

## İneklerde Senkronizasyon Amaçlı Prostaglandin F<sub>2</sub>α Uygulamalarından Sonra Oluşacak Östrusların Görülme Zamanı

Esra CANOOĞLU

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

**Özet :** İneklerde, senkronizasyon amacıyla bir çok ürün kullanılmakla birlikte, PGF<sub>2</sub>α ve analogları daha pratik ve düşük maliyetli olmaları nedeniyle oldukça sık tercih edilmektedir. Prostaglandin F<sub>2</sub>α uygulamasından ovulasyona kadar geçen sürenin değişken olması, suni tohumlama programı ve sonraki fertilitiyi etkilemektedir. Son 15 yılda östrus ve ovulasyon kontrol programlarının gelişimi ve ultrasonografinin veteriner pratiğe girmesiyle, prostaglandinlere karşı luteal dokunun verdiği cevap daha iyi anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalar, PGF<sub>2</sub>α ve analoglarına duyarlı corpus luteumların, yapılan uygulamalara farklı cevaplar verdiğini ortaya koymaktadır. İnek ve düveler arasında östrusun başlangıcına kadar geçen süre ve senkronizasyon derecesinde, corpus luteumun yaşına (siklusun gününe) bağlı olarak önemli farklılıklar görülmektedir. Ovülator follikülle luteal fonksiyon arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması, luteal fonksiyonun kontrol ve senkronizasyon oranını yükseltecektir. Dolayısıyla östrus senkronizasyonunun başarısı da artacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** İnek, PGF<sub>2</sub>α, senkronizasyon

### Prostaglandin F<sub>2</sub>α Administrations and Timing of Estrus in Synchronization of Cows

**Summary :** Several products have been used for synchronization regimen. PGF<sub>2</sub>α and its analogues are preferred because of their low cost and practicality in cows. Variability of the time between prostaglandin administration and ovulation has been affecting artificial insemination programs and fertility. Due to the improvement in methodology for controlling estrus and ovulation, and ultrasonography has been used in veterinarian practice in the next decade, our understanding of luteal response to PG products has clearly been improved. Several studies have shown that even though a corpus luteum is likely to respond to PGF<sub>2</sub>α and it's analogue, there is considerable variation among cows and heifers in the interval to onset of heat and degree of synchrony of heat depending on the age of the CL (day of cycle) when PGF<sub>2</sub>α is administered. Since there are several waves of growth and degeneration of follicles during the cycle, the response rate and time to onset of estrus following PGF<sub>2</sub>α injection may well depend on the degree of synchrony of follicular development and CL regression. Understanding the relationship between development of an ovulatory follicle and control of luteal function improves synchrony of, and control of, luteal function. It also improves synchrony of estrus regulation.

**Key Words:** Cow, PGF<sub>2</sub>α, synchronization

### Giriş

Bağlı sistem sığırcılık işletmelerinde östrusun belirlenebilme oranının %40 civarında olması, ineklerde östrus süresinin kısa ve değişken bir seyir izlemesi ve özellikle postpartum dönemde suböstrus ve düzensiz sikluslar görülmesi nedeniyle kontrollü üreme programları önem kazanmaktadır (2). Prostaglandin (PG) F<sub>2</sub>α ve analogları, kullanımlarının pratik olması ve düşük maliyeti nedeniyle östrus senkronizasyon programlarında geniş ölçüde kullanılmaktadır (28). Prostaglandinler, sütçü inek işletmelerinde reproduktif performansı arttırmak ve zamandan kazanmak için çeşitli amaç ve yollarla, ayrıca diğer hormonlarla kombine olarak da kullanılabilir (13).

### Prostaglandinlerin Kimyasal Yapısı ve Luteolitik Mekanizma

Corpus luteum, östrus siklusu ve gebelik boyunca luteotropik destek oluşturan ve siklus sonunda luteolizisi sağlayan hormonlar tarafından kontrol edilir (17). İneklerde corpus luteumun regresyonu olarak adlandırılan östrus siklusunun son evresini, başka bir deyişle luteolizisi gebe olmayan uterus başlatır (31). Prostaglandin F<sub>2</sub>α, evcil ruminantlarda genel olarak uterus luteolizini olarak kabul edilir (7,12,28).

İlk olarak 1970'de inek endometriyal dokularından tam olarak saflaştırılmış bir luteolitik yapı ekstrakte edilmiştir. Bu yapı daha sonra araşidonik asit olarak izole ve identifiye edilmiştir (17). Prostanoidler, araşidonik asit (eikozatetraenoik asit) gibi doymamış bağ içeren esansiyel yağ asitlerinden türer ve autocoidler olarak adlandırılırlar. Ayrıca 20 anlamına gelen eikazonoidler olarak da bilinirler. Normal fizyolojik işlevler ve metabolik fonksiyonlar sırasında çeşitli dokulardan salgılanarak, lokal mediyatör olarak görev yaparlar (4,16).

Prostaglandin ve türevleri 20 karbon atomlu pentagonal halka, iki yan zincir ve bir karboksil grubu içerirler. Bu pentagonal halka üzerindeki yapısal değişiklikler sonucunda PG türevleri ortaya çıkmaktadır. Prostaglandinler yan zincirinde bir, iki veya üç çift bağ içermesine göre 1, 2 ya da 3 serisine dahil olurlar. Temel olarak halka yapısına bağlı olarak da A, B, E ve F olmak üzere dört tipe ayrılırlar (4,16).

Prostaglandinler çabuk metabolize olurlar ve klasik hormon olarak salgılandıkları bölgeye veya yakınındaki dokulara etkili olurlar. Reprodüksiyon sahasında en önemli grup F serisidir (PGF<sub>2</sub>α). Doğal olarak uterusun salgılanıp corpus luteumun morfolojik ve işlevsel regresyonuna neden olur (4). Gebe olmayan uterusun lokal olarak üretilen PGF<sub>2</sub>α sistemik dolaşıma karışmadan, ovaryum arterlerinin kolları tarafından sarılan uterus veni ve ovaryum arteri arasındaki değişim vasıtasıyla corpus luteuma ulaşır (31,38).

Prostaglandinler ve akraba sübstanslar, biyolojik önem taşıyan ve hızla büyüyen bir bileşik grubudur. Prostaglandin F<sub>2</sub>α dışında, sentetik PG analogu olarak; Cloprestenol, Dinoprost, Fenprostalen, Luprasitol, Fluprostenol ve Tiaprost bulunmaktadır.

Evcil ruminantlarda intrauterin, intravenöz, intramuskuler ve intravulvar submukozal yollarla egzogen PGF<sub>2</sub>α uygulamasının prematüre luteal regresyona yol açtığı bilinmektedir (28). Aktif ya da pasif immunizasyonla, PGF<sub>2</sub>α'nın etkisinin ortadan kaldırılmasıyla spontan luteal regresyondan korunma sağlanabilir (7). Evcil ruminantlarda PGF<sub>2</sub>α sentez inhibitörlerinin uygulanması da spontan luteolizisi bloke eder (27).

### Prostaglandin Uygulamalarına Verilen Cevap

Özellikle laktasyondaki ineklerde senkronizasyon amacıyla kullanılan PGF<sub>2</sub>α uygulamasından sonra, östrusun başlamasına kadar geçen sürede değişkenlik gözlenmektedir (25). Bu değişkenliğin sebebi, bir dereceye kadar enjeksiyonun yapıldığı diöstrus aşamasına bağlanmaktadır (23,25).

Corpus luteumun PGF<sub>2</sub>α'nın luteolitik etkisine cevap verdiği luteal evre, türler arasında farklılık göstermektedir (12). Genel olarak inek corpus luteumu, siklusun dördüncü gününden sonra, PGF<sub>2</sub>α'nın luteolitik etkisine gittikçe artan oranda cevap vermektedir (10). Seksüel siklusun 5-17. günlerinde doğal ve sentetik prostaglandinler inek ve düvelere uygulandığında, ovaryumda yer alan corpus luteum hızla regrese olur. Buna bağlı olarak periferik kandaki progesteron düzeyi 12 saat içinde düşerken, östradiol düzeyi 48-72. saate

kadar yükselir. Ortalama olarak 72±24. saatte östrus şekillenir (5,6). Bununla birlikte luteal evrenin değişik aşamalarında yapılan PGF<sub>2</sub>α enjeksiyonlarından farklı sonuçlar alınmaktadır. Yapılan çalışmalarda metöstrusun sonu ya da diöstrus başında yapılan uygulamalarda sonuçlar arasında büyük değişkenlikler olduğu saptanmıştır. Genel olarak PGF<sub>2</sub>α uygulamasından sonraki 2-5. günler arasında östruslar gözlenebilir (29). Bununla birlikte başka araştırmacılar uygulamadan östrusa kadar geçen sürenin yedi (26,30) veya 10 (21,26) güne kadar uzadığını bildirmişlerdir.

Doğal PGF<sub>2</sub>α'nın sekiz (1) ya da 24 (10) saat arayla tekrarlanan dozların daha yüksek senkronizasyon sağladığı bildirilmektedir. Buna karşılık aynı uygulamaya sentetik bir PG analoguyla denendiğinde herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır (7).

Prostaglandin F<sub>2</sub>α enjeksiyonu sadece aktif bir corpus luteum taşıyan ineklerde etkili olur. Bu nedenle eğer çift enjeksiyon yapılmayacaksa, ovaryumlar corpus luteum yönünden muayene edilmelidir. Prostaglandinler yağ asidi türevi olduğu için alkolle muamele edilmesinden kaçınılmalıdır. İlacın raf ömrü ya da saklama koşullarına dikkat edilmesi de alınan cevabı olumsuz etkiler. Uygulamalar sırasında prostaglandinlerin etkinliğini azaltacak bu tür kullanım hatalarından kaçınılması, uygulamaların etkinliğini arttıracaktır (3).

### PGF<sub>2</sub>α Uygulamalarıyla Ovaryum Dinamiği Arasındaki İlişki

Ovaryum dinamiği hakkındaki bilgilerin artmasıyla PGF<sub>2</sub>α uygulama zamanının, östrusa kadar geçen süreyi etkileyen en önemli faktör olduğu anlaşılmıştır (21). Bir siklus boyunca birden fazla folliküler dalga olması ve folliküllerin dejenerasyona uğraması nedeniyle, PGF<sub>2</sub>α enjeksiyonlarından sonra alınacak cevap oranı ve östrusun başlamasına kadar geçen süre, folliküler gelişim ve corpus luteumun regresyonu arasındaki senkronizasyona bağlıdır. Prostaglandin F<sub>2</sub>α luteolizise neden olunca, yaşama gücüne sahip bir dominant follikül ovülatör follikül haline geçer (19,20,33).

İki dalgalı sikluslarda ikinci dalga, siklusun dokuzuncu günü civarına görülür. Birinci dalganın dominant follikülü, ikinci dalganın saptanmasından ortalama üç gün önce statik dönemdedir. İkinci dalganın saptanmasından yaklaşık üç gün sonrasına kadar dominant follikülün çapında azalma olmaz (14,32). Bu nedenle dominant follikül statik dönem boyunca genel olarak yaşama gücüne sahiptir (20). Statik dönemdeki

ovülatör follikül yeni bir dalga görülmeden regresif döneme geçmez. Yeni dalganın görülmesinden bir önceki follikülün regresyonuna kadar geçen süre, ortalama olarak üç gündür (15).

Corpus luteumun regresyonu başlayıp kandaki progesteron düzeyi düşünce, gonadotropin dalgasına cevap olarak dominant follikül ovule olur. İlk dalganın dominant follikülünün büyüme devam etmesini ve dominantlığını, LH pulzasyon sıklığındaki artış destekler. Bazal progesteron düzeyi preovülatör LH dalgasını ve ilk dalganın dominant follikülünün ovulasyonunu sağlar (22,35).

İlk dalganın dominant follikülünün büyüme aşaması (beşinci gün), erken statik faz (sekizinci gün) ya da regresif fazında (12. gün) olduğu tahmin edilen ineklere PGF<sub>2</sub>α enjekte edildiğinde; Beş veya sekizinci günde uygulama yapılan ineklerde ilk dalganın dominant follikülü ovule olurken, 12. günde uygulama yapılanlarda, ovulasyonun ikinci dalgadan şekillendiği bildirilmektedir (19).

