

KISRKLARDA PRID+PROSTAGLANDİN F₂ ALFA KOMBİNASYONUNUN ÖSTRÜS SİKLUSU VE FERTİLİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Mehmet Osman ATLI

Hayrettin ÇETİN

Abuzer K. ZONTURLU

Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Şanlıurfa – TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 14.01.2004

Effect of Progesterone Impregnated Device Combined with Prostaglandin F₂ alpha on the Oestrous Cycle and Fertility in Mares

Summary

The aim of this study was to determine whether the progesterone impregnated device combined with Prostaglandin F₂ alpha treatment could be used for synchronization of estrus and ovulation as well as to determine effects of this application on fertility in cycle mares.

For this purpose, 28 thoroughbred fertile mares between 6 and 12 years old were used as materials between April and June. The animals were divided into two groups irrespective of their individual cycles as treated with Progesterone Impregnated device (PRID) group (n=13) and control group (n=15). After PRID removal, follicles were measured and classified into two groups in millimeters as follow; >20 mm (n=7) and ≤20 mm (n=6) during Prostaglandin F₂ alpha injection in treated mares.

During treatment period, PRID prevented signs of estrus such as winking, endometrial edema and accepted stallion, but did not prevent silent ovulation as observed 15%. At the treated mares, estrus rate was 92%. Ovulation, pregnancy and embryonic death rates were 91%, 81%, 0% and 80%, 58%, 14% in treatment and control groups, respectively. There was no statistically significant difference between treatment and control groups for ovulation, pregnancy as well as embryonic death rates ($P>0.05$). Injection-estrus (day) and estrus-ovulation intervals (day) were 4.8 ± 0.83 , 6.25 ± 1.50 and 3.28 ± 0.75 , 5.28 ± 1.25 at ≤20 mm and >20 mm follicle size groups on their ovarium during PG injection, respectively. There was a statistically significant difference ($P<0.05$) between two follicle size (≤20 mm and >20 mm) groups for the mean interval between injection and estrus. Furthermore, during treated with PRID, vaginitis was seen in all animals, which was slight in 12 mares (%92) and moderate in one mare (%8). Vaginitis after PRID removal was disappeared within two days.

As a result, PRID combined with PGF₂ alpha synchronized the estrous at high rate. However, various ovulation times were obtained and, follicle on the ovaries affected estrous due to Prostaglandin F₂ alpha injection. Furthermore, PRID treatment prevented estrus onset, but did not prevent silent ovulation. Fertility was not impaired by this treatment.

Key Words: PRID, PGF₂ alfa, estrus synchronization, fertility, mare

Özet

Sunulan çalışmada, siklik kısraklarda PRID+PGF₂ alfa kombinasyonunun östrüs ve ovulasyon senkronizasyonu amacıyla kullanılabılırliğini ortaya koymak, uygulamanın fertilité üzerine etkisini araştırmak amaçlandı.

Çalışma, Nisan-Haziran ayları arasında, yaşıları 6-12 arasında değişen, herhangi bir infertile problemi bulunmayan, siklik 28 adet damızlık Safkan İngiliz kısrak üzerinde yürütüldü. Kısraklar PRID (Progesteron salan intravaginal gereç) uygulanacak grub (n=13) ve kontrol grubu (n=15) olarak rasgele iki gruba ayrıldı. Ayrıca uygulama grubundaki kısraklar PGF₂ alfa enjeksiyonu sırasında follikül çapının östrüs ve ovulasyon zamanı üzerine etkisini araştırmak için follikül çapı >20 mm (n=7) ve ≤20 mm (n=6) olmak üzere iki gruba ayrıldı. PRID vaginada iken hiçbir kısrakta östrüsün klinik semptomları görülmemesine rağmen %15 (2/13) oranında gizli ovulasyon şekillendiği tespit edildi. PRID grubunda %92 oranında östrüs görüldü. Ovulasyon, gebelik ve embriyonik ölüm oranı ise sırasıyla PRID grubunda %91, %81, %0, kontrol grubunda %80, %58, %14 olduğu ve değerler arasındaki farkların istatistikî olarak önemli olmadığı belirlendi ($P>0.05$). PGF₂ alfa enjeksiyonu esnasında ovaryumlar üzerinde ≤20 mm follikül bulunan kısraklarda Prostaglandin enjeksiyonu-östrüs arası 4.8 ± 0.83 gün iken >20 mm follikül grubundaki kısraklarda bu süre 3.28 ± 0.75 gün ve değerler

arasındaki fark istatistik olarak önemli ($P<0.05$) olduğu tespit edildi. Östrüs ile ovulasyon arasındaki süre ise ≤ 20 mm follikül grubunda 6.25 ± 1.50 gün, > 20 mm follikül bulunanlarda 5.28 ± 1.25 gün idi. Uygulama sonrası %92 oranında hafif derecede mukopurulent vaginal akıntı, %8 orta şiddetli mukopurulent vaginal akıntılar kayboldu. PRID çıkartıldıkten iki gün sonra bu vaginal akıntılar kayboldu.

Sonuç olarak; PRID+PGF₂alfa kombinasyonun yüksek oranda östrüsleri senkronize ettiği fakat ovulasyonların geniş bir zamana yayıldığı ve PGF₂alfa enjeksiyonu sırasında ovaryular üzerinde bulunan follikülün östrüs görülmeye zamanı üzerine etkili olduğu saptandı. Bununla beraber PRID uygulaması sürecinde östrüsün klinik semptomlarının görülmmediği fakat ovulasyonların şekillenebileceği ve fertilité üzerine zararlı bir etkisinin olmadığı tespit edildi.

Anahtar Sözcükler: PRID, PGF₂ alfa, östrüs senkronizasyonu, fertilité, kısırlak

Giriş

Kısırların büyük bir kısmı (%90) mevsime bağlı polidistrik hayvanlar olup, ülkemizin de içinde bulunduğu kuzey yarımkürede seksüel aktivitelerini Mart-Eylül ayları arasında göstermektedirler. Kısırlar bir üreme mevsiminde, ırkına göre değişmekte birlikte, ancak 3-6 kez östrüs gösterir ve bu dönemde içerisinde ovulasyonlu siklusların sayısı oldukça azdır (1,10,11,23,24). Gerek geçiş ve gerekse siklik dönemde; uzayan östrüsler, ovulasyonsuz sikluslar ve yanlış östrüs tespitine bağlı ovaryum kaynaklı infertilite problemleri önemli bir yer tutmaktadır (3,11,14,18,25). Kısırlarda genellikle östrüs siklus boyunca sadece bir folliküler dalga şekillenmesi, östrüs süresinin ve ovulasyon zamanının ruminantlarla kıyaslandığında uzun, östrüs tespitinin ise zaman alıcı olmasından dolayı, östrüs ve ovulasyonların kontrolü fertilité yönünden önemli bir avantajdır (4,8-10,20,23). Kısırlarda östrüs tespiti genellikle rektal palpasyon veya ultrasonografi ile ovaryumlar üzerindeki folliküler gelişmeler ya da arayıcı ayırg muayenesi ile tespit edilmektedir. Oysa östrüs ve ovulasyonların senkronize edildiği durumlarda östrüs tespitine gerek duyulmadan, zamanlama daha kolay yapılmaktadır (15,22).

Birçok araştırmacı (3,5,14-16,19,24,26) PGF₂alfa ve analogları ile progesteron veya progestagenlerin tek başlarına veya kombine olarak östrüs ve ovulasyon senkronizasyonunda kullanılabileceğini bildirmektedirler. Özellikle kombine uygulamaların östrüs ve ovulasyon senkronizasyonunda daha başarılı olduğu, ovaryumlarda hormonal regulasyonu daha iyi sağladığı ve gebelik oranı üzerine herhangi bir olumsuz etkisinin bulunmadığı vurgulanmaktadır. Bazı araştırmalar (4,7,23) ise progesteron ile PGF₂ alfa kombinasyonun östrüs senkronizasyonunda başarılı olduğunu, fakat ovulasyon indüksiyonu yapılmadığı durumlarda ovulasyonların geniş bir zaman içine yayıldığını ileri sürmektedirler.

Östrüs senkronizasyonu amacıyla progesteron ve progestagenler, tek başlarına ya da östradiol 17-β ile

kombine; kısa süreli (8-12 gün) ve son gün prostaglandin enjeksiyonu tarzında veya uzun süreli (18 gün) olarak intramusküler (5,15), oral (21), yolla uygulanabilmektedir. Ancak, bazı araştırmalar implant uygulamalarının östrüs ve ovulasyonu uyarmada başarısız olduğunu, intramusküler ve oral uygulamaların ise her gün tekrarlanması gerektiği bu nedenle zaman alıcı olup, takip gerektirdiğini ileri sürmektedirler (2-5,23). Progesteron salan intravaginal gereç (PRID) uygulamalarının ise, folliküler dalga üzerine olumsuz bir etkisinin olmaması ve herhangi bir takibe gerek göstermemesi nedeniyle kullanımında avantaj sağladığı bildirilmektedir (3,17). Bunların yanı sıra, PRID vaginada iken östrüs semptomlarının baskılendiği fakat gizli ovulasyonların (%20) görülebileceği de vurgulanmaktadır (16).

Sunulan çalışmada, siklik kısırlarda PRID+PGF₂ alfa kombinasyonun östrüs ve ovulasyon senkronizasyonu amacıyla kullanılabilirliğini ortaya koymak, uygulamanın gebelik oranı, östrüs ve ovulasyon zamanı üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışma, Nisan-Haziran ayları arasında, yaşları 6-12 arasında değişen, 370-480 kg ağırlıkta, herhangi bir infertile problemi bulunmayan, siklik, 28 adet damızlık Safkan İngiliz kısırları üzerinde yürütüldü. Kısırlar, PRID (Sanofi Doğu İlaç A.Ş, İstanbul) uygulanacak grup ($n=13$) ve kontrol grubu ($n=15$) olarak rasgele iki gruba ayrıldı. Ayrıca uygulama grubundaki kısırlar PGF₂ alfa enjeksiyonu sırasında follikül çapının östrüs ve ovulasyon zamanı üzerine etkisini araştırmak için, follikül çapı > 20 mm ($n=7$) ve ≤ 20 mm ($n=6$) olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Uygulama grubundaki kısırlara, siklusun dönemine bakılmaksızın, toplam 1.55 gr doğal progesteron ve 10 mg östradiol içeren elastomer yapıdaki PRID, teknigine uygun bir

biçimde vaginanın anterioruna yerleştirildi ve 10 gün süre ile burada tutuldu. Ayrıca gün aşırı yapılan ultrasonografik muayenelerde ovaryum üzerindeki yapılar değerlendirildi. PRID çıkartıldığı gün 10 mg dozda dinoprost (Dinolytic, Ezcacıbaşı İlaç San. ve Tic. AŞ, İSTANBUL) intramusküler yolla enjekte edildi. PRID vaginada iken kısırklarda östrüs semptomlarının ve ovulasyonun görülüp görülmemiği, PRID+PGF₂ alfa kombinasyonunun östrüs şekillendirilebilme başarısı, östrüs ile ovulasyon arasındaki süre, PGF₂ alfa enjeksiyonu sırasında follikül çapı ile östrüs görülmeye zamanı, 20. gündede (ovulasyon günü: 0. gün) gebelik tespiti ve 40. gündede gebelik doğrulanması yapılarak, gebelik ve embriyonik ölüm oranı değerlendirildi. Ovaryumlar üzerindeki gelişmeler ve uterustaki değişiklikler 6-8 MHz'lık (Pie Medical, Scanner 100 LC) transrektal ultrasonografi cihazı ile izlendi.

Östrüslerin belirlenmesinde; ovariumlar üzerinde ≥ 30 mm follikül, endometrial ödemleşme ve arayıcı aygır muayenesi kullanıldı. Östrüs tespit edildikten sonra 24 saat ara ile yapılan ultrasonografik muayenelerle ovulasyon tespiti yapıldı. Ovulasyonun şekillendiğine ovariumlar üzerinde bulunan preovulatorik follikülün olmaması, yapı içerisinde hafif ekojenite veren CH'un (Corpus Haemogragikum) görülmesi ile karar verildi. Vaginitisin varlığına ve derecelendirilmesine ise vulvadan gelen mukopurulent akıntıya bakılarak, klinik olarak karar verildi.

Kontrol grubundaki hayvanlar ise hiçbir uygulama yapılmaksızın östrüs gösteren kısırklardan oluştu ve çalışmadaki kısırkların tamamına doğal aşım uygulandı.

İstatistiksel değerlendirmeler bilgisayarda Statistical Packet for Social Science (SPSS) programında t testi ile yapıldı.

Bulgular

PRID vaginada iken hiçbir kısırkta endometrial ödemleşme, çakma hareketi ve aygır kabul etme gibi

östrüsün klinik semptomları görülmemesine rağmen aynı esnada 2 kısırkta gizli ovulasyon (%15) şekillendiği tespit edildi.

PRID çıkartıldığı gün PGF₂ alfa enjeksiyonu sonrası uygulama grubundaki 13 kısırktan 12'sinde (%92) östrüs görüldü. Östrüse gelen 12 hayvanın 11'inde (%91), kontrol grubundaki kