmaktadır. Kan progesteron konsantrasyonunun 1 ng/ml üzerinde olması, endojen LH salınımını ve östrus belirtilerinin ortaya çıkmasını engellemekte ve korpus luteumu desteklemektedir (MacMillan ve Peterson, 1993; Bergfeld ve ark., 1996). Progesteronun maruziyet süresi ve kanda değişen progesteron konsantrasyonu foliküler gelişim ve kandaki östradiol konsantrasyonu üzerine doğrudan etki etmektedir. Luteolizis sonrası düşük veya zamanla düşen konsantrasyonda progesteron maruziyeti, LH salınım sıklığını arttırmakta, büyük, yaşlı ve yüksek konsantrasyonda östradiol üretimi yapan kalıcı (persiste) folikül oluşumuna neden olmaktadır. Yüksek östradiol konsantrasyonu uterus ortamına, uzun süreli LH salınımı ise oositin mayoz bölünme sürecine olumsuz etki etmekte ve fertilitite oranını düşürmektedir (Bergfeld ve ark., 1996; Lamb ve ark., 2010). Düşük progesteron düzeyinin fertilitite üzerine etkileri Denicol ve ark. (2012) tarafından da ifade edilmiştir. Araştırmacılara göre normal bir östrus siklusunun ilk foliküler dalgasında yapılan tohumlamadaki gebelik oranının, ikinci foliküler dalgasına yönelik yapılan tohumlanmaya göre daha düşük olmasının sebebi, dominant folikülün gelişim sürecinde maruz kaldığı daha kısa süreli ve daha düşük dozdaki progesteron maruziyetidir (Denicol ve ark., 2012).

Bununla birlikte, uzun süreli (>10 gün)

progesteron maruziyeti, folikülün dominantlık süresinin uzamasına (>4 gün) ve persiste hale geçmesine neden olduğundan, kısa süreli (<10 gün) progesteron uygulamaları önerilmektedir (MacMillan ve Peterson, 1993; Mihm ve ark., 1994). Mihm ve ark. (1994), ovulatrör folikülün dominantlık süresi uzadıkça gebelik oranının belirgin olarak düştüğünü, kontrol grubunda dominantlık süresi ortalama 4 gün iken gebelik oranının yüksek (%87), dominant folikülün bekleme süresi uzadıkça (sırasıyla 8 ve 12 gün) gebelik oranının sıfıra yaklaştığını (sırasıyla %57 ve 0) bildirmişlerdir. Giordano ve ark. (2012a) da kan progesteron düzeyinden bağımsız olarak yapılan GnRH enjeksiyonuyla LH salınımının belirgin şekilde artırılabilirdiğini ve persiste dominant folikülün engellenebileceğini ortaya koymuşlardır.

Hormonal senkronizasyon süresince yeterli progesteron desteği sağlamak için oral olarak uygulanan (Patterson ve ark., 1997) progestagenlerden ziyade, vajina içi kullanıma uygun kontrollü progesteron salan gereçlerin kullanımı öne çıkmıştır (Lucy ve ark., 2004). Tek başına progesteron salan gereçlerin kullanımı yerine, GnRH ve östradiol ve analogları ile birlikte kullanımları önerilmiştir. Bu gereçlerin 10 günü aşmayan kullanımlarında (7 – 9 gün) persiste folikül oluşumunun engellendiği, özellikle uygulama başlangıcında kullanılan östradiol (Bo ve ark., 1994) ve GnRH (MacMillan ve Thatcher, 1991) ile yeni bir foliküler dalganın başlatılabileceği ve olası bir dominant folikül kalıcılığının engellenebileceği bildirilmiştir.

Progesteron kullanımının bir diğer etkisi kistik ovaryumun tedavisi üzerinedir. Kistik ovaryum olgularında, uygulanan progesteron desteği ile LH salınımı geçici olarak baskılanmaktadır. Progesteron desteğinin kalkmasıyla birlikte LH salınım sıklığı artmaktadır. Bu artış ile gelişen yeni dominant folikülün sağlıklı olduğu ve ovulasyonun sağlanabildiği görülmektedir (Lucy ve ark., 2004). Progesteron desteğine ilave olarak uygulama başlangıcında GnRH analogu ve uygulama sonunda PGF<sub>2α</sub> analogu kullanılan olgularda (Ambrose ve ark., 2004), kullanılmayan olgulara göre (Douthwaite ve Dobson, 2000), tedavi edilen kist oranının ve ilk tohumlamada gebelik başarısının yüksek olduğu belirlenmiştir.

Sütçü ineklerde, doğum sonrası anovulasyon ve anöstrus olguları yaygın görülen problemlerdendir. Sürülerde, ineklerin yaklaşık %20 sinde anöstrus ve anovulasyon gözleendiği bildirilmiştir (Rhodes ve ark., 2003; Walsh ve ark., 2007). Gümen ve ark. (2003),

doğum sonrası ilk 60 gün içinde bu oranın multipar ve primipar ineklerde sırasıyla %15 ve %28 olduğunu rapor etmiştir. Anöstrus ve anovulasyon gözlenen ineklerde uygulanan hormonal indüksiyonlara (GnRH ve PGF<sub>2α</sub> kullanılarak) ilave olarak progesteron uygulanmasıyla doğum gebe kalma aralığının kısaltılıp, gebelik oranının artırılabilirdiği görülmüştür. Yapılan çalışmada (McDougall, 2010) progesteron desteği kullanılmasıyla, herhangi bir uygulama yapılmayan kontrol grubuna göre açık gün süresinin ortalama 16 gün kısaltılabildiği, gebe kalma oranının ise artırılabilirdiği (%36'ya karşın %57) bildirilmiştir. Anovulasyon ve anöstrus olgularında progesteron uygulamasına ilave olarak, vagina içi gereç çıkartıldığında 400 – 600 IU PMSG uygulaması önerilir. Bu uygulama ile kandaki östradiol ve LH pik konsantrasyonunun yükseltilerek, ovulasyon ve gebelik başarısının artırılabilirdiği öne sürülmüştür (MacMillan ve Peterson, 1993).

#### Korpus luteumun geriletilmesi

Luteolitik bir ajan olan PGF<sub>2α</sub> analoglarının kullanımıyla, korpus luteumun fonksiyonel ve yapısal regresyonu sağlanmaktadır. Korpus luteumun regresyonuyla birlikte plazma progesteron konsantrasyonu düşürülmekte, bu düşüşün ardından progesteronun hipotalamus üzerindeki negatif geri besleme etkisi ortadan kalkmakta ve LH'nin salınım sıklığının artmasıyla birlikte dominant folikül ovulatrör hale gelmektedir (Bihon ve Assefa, 2021).

PGF<sub>2α</sub> analogları sadece seksüel siklusun luteal safhasında etkisini gösterir ve luteolitik dozları östrus siklusunun 7 – 17. günleri arasında etkili olmaktadır. Uygulama sırasında başarılı sonuç alınabilmesi için olgun bir korpus luteuma ihtiyaç duyulduğundan, seksüel siklus içindeki uygulama zamanı önem taşımaktadır (Murugavel ve ark., 2003). Östrus siklusunun 7 – 9. günleri veya 14 – 16. günleri arasında yapılan uygulamalarda sırasıyla 1. ve 2. foliküler dalgadaki dominant folikül gelişimi yakalanmış olacağından, uygulama sonrası birkaç gün (2-7 gün) içinde östrus görülmekte ve tohumlama yapılabilmektedir (Stevenson ve ark., 1987; Lucy ve ark., 2004).

Östrus siklusunun 10 – 12. günlerinde yapılan PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonu ardından östrus görülme süresi değişkenlik göstermekte, enjeksiyon sonrası 3 – 7 gün aralığında östrus görülebilmektedir. Uygulama zamanında (siklusun 10 – 12. günleri) ilk foliküler dalgada gelişen

dominant folikül atreziye uğramış, ikinci foliküler dalgada gelişecek olan dominant folikül ise immatür olup, ovulatör büyüklüğe ulaşmak için zamana ihtiyaç duyacaktır. Bu fizyolojik süreç siklusun 10 – 12. günleri arasında yapılan PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonuna cevabın değişkenlik göstermesine neden olmaktadır (Lucy ve ark., 2004). Bu değişkenliği azaltmak için 11 – 14 gün arayla iki doz PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonu uygulanmakta ve 2. doz uygulamasında ineklerin geç luteal dönem içinde olması sağlanmaktadır. Araştırmacılar, 14 gün arayla yapılan uygulamalarda, 11 gün arayla yapılan uygulamalara göre daha fazla sayıda ineğin geç luteal döneme denk getirilebileceğini bildirmiştir (Murugavel ve ark., 2003).

PGF<sub>2α</sub> analogları, sığırlarda östrus senkronizasyonu için ekonomik bir yöntem olarak görülmektedir. Tek, çift veya üç enjeksiyon şeklinde ve tek başına veya diğer hormonlarla birlikte kombine olarak uygulanmaktadır (Drillich ve ark., 2000; Ahlawat ve ark., 2015; Bion ve Assefa, 2021). Tek doz PGF<sub>2α</sub> uygulamasıyla %13 - %61 arasında gebelik oranı elde edilebildiği, çift doz uygulamada gebelik oranının %48 - %68 oranına yükseltilebildiği bildirilmiştir (Ahlawat ve ark., 2015). Ovaryum üzerinde aktif bir korpus luteumun varlığı ve etkili bir östrus tespiti, PGF<sub>2α</sub> uygulamasıyla elde edilen gebelik oranını etkileyen önemli faktörlerdir. Korpus luteumun saptanmasının ardından uygulanan tek doz PGF<sub>2α</sub> ile %39 civarında gebelik elde edilmiş (Baranski ve ark., 2021), bu oran maliyetli diğer hormonal senkronizasyon yöntemleri kadar başarılı bulunmuştur. Drillich ve ark. (2000), 14 gün arayla PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonu uygulamış ve gözlemlerle belirlenen östrus sonrası yapılan ilk tohumlamada gebelik oranını %34 olarak bildirmiştir. Stevenson ve ark. (1987) ise çift doz PGF<sub>2α</sub> uygulamasıyla senkronize edilen ve sabit zamanlı tohumlama sırasında östrus belirtileri görülen ineklerde gebelik oranının, belirti görülmeyenlere göre belirgin şekilde yüksek olduğunu bildirmiştir (%55 vs. %30).

PGF<sub>2α</sub> analoglarının kullanıldığı östrus senkronizasyon uygulamalarında başarısızlık nedenleri a) korpus luteum regresyonunun sağlanamaması b) tohumlama sırasında kan progesteron konsantrasyonunun 1 ng/ml altına indirilememesi c) tohumlama zamanının doğru seçilememesi d) uzayan postpartum anöstrus olguları e) ovulasyon başarısızlıklarıdır (Stevenson ve ark., 1987).

Östrus ve ovulasyonun senkronizasyonu sırasında, ovaryum üzerindeki korpus luteumun başarılı bir şekilde regresyonunun sağlanabilmesi, kan progesteron düzeyinin 1 ng/ml altına indirilebilmesi, suni tohumlamanın doğru zamanda yapılabilmesi ve ovulasyon başarısının artırılabilmesi amacıyla, PGF<sub>2α</sub> analogları progesteron bazlı senkronizasyonların ve *ovsynch* programlarının (*ovsynch*, *co-synch*, *heatsynch*, *presynch-ovsynch*) içinde başarıyla kullanılmaktadır (Murugavel ve ark., 2003).

### Ovulasyonun uyarılması

Dominant folikülün ovulasyona gidebilmesi için kan progesteron düzeyinin 1 ng/ml altına inmesi ve hipotalamusun progesteron baskısından kurtulması, buna karşın kandaki östradiol konsantrasyonunun ve hipofizden LH salınım sıklığının artması gerekmektedir (Bergfeld ve ak., 1996; Lucy ve ark., 2004). İneklerde ovulasyonun uyarılmasına, fertilité düşüklüğüne neden olan anovulasyon olgularında ve tohumlama etkinliğini ve gebelik oranını artırmak için başvurulan östrus ve ovulasyonun senkronizasyonu girişimlerinde ihtiyaç duyulmaktadır. Ovulasyonun uyarılması amacıyla östrojen analoglarından, GnRH ten, hCG den ve destekleyici olarak PMSG den yararlanılmaktadır (MacMillan ve Peterson, 1993; Ambrose ve ark., 2004; Keskin ve ark., 2010). Yukarıda verilen anovulasyon olgularında ovulasyon başarısını artırıcı uygulamalara ek olarak ilerleyen bölümlerde değinilecek östrus ve ovulasyonun senkronizasyonu uygulamalarında da temel hedef ovulasyonun garanti altına alınmasıdır.

### Östrus siklusunun ve ovulasyonun senkronizasyonu

Östrus ve ovulasyonun senkronizasyonu farklı iki yaklaşım olsa da temel olarak aynı hormonlar kullanılmaktadır. Östrus senkronizasyonunda, sürü içindeki östruslar belli bir zaman aralığına toplanırken, ovulasyonun senkronizasyonunda sabit bir zamana ayarlanmaktadır. Bu amaçla hedef tohumlama, modifiye edilmiş hedef tohumlama, *ov-synch* (ovulasyonun senkronizasyonu), progesteron ilaveli *ov-synch*, presenkronizasyonlu *ovsynch* ve double (çift) *ov-synch* programları tercih edilmektedir (Stevenson, 2001; Ribeiro ve ark., 2012).

### Hedeflenmiş tohumlama programı

Bu tohumlama programı  $PGF_{2\alpha}$  analoglarının kullanımı üzerine kurulmuş olup 11 – 14 gün aralıklarla yapılan bir dizi enjeksiyonla oluşturulmaktadır. Bu enjeksiyon dizisinde amaç, ikinci  $PGF_{2\alpha}$  enjeksiyonu sırasında ineğin luteal dönemde bulunmasını (Seksüel siklusun 7 – 17. günleri) sağlamaktır. On dört gün arayla yapılan enjeksiyonlarda, 11 günlük araya göre, seksüel siklusların geç luteal döneme toplanma olasılığı daha yüksektir. Bu fark özellikle bir doğum yapmış (Primipar) ineklerde, çok doğum yapmış (multipar) ineklere göre daha belirgindir (Folman ve ark., 1990). Bu uygulamanın östrus görülme şansını ve gebe kalma oranını artıracakları ileri sürülmüştür (Nebel ve Jobst, 1998; Murugavel ve ark., 2003). Doğum sonrası gönüllü bekleme süresi hedef alındığında, enjeksiyon dizisine bu sürenin bitiminden 11-14 gün önce başlanabilir (Nebel ve Jobst, 1998).

Gönüllü bekleme süresinin sonuna takvimlendirilen ikinci enjeksiyondan sonra östrus takibi yapılır ve östrus gösterenler tohumlanır. İkinci enjeksiyondan sonra östrus göstermeyen ineklere, 2. enjeksiyondan 14 gün sonra 3. enjeksiyon yapılır ve östrus göstermesini beklemeksizin 72 – 80 saat sonra tohumlama yapılır. İlk  $PGF_{2\alpha}$  enjeksiyonundan sonra ineklerin yaklaşık %50 sinde östrus görülmesine rağmen, uterus

ortamı henüz gebelik için hazır olmadığı için tohumlama yapılmamalıdır (Nebel ve Jobst, 1998; Stevenson, 2001).

### Modifiye edilmiş hedef tohumlama programı

Modifiye edilmiş hedef tohumlama programında,  $PGF_{2\alpha}$  ve GnRH analoglarının birlikte kullanımıyla ovaryum üzerinde bir ovulatör folikülün geliştirilmesi amaçlanır. Bu fizyolojik süreci sağlamak için GnRH enjeksiyonu öncesi ineklerin erken luteal döneme denk getirilmesi gerekmektedir. Modifiye edilmiş hedef tohumlama programında,  $PGF_{2\alpha}$  enjeksiyonundan 14 gün sonra GnRH, GnRH enjeksiyonunda bir hafta sonra  $PGF_{2\alpha}$  enjeksiyonları uygulanır. İlk GnRH enjeksiyonu, ovulasyonu ve eklenti korpus luteumların oluşumunu sağlarken, yeni bir foliküler dalganın başlamasını da uyarılmaktadır. İkinci  $PGF_{2\alpha}$  enjeksiyonundan sonra östrus gösteren inekler tohumlanırken, göstermeyen inekler ise uygulama sonraki 72 – 80 saat aralığında tohumlanır (Pursley ve ark., 1995; Stevenson, 2001) (Tablo 1). Bu senkronizasyon yönteminde ovulasyon başarısı artırılmakta,  $PGF_{2\alpha}$  enjeksiyonuna duyarlı primer ve eklenti korpus luteumların oluşu sağlanmakta ve yeni bir foliküler dalganın başlaması uyarılmaktadır. Bu yöntemde ayrıca östrus belirtilerinin takibine de gerek duyulmamaktadır (Pursley ve ark., 1995).

**Tablo 1.** Modifiye edilmiş hedef tohumlama programına ilişkin örnek program (Stevenson, 2001'den uyarlanmıştır).

Hafta	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar
1	$PGF_{2\alpha}$						
2							
3	GnRH						
4	$PGF_{2\alpha}$	Östrus takibi ve suni tohumlama					
		veya					
		sabit zamanlı suni tohumlama					
		----- 80 saat -----					

### Ov-synch

*Ov-synch* programı, ovulasyonun senkronize edilmesi prensibine dayanmaktadır. *Ov-synch*, modifiye edilmiş

hedef tohumlama programına benzer bir program olmasına rağmen, östrus tespitinin yapılmaması ve başlangıçta bir  $PGF_{2\alpha}$  enjeksiyonunun uygulanmaması ile

klasik yöntemlerden farklılık gösterir. Ek olarak *ov-synch*, modifiye edilmiş hedef tohumlama programına göre daha kısa sürede tamamlanır (Stevenson, 2001).

*Ov-synch* uygulamasına, yeni bir foliküler dalgayı başlatmak ve PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonuna duyarlı bir korpus luteum oluşumunu sağlamak için GnRH enjeksiyonu ile başlanır. GnRH enjeksiyonu sonrası büyük fonksiyonel foliküllerin (>10 mm) neredeyse tamamının (%90-100) ovulasyonu sağlanır (Pursley ve ark., 1995). GnRH enjeksiyonundan 7 gün sonra, oluşan korpus luteumu geriletmek ve dominant folikülün ovulasyona doğru ilerlemesini sağlamak amacıyla PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonu yapılır. Son olarak, ovulasyonun senkronizasyonu için PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonundan 48 saat sonra ikinci doz GnRH uygulanır. İkinci GnRH enjeksiyonundan 0 – 24 saat sonra (önerilen 16 saat) suni tohumlama yapılır (Pursley ve ark., 1995; Fricke ve ark., 1998; Stevenson, 2012) (Tablo 2).

Bu programda, ineklerin ovulasyon gösterip göstermemesi, senkronizasyon başarısı için belirleyicidir. Bu nedenle ovulasyon görülen ve ovaryumları üzerinde PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonuna duyarlı bir korpus luteum bulunan ineklerde gebelik oranı daha yüksektir. Dahası *ov-synch* uygulanmış bu ineklerde gebelik oranının, doğal östrus sonrası tohumlanan ineklerle benzer olduğu (sırasıyla %32 ve %35) bildirilmiştir (Gümen ve ark., 2003). Ek olarak, aynı çalışmada (Gümen ve ark., 2003) anovulasyon görülen ineklerde *ov-synch* uygulaması sonrası gebelik oranının düşük olduğu (%9) bildirilmiştir. Bu yöntem

inekler için başarılı bir senkronizasyon yöntemi olarak görülse de düvelerde başarısız olduğu rapor edilmiştir (Pursley ve ark., 1995). Nitekim Pursley ve ark. (1997) *ov-synch* ile senkronize edilmiş ve sabit zamanlı tohumlama yapılmış ineklerle, tek doz PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonu ardından östrus takibi yapılan ve tohumlanan inekler arasında gebelik oranları bakımından istatistiksel bir fark olmadığını (sırasıyla %37,8 ve %38,9) bildirmiştir. Buna karşın aynı çalışmada *ov-synch* sonrası sabit zamanlı tohumlama yapılan düvelerle tek doz PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonu ardından östrus gözlemine göre yapılan tohumlamalar arasında belirgin bir fark (sırasıyla %35,1 ve %74,4) rapor edilmiştir.

*Ov-synch* protokolünün avantajları; tüm ineklere uygulanabilmesi, östrus tespiti için gözlem ve jinekolojik muayene gereksiniminin olmaması, programın kullanılmasıyla iki doğum arası sürenin ve gönüllü bekleme süresinin kısaltılabilmesi, sürü içinde iş yükü kalemlerinin birbiriyle eş zamanlı bir şekilde planlanabilmesidir. Buna karşın, reproduktif bozukluğu olan ineklerin farkında olunmadan tohumlanması, doğru zaman aralığında (seksüel siklusun 5 – 9. günleri) protokole başlanmanın başarı üzerinde belirleyici olması, embriyonik kayıp oranının fazla olması, hormon maliyetlerinin yüksek olması, bireysel yanıt farklılıkları görülmesi ve düvelerde fertilitate başarısının düşük olması *ov-synch* programının olumsuz yanlarıdır (Pursley ve ark., 1995; Nowicki ve ark., 2017).

**Tablo 2.** *Ov-synch* programına ilişkin örnek takvimlendirme (Stevenson, 2001'den uyarlanmıştır).

Hafta	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar
1	GnRH						
2	PGF <sub>2α</sub>		GnRH	Suni tohumlama			
	----- 48 saat -----						
-----24 saat-----							

### Progesteronla desteklenmiş *ov-synch*

*Ov-synch* uygulamasına progesteron salan gereçlerin de ilave edilmesiyle uygulanan ovulasyonun senkronizasyonu yöntemidir. Bu yöntemde, progesteron salan gereç *ov-synch* programı başlangıcında (GnRH enjeksiyonu

birlikte) vajina içine yerleştirilir ve 5 gün süreyle yerinde tutulur. Beşinci günde çıkartılmasıyla birlikte tek doz PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonu yapılır. PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonu 6. günde tekrar edilir. İkinci PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonundan 32 – 48 saat sonra GnRH enjeksiyonu, bundan 16 saat sonrada sabit

zamanlı suni tohumlama yapılıdır (Bisinotto ve ark., 2010; Riberio ve ark., 2012).

Benzer şekilde, 7 günlük *ov-synch* protokolü de progesteron salın gereçle desteklendiğinde, özellikle anöstruslu ineklerde başarılı sonuçlar sağladığı, anöstruslu ineklerde neredeyse siklik ineklerde kadar gebelik oranlarına ulaşıldığı bildirilmiştir (Lamb ve ark., 2001; Lucy ve ark., 2004). Progesteron ilavesinin gebelik oranında artışa neden olması, progesteron desteğinin senkronizasyon süresince LH salınım sıklığını azaltması, bu durumun uygulama süresince folikül gelişimini ve artan oosit kalitesini desteklemesi, GnRH enjeksiyonundan sonra sık aralıklı salınan LH ile ovulasyonun sağlanması ile açıklanmıştır (Nowicki ve ark., 2017). Ek olarak, *ov-synch* programına eklenen progesteron desteği ile sağlanan yüksek progesteronun zamanından önce östrus ve ovulasyon görülmesini engellediğini bildirmişlerdir (Lucy ve ark., 2004).

Tüm *ov-synch* temelli programlarda uygulanabilen bazı modifikasyonlar da yapılmaktadır. Bazı olgularda, ovaryum üzerindeki korpus luteum, tek doz PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonuna yanıt vermeyecek kadar genç olabilmekte ve enjeksiyon sonrasında kan progesteron seviyesi istenilen düzeye (<1 ng/ml) kadar düşürülemez. Bu durum ovulasyonu ve gebelik oranını olumsuz etkilemektedir. Bunu önlemek için, *Ov-synch* programında uygulanan PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonundan bir gün sonra ikinci doz PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonları önerilmektedir (Carvalho ve ark., 2015; Nowicki ve ark., 2017). Araştırmacılar, *Ov-synch* programında 24 saat arayla uygulanan çift doz PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonları sonucu gebelik

oranının artırılabilceğini ortaya koymuşlardır (Carvalho ve ark., 2015).

*Ov-synch* protokollerinde yapılan bir diğer uygulama, ikinci doz GnRH enjeksiyonunun, suni tohumlama ile aynı zamanda yapılmasıdır. Co-synch olarak isimlendirilen bu uygulamada, PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonundan 60 – 72 saat sonra GnRH enjeksiyonu ile birlikte suni tohumlama yapılmaktadır (Alkar ve ark., 2011). Bazı araştırmacılar (DeJarnette ve Marshall, 2003; Alkar ve ark., 2011) Co-synch ve *ov-synch* uygulamaları arasında gebelik oranları yönünden bir fark olmadığını bildirirken, diğerleri Co-synch uygulamasında elde edilen gebelik oranının daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (Bisinotto ve ark., 2010).

Stevenson ve ark. (2008) ise *ov-synch* protokolünden 10 gün önce uygulanan bir doz PGF<sub>2α</sub> ve 7 gün önce uygulanan bir doz GnRH enjeksiyonuyla gebe kalma potansiyelinin belirgin şekilde artırılabilceğini bildirmiştir. Bu modifikasyonla *co-synch* programı sonunda ovulasyon oranının ve *ov-synch* programının başarısı için gerekli luteal fonksiyonun artırılabilceği bildirilmiştir.

### Presenkronizasyon ve *ov-synch*

Bu programda, *ov-synch* başlangıcında ineklerin, seksüel siklusun 5 – 12. günler arasında olması hedeflenir. *Ov-synch* programına alınacak ineklerin, seksüel siklusun 5 – 12. günler arasında olmasını sağlamak amacıyla *ov-synch* başlangıcından önce bir dizi PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonları yapılır. On dört gün arayla yapılan 2 doz PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonundan 12 gün sonra *ov-synch* protokolüne başlanır. *Ov-*

**Tablo 3.** Presenkronizasyon ve *ov-synch* programının birlikte uygulandığı örnek takvimlendirme (Stevenson, 2001'den uyarlanmıştır).

Hafta	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar
1			PGF <sub>2α</sub>				
2							
3			PGF <sub>2α</sub>				
4							
5	GnRH						
6	PGF <sub>2α</sub>		GnRH	Suni tohumlama			
	----- 48 saat -----						
----- 24 saat -----							



*synch* programı sonrasında gözlem yapmaksızın sabit zamanlı tohumlama yapılır. Suni tohumlama *ov-synch* programında uygulanan GnRH enjeksiyonundan (2. Doz GnRH) 16 – 24 saat sonra yapılır (Stevenson, 2001; Lucy ve ark., 2004; Fricke ve ark., 2014b) (Tablo 3).

Sabit zamanlı suni tohumlama uygulamasında %40 – 47 arasında gebelik oranına ulaşılabileceği, sabit tohumlama sırasında östrus gösteren ineklerde gebelik oranının, östrus göstermeyenlere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Fricke ve ark., 1998; Fricke ve ark., 2014a; Fricke ve ark., 2014b). Diğer taraftan araştırmacılar, tek başına yapılan *ov-synch* uygulamalarına göre, PGF<sub>2α</sub> ile çift doz presenkronizasyon işlemi uygulanan *ov-synch* programında gebelik oranları bakımından daha başarılı sonuçların alındığı bildirilmiştir (Navanukraw ve ark., 2004). Diğer taraftan ovaryum üzerinde aktif bir korpus luteumun bulunmadığı durumlarda presenkronizasyon uygulaması başarısız olmaktadır (Nowicki ve ark., 2017).

### Double (çift) ov-synch

Ovaryum üzerinde aktif bir korpus luteumun olmaması ve/veya progesteron düzeyinin düşük olması *ov-synch* programlarının en önemli başarısızlık nedenleri olarak gösterilmektedir (Pursley ve ark., 1995; Pursley ve ark., 1997; Fricke ve ark., 2014b). Bu olası başarısızlık nedenlerini azaltabilmek ve inekleri seksüel siklusun uygun zaman aralığına (seksüel siklusun 5 – 12. günleri) toplayabilmek için ardışık olarak iki *ov-synch* programı düzenlenmiştir. Double *ov-synch* olarak isimlendirilen bu programda, birinci *ov-synch* programı suni tohumlama yapmaksızın, GnRH enjeksiyonu (PGF<sub>2α</sub> enjeksiyonundan 3 gün sonra) sonlandırılmaktadır. İlk *ov-synch* uygulamasının tamamlanmasından 7 gün sonra ikinci *ov-synch* programı başlatılmaktadır. Program sonunda *ov-synch* yönteminde bahsedilen sabit zamanlı suni tohumlama yapılmaktadır (Giordano ve ark., 2012b) (Tablo 4). Bu senkronizasyon yöntemi, presenkronizasyon uygulanmış *ov-synch* programına göre düvelerde ve ilk doğumunu yapmış ineklerde daha yüksek gebelik oranları sağlamıştır (Souza ve ark., 2008).

**Tablo 4.** Çift *ov-synch* programına ilişkin örnek takvimlendirme (Giordano ve ark., 2012b'den uyarlanmıştır).

Hafta	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar
1					GnRH		
2					PGF <sub>2α</sub>		
3	GnRH						
4	GnRH						
5	PGF <sub>2α</sub>		GnRH	Suni tohumlama			
6	----- 48 saat -----						
	----- 24 saat -----						

### SONUÇ

Süt sığırcılığı endüstrisinin devamlılığı ve verimliliği için döl verimi gittikçe önem kazanmaktadır. Son 50 yıl içinde yapılan ıslah çalışmalarıyla birlikte inek başına gittikçe artan süt veriminin beraberinde getirdiği döl verimi problemleri, işletmelerin devamlılığı ve verimliliği için belirleyici rol oynamaktadır. Döl veriminin en üst

düze çıkartılması için hayvan refahının artırılmasından başlayarak birtakım yaklaşımlar uygulanmakta ve güncellenmektedir. Sürüdeki ineklerin, östrus ve ovulasyon senkronizasyon programlarına alınması, iş yükünün ve gelecek üretim planlamalarının bir takvime bağlanmasını sağlar. Bunun yanında jinekolojik kontrollerin ve reproduktif süreçlerin takibini kolaylaştırır

(Crowe ve ark., 2018).

Son yıllarda döl verimiyle ilişkili sürü yönetimi programlarının ölçüm ve sensör teknolojileri ile desteklenmesi insan faktörüne bağlı gözlem, karar verme ve işlem hatalarını azaltmaktadır. Bu amaçla süt verimi, hormonal değişim, hareket ve ruminasyon sayılarının ölçülmesine dayalı gibi bir dizi duyuşal teknolojinin son yıllarda sürü yönetim programlarına uyumlandırılması hız kazanmıştır (Crowe ve ark., 2018; Schweinzer ve ark., 2019; Göçen ve ark., 2021).

Teknolojik ilerlemelere rağmen, hayvanların fizyolojik düzeni içindeki bireysel farklılıkları döl verimine yönelik girişimleri zorlaştırmakta, sürü içinde iş gücüne ve verimliliğe etkileri belirgin hale gelebilmektedir. Bu nedenle bahsedilen teknolojilerin etkin kullanımını desteklemek ve verimliliği arttırmak için sürülerin bir örnek fizyolojiye yaklaştırılmaları (toplulaştırılmaları) önem taşımaktadır (Stevenson ve ark., 2008). Sürü içinde, doğum sonrası dönemden başlayarak yapılacak bir dizi kontroller ve seksüel siklus senkronizasyonlarının tohumlama başarısını, gebelik oranlarını ve verimliliği arttırdığı görülmüştür (Lucy ve ark., 2004). Tarihsel gelişimi içinde, 1960'lı yıllarda progesteronun, 1970'li yıllarda PGF<sub>2α</sub> analoglarının, 1990'lı yıllarda ineklerde foliküler gelişimin keşfedilmesi ve veteriner jinekolojide kullanılmasıyla hormonal senkronizasyon uygulamaları 2000'li yıllardan sonra sürü yönetiminin değişmez bir parçası haline gelmiştir (Ginther, 2000; Lucy ve ark., 2004; Bihon ve Assefa, 2021).

Günümüzde foliküler gelişim (Alvarez ve ark., 2021), foliküler dinamik (Adams ve Singh, 2021), hormon benzeri maddeler ve hormon türevleri konusunda bilinenlerin artmasına karşın (Romereim ve ark., 2018), inekleri sıcaklık stresi, süt verim artışı ve kısa verim ömrü gibi sınırlandırıcı faktörler (Schüller ve ark., 2017) reproduktif hormonlar ve hormonal kontrol programlarının sürekli güncellenmesi ihtiyacını doğurmaktadır. Bu nedenle, döl verimi konusunda sürü yönetim stratejilerinin değişmez bir parçası olan hormonal yöntemlerle östrus ve ovulasyonun senkronizasyonu çalışmaları son 50 yıldır güncelliğini korumaktadır.

## KAYNAKLAR

Adams, G. P., & Singh, J. (2021). Ovarian follicular and luteal dynamics in cattle. In, Richard M. Hopper DVM, Diplomat ACT. Editors. Bovine reproduction. 2nd ed.

New Jersey, USA: John Wiley & Sons, Inc.; pp. 292-323.

- Ahlawat, A. R., Ghodasara, S. N., Dongre, V. B., Gajbhiye, P. U., Murthy, K. S., Savaliya, K. B., & Vataliya, P. H. (2015). Estrus induction and conception rate with single and double dose of PGF<sub>2α</sub> in Jaffrabadi buffaloes. *Asian J Anim Sci*, 10(1), 54-57.
- Alkar, A., Tibary, A., Wenz, J. R., Nebel, R. L., & Kasimanickam, R. (2011). Presynchronization with GnRH 7 days prior to resynchronization with CO-Synch did not improve pregnancy rate in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 76(6), 1036-1041.
- Alvarez, R. H., Bayeux, B. M., Joaquim, D. A., Watanabe, Y. F., & Humblot, P. (2021). Antral follicle count, oocyte production and embryonic developmental competence of senescent Nelore (*Bos indicus*) cows. *Theriogenology*, 174, 27-35.
- Ambrose, D. J., Schmitt, E. J., Lopes, F. L., Mattos, R. C., & Thatcher, W. W. (2004). Ovarian and endocrine responses associated with the treatment of cystic ovarian follicles in dairy cows with gonadotropin releasing hormone and prostaglandin F<sub>2α</sub>, with or without exogenous progesterone. *Can Vet J*, 45(11), 931.
- Baranski, W., Nowicki, A., & Zduńczyk, S. (2021). Comparison of efficacy of Ovsynch protocol to single PGF<sub>2α</sub> administration in treatment of individual dairy cows with post-service subestrus. *Pol J Vet Sci*, 351-354.
- Bartolome, J. A., Sozzi, A., McHale J., Mendelez, P., Artech A. C. M., Silvestre F. T., Kelbert, D., Swift, K., Archbald, L. F., & Thatcher, W. W. (2005). Resynchronization of ovulation and timed insemination in lactating dairy cows, II: assigning protocols according to stages of the estrous cycle, or presence of ovarian cysts or anestrus. *Theriogenology* 63 (2005) 1628 - 1642.
- Bergfeld, E. G. M., Kojima, F. N., Cupp, A. S., Wehrman, M. E., Peters, K. E., Mariscal, V., Sanchez, T., & Kinder, J. E. (1996). Changing dose of progesterone results in sudden changes in frequency of luteinizing hormone pulses and secretion of 17β-estradiol in bovine females. *Biology Reprod*, 54(3), 546-553.
- Bihon, A., & Assefa, A. (2021). Prostaglandin based estrus synchronization in cattle: A review. *Cogent Food Agric*, 7(1), 1-9.
- Bisinotto, R. S., Ribeiro, E. S., Martins, L. T., Marsola, R. S., Greco, L. F., Favoreto, M. G., Risco, C. A., Thatcher, W. W., & Santos, J. E. P. (2010). Effect of interval between induction of ovulation and artificial insemination (AI) and supplemental progesterone for resynchronization on fertility of dairy cows subjected to a 5-d timed AI program. *J Dairy Sci*, 93(12), 5798-

- 5808.
- Bisinotto, R. S., Ribeiro, E. S., & Santos, J. E. P. (2014). Synchronisation of ovulation for management of reproduction in dairy cows. *Animal*, 8(s1), 151-159.
- Bo, G. A., Adams, G. P., Pierson, R. A., Tribulo, H. E., Caccia, M., & Mapletoft, R. J. (1994). Follicular wave dynamics after estradiol-17 $\beta$  treatment of heifers with or without a progestogen implant. *Theriogenology*, 41(8), 1555-1569.
- Carvalho, P. D., Fuenzalida, M. J., Ricci, A., Souza, A. H., Barletta, R. V., Wiltbank, M. C., & Fricke, P. M. (2015). Modifications to Ovsynch improve fertility during resynchronization: Evaluation of presynchronization with gonadotropin-releasing hormone 6 d before initiation of Ovsynch and addition of a second prostaglandin F2 $\alpha$  treatment. *J Dairy Sci*, 98(12), 8741-8752.
- Crowe, M. A., Hostens, M., & Opsomer, G. (2018). Reproductive management in dairy cows-the future. *Ir Vet J*, 71(1), 1-13.
- DeJarnette, J. M., & Marshall, C. E. (2003). Effects of pre-synchronization using combinations PGF2 $\alpha$  and (or) GnRH on pregnancy rates of Ovsynch-and Cosynch-treated lactating Holstein cows. *Anim Reprod Sci*, 77(1-2), 51-60.
- Denicol, A. C., Lopes Jr, G., Mendonça, L. G. D., Rivera, F. A., Guagnini, F., Perez, R. V., Lima, J. R., Bruno, R. G. S., Santos, J. E. P., & Chebel, R. C. (2012). Low progesterone concentration during the development of the first follicular wave reduces pregnancy per insemination of lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 95(4), 1794-1806.
- Douthwaite, R., & Dobson, H. (2000). Comparison of different methods of diagnosis of cystic ovarian disease in cattle and an assessment of its treatment with a progesterone-releasing intravaginal device. *Vet Rec*, 147(13), 355-359.
- Drillich, M., Tenhagen, B. A., & Heuwieser, W. (2000). Effect of one spontaneous estrus cycle (after synchronization with PGF2 $\alpha$ ) on reproductive performance in dairy cows. *Theriogenology*, 54(9), 1389-1394.
- Folman, Y., Kaim, M., Herz, Z., & Rosenberg, M. (1990). Comparison of methods for the synchronization of estrous cycles in dairy cows. 2. Effects of progesterone and parity on conception. *J Dairy Sci*, 73(10), 2817-2825.
- Forde, N., Beltman, M. E., Lonergan, P., Diskin, M., Roche, J. F., & Crowe, M. A. (2011). Oestrous cycles in bos taurus cattle. *Anim Reprod Sci*, 124, 163-169.
- Fortune, J. E., Rivera, G. M., & Yang, M. Y. (2004). Follicular development: the role of the follicular microenvironment in selection of the dominant follicle. *Anim Reprod Sci*, 82, 109-126.
- Fricke, P. M., Guenther, J. N., & Wiltbank, M. C. (1998). Efficacy of decreasing the dose of GnRH used in a protocol for synchronization of ovulation and timed AI in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 50(8), 1275-1284.
- Fricke, P. M., Carvalho, P. D., Giordano, J. O., Valenza, A., Lopes, G., & Amundson, M. C. (2014a). Expression and detection of estrus in dairy cows: the role of new technologies. *Animal*, 8(s1), 134-143.
- Fricke, P. M., Giordano, J. O., Valenza, A., Lopes Jr, G., Amundson, M. C., & Carvalho, P. D. (2014b). Reproductive performance of lactating dairy cows managed for first service using timed artificial insemination with or without detection of estrus using an activity-monitoring system. *J Dairy Sci*, 97(5), 2771-2781.
- Ginther, O. (2000). Selection of the dominant follicle in cattle and horses. *Anim Reprod Sci*, 60, 61-79.
- Ginther, O. J., Beg, M. A., Donadeu, F. X., & Bergfelt, D. R. (2003). Mechanism of follicle deviation in monovular farm species. *Anim Reprod Sci*, 78(3-4), 239-257.
- Giordano, J. O., Fricke, P. M., Guenther, J. N., Lopes Jr, G., Herlihy, M. M., Nascimento, A. B., & Wiltbank, M. C. (2012a). Effect of progesterone on magnitude of the luteinizing hormone surge induced by two different doses of gonadotropin-releasing hormone in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 95(7), 3781-3793.
- Giordano, J. O., Wiltbank, M. C., Guenther, J. N., Pawlisch, R., Bas, S., Cunha, A. P., & Fricke, P. M. (2012b). Increased fertility in lactating dairy cows resynchronized with Double-Ovsynch compared with Ovsynch initiated 32 d after timed artificial insemination. *J Dairy Sci*, 95(2), 639-653.
- Gordon, I. (2003). *Laboratory Production of Cattle Embryos*. 2nd ed. Wallingford, UK: CABI Publishing International
- Göçen, M., Kanca, H., Kafkas, Ö., & Güleç, F. M. (2021). Identification of ruminating behavior in cattle using 3 axis accelerometers sensor based ear tag. 6th National and 2nd International Herd Health and Management E-Congress (HHM-2021), Turkey, 2021, 151-152.
- Gümen, A., Guenther, J. N., & Wiltbank, M. C. (2003). Follicular size and response to Ovsynch versus detection of estrus in anovular and ovular lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 86(10), 3184-3194.
- Herlihy, M. M., Giordano, J. O., Souza, A. H., Ayres, H., Ferreirai R. M., Keskin, A., & Nascimento, A. B. (2012). Presynchronization with Double-Ovsynch improves fertility at first postpartum artificial insemination in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 95(12), 7003-7014.
- Keskin, A., Yilmazbas-Mecitoglu, G., Gumen, A., Karakaya,

