



DERLEME

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2015; 29 (1): 55 - 66
<http://www.fusabil.org>

Halis ÖCAL

Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Doğum ve Jinekoloji
Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

Kısraklarda Üreme Olaylarının Denetlenmesi

At yetiştiriciliğinde damızlık kısraklarda her yıl bir tay elde etmenin yanı sıra, tayın doğum sezonunun (Ocak-Haziran) hemen başında doğması oldukça önemlidir. Çünkü tay sezon sonunda (Haziran ayı) doğduğu takdirde, sezon başında (Ocak ayı) doğanlarla birlikte yarışmak zorundadır. Bu durum sezon sonunda doğan taylar için ciddi bir dezavantajdır. Bu nedenle kısrığın geçiş sezonundaki siklik düzensizliklerinin bir an önce düzene sokulması ve sezonun ilk ovulasyonun erkene alınması oldukça önemlidir.

Ayrıca, kısrığın mümkün olan en az sayıda aşım ile gebe bırakılması da at yetiştiricileri için oldukça önemlidir. Böylece damızlık aygırlardan daha rantabl yararlandığı gibi, artan aşım maliyetinin de önüne geçilmiş olur. Ayrıca mükerrer aşımın bağlı uterus yangıları gibi bazı sorunların da şekillenme riski azalır. Kısrığın mümkün olan en az sayıda aşım ile gebe bırakılması, folikül gelişimi izlenerek ve aşım öncesi ovulasyonların uyarılmasına yönelik uygulamalar yapılarak sağlanabilir.

Yarış ve gösteri kısraklarının östrüs dönemlerinde gözlenen performans düşüklüğü ve kızgınlıkla ilgili bazı istenmeyen belirtiler sergilemesi yetiştiricilerin yakındıkları bir başka problemdir. Östrüs belirtilerinin baskılanmasına yönelik uygulamalar veya siklik aktivitenin baskılanması ile bu tip problemler giderilebilir.

Bu derlemede, bu ve benzeri sorunlara çözüm olabilecek yaklaşımlar "kısraklarda üreme olaylarının uyarılması veya düzenlenmesine yönelik uygulamalar" ve "kısraklarda üreme olaylarının baskılanmasına yönelik uygulamalar" alt başlıkları içinde ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Üremenin denetlenmesi, kısrak.

Control of Reproductive Activity in Mares

In horse breeding, it is very important to keep mares foaling annually and having foals early in the breeding season (January-June). Because the foal born at the end of a breeding season (June) has to race with those born early in the year (January). This represents a serious competitive disadvantage for race foals born at later stages of the breeding season. Therefore it is important to correct mare's cycling irregularities in the transition periods and achieve early first ovulation of the season.

Additionally, achieving pregnancy of the mares with possible minimum number of insemination is also very important for horse breeding. Thus, the stallions are benefitted optimally and extra cost of additional insemination is prevented. Risk of uterus inflammation due to multiple breeding will also be reduced. Mare's pregnancy can be obtained with minimum number of insemination by screening the follicular development and by applications involving stimulation of ovulation before insemination.

Loss of performance and unwanted signs during estrus period in race and show mares is another concern of horse breeders. These problems can be overcome by procedures for suppression of estrus signs or cyclic activities.

This review, provides information about solving these problems by focusing on subtitles involving "stimulation and regulation of reproductive activities" and "suppression of reproductive activities".

Key Words: Control of reproductive activity, mare.

Geliş Tarihi : 04.07.2014
Kabul Tarihi : 19.09.2014

**Yazışma Adresi
Correspondence**

Halis ÖCAL
Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Doğum ve Jinekoloji
Anabilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

hocal@firat.edu.tr

Giriş

Kısraklar mevsime bağlı poliöstrik hayvanlardır, tıpkı kediler gibi günlerin uzamaya başladığı bahar aylarında siklik aktivite göstermeye başlarlar. Siklik aktivitenin başlamasında ışık ve ısı önemli etkiye sahiptir. Işığın artması melatonin salgısının azalmasına yol açarak siklik aktivitenin başlamasını uyarır. Isı da siklik aktivitenin başlamasında etkilidir. Bu etkisini prolaktin aracılığı ile nörotransmitterlerin salgısını düzenleyerek gerçekleştirir. Düşük ısı, düşük prolaktin salınımına yol açar (1-3). İngiltere'de safkan kısraklarla ilgili saha verileri, ilkbahar geçiş dönemlerinin havaların soğuk olduğu yıllarda daha yavaş olduğunu göstermektedir (3).

Kısrakta seksüel siklus proöstrüs, östrüs, metöstrüs ve diöstrüs safhalarından oluşur. Siklus süresi ortalama 22 (17-24) gündür. Siklusun östrüs devresi ise diğer evcil hayvanlara göre daha uzundur (5-7 gün) ve mevsime bağlı olarak uzayıp kısalabilir. Aşım sezonun başlangıcında östrüs 10-30 güne kadar uzayabilir (4).

Ovulasyon östrüs bitiminden 1-2 gün önce yaklaşık siklusun 5. günü spontan olarak şekillenir. Sezon süresince kısıraklarda östrüsün süresi değişken olduğu için östrüsün başlangıcı temel alınarak yapılan değerlendirme yanıltıcı olabilir. Ancak ovulasyondan 1-2 gün sonra kısırakta östrüsle ilgili belirtilerin ortadan kalktığı kesindir. Bu nedenle kızgınlık belirtileri kaybolan kısırakta 1-2 gün önce ovulasyon şekillenmiş demektir. Çünkü ovulasyondan sonra oluşan korpus hemorajikum östrojen üretmediğinden kızgınlıkla ilgili belirtiler sona erer (5).

Kısıraklar anöstrüsten sezonun ilk ovulasyonunun şekillendiği üreme sezonuna geçişte "transition periyot" olarak adlandırılan bir geçiş evresi yaşarlar. Bu evrenin en önemli özelliği; östrüs sikluslarının düzensizliği ve tedrici folikül gelişimi olmasına rağmen gelişen dominant folikülün ovulasyona gidemeyip regrese olmasıdır. Bu

dönemde genelde gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgısının artışına paralel folikül uyaran hormon (FSH) düzeyi artarken, lüteinleştirici hormon (LH) minimal düzeyde kalmaktadır (2). Bu nedenle geçiş dönemindeki olayları düzenlemek ve yılın ilk ovulasyonunu erkene çekmek için farklı uygulamalar yapılmaktadır.

Kısıraklarda üremenin denetlenmesi bağlamında yapılan işlemler

Kısıraklarda üremenin denetlenmesi bağlamında yapılan işlemler, üreme olaylarının uyarılması veya düzenlenmesine ve üreme olaylarının baskılanmasına yönelik uygulamalar olmak üzere iki ana başlık altında özetlenebilir (Tablo1).

Tablo 1. Kısıraklarda üremenin denetlenmesi bağlamında yapılan işlemler

<ul style="list-style-type: none"> ■ Üreme olaylarının uyarılması veya düzenlenmesine yönelik uygulamalar <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Anöstrüsteki kısıraklarda ovaryum aktivitesinin uyarılması <input type="checkbox"/> Geçiş döneminde düzensiz seksüel aktivitenin kontrolü ve geçiş döneminin kısaltılarak düzenli siklusların başlamasının sağlanması; böylece ilk ovulasyonun erkene çekilmesi <input type="checkbox"/> Aşım sezonundaki kısıraklarda östrüslerin senkronizasyonu <input type="checkbox"/> Üreme sezonu öncesi ve süresince ovulasyonun indüksiyonu ■ Üreme olaylarının baskılanmasına yönelik uygulamalar <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Siklik aktivite ve östrüslerin baskılanması <ul style="list-style-type: none"> • Kalıcı olarak <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ovaryektomi • Geçici olarak <ul style="list-style-type: none"> ✓ Progesteron uygulaması ✓ GnRH'ya karşı aşılama ✓ GnRH agonistleri ve antagonistleri ile ✓ Uterus içi cam bilye yerleştirme ✓ Uterus içi bitkisel yağlar uygulama ✓ Gebe bırakıp, erken dönemde gebeliği sonlandırmak suretiyle ✓ Östrüs siklusu üzerinde manuplasyon yaparak ovaryum aktivitesini baskılamak ✓ Akupunktur
--

Kısıraklarda üreme olaylarının uyarılması veya düzenlenmesine yönelik uygulamalar

Kısıraklarda üreme olaylarının uyarılması veya düzenlenmesine yönelik uygulamalara genelde anöstrüs ve geçiş döneminde, üreme mevsiminde, postpartum dönemde ve klinik gereklilikler söz konusu olduğunda başvurulur. Amaç, sezonu maksimum verimle sonuçlandırmak ve sezonun hemen başında veya tay kızgınlığında gebelik elde etmektir (6)

Kısıraklarda üreme olaylarının uyarılması veya düzenlenmesine yönelik yapılan uygulamalar;

beslenmenin düzenlenmesi, yapay fotoperiyot uygulamaları ve hormon uygulamaları (GnRH, dopamin D2-antagonistleri ve progesteron veya progestinler) şeklinde özetlenebilir (7, 8).

Beslenmenin düzenlenmesi

Beslenme, düzenli seksüel siklusların başlamasında ve devamında oldukça etkilidir. Enerji düzeyi düşük rasyonla beslenen kısıraklarda, ilkbahar geçiş dönemi daha uzun sürmekte ve maksimum folikül çapı daha düşük olmakta; konsantreyem ile beslenen kısıraklarda, yılın ilk ovulasyonu daha erken şekillenmektedir. Bahar

aylarında kilo kazancı iyi olan kısıraklarda, geçiş dönemi daha kısa sürmekte, çayırdaki yeşil otlarla beslenmeye bırakılan kısıraklarda, kuru otlarla beslenen kısıraklara oranla yılın ilk ovulasyonları daha erken şekillenmektedir. Kilo kaybının artmasıyla ovulasyonların şekillenme zamanı gecikmektedir (3).

Rasyonun enerjisi kadar, protein oranı da önemlidir. Rasyondaki protein düzeyi FSH salgısı üzerine etkilidir. Yüksek kaliteli proteinlerle beslenen kısıraklarda geçiş dönemi FSH artışı ve yılın ilk ovulasyonu yaklaşık 5-6 hafta erken şekillenmektedir (9).

Aşım sezonu öncesi rasyon mineral madde ilavesi, oksidan antioksidan dengesi, üreme hormonlarının salgısının düzenlenmesi ve düzenli siklusların şekillenmesine olumlu katkı yaptığı için önerilir (10).

Yapay fotoperiyot uygulamaları

Fotoperiyot, kısıraklarda yıllık endojen reproduktif aktiviteyi düzenleyen en önemli faktördür. Kışın ya da ilkbaharın erken dönemlerinde ek ışık uygulaması ile yapay olarak gün uzunluğunun artırılmasıyla, ovaryum aktivitesi uyarılabilir. Amaç, vücuttaki melatonin salınımını kontrol etmektir (3, 6).

Ovaryum aktivitesini uyarmak amacıyla, anöstrüsteki kısıraklarda yapay fotoperiyot uygulamalarına genellikle 15 Kasım-15 Aralık dönemlerinde başlanır. Uygulama, kesintili ya da sabit fotoperiyot şeklinde yapılabilir. Yapılan bir araştırmada, 24 saat kesintisiz ışık, 16 saat ışık+8 saat karanlık, 9 saat ışık+15 saat karanlık ve doğal ışıklandırma programları geçiş dönemindeki farklı kısırak gruplarına uygulanmış; en iyi sonuç, 16 saat ışık+8 saat karanlık programında elde edilmiştir (11).

Fotoperiyot uygulamasından başarılı sonuçların alınabilmesi için minimum 60 gün süreyle uygulanması ve progestagen uygulamasıyla birleştirilmesi uygun olur. Bu amaçla kısırak orta veya geç geçiş evresinde 60 gün süre ile 16 saat ışığa maruz bırakılır ve daha sonra 12 gün süre ile altrenogest oral yolla verilir (12).

Hormon uygulamaları

GnRH uygulamaları

Geçiş döneminde foliküler gelişimi uyarmak ve ovulasyonu sağlamak amacıyla, doğal GnRH hormonu ya da analogları kullanılabilir. Günde iki kere uygulanan GnRH analoglarının üreme sezonunu ve yılın ilk ovulasyonunu uyarmada başarılı olduğu bildirilmektedir. GnRH ya da buserelin, deslorelin ve lutrelin gibi analogları tek ya da çoğul enjeksiyonlar, kronik infüzyonlar, ozmotik mini pompalar (saatlik tekrarlar ya da bir günde çift uygulamalar), deri altı implantlar şeklinde kullanılır. Ancak kısa süreli implantlar haricinde diğer yöntemler, çoğunlukla etkisiz ve pahalı olmakla beraber pratik değildir (13, 14).

DeneySEL olarak farklı dozlarda (2-250 µg/saat) ve sürelerde (14-28 gün) osmotik mini pompa ile GnRH infüzyonu kısıraklarda siklusu başlatmakta, ancak

maliyetinin yüksek olmasının yanı sıra pratik de olmadığından rutinde uygulanmamaktadır (14).

Goserelin, deslorelin ve buserelin içeren implantlar ya da buserelin enjeksiyonlarıyla da geçiş dönemi kısaltılabilmekte veya anöstrüsteki kısıraklarda östrüsler uyarılabilmektedir. Ancak uygulamaların tekrarlanması gerekmektedir (14). Yirmi sekiz gün süresince veya ovulasyon şekilleninceye kadar 12 saat ara ile 40 µg kas içi buserelin enjeksiyonu veya 100 µg buserelin içeren implant uygulamalarıyla belli oranlarda siklus başlatılıp, ilk ovulasyon öne alınabilmektedir (1, 15). Geçiş döneminde bulunan kısıraklarda deslorelin içeren implantların gün aşırı uygulanmasıyla da başarılı bir şekilde ovulasyonlar öne alınabilmektedir (16).

Dopamin D2-antagonistleri (Dopamin reseptör blokörleri) uygulaması

Sulpirit, domperidon ve perfenazin gibi dopamin reseptör blokörleri geçiş dönemini kısaltarak, yılın ilk ovulasyonunun daha erken şekillenmesine sebep olur (17-19). Dopaminergik antagonistler endojen prolaktin salınımını uyararak bu etkilerini gösterirler (20). On iki saat ara ile sulpirid uygulanan kısıraklarda, uygulamanın başlangıcından 24 saat sonra prolaktin düzeyinin yükselmesi bunun en açık göstergesidir (21). Kısıraklarda sonbahar ve kış aylarında prolaktin düzeyi düşük olup, foliküler aktivitenin gözlemlendiği ilkbahar ve yaz aylarında düzeyi yükselmektedir. Eksogen prolaktin (rekombinant domuz prolaktini) enjekte edilen kısıraklarda ovulasyonların daha erken (ortalama 4 hafta) şekillenmesi de prolaktinin kısırak üreme olaylarının düzenlenmesinde rolü olduğunu göstermektedir (22).

Derin anöstrüste bulunan kısıraklarda iki farklı dopamin reseptör blokörü (Sulpirit ve domperidon) uygulamasının yılın ilk ovulasyonu üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada (23), 25 gün süresince 10 kısırağa sulpirit (1 mg/kg, günde 1 defa i.m), 10 kısırağa domperidon (1 mg/kg, günde bir defa oral) uygulanmış, sonuç olarak sulpirit'in domperidon'a göre geçiş dönemini daha erken başlattığı ve belirgin olarak yılın ilk ovulasyonunun daha erken şekillenmesine yol açtığı görülmüştür.

Sulpirid (günlük 250 mg) veya domperidon (3 g, tek enjeksiyon) tedavisi öncesi gün aşırı 11 mg östradiol benzoat uygulamalarının prolaktin salınımı üzerine olumlu etki yaptığı, böylece mevsimsel olarak anovulator kısıraklarda ovulasyonların daha erken şekillenmesine yol açtığı belirtilmektedir (24). Benzer şekilde 50 veya 100 mg östradiol sipiyonat enjeksiyonunu izleyerek 1, 6 veya 11. günde 1.5 g domperidon uygulaması yapıldığında ovulasyonların kontrol grubu kısıraklara göre daha erken şekillendiği belirtilmektedir. En iyi sonuç, özellikle östradiol sipiyonat enjeksiyonununun 1 gün sonra domperidon uygulananlarda alınmıştır (17).

Mevsimsel olarak anovulator kısıraklarla geçiş dönemindeki kısıraklarda ovulasyonu uyarmak veya erkene çekmek için kullanılan östradiol sipiyonat ve domperidonun etkili dozunu belirlemek için yapılan

çalışmada (25), östradiol sipiyonat ön tedavisini izleyerek yapılacak domperidon uygulamasının daha etkili olduğu; östradiol sipiyonatın 75, 100 veya 150 mg dozda, biyoparçalanabilen partikül içeren domperidonun 1.5 g veya 3.0 g dozda kullanılması arasında bir farkın olmadığı belirtilmektedir.

Progesteron uygulamaları

Geçiş dönemindeki uygulamalardan sonuç alabilmek için ovaryumlarda 20 mm ve daha büyük çaplı foliküllerin bulunması gerekir. En iyi sonuç 30-35 mm'lik foliküllerin varlığında elde edilir. Geçiş döneminin geç evrelerinde, 10-15 gün süreyle progesteron uygulaması siklusların düzene girmesi ve ovulasyonların erken döneme çekilmesi için oldukça etkilidir. Bu amaçla oral, enjektabl ya da intravajinal formdaki progesteronlar kullanılabilir (1, 6, 26).

Altrenogest (Regu-Mate) bu amaçla oral yolla kullanılan yegâne progesterondur. Günlük 0.044 mg/kg (1 mL/50 kg Regu-Mate) dozunda yeme katılarak veya dilin gerisine verilmek suretiyle kullanılır. Ovaryum üzerinde folikül gelişiminin gözlenmeye başladığı ve 20-25 mm'lik folikülün bulunduğu orta-geç geçiş evresinde başlanan uygulamalarda en iyi sonuç elde edilir. Derin anöstrüs döneminde bulunan kısıraklarda ise altrenogest uygulamaları etkisizdir. Ayrıca altrenogest uygulamaları suni ışık uygulaması ile birleştirilirse çok daha etkili olmaktadır. Oral yolla uygulamanın bazı güçlüklere dolayısıyla yıllarda uzun süre etkili enjektabl altrenogest preparasyonları [BioRelease Altrenogest LA (150 mg/mL altrenogest), BioRelease Altrenogest Microparticles LA (500 mg/mL)] da üretilmiştir. Böylece tek bir enjeksiyonla 7-10 hatta 30 gün kadar süre devam eden etki elde edilmektedir (6, 12, 26). Altrenogest dışındaki diğer sentetik progesteronlar (klormadinon asetat, norgestomet, ve medroksiprogesteron asetat), progesteron reseptörlerine bağlanmasındaki yetersizlikleri sebebiyle, kısıraklarda kullanılmamaktadır (27, 28).

Bu amaçla progesteronun yağdaki solüsyonları günlük 150 mg dozda kas içi verilebileceği gibi uzun süre etkili doğal progesteronun (BioRelease P4 LA 150, BioRelease P4 LA 300) sadece bir defa kas içi enjekte edilmesi de yeterli olabilir. Tek bir enjeksiyonla 7-10 günden daha uzun süreli progesteratif etki elde edilmektedir (6, 12).

Staempfli ve ark. (29), geçiş periyodunun geç dönemlerinde bulunan kısıraklara uzun süre etkili progesteronun [(BioRelease P4 LA 300) 600 mg (2 mL)], tek bir enjeksiyonla kısırakların %83.3'ünde 10-24 gün içinde ovulasyonların şekillendiğini belirtmektedir. Benzer şekilde yapay fotoperiyot uygulamaları ile sonuç alınamayan geçiş evresindeki kısıraklarda uzun süre etkili bir progesteron olan LA 300 enjeksiyonuyla başarılı sonuçların alındığı bildirilmektedir (12).

Daha çok ineklerde kullanılan progesteron salıveren vagina içi gereç (PRID), kontrollü olarak progesteron salıveren vagina içi gereç (CIDR) ve Cue-Mate gibi

vajina içinde progesteron salan gereçler geçiş evresindeki kısıraklarda da kullanılmaktadır. Vajina içi progesteron salan gereç uygulamasının sezona geçişi hızlandırma ve gebelik oranlarına etkisinin araştırıldığı Yeni Zelanda'da yapılmış bir çalışmada (30), geçiş sezonundaki kısıraklara 10 gün süreyle intravajinal Cue-Mate® (1.72 g progesteron) uygulanmış ve sonuçta; uygulama yapılan kısırakların aşım sezonunda daha erken sığaya geldikleri (aşım sezonunun ilk 21 gününde uygulama yapılan kısırakların %95.2'si kontrol kısırakların ise %42.6'sı aşımı kabul etmiş), kısırakların sezonda daha erken gebe kaldıkları, sezon sonu gebelik oranının uygulama grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Uygulanan bu tedavi protokolünün kısıraklarda geçiş dönemini kısaltmak için uygun, ekonomik ve güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır.

Yine ABD'de yapılan bir çalışmada, kısırakların geçiş dönemlerinde progesteron kullanımının (intravajinal CIDR) gebelik oranını etkilemediği, fakat hCG uygulamasına verilen cevabı ve siklus başına düşen servis sayısını azaltarak kısırakların geçiş dönemine olumlu katkı yaptığı bildirilmektedir (2).

Geçiş evresindeki kısıraklarda PRID uygulamalarının PGF_{2α} (kloprostamol) ile birlikte yapıldığında etkili olduğu, ancak tek başına uygulandığında sonucun tatmin edici olmadığını ifade eden araştırmacılar (31) olmakla birlikte, fazla sayıda kısırak üzerinde yapılan saha çalışmasında (32) tek başına PRID uygulamalarının oldukça etkili olduğu belirtilmektedir.

Bu amaçla kısıraklar için geliştirilmiş 1.72 g doğal progesteron içeren Cue-Mate adlı vajina içi progesteron salan gereç uygulamalarının geçiş evresindeki kısıraklarda üreme olaylarının düzene girmesinde oldukça etkili olduğu belirtilmektedir (33). Geçiş periyodundaki kısıraklar üzerinde yapılan çalışmada (30) 10 gün kadar süre ile Cue-Mate uygulanan kısırakların kontrol grubu kısıraklara göre daha erken sığaya geldikleri, daha erken gebe kaldıkları ve sezon sonu gebelik oranının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Aşım sezonundaki kısıraklarda östrüs senkronizasyonu

Aşım sezonundaki kısıraklarda östrüsler PGF_{2α} veya progesteronlarla ya da her ikisinin kombine kullanımıyla senkronize edilebilir (34).

Aşım sezonundaki kısıraklarda progesteronla senkronizasyon

Aşım sezonundaki kısıraklarda östrüs ve ovulasyonların senkronizasyonu amacıyla progesteronlar tek başına ya da prostaglandin F₂ alfa (PGF_{2α}) ile kombine olarak kullanılır. Bu amaçla da altrenogest (Regu-Mate) en sık kullanılan progesterondur. Regu-Mate 1 mL/50 kg (0.044 mg/kg altrenogest) dozunda 10-15 gün süre ile oral yolla dilin gerisine veya yemlerle verildiğinde oldukça etkilidir. Genelde uygulamaya son verildiğinde, 4-5 gün içinde kısırakların %90'ında östrüs belirtileri, 11-14 gün içinde %60'ında

senkronize ovulasyonlar şekillenir ve normal sikluslar devam eder. Aynı dozda altrenogest 12-14 gün süre ile verilip uygulamanın son günü $PGF_{2\alpha}$ uygulandığında da oldukça etkilidir. Bu protokol sonrası 3-4 gün içinde östrüsler gözlenir, ancak ovulasyonlar 8 günden önce şekillenmez (28, 34).

Senkronizasyon amacıyla uzun süre etkili altrenogest solüsyonları da [BioRelease Altrenogest LA (150 mg/mL altrenogest)] tek bir enjeksiyon şeklinde uygulanabilir. Oral veya uzun süre etkili enjektabl altrenogest uygulamalarının etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada (35), hem oral hem de enjeksiyon şeklinde uygulanan altrenogest $PGF_{2\alpha}$ ile kombine kullanıldığında oldukça etkili olduğu görülmüştür.

Siklik kısıraklarda östrüs senkronizasyonu için önerilen bir başka protokol ise doğal progesteron ve östradiolün kombine kullanımudur. Bu protokolle 10 gün süre ile 150 mg progesteron ve 10 mg östradiol içeren progesteron ve östradiolün yağdaki çözeltisinden günlük kas içi yolla enjekte edilir. Uygulamanın son gününde 5-10 mg dinoprost ($PGF_{2\alpha}$) kas içi uygulanır. Otuz beş mm veya daha büyük folikül belirlendiğinde, 2500 IU insan koryonik gonadotropini (hCG) (damar içi) veya 2.2 mg deslorelin asetat (Ovuplant) uygulaması ile protokol sonlandırılır. Bu protokolle, son steroid enjeksiyonundan sonraki 10-12 gün içinde kısırakların %70'inden çoğunda ovulasyon şekillenir. Gerek altrenogest gerekse progesteron östradiol kombinasyonu 7-8 güne kısaltılabilir (28, 36).

Vajina içinde progesteron salan CIDR, Cue-Mare ve PRID gibi gereçlerin vajina içi uygulamasıyla da siklik kısıraklarda östrüsler senkronize edilebilmektedir (31, 33).

Aşım sezonundaki kısıraklarda $PGF_{2\alpha}$ ile senkronizasyon

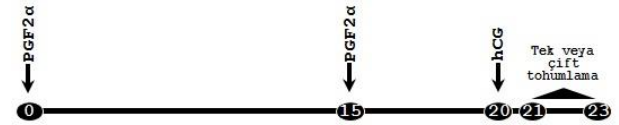
Prostaglandinler siklik kısıraklarda ovaryum üzerinde aktif korpus luteumun bulunduğu dönemlerde etkilidir. Yapılan çalışmalar, ovulasyon sonrası 4. günden sonra kısırak ovaryumunun $PGF_{2\alpha}$ 'ya duyarlı olduğunu göstermiştir. Diöstrüste bulunan ve ovaryumunda fonksiyonel olgun korpus luteum bulunan kısıraklar $PGF_{2\alpha}$ uygulamasını izleyen 3-4 gün içinde östrüs gösterirler (37). Bu amaçla dinoprost trometamin 5-10 mg/kısırak kas içi yolla veya kloprostenol 200 µg/kısırak dozunda kas içi yolla uygulanır (34).

$PGF_{2\alpha}$ uygulaması sonrası östrüs ve ovulasyonun şekillenme zamanı, $PGF_{2\alpha}$ uygulandığı sıradaki foliküler aşama ile yakından ilgilidir. $PGF_{2\alpha}$ uygulaması sırasında 30-40 mm'lik bir folikül varsa, uygulamayı takiben 48-72 saat içerisinde ovulasyon şekillenebilir. $PGF_{2\alpha}$ uygulaması sırasında gerileme dönemine girmiş büyük diöstrüs folikülü varsa, ovulasyon muhtemelen izleyen folikül gelişim dalgasından şekilleneceğinden, $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonu sonrası östrüs ve ovulasyonlar daha geç gerçekleşecektir (34).

Normal şartlarda, ovulasyondan sonra 6-9. günlerde yapılacak $PGF_{2\alpha}$ uygulamasıyla ortalama 2-4 günde

östrüs, 9-10 günde ise ovulasyon oluşur. Ancak davranışsal östrüs belirtilerinin gözlenememe ihtimali ve $PGF_{2\alpha}$ uygulaması ile ovulasyon arasında geçen sürenin değişkenlik göstermesi olasıdır. Bu nedenle $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonundan sonra ovaryumlardaki fonksiyonel yapılar sürekli izlenmelidir (38).

Siklik kısıraklarda 14-15 gün ara ile $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonu, ikinci $PGF_{2\alpha}$ uygulamasından 5 gün sonra hCG enjeksiyonu, hCG enjeksiyonundan 1 gün sonra tek tohumlama veya hCG enjeksiyonundan sonraki 2 ve 3. günlerde çift tohumlama şeklinde uygulanan protokol oldukça etkilidir (Şekil 1) (39).



Şekil 1. Kısıraklarda $PGF_{2\alpha}$ ve hCG kombinasyonu ile senkronizasyon

Kısıraklar $PGF_{2\alpha}$ 'ya ineklerden daha duyarlıdır. Terleme, abdominal kramplar, gastrointestinal sistemin motilitesinde artış ve/veya kolik benzeri sancılar, kalp frekansında artış, kaslarda zayıflık ve denge problemleri gibi ciddi yan etkiler gelişebilir. Yan etkiler enjeksiyondan 5-10 dakika sonra başlar, 1 saat içinde sonlanır (38, 40).

Östrüsler arası süreyi kısaltmak için kullanılan $PGF_{2\alpha}$ 'nın gebelik oranlarını etkileyip etkilemediğini belirlemek için yapılan çalışmada (37), diöstrüste 231 siklik kısırağa 125-250 µg kloprostenol (Estrumate®) kas içi uygulanmış, 230 kısırak da kontrol olarak tutulmuş; ileri derecede endometrial ödem ve gelişmiş dominant folikül belirlenen tüm kısıraklara 1500 IU hCG damar içi veya 10 mg deslorelin asetat kas içi uygulanarak ovulasyon indüklenmiş ve uyarımı izleyen 24-48 saat sonrası kısıraklar tohumlanmıştır. $PGF_{2\alpha}$ uygulanan grupta 134, kontrol grubu kısıraklarda ise 135 gebelik oluşmuş; kloprostenol ile östrüslerin uyarılmasının gebelik oranlarını etkilemediği sonucuna varılmıştır.

Tek doz dinoprost uygulaması şeklinde yapılan bir başka çalışmada (41), ovaryumu üzerinde 20 mm veya daha büyük veya 20 mm'den daha küçük folikül bulunan siklusun diöstrüs evresindeki kısıraklara kas içi 10 mg dinoprost (Dinolytic®) uygulanmış, dinoprost uygulanan 20 kısıraktan 18'inin (%90) östrüse geldiği, östrüse gelen 18 kısıraktan 17'sinde (%94) ovulasyonun şekillendiği, ovulasyon şekillenen 17 kısıraktan 11'inin (%65) gebe kaldığı belirlenmiştir. Çalışma sonunda:

- Diöstrüs döneminde tek doz Dinoprost® uygulamasıyla yüksek östrüs oluşma oranını elde edilebileceği,
- Dinoprost® enjeksiyonu sonrası terleme, ataksi ve sancı gibi çeşitli yan etkiler gözlenirse de bu yan etkilerin geçici olduğu,

- Dinoprost® enjeksiyonu sırasında ovaryumlar üzerinde bulunan folikül çapının, enjeksiyon ile östrüs oluşumu arasındaki süreyi etkilediği,
- Dinoprost® enjeksiyonunun gebelik oranları üzerine herhangi bir olumsuz etkisinin bulunmadığı sonucuna varılmış ve Dinoprost®'un kısırlarda östrüs senkronizasyonu amacıyla kullanılabileceği bildirilmiştir.

Aynı araştırmacıların tek doz kloprostenol uygulaması şeklinde yaptıkları bir başka çalışmada (42) ise, luteal dönemde bulunan kısırlara uygulanan 500 µg kloprostenolun (Estrumate®) 15 kısırdan 11'ini (%73.3) uygulama sonrası ilk altı gün içinde östrüse getirdiği, östrüslerin, çoğunlukla uygulama sonrası üçüncü günde görülmekle birlikte, 2-6 günlük bir süreye yayıldığı (ortalama 3.00±1.09 gün), östrüse gelen uygulama grubundaki 11 kısırdan yedisinin (%63.6), kontrol grubunda ise 15 kısırdan sekizinin gebe (%53.3) kaldığı görülmüş; tek doz kloprostenol uygulamalarının yüksek oranda senkronizasyon sağlayabileceği ve gebelik oranları üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı kanaatine varılmıştır.

Kısırlarda ovulasyonların uyarılması

Kısırak yetiştiriciliğinde optimal fertilitiyi yakalamak için tohumlamaların mümkün olduğu kadar ovulasyona yakın dönemde yapılması gerekir. Kısırlarda ovulasyon öncesi LH yükselmesi uzun sürdüğünden ovulasyon zamanı değişkendir. Bu sebeple ovaryumu üzerinde 30 mm'den büyük folikül bulunan kısırlarda hCG ya da GnRH uygulanarak ovulasyonlar uyarılabilir (43, 44).

Ovulasyonun uyarılmasının avantajları (45):

- Ovulasyonun aşım sonrası 36-48. saatte gerçekleşmesi sağlanarak, aşımın tekrarlanmasına gerek kalmaz. Böylece aygır daha verimli kullanılmış olur.
- Aygır için seyahat etmesi gereken kısırların tohumlaması için uygun zamanın belirlenmesine yardımcı olur.
- Mükerrer aşımara bağlı uterus kontaminasyonu riski azalır. Özellikle uterustaki bakteri eliminasyonu gecikmiş veya uterus enfeksiyonlarına duyarlı kısırlarda bu durum daha da önemlidir.
- Taze sperma, dondurulmuş sperma veya düşük fertilité oranına sahip olan aygırlardan alınan sperma ile ovulasyona en yakın zamanda tohumlama yapabilmek imkanı sağlar.
- Aşımında kullanılan damızlık aygırlar için uygun ve yeterli çiftleştirme aralıkları oluşturulabilir.
- Veteriner Hekim ve işgücü maliyetlerinin azaltılmasına katkı sağlar.

Kısırlarda ovulasyonu uyarmada 3 tip ajan kullanılmaktadır. Bunlar; hCG, GnRH agonistleri ve

recombinant LH'dır. Bunlardan hCG (Chorulon™) ve GnRH agonisti olan deslorelinin enjektabl formu (SucroMate™) ve yavaş salınan implant formu (Ovuplant™) ticari olarak temin edilebilmektedir. Ovulasyonun uyarılması amacıyla en sık tercih edilen hormon hCG'dir. Ovaryum üzerinde 35-40 mm çapında folikül varlığında, 1500-3000 IU hCG uygulaması 36-72 saatte %85-90 oranında bu folikülün ovule olmasını sağlar (34). Hatta 750 IU dozun bile 48 saat içinde ovulasyonu uyarmada etkili olduğu belirtilmektedir (46). hCG'nin molekül yapısının büyük ve protein tabiatlı olmasından dolayı, tekrarlanan uygulamaları antikor oluşumuna yol açabilir. Antikor oluşumunun önlenmesi için; aynı üreme sezonunda ikiden fazla enjeksiyon tavsiye edilmez (34, 47).

Ovaryumu üzerinde 35 mm veya daha büyük folikül belirlenen östrüsteki safkan Arap kısırlarına aşım sırasında uygulanan 3000 IU hCG'nin ovulasyonları uyarma ve gebelik oranları üzerine olan etkisinin araştırıldığı çalışmada (48), hCG uygulanan kısırlarda %97.2, kontrol kısırlarında %78.3 ovulasyon gözlenirken; gebelik oranları uygulama ve kontrol grubunda sırasıyla %75 ve %56.75 olarak belirlenmiştir. Ovaryumlarında ≥35 mm folikül bulunan safkan Arap kısırlarda tohumlama ile birlikte 3000 IU hCG uygulanmasının yüksek oranda ovulasyon sağladığı ve tek aşım ile gebe kalma oranını artırdığı; böylece damızlık değeri yüksek aygırların daha verimli kullanılmasına imkân sağladığı sonucuna varılmıştır.

hCG'nin etkili doz aralığı ve gebelik oranları üzerine etkileri araştırılmış, farklı dozlarda (1500, 3000 ve 6000 IU, damar içi) hCG uygulamasının ovulasyon ve gebe kalma oranını etkilemediği görülmüştür (49). hCG'nin ikiz gebelik oranı üzerine etkisi de araştırılmış; ovaryumda birden fazla preovulatör folikül varlığında çoğul ovulasyonlara yol açabileceği, hCG uygulanan kısırlarda, ikiz gebelik insidensinin hCG uygulanmayanlara göre artabileceği belirtilmektedir (50, 51).

Yeni Zelanda'da toplam 1110 kısırak üzerinde yapılan bir çalışmada (50), planlanan aşım zamanından 24 saat önce 1500 IU hCG uygulamasının gebe kalma oranını artırmanın yanı sıra ikizlik oranını da 3 kat artırdığı ifade edilmektedir. Benzer şekilde östrüs ve ovulasyonları indüklemek için kullanılan hormonların (kloprostenol, hCG) ikizlik oranına etkisi araştırıldığı İtalya'da yapılan bir çalışmada (51), aşım sırasında kloprostenol, 5000 IU hCG veya kloprostenol+5000 IU hCG uygulanan kısırlarda ikiz gebelik oranı (%16.6) kontrol grubuna göre (%6.5) önemli ölçüde yüksek bulunmuştur.

hCG, buserelin ve luprostiolun ovulasyonu uyarmadaki etkinliğinin araştırıldığı çalışmada (52), ovaryumu üzerinde 35 mm veya daha büyük folikül bulunan östrüsteki 60 kısırak materyal olarak kullanılmış ve kısırlara 40 µg kas içi buserelin (ovulasyon şekilleninceye kadar 12 saat arayla), luprostiol 7.5 mg kas içi ve hCG 3300 IU kas içi uygulanmış; buserelin ve hCG'nin tedavi-ovulasyon arası süreyi kısalttığı (ovulasyonu hızlandırdığı); fakat luprostiolün

hızlandırmadığı görülmüştür. Ovulasyonu uyarmada buserelin ve hCG'nin eşdeğer olduğu, ovulasyonu hızlandırmak için buserelinin ortalama 3.8 kez enjekte edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Ovulasyonların uyarılması için GnRH da kullanılabilir. Ancak kısa süre etkili GnRH'ların tekrarlanan enjeksiyonlar, uzun süreli infüzyonlar şeklinde yapılması gerekmektedir. Fakat sonuçlar tatmin edici değildir. Son yıllarda bir uzun süre etkili bir GnRH agonisti olan deslorelin bu amaçla kullanılmaktadır ve sonuçlar oldukça başarılıdır. Bu amaçla deslorelinin enjektabl ya da implant formu kullanılır. İmplantlar ovaryum üzerinde 30 mm folikül bulunan östrüsteki kısırlarda boyun derisi altına yerleştirilir ve 48 saat içinde ovulasyonu uyarır. Biyoyumlu olan implantlar absorbe edildiğinden tekrar çıkarılmasına gerek kalmaz (53). Ancak ovuplant uygulamasıyla ovulasyonu indüklenen kısırak gebe kalmadığı takdirde östrüsler arası sürenin uzaması (dawn regülatör etki) ciddi bir dezavantajdır (54).

Doğal olarak östrüs gösteren ve ovaryumunda 30 mm'den büyük folikül bulunan kısırlara 2.1 mg deslorelin içeren Ovuplant® implant uygulamasının ovulasyon zamanı, kısırak başına düşen aşım sayısı ve gebelik oranı üzerine etkisi araştırıldığı çalışmada (55), deslorelin implant uygulanan gruptaki kısırlarda ovulasyon zamanı ortalaması, kontrol grubuna göre belirgin bir azalma göstermiş, yine kısırak başına düşen ortalama aşım sayısı da kontrol grubuna göre belirgin olarak azalmıştır. Her iki grupta elde edilen gebelik oranları benzer bulunmuştur. Ovulasyonu uyarmak için deslorelin enjeksiyonları da oldukça etkilidir. Ovaryumu üzerinde 35-45 mm çapında folikül belirlenen östrüsteki kısırlara kas içi yolla 1.5 mg deslorelin enjekte edildiğinde uygulama sonrası 48 saat içinde kısırların %90.1'inde ovulasyonlar şekillenmektedir (44).

Tablo 2. Kısırlarda ovulasyonu uyarmak için pratikte kullanılan başlıca ilaçlar (45).

Ajan	Doz ve uygulama yolu	Tedavi-ovulasyon aralığı süre (saat)	Durum
Human chorionic gonadotropin (hCG)	1500–3300 IU, i.m veya i.v	36 (12–48)	≥35 mm folikül ve maksimum uterus ödemi
Rekombinant LH	800 µg, i.v	36 (24–48)	≥35 mm folikül ve maksimum uterus ödemi
GnRH (Cystorelin™)	10–40 µg, i.m veya sc, günde 2 veya 3 defa	48–72	30 mm folikül
Deslorelin (Ovuplant™)	2.2 mg, s.c implant	38 (36–42)	≥35 mm folikül ve maksimum uterus ödemi
Deslorelin injectable	1.5 mg, i.m	40–46	≥35 mm folikül

Üreme olaylarının baskılanmasına yönelik uygulamalar

Siklik aktivite ve östrüslerin kalıcı olarak baskılanması, laparotomi, laparoskopik yöntem veya kolpotomi tekniğiyle yapılacak ovarektomi operasyonu ile mümkün olabilir (56). Geçici olarak baskılamada ise birçok yöntem denenebilir. Bu yöntemler; progesteron uygulaması, GnRH'ya karşı aşılama, GnRH agonistleri veya antagonistleri uygulama, uterus içine cam bilye yerleştirme, uterus içi bitkisel yağlar uygulama, gebe bırakıp erken dönemde gebeliği sonlandırma, östrüs siklusu üzerinde bazı manipulasyonlar yapma ve akupunktur şeklinde özetlenebilir (57).

Kısırlarda siklik aktivite ve östrüsün baskılanması

Östrüs süresince gözlenen istenmeyen davranış değişiklikleri kısrağın performansını, sevk ve idaresini etkiler. Kısırlar östrüs evresinde, aygırın varlığında, kuyruk kaldırma ve yana alma, klitorisini gösterme, idrar yapma gibi bazı reproduktif östrüs davranışları sergilemenin yanı sıra, aşırı heyecanlanma (hipereksitabilite), aşırı duyarlılık, karın ağrısı ve saldırganlık gibi performansını düşüren nonreproduktif östrüs davranışları sergileyebilir (58).

Kısırlarda siklik aktivite ve östrüslerin baskılanmasının gerekçeleri genel olarak aşağıdaki şekilde özetlenebilir (57, 59).

- Östrüs süresince gözlenen kolik benzeri ağrılardan kaçınmak için. Bu ağrılar ovaryumdaki preovulator yapılar veya ovulasyon sonrası gelişen luteal yapılarla ilişkilidir.
- Daha çok yarış ve gösteri kısırlarında performansın olumsuz etkilenmemesi için,
- Kızgınlıkta olan kısırların asi tavır ve tehlikeli davranışlarından korunmak, aynı zamanda kızgınlık sırasında gözlenen sık sık idrar yapma, klitorisini gösterme, aygır benzeri agresif hareketler ve asi tavırlar sergileme, hareket etmede isteksizlik, kişneme gibi belirtileri engellemek için,
- Tek aygırın bulunduğu durumlarda bütün kısırların aynı anda östrüse gelmelerini engelleyerek aygırı daha verimli kullanabilmek için baskılamaya başvurulur.

Progesteronlarla siklik aktivitenin baskılanması

İneklere kullanılan CIDR, PRID ve progesteron içeren deri altı implantlar bu amaçla kısırlarda pek kullanılmaz. Bu amaçla enjektabl progesteronlar ve oral yolla altrenogest (Regu-mate®) kullanılır. Enjektabl progesteronlar 50 mg/gün dozunda uygulanırsa östrüsü; 100 mg/gün uygulanırsa hem östrüsü hem de ovulasyonları baskılar. Altrenogest günlük 0.044 mg/kg dozunda kullanılır ve baskılama istendiği sürece uygulamaya devam etmek gerekir. Uygulamanın

başlangıcından sonraki 2-3 gün içinde östrüsler baskılanır. Altrenogest kullanımına bağlı östrüs belirtileri baskılanmakla beraber, foliküler aktivite çoğu zaman devam ettiğinden ovulasyonun şekillenmesi olasıdır. Bu nedenle altrenogestle östrüsü baskılanan kısıraklarda östrüs belirtileri görülmese de ovulasyona bağlı sancı şekilleneceğinden rahatsızlıklar devam eder. Günlük olarak ağız yoluyla verilme zorunluluğu ve zorluğu, ovulasyona bağlı rahatsızların devam etmesi ve pahalı olması kullanımla ilgili en önemli dezavantajlardır. Ayrıca, bazı ülkelerde altrenogest doping maddesi olarak kabul edilir. Bu durum kullanımla ilgili ciddi bir dezavantaj oluşturmakla birlikte, kısırağın gelecekteki reproduktif performans ve fertilitesi üzerine uzun süre kullanımın olumsuz bir etki oluşturmaması avantaj olarak değerlendirilebilir (26, 57, 60-62).

Megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat, hidroksprogesteron kaproat ve norgestomet gibi sentetik progestagenler kullanılarak baskılama denenmiş fakat etkili bulunmamıştır (26, 59). Sentetik progestagenlerin etkili olmamalarının sebebi; kısırakların progesteron reseptörlerine bağlanmalarındaki başarısızlıkla ilgilidir (60).

GnRH'ya karşı aktif immunizasyonla (GnRH aşısı) siklik aktivitenin baskılanması

Regu-mate® gibi oral progestinlerin kullanılması, uterus içine cam bilye bırakmak, erken dönemde rektal yolla embriyo veya embriyonik keseyi ezme, operatif yolla kısırağı kısırlaştırmak (ovarektomi) gibi östrüsleri baskılamaya yönelik yöntemler etkili olmakla beraber, bazı olumsuz yan etkilere yol açabilmektedir. Üreme olayları için kritik öneme sahip bir hormona karşı hayvanı immunize ederek östrüsleri baskılama mümkündür. Yapılan er telemelerin geriye dönüşümlü olması ve daha az olumsuz etkiye sahip olmaları nedeniyle daha elverişlidirler. Bu bağlamda son yıllarda GnRH üzerinden baskılamalar ön plana çıkmıştır. GnRH üreme olaylarının başlaması ve devamında merkezi role sahip bir hormondur. GnRH bu etkisini adenohipofizden FSH ve LH salınımını kontrol ederek gösterir. GnRH'nın bu etkisi, agonist veya antagonistleri kullanılmak suretiyle, GnRH reseptör sinyalleri üzerinde manipülasyon yapılarak engellenebileceği gibi; aşılama sonucu GnRH'ya karşı oluşturulan spesifik antikorlarca GnRH'nın etkisiz hale getirilmesi yoluyla da olabilmektedir. GnRH'ya karşı immunize edilen kısıraklarda FSH ve LH seviyelerinde belirgin bir düşüş ve müteakiben gonadal fonksiyonlarda bir azalma şekillenmektedir (63).

GnRH'ya karşı immunizasyon, kısıraklarda ilk olarak Garza ve ark. (64) tarafından yapılmış ve aşı olarak siğir serum albümini ile konjuge edilmiş GnRH kullanılmıştır. Daha sonraki yıllarda bakteriyel protein dizisi kullanılarak üretilmiş rekombinant GnRH antijenleri (65) veya *toxin receptor-binding domain-conjugated* GnRH (66) kullanılarak GnRH'ya karşı immunizasyon oluşturulmuştur.

GnRH aşılarının etki mekanizması

Bu amaçla geliştirilen aşılar, kısırağın immün sisteminin GnRH'ya karşı antikor yapımını uyarmak suretiyle, adeta sezonal anöstrüsü taklit ederek, "immün anöstrüs"e neden olurlar. GnRH antikorları hipotalamus tarafından salgılanan GnRH ile birleşmek suretiyle GnRH'nın fonksiyon yapmasını engeller. Böylece uzunca süre kısırakta ovaryum aktivitesi baskılanır. Kandaki GnRH'ya özgü antikor titrasyonunun düşmesi sonucu ovaryum aktivitesi yeniden başlar (67).

Normal üreme olaylarının başlaması ve devamında, hipotalamik nöronlardan salgılanan GnRH etkilidir. Hipotalamustaki hipotalamik nöronlar tarafından salgılanan GnRH, eminensiya mediyalisteki kapıllarlar aracılığı ile portal dolaşıma geçerek hipofiz ön lobundaki gonadotrop hücrelerden gonadotropinlerin (FSH, LH) salınımını uyarır. Böylece folikül gelişimi, olgunlaşması, ovulasyon ve ovulasyon sonrası korpus luteum oluşumuyla sonuçlanan süreç başlar (1). İmmünize kısıraklarda ise, dolaşım kanında belli titrasyonda GnRH antikorları bulunduğundan, bu antikorlar hipotalamustan salgılanan GnRH ile birleşmek suretiyle GnRH-antikor kompleksi oluştururlar. GnRH-antikor kompleksi büyük molekül yapısından dolayı hipofiz kılcal damarlarında hipofize transfer olamaz ve sonuçta gonadotrop hücrelerden FSH, LH salgısı gerçekleşmez. Gonadotropinlerin salgılanmaması ovaryumlarda folikül gelişimi, olgunlaşması, ovulasyon ve ovulasyon sonrası korpus luteum oluşumuyla sonuçlanacak sürecin başlayamamasına (ovaryum aktivitesinin durmasına) neden olur (57).

Bu amaçla kısıraklarda iki ticari GnRH aşısı (Equity® ve Improvac®) kullanılmaktadır. Improvac® domuzlar için üretilmiş bir ürün olmakla birlikte, kısıraklarda da en az 23 hafta süre ile ovaryum aktivitesini baskılamaktadır (68, 69). Aşı, 2 mL dozda (400 µg GnRH-protein konjugatı), kas içi yolla, 4-5 hafta ara ile 2 defa uygulanır. Aşı uygulanan kısıraklarda ilk enjeksiyondan sonraki 8 hafta içinde siklik aktivitenin durduğu ve en az 23 hafta süre ile etkinin devam ettiği; ovaryum aktivitesinin yeniden başlama zamanının oldukça değişken olduğu bildirilmektedir (69). Antikor titrasyonu yönüyle, Improvac® ile aşılanan genç kısıraklarla (≤4 yaş) yaşlı kısıraklar (≥11 yaş) arasında istatistiksel olarak farklılık belirlenmemekle birlikte, siklik aktiviteye dönüşün genç kısıraklarda daha uzun sürdüğu belirlenmiştir. Aşıya karşı reaksiyon şeklinde gözlenen değişik derecelerde yan etkilerin şekillendiği belirtilmektedir (67).

Equity® bu amaçla kısıraklar için üretilmiş bir GnRH aşısıdır. Aşı, 1 mL dozda (200 µg *peptide conjugate*, 300 µg *immunostimulating complexes* ve %0.01 tiyomersal) kas içi yolla, 28 gün ara ile iki defa uygulanır. İkinci uygulamayı izleyen iki hafta içinde siklik aktivite azalır veya tamamen durur ve etki 25-30 hafta süresince devam eder. Equity ile yapılmış bir çalışmada (63), 28 gün ara ile 2 defa uygulanan bu aşının östrüs davranışlarını baskılamada en az 3 ay süre ile etkili olduğu, aşıya karşı herhangi lokal veya sistemik bir yan

etki gözlenmediği; bu nedenle güvenle kullanılabilceği belirtilmektedir.

Üreme olaylarının denetlenmesi ve bazı hastalıkların (iyi huylu prostat hiperplazisi) tedavisi amacıyla köpeklerde de GnRH aşılı kullanılmaktadır. Köpekler için üretilmiş bir GnRH aşısının (*Canine Gonadotropin Releasing Factor Immunotherapeutic*) kısıraklarda kullanıldığı çalışmada (58), östrüsleri ve istenmeyen östrüs davranışlarını baskılamada etkili ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.

GnRH agonistleri ile siklik aktivitenin baskılanması

GnRH agonistlerinin tekrarlanan enjeksiyonları (günlük 25 mg, 30 gün süre ile) veya uzun süre etkili agonistlerin (deslorelin) kullanılması down-regülatör etki oluşturarak ovaryum aktivitesinin baskılanmasına yol açar. Son yıllarda ovulasyonları uyarma için kullanılan deslorelin içeren implantın (Ovuplant®) böyle bir etki ile östrüsler arası süreyi uzattığı ve anöstrüslere neden olduğu bildirilmektedir (60).

GnRH antagonistleri ile siklik aktivitenin baskılanması

Bu amaçla antareliks (tevereliks) ve setroliks gibi GnRH antagonistleri kullanarak ovulasyonun ertelenmesi ve buna bağlı siklus süresinin uzatılmasına yönelik uygulamalar yapılmaktadır (70). Antreliks veya setroreliks günlük 100 µg/kg dozunda 6-10 gün süresince kullanıldığında LH ve FSH salgılanmasını baskılayarak ovulasyonların şekillenmesi 12-13 gün ertelenebilmektedir. Ovulasyonları ertelemeye her iki antagonist etkili olmakla birlikte, antreliksin daha etkili olduğu belirtilmektedir (60, 71). Benzer şekilde tek doz 3 mg asilin (acyline) uygulanması folikül gelişimini baskılar (72).

Uterus içine cam bilye bırakmak suretiyle siklik aktivitenin baskılanması

30-35 mm çapında cam bilye veya içi su dolu polipropilen baloncuk uterus içine bırakıldığında kısırakların %40-75'inde sikluslar kesilmektedir. Böyle bir uygulama ile (adeta gebelik taklit edilerek) luteolizis engellenmekte ve korpus luteumun fonksiyonuna devam etmektedir. Cam bilyeler uterustan çıkarılınca kısıraklar tekrar siklusa geri dönmektedir (60, 73, 74). 30-35 milimetreden daha küçük çaplı (25 mm çapında) bilye bırakılanlarda çoğunlukla bilyeler kendiliğinden uterustan dışarı atıldığından önerilmemektedir. Uterusuna bilye bırakılan kısıraklar, bilyeler uterustan çıkarıldıktan sonra, izleyen sezonda tohumlandığında tekrar gebe kalabilmektedir (75).

Genelde uterusu bırakılan cam bilyeler herhangi bir yan etkiye sebep olmamakla birlikte, piyometra problemi olan bir kısırakta bozukluğun uterusu bırakılan bilyeden kaynaklandığı yapılan ultrasonografik ve endoskopik muayeneler sonunda ortaya konmuştur (76).

Bazı bitkisel yağlarının uterus içi verilmesi ile siklik aktivitenin baskılanması

Kısıraklarda ovulasyondan sonraki 10. günde yer fıstığı yağı veya Hindistan cevizi yağı gibi bitkisel yağların 1 mL gibi küçük hacimlerde uterus içine verilmesi durumunda, diöstrüs süresi uzayarak, kısırağın östrüse dönüşü gecikebilmektedir. Mekanizması tam olarak açıklanmamakla birlikte, bitkisel yağların endometriyumdan prostaglandinlerin sentez ve salgılanmasını modüle ederek luteolizisin ertelenmesine yol açtığı sanılmaktadır. Böylece korpus luteumun progesteron salgılama faaliyeti uzayarak kısırağın yeniden östrüse dönmesi engellenmektedir (77).

Gebe bırakıp, erken dönemde gebeliği sonlandırmak suretiyle siklik aktivitenin baskılanması

Gerek kısırak yetiştiricileri gerekse veteriner hekimlerce pek kabul gören bir yöntem olmamakla birlikte, kısırak gebe bırakılıp daha sonra 16-22. günlerde gebelik (embriyonik kese) elle ezilerek sonlandırıldığında, 3-4 ay süresince kısırak östrüse geri dönmeyiz. Kısırağın gebe bırakılması için zaman harcanması gerekmesi ve aynı zamanda kısırak gebe bırakılıp gebelik sonlandırıldığı için, kısırak açısından bir kusur olarak değerlendirilmesi dezavantajdır. Pratik ve rutinde uygulanan bir yöntem değildir (60, 78).

Östrüs siklusunu maniple ederek ovaryum aktivitesinin baskılanması

Siklik kısıraklarda siklusun belli dönemlerinde bazı hormonlar kullanarak izleyen östrüsün geciktirilmesi mümkün olabilmektedir. Bu amaçla, tekrarlanan oksitosin enjeksiyonları oldukça etkilidir. Ovulasyondan sonraki 7. günden başlayarak tahmin edilen luteolizis gününe kadar (14. gün) günde 2 defa kas içi yolla 60 IU oksitosin uygulaması ile iki aydan uzun bir süre başarılı bir şekilde östrüs baskılanması sağlanmaktadır (79). Vanderwall ve ark. (80), kısıraklarda östrüsün baskılanması amacıyla yapılan oksitosin enjeksiyonlarının günde iki defa yerine bir defa yapılması ile de %60-70 oranında başarı sağlandığını bildirmektedirler. Oksitosin uygulamalarından maksimum sonuç alabilmek için, enjeksiyonlara diöstrüsün ortasında başlanarak tahmin edilen luteolizis zamanına kadar devam edilmesi gerekmektedir (81).

Oksitosinin luteolizisi engellemedeki bu etkisi ile ilgili olarak iki mekanizma üzerinde durulmaktadır. Birincisi, uygulanan ekzojen oksitosinin östrüs siklusunun sonunda endometriyal hücrelerdeki oksitosin reseptörlerinin upregülasyonunu baskıladığı ve luteolizi başlatan endojen oksitosin salınımını önlediği yönündedir (80). İkincisi ise, uygulanan ekzojen oksitosinin endometriyal hücrelerde PGF2α sentezi için gerekli olan siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimini inhibe ederek, luteolitik süreci baskılanması şeklindedir (81). Ancak, uygulama sonrası östrüslerin 2-3 ay süre ile baskılanmasının oksitosinden bağımsız olarak gerçekleştiği bildirilmektedir. Bu süre, ovaryum üzerinde

aktif olarak bulunan korpus luteumun yaşam ömrü ile ilgilidir. Kısıraklarda östrüsün baskılanması amacıyla kullanılan intrauterin biye uygulamasına benzer şekilde, luteolitik sürecin bir şekilde baskılanması ile korpus luteum doğal olarak yaklaşık 2-3 ay ovaryum üzerinde kalıcılığını devam ettirmektedir. Her iki yöntemde de diöstrüs süresi uzatılarak kısrağın tekrar östrüse gelmesi engellenmiş olmaktadır (80).

Yine diöstrüsteki kısraklara hCG uygulanarak östrüsler arası süre uzatılabilmektedir. Bu amaçla ovaryumu üzerinde 30 mm'den büyük folikül bulunan diöstrüsteki kısraklara 3000 IU hCG uygulandığında luteal evrenin 58-82 gün uzadığı belirtilmektedir (82).

Kaynaklar

- Eilts BE. "Equine seasonal cyclicity". http://www.vetmed.lsu.edu/eiltslotus/theriogenology-5361/equine%20seasonal%20cyclicity_2.htm/ 03.07.2014.
- Cuervo-Arango J, Clark A. The first ovulation of the breeding season in the mare: The effect of progesterone priming on pregnancy rate and breeding management (hCG response rate and number of services per cycle and mare). *Anim Reprod Sci* 2010; 118: 265-269.
- Nagy P, Guillaume D, Daels P. Seasonality in mares. *Anim Reprod Sci* 2000; 60-61: 245-262.
- Kalkan C, Horoz H. Pubertas ve seksüel sikluslar. In: Alaçam E. (Editör). *Evcil Hayvanlarda Doğum ve Infertilite*. 1. Baskı, Ankara: Medisan, 1997: 23-30.
- Eilts BE. "The normal equine estrous cycle". http://www.vetmed.lsu.edu/eiltslotus/theriogenology-5361/the%20equine%20estrous%20cycle_2.htm/ 03.07.2014
- Squires EL. Hormonal manipulation of the mare: A review. *J Equine Vet Sci* 2008; 28: 627-634.
- Sharp DC. Vernal Transition into the Breeding Season. In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. (Editors). *Equine Reproduction*. 2nd Edition, Oxford: Wiley-Blackwell; 2011: 1704-1715.
- Sharp DC. Photoperiod. In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. (Editors). *Equine Reproduction*. 2nd Edition, Oxford: Wiley-Blackwell; 2011: 1771-1777.
- van Niekerk FE, van Niekerk CH. The effect of dietary protein on reproduction in the mare. III. Ovarian and uterine changes during the anovulatory, transitional and ovulatory periods in the non-pregnant mare. *J S Afr Vet Assoc* 1997; 68: 86-92.
- Amal M Abo El-Maaty, Ibrahimb AM, Ezzoa OH. Influence of mineral supplementation on oxidative stress, ovarian follicles growth and reproductive hormone concentration in cyclic Arab mares. *Asian Pac J Reprod* 2013; 2: 8-14.
- Palmer E, Driancourt MA, Ortavant R. Photoperiodic stimulation of the mare during winter anoestrus. *J Reprod Fertil Suppl* 1982; 32: 275-282.
- Squires EL. Progesterone. In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. (Editors). *Equine Reproduction*. 2nd Edition, Oxford: Wiley-Blackwell; 2011: 1778-1781.
- Squires EL. Gonadotropin-Releasing Hormones. In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. (Editors). *Equine Reproduction*. 2nd Edition, Oxford: Wiley-Blackwell; 2011: 1820-1824.
- Hyland J. GnRH. In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. (Editors). *Equine Reproduction*. 2nd Edition, Oxford: Wiley-Blackwell; 2011: 1782-1787.
- Harrison LA, Squires EL, Nett TM, McKinnon AO. Use of gonadotropin-releasing hormone for hastening ovulation in transitional mares. *J Anim Sci* 1990; 68: 690-699.
- McKinnon AO, Vasey JR, Lescun TB, Trigg TE. Repeated use of a GnRH analogue deslorelin (Ovuplant) for hastening ovulation in the transitional mare. *Equine Vet J* 1997; 29: 153-155.
- Mitcham PB, Thompson DL, Burns PJ, Gilley RM. Recent advances in the use of an estradiol-dopamine antagonist protocol to induce ovulation in seasonally anovulatory mares. *J Equine Vet Sci* 2014; 34: 105-106.
- Besognet B, Hansen BS, Daels PF. Induction of reproductive function in anestrous mares using a dopamine antagonist. *Theriogenology* 1997; 47: 467-480.
- Panzani D, Zicchino I, Taras A, et al. Clinical use of dopamine antagonist sulphiride to advance first ovulation in transitional mares. *Theriogenology* 2011; 75: 138-143.
- Thompson DL. Anestrus. In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. (Editors). *Equine Reproduction*. 2nd Edition, Oxford: Wiley-Blackwell; 2011: 1696-1703.
- Martinez-Bovi R, Zagrajczuk A, Domingo-Ortiz R, Cuervo-Arango J. The Effect of sulphiride treatment during the periovulatory period on prolactin concentration and ovulation in the mare. *J Equine Vet Sci* 2014; 34: 1170-1174.
- Tibary A. Dopamine Antagonists. In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. (Editors). *Equine Reproduction*. 2nd Edition, Oxford: Wiley-Blackwell; 2011: 1788-1793.
- Mari G, Morganti M, Merlo B, et al. Administration of sulphiride or domperidone for advancing the first ovulation in deep anestrous mares. *Theriogenology* 2009; 71: 959-965.
- Kelley KK, Thompson DL, Storer WA, Mitcham PB, Gilley RM, Burns PJ. Estradiol interactions with dopamine antagonists in mares: Prolactin secretion and reproductive traits. *J Equine Vet Sci* 2006; 26: 517-528.

25. Mitcham PB, Thompson DL, Thompson TT, Bennett SD, Burns PJ, Caltabilota T.J. Stimulation of ovulation in seasonally anovulatory and vernal transitional mares with estradiol and domperidone: Dose and combination studies. *J Equine Vet Sci* 2010; 30: 244-248.
26. Storer WA, Thompson DL, Gilley RM, Burns PJ. Evaluation of injectable sustained release progestin formulations for suppression of estrus and ovulation in mares. *J Equine Vet Sci* 2009; 29: 33-36.
27. McKinnon AO, Lescun TB, Walker JH, Vasey JR, Allen WR. The inability of some synthetic progestagens to maintain pregnancy in the mare. *Equine Vet J*. 2000; 32: 83-85.
28. Pinto CRF. Progestagens and Progesterone. In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. (Editors). *Equine Reproduction*. 2nd Edition, Oxford: Wiley-Blackwell; 2011: 1811-1819.
29. Staempfli SA, Clavier S, Thompson DL, Burns PJ, Lyle SK, McKinnon AO. Effect of a single injection of long-acting progesterone on the first ovulation in early and late spring transitional mares. *J Equine Vet Sci* 2011; 31: 744-748.
30. Hanlon DW, Firth EC. The reproductive performance of Thoroughbred mares treated with intravaginal progesterone at the start of the breeding season. *Theriogenology* 2012; 77: 952-958.
31. Handler J, Schönlieb S, Hoppen H, Aurich C. Seasonal effects on attempts to synchronize estrus and ovulation by intravaginal application of progesterone-releasing device (PRID™) in mares. *Theriogenology* 2006; 65: 1145-1158.
32. Newcombe JR. Field observations on the use of a progesterone-releasing intravaginal device to induce estrus and ovulation in seasonally anestrous mares. *J Equine Vet Sci* 2002; 22: 378-382.
33. Grimmer JB, Hanlon DW, Duirs GF, Jochle W. A new intra-vaginal progesterone-releasing device (Cue-Mare™) for controlling the estrous cycle in mares. *Theriogenology* 2002; 58: 585-587.
34. Eilts BE. "Controlling the equine estrous cycle". http://www.vetmed.lsu.edu/eiltslotus/theriogenology-5361/contrlling.e.c._2.htm/ 03.07.2014.
35. Collins CW, Monfort SL, Vick MM, et al. Oral and injectable synthetic progestagens effectively manipulate the estrous cycle in the Przewalski's horse (*Equus ferus przewalskii*). *Anim Reprod Sci* 2014; 148: 42-52.
36. Bradecamp EA. Synchronization of Ovulation. In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. (Editors). *Equine Reproduction*. 2nd Edition, Oxford: Wiley-Blackwell; 2011: 1870-1878.
37. Metcalf ES. The effect of PGF2 α -induction of estrus on pregnancy rates in mares. *J Equine Vet Sci* 2010; 30: 196-199.
38. Staempfli SA. Prostaglandins. In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. (Editors). *Equine Reproduction*. 2nd Edition, Oxford: Wiley-Blackwell; 2011: 1797-1803.
39. Card C. Hormone Therapy in the Mare. In: Samper JC, editor. *Equine Breeding Management and Artificial Insemination*. 2nd Edition, Saunders, Elsevier Inc. St. Louis, Missouri; 2009: 89-97.
40. Irvine CH, McKeough VL, Turner JE, Alexander SL, Taylor TB. Effectiveness of a two-dose regimen of prostaglandin administration in inducing luteolysis without adverse side effects in mares. *Equine Vet J*. 2002; 34: 191-194.
41. Atılı MO, Çetin H. Şanlıurfa bölgesindeki safkan Arap kısıraklarında dinoprost ile östrüs senkronizasyonu ve gebelik oranlarının araştırılması. *Vet Bil Derg* 2005; 21: 33-37.
42. Korkmaz Ö, Çetin H. Şanlıurfa bölgesindeki safkan Arap kısıraklarında cloprostenol enjeksiyonuyla seksüel senkronizasyon ve bu uygulamanın gebelik oranlarına etkisi. *Erciyes Üniv Sağlık Bil Derg* 2004; 13: 26-29.
43. McKinnon AO, McCue PM. Induction of Ovulation. In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. (Editors). *Equine Reproduction*. 2nd Edition, Oxford: Wiley-Blackwell; 2011: 1858-1869.
44. McCue PM, Magee C, Gee EK. Comparison of compounded deslorelin and hCG for induction of ovulation in mares. *J Equine Vet Sci* 2007; 27: 58-61.
45. Samper JC. Induction of estrus and ovulation: Why some mares respond and others do not. *Theriogenology* 2008; 70: 445-447.
46. Davies Morel MC, Newcombe JR. The efficacy of different hCG dose rates and the effect of hCG treatment on ovarian activity: Ovulation, multiple ovulation, pregnancy, multiple pregnancy, synchrony of multiple ovulation; in the mare. *Anim Reprod Sci* 2008; 109: 189-199.
47. John R. Newcombe JR. Human Chorionic Gonadotropin. In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. (Editors). *Equine Reproduction*. 2nd Edition, Oxford: Wiley-Blackwell; 2011: 1804-1810.
48. Çetin H, Korkmaz Ö, Atılı MO. Safkan Arap kısıraklarda östrüste human Chorionic Gonadotropin (hCG) kullanımının ovulasyon ve gebelik oranlarına etkisi. *FÜ Sağlık Bil Enst Derg* 2003; 17: 179-182.
49. Grimmer J, Perkins N. Human chorionic gonadotropin (hCG): The effect of dose on ovulation and pregnancy rate in Thoroughbred mares experiencing their first ovulation of the breeding season. *N Z Vet J*. 2001; 49: 88-93.
50. Perkins NR, Grimmer JB. Pregnancy and twinning rates in Thoroughbred mares following the administration of human chorionic gonadotropin (hCG). *N Z Vet J* 2001; 49: 94-100.
51. Veronesi MC, Battocchio M, Faustini M, Gandini M, Cairoli F. Relationship between pharmacological induction of estrus and/or ovulation and twin pregnancy in the Thoroughbred mares. *Domest Anim Endocrinol* 2003; 25: 133-140.
52. Harrison LA, Squires EL, McKinnon AO. Comparison of hCG, busserelin and luprostitol for induction of ovulation in cycling mares. *J Equine Vet Sci* 1991; 11: 163-166.
53. McKinnon AO, Nobelius AM, del Marmol Figueroa ST, Skidmore J, Vasey JR, Trigg TE. Predictable ovulation in mares treated with an implant of the GnRH analogue deslorelin. *Equine Vet J* 1993; 25: 321-323.
54. Johnson CA, Thompson DL, Kulinski KM, Guitreau AM. Prolonged interovulatory interval and hormonal changes in mares following the use of Ovuplant™ to hasten ovulation. *J Equine Vet Sci* 2000; 20: 331-336.

55. Kılıçarslan MR. Kısırlarda bir GnRH analogu olan deslorelin acetate ile ovulasyonun uyarılması. *İstanbul Üniv Vet Fak Derg* 2002; 28: 403-409.
56. Pielstick L. "Wild horse population control". <http://www.pdx.edu/sites/www.pdx.edu.eli/files/8-%20Wild%20Horse%20Population%20Control.pdf>/ 03.07.2014
57. Vanderwall DK and Nie GJ. Estrus Suppression. In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. (Editors). *Equine Reproduction*. 2nd Edition, Oxford: Wiley-Blackwell; 2011: 1845-1853.
58. Donovan CE, Hazzard T, Schmidt A, et al. Effects of a commercial canine gonadotropin releasing hormone vaccine on estrus suppression and estrous behavior in mares. *Anim Reprod Sci* 2013; 142: 42-7.
59. Anonim. "Behavioural problems in performance mares". <http://www.wessexequine.co.uk/docs/BehaviouralProblems.pdf>/ 03.07.2014.
60. Pryor P, Tibary A. Management of estrus in the performance mare. *Clini Tech Equine Pract* 2005; 4: 197-209.
61. McCue PM. Estrus suppression in performance horses. *J Equine Vet Sci* 2003; 23: 342-344.
62. Hodgson D, Howe S, Jeffcott L, et al. Effect of prolonged use of altrenogest on behaviour in mares. *Vet J* 2005; 169: 113-115.
63. Elhay M, Newbold A, Britton A, et al. Suppression of behavioural and physiological oestrus in the mare by vaccination against GnRH. *Aust Vet J* 2007; 85: 39-45.
64. Garza Jr F, Thompson Jr DL, French DD, et al. Active immunization of intact mares against gonadotropin-releasing hormone: Differential effects on secretion of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone. *Biol Reprod* 1986; 35: 347-352.
65. Spiker CR. Suppression of cyclicity and estrous behavior in mares through immunization against a recombinant gonadotropin-releasing hormone antigen. A Thesis Master of Science, Manhattan, Kansas: Kansas State University, 2009.
66. Hsu CT, Ting CY, Ting CJ, et al. Vaccination against gonadotropin-releasing hormone (GnRH) using toxin receptor-binding domain-conjugated GnRH repeats. *Cancer Res* 2000; 60: 3701-3705.
67. Schulman ML, Botha AE, Muenscher SB, et al. Reversibility of the effects of GnRH-vaccination used to suppress reproductive function in mares. *Equine Vet J* 2013; 45: 111-113.
68. Botha AE, Schulman ML, Bertschinger HJ, et al. The use of a GnRH vaccine to suppress mare ovarian activity in a large group of mares under field conditions. *Wildl Res* 2008; 35: 548-554.
69. Imboden I, Janett F, Burger D, et al. Influence of immunization against GnRH on reproductive cyclicity and estrous behavior in the mare. *Theriogenology* 2006; 66: 1866-1875.
70. Denniston DJ, Crabb JJ, Bruemmer JE, Squires EL. Effects of a gonadotropin-releasing hormone antagonist and altrenogest on luteinizing hormone concentration and ovulation in the mare. *J Equine Vet Sci* 2006; 26: 95-101.
71. Guillaume D, Bruneau B, Briant C. Comparison of the effects of two GnRH antagonists on LH and FSH secretion, follicular growth and ovulation in the mare. *Reprod Nutr Dev* 2002; 42: 251-264.
72. Checura CM, Beg MA, Gastal EL, et al. Effect of suppression of FSH with a GnRH antagonist (acyline) before and during follicle deviation in the mare. *Reprod Domest Anim* 2009; 44: 504-511.
73. Rivera del Alamo MM, Reilas T, Kindahl H, Katila T. Mechanisms behind intrauterine device-induced luteal persistence in mares. *Anim Reprod Sci* 2008; 107: 94-106.
74. Nie GJ, Johnson KE, Wenzel JGW. Use of a glass ball to suppress behavioural estrus in mares. *Proc Am Assoc Eq Pract* 2001; 47: 246-248.
75. Nie GJ, Johnson KE, Braden TD, Wenzel JGW. Use of an intra-uterine glass ball protocol to extend luteal function in mares. *J Equine Vet Sci* 2003; 23: 266-273.
76. Larson E. "Could intrauterine marbles cause pyometra in mares? The horse, 2013". <http://www.thehorse.com/articles/32495/could-intrauterine-marbles-cause-pyometra-in-mares/> 03.07.2014.
77. Wilsher S, Allen WR. Intrauterine administration of plant oils inhibits luteolysis in the mare. *Equine Vet J* 2011; 43: 99-105.
78. Lefranc AC, Allen WR. Nonpharmacological suppression of oestrus in the mare. *Equine Vet J* 2004; 36: 183-185.
79. Vanderwall DK, Rasmussen DM, Woods GL. Effect of repeated administration of oxytocin during diestrus on duration of function of corpora lutea in mares. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231: 1864-1867.
80. Vanderwall D, Rasmussen D, Carnahan K, Davis T. Effect of administration of oxytocin during diestrus on corpus luteum function and endometrial oxytocin receptor concentration in cycling mares. *J Equine Vet Sci* 2012; 32: 536-541.
81. Keith L, Ball BA, Scoggin K, et al. Diestrus administration of oxytocin prolongs luteal maintenance and reduces plasma PGFM concentrations and endometrial COX-2 expression in mares. *Theriogenology* 2013; 79: 616-624.
82. Hedberg Y, Dalin A, Santesson M, et al. A preliminary study on the induction of dioestrous ovulation in the mare - A possible method for inducing prolonged luteal phase. *Acta Vet Scand* 2006; 48: 12-12.