İnek ve düvelerde siklusun 7. gününde yapılan PGF<sub>2</sub>α enjeksiyonlarından sonra, bu dönemde yaşama gücüne sahip olan birinci dalganın dominant follikülünden 9-10. günlerde ovulasyon olur. Ovulasyonların senkronizasyonunun nedeni bu dönemde (statik fazın başlangıcı) folliküler gelişimdeki değişkenliğin azalmasıdır. Ayrıca siklusun yedinci gününde, ovaryumlarda ovulasyon yapabilecek aktif bir dominant follikül bulunmaktadır (9,33).

Sekizinci günde PGF<sub>2</sub>α uygulanan düvelerde ilk dalgadan ovulasyon olmamasının en önemli nedeni, ikinci dalganın erken görülmesidir (20). Siklusun 10. günü civarında yapılan uygulamalarda östrus ve ovulasyona kadar geçen süre daha uzun ve daha değişkendir (19). Tahmini olarak ikinci dalganın başlayacağı zaman (8-10. gün) PGF<sub>2</sub>α enjeksiyonu yapıldığında, uygulamadan ovulasyona kadar geçen süre, ovulasyon yapacak follikülün kaynağına bağlıdır (20). Yedi ve sekizinci günlerde yapılan uygulamalar, 10. günde yapılan uygulamalardan daha yüksek senkronizasyon oranı sağlar (18,19,29). Bu da oluşacak etkinin luteolizis anındaki folliküler gelişime bağlı olduğunu gösterir (11,24,37).

### Ovulasyonun Senkronizasyonu

Prostaglandinlerle östrus senkronizasyonundan sonraki fertilité oranı, tohumlama anında ovulasyonun senkronizasyonu ile ilişkilidir. Prostaglandin F<sub>2</sub>α ile senkronizasyon uygulamaları sırasında ovulasyonun senkronize edilememesi araştırmacıları yeni arayışlara itmiştir. Ovsynch olarak adlandırılan yöntemde,

PG'lerle birlikte GnRH agonistleri de kullanılarak östruslarla birlikte, ovulasyonun da senkronize edilmesi amaçlanmıştır (28,32).

Bu yöntemde siklusun herhangi bir gününde yapılan GnRH enjeksiyonundan 7 gün sonra PGF<sub>2</sub>α uygulanmaktadır. Prostaglandin F<sub>2</sub>α uygulamasından iki gün sonra yapılan ikinci bir GnRH enjeksiyonuyla prosedür tamamlanmaktadır. Bu uygulamayla corpus luteumun regresyonuyla folliküler gelişim senkronize edilmektedir. Böylece östruslar gözlenmeden, belli bir zamanda yapılacak suni tohumlama uygulaması sırasında ovulasyon da garantilenmektedir (6,28,32). Genel olarak yöntemin başarısı %85'in üstünde olmasına rağmen, uygulamanın başladığı güne bağlı olarak alınan cevapta farklılıklar gözlenebilir. Yöntem siklus ortasında uygulandığında, daha başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (34).

### Tartışma ve Sonuç

İneklerde östrus siklusunun manüplasyonu amacıyla PGF<sub>2</sub>α'nın 1970'lerde kullanıma girmesiyle, suni tohumlama programlarıyla birlikte sürünün reproduktif idaresi açısından da büyük avantajlar sağlanmıştır. Suni tohumlama programlarında, östrusları gözlemlemeden belli saatlerde yapılan tohumlama uygulaması, PGF<sub>2</sub>α'nın sağladığı en büyük kolaylıklardan biridir. Uygulamalarda karşılaşılan en büyük sorun, enjeksiyondan sonra alınan cevap ve östrusa kadar geçen sürenin büyük ölçüde değişkenlik göstermesidir. Bu nedenle birden fazla tohumlama yapılması gerekmektedir.

Prostaglandin uygulamalarına verilen cevap, sadece luteolizis değil, ovaryumlardaki folliküler gelişimle de ilişkilidir. Enjeksiyon anında ovaryumlarda ovulasyon yeteneğine sahip bir dominant follikül yoksa, uygulamadan ovulasyona kadar geçen süre uzayacaktır. Bu da suni tohumlama uygulamaları ve sonraki konsepsiyon oranını büyük ölçüde etkiler. Bu nedenle östrus senkronizasyon programlarında, ovulasyonu da senkronize ederek başarı oranının artırılması yoluna gidilebilir. Sadece östrusları gözlemleyerek yapılacak tohumlamalar, tohumlama sayısını azaltmakla birlikte sakın kızgınlık gösteren hayvanların tohumlanmamasına yol açacaktır. Bu nedenle uygulamadan sonra ovulasyon yapacak follikül takip edilebilir. Tedaviden ovulasyona kadar geçen süre, uygulama zamanı civarında yapılan ultrasonografik muayeneye de tahmin edilip, suni tohumlama zamanı belirlenebilir.

26. Macmillan KL, Henderson HV, 1984. Analyses of the variation in the interval form an injection of prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  to oestrus as a method of studying patterns of follicle development during dioestrus in dairy cows. *Anim Reprod Sci.*, 6: 245-254.
27. Milvae RA, Alila HW, Hansel W, 1986. Involvement of lipoxygenase products of arachidonic acid metabolism in bovine luteal function. *Biol Reprod.*, 35: 1210-1215.
28. Milvae RA, Hinckley ST, Carlson JC, 1996. Luteotropic and luteolytic mechanisms in the bovine corpus luteum. *Theriogenology*, 45 (7): 1327-1349.
29. Momont HW, Sequin BE, 1984. Influence of day of estrous cycle on response to PGF<sub>2</sub> $\alpha$  products. *Proceedings of the 19<sup>th</sup> International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination III*, 336-338.
30. Pursley JR, Mee MO, Wiltbank MC, 1995. Synchronization of ovulation in dairy cows using PGF<sub>2</sub> $\alpha$  and GnRH. *Theriogenology*, 44: 915-923.
31. Ruckebusch Y, Phaneuf LP, Dunlop R, 1991. *Physiology of Small and Large Animals*. B.C. Decker Inc., Philadelphia, Chapter 53, pp: 563-572.
32. Savio JD, Kenan L, Boland MP, Roche JF, 1988. Pattern of growth of dominant follicles during the oestrous cycle of heifers. *J Reprod Fert.*, 83: 663-671.
33. Savio JD, Boland MP, Hynes N, Mattiaci MR, Roche JF, 1990. Will the first dominant follicle of the estrous cycle of heifers ovulate following luteolysis on day 7? *Theriogenology*, 33: 677-687.
34. Schmitt EJP, Diaz T, Drost M, Thatcher WW, 1996. Use of a gonadotropin-releasing hormone agonist or human chorionic gonadotropin for timed insemination in cattle. *J Anim Sci.*, 74: 1084-1091.
35. Smith ST, Ward WR, Dobson H, 1998. Use of ultrasonography to help to predict oestrus in dairy cows after the administration of prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$ . *Vet Rec.*, 142: 271-274.
36. Vasconcelos JLM, Silcox RW, Rosa GJM, Pursley JR, Wiltbank MC, 1999. Synchronization rate, size of the ovulatory follicle, and pregnancy rate after synchronization of ovulation beginning on different days of the estrous cycle in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 52: 1067-1078.
37. Wenzel JGW, 1991. A review of prostaglandin F products and their use in dairy reproductive herd health programs. *Vet Bull.*, 61 (5): 433-447.
38. Wiltbank MC, Niswender GD, 1992. Functional aspects of differentiation and degeneration of the steroidogenic cells of the corpus luteum in domestic ruminants. *Anim Reprod Sci.*, 28: 103-110.

## Yazışma Adresi:

Yard. Doç. Dr. Esra CANOOĞLU  
 Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
 Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı  
 Sümer Mah. Barış Manço Cad.  
 38090 Kocasinan / KAYSERİ  
 Tel : 0 352 338 00 04 (3 hat) Dahili: 1019  
 Faks : 0352 337 27 40  
 email: kedidelisi@yahoo.com