- E., Darici, R., & Okut, H. (2010). Effect of hCG vs. GnRH at the beginning of the Ovsynch on first ovulation and conception rates in cyclic lactating dairy cows. *Theriogenology*, 74(4), 602-607.
- Lamb, G. C., Stevenson, J.S., Kesler, D. J., Garverick, H. A., Brown, D. R., & Salfen, B. E. (2001). Inclusion of an intravaginal progesterone insert plus GnRH and prostaglandin F2 $\alpha$  for ovulation control in postpartum suckled beef cows. *J Anim Sci*, 79(9), 2253-2259.
- Lamb, G. C., Smith, M. F., Perry, G. A., Atkins, J. A., Risley, M. E., Busch, D. C., & Patterson, D. J. (2010). Reproductive endocrinology and hormonal control of the estrous cycle. *The Bovine Practitioner*, 18-26.
- Lucy, M. C., McDougall, S., & Nation, D. P. (2004). The use of hormonal treatments to improve the reproductive performance of lactating dairy cows in feedlot or pasture-based management systems. *Anim Reprod Sci*, 82, 495-512.
- Lucy, M. C. (2007). The bovine dominant ovarian follicle. *J Anim Sci*, 85(suppl\_13), E89-E99.
- Macmillan, K. L., & Peterson, A. J. (1993). A new intravaginal progesterone releasing device for cattle (CIDR-B) for oestrous synchronisation, increasing pregnancy rates and the treatment of post-partum anoestrus. *Anim Reprod Sci*, 33(1-4), 1-25.
- Macmillan, K. L., & Thatcher, W. W. (1991). Effects of an agonist of gonadotropin-releasing hormone on ovarian follicles in cattle. *Biol Reprod*, 45(6), 883-889.
- McDougall, S. (2010). Effects of treatment of anestrous dairy cows with gonadotropin-releasing hormone, prostaglandin, and progesterone. *J Dairy Sci*, 93(5), 1944-1959.
- McDougall, S., Heuer, C., Morton, J., & Brownlie, T. (2014). Use of herd management programmes to improve the reproductive performance of dairy cattle. *Animal*, 8(s1), 199-210.
- Mihm, M., Baguisi, A., Boland, M. P., & Roche, J. F. (1994). Association between the duration of dominance of the ovulatory follicle and pregnancy rate in beef heifers. *J Reprod Infertil*, 102(1), 123-130.
- Mihm, M., Crowe, M. A., Knight, P. G., & Austin, E. J. (2002). Follicle wave growth in cattle. *Reprod Domest Anim*, 37(4), 191-200.
- Murugavel, K., Yániz, J. L., Santolaria, P., López-Béjar, M., & López-Gatius, F. (2003). Prostaglandin based estrus synchronization in postpartum dairy cows: An Update. *J Appl Res Vet Med*, 1(1), 51-65.
- Navanukraw, C., Redmer, D. A., Reynolds, L. P., Kirsch, J. D., Grazul-Bilska, A. T., & Fricke, P. M. (2004). A modified presynchronization protocol improves fertility to timed artificial insemination in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 87(5), 1551-1557.
- Nebel, R. L., & Jobst, S. M. (1998). Evaluation of systematic breeding programs for lactating dairy cows: a review. *J Dairy Sci*, 81(4), 1169-1174.
- Nowicki, A., Baranski, W., Baryczka, A., & Janowski, T. (2017). OvSynch protocol and its modifications in the reproduction management of dairy cattle herds—an update. *J Vet Res*, 61(3), 329.
- Patterson, D. J., Nieman, N. M., Nelson, L. D., Nelson, C. F., Schillo, K. K., Bullock, K. D., Brophy, D. T., & Woods, B. L. (1997). Estrus synchronization with an oral progestogen prior to superovulation of postpartum beef cows. *Theriogenology*, 48(6), 1025-1033.
- Pfeifer, L. F. M., Siqueira, L. G., Mapletoft, R. J., Kastelic, J. P., Adams, G. P., Colazo, M. G., & Singh, J. (2009). Effects of exogenous progesterone and cloprostenol on ovarian follicular development and first ovulation in prepubertal heifers. *Theriogenology*, 72(8), 1054-1064.
- Pursley, J. R., Mee, M. O., & Wiltbank, M. C. (1995). Synchronization of ovulation in dairy cows using PGF2 $\alpha$  and GnRH. *Theriogenology*, 44(7), 915-923.
- Pursley, J. R., Wiltbank, M. C., Stevenson, J. S., Ottobre, J. S., Garverick, H. A., & Anderson, L. L. (1997). Pregnancy rates per artificial insemination for cows and heifers inseminated at a synchronized ovulation or synchronized estrus. *J Dairy Sci*, 80(2), 295-300.
- Rhodes, F. M., McDougall, S., Burke, C. R., Verkerk, G. A., & Macmillan, K. L. (2003). Invited review: treatment of cows with an extended postpartum anestrous interval. *J Dairy Sci*, 86(6), 1876-1894.
- Ribeiro, E. S., Bisinotto, R. S., Favoreto, M. G., Martins, L. T., Cerri, R. L. A., Silvestre, F. T., Grecoa, L. F., Thatcher, W. W., & Santos, J. E. P. (2012). Fertility in dairy cows following presynchronization and administering twice the luteolytic dose of prostaglandin F2 $\alpha$  as one or two injections in the 5-day timed artificial insemination protocol. *Theriogenology*, 78(2), 273-284.
- Romereim, S. M., Tenley, S. C., Abedal-Majed Majed, M. A., Bergman, J. W., Kurz, S. G., Davis, J. S., Wood, J. R., & Cupp, A. S. (2018). Letrozole: A Steroid-Free Estrous Synchronization Method. *Nebraska Beef Cattle Reports*. 960.
- Ryan, D. P., Snijders, S., Yaakub, H., & O'Farrell, K. J. (1995). An evaluation of estrus synchronization programs in reproductive management of dairy herds. *J Anim Sci*, 73(12), 3687-3695.
- Schüller, L. K., Michaelis, I., & Heuwieser, W. (2017). Impact of heat stress on estrus expression and follicle size in estrus under field conditions in dairy cows. *Theriogenology*, 102, 48-53.

- Schweinzer, V., Gusterer, E., Kanz, P., Krieger, S., Süß, D., Lidauer, L., Berger, A., Kickinger, F., Ohlschuster, M., Auer, W., Drillich, M., & Iwersen, M. (2019). Evaluation of an ear-attached accelerometer for detecting estrus events in indoor housed dairy cows. *Theriogenology*, 130, 19-25.
- Souza, A. H., Ayres, H., Ferreira, R. M., & Wiltbank, M. C. (2008). A new presynchronization system (Double-Ovsynch) increases fertility at first postpartum timed AI in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 70(2), 208-215.
- Stevenson, J. S., Lucy, M. C., & Call, E. P. (1987). Failure of timed inseminations and associated luteal function in dairy cattle after two injections of prostaglandin F<sub>2</sub>-alpha. *Theriogenology*, 28(6), 937-946.
- Stevenson, J. S. (2001). Reproductive management of dairy cows in high milk-producing herds. *J Dairy Sci*, 84, E128-E143.
- Stevenson, J. L., Rodrigues, J. A., Braga, F. A., Bitente, S., Dalton, J. C., Santos, J. E. P., & Chebel, R. C. (2008). Effect of breeding protocols and reproductive tract score on reproductive performance of dairy heifers and economic outcome of breeding programs. *J Dairy Sci*, 91(9), 3424-3438.
- Stevenson, J. S., Pulley, S. L., & Mellicon Jr, H. I. (2012). Prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  and gonadotropin-releasing hormone administration improve progesterone status, luteal number, and proportion of ovular and anovular dairy cows with corpora lutea before a timed artificial insemination program. *J Dairy Sci*, 95(4), 1831-1844.
- Walsh, R. B., Kelton, D. F., Duffield, T. F., Leslie, K. E., Walton, J. S., & LeBlanc, S. J. (2007). Prevalence and risk factors for postpartum anovulatory condition in dairy cows. *J Dairy Sci*, 90(1), 315-324.
- Webb, R., Nicholas, B., Gong, J. G., Campbell, B. K., Gutierrez, C. G., Garverick, H. A., & Armstrong, D. G. (2003). Mechanisms regulating follicular development and selection of the dominant follicle. *Reprod Suppl*, 61, 71-90.
- Wiltbank, M. C., Gümen, A., & Sartori, R. (2002). Physiological classification of anovulatory conditions in cattle. *Theriogenology*, 57(1), 21-52.
- Wiltbank, M. C., Sartori, R., Herlihy, M. M., Vasconcelos, J. L. M., Nascimento, A. B., Souza, A. H., Ayres, H., Cunha, A. P., Keskin, A., Guenther, J. N., & Gumen, A. (2011). Managing the dominant follicle in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 76(9), 1568-1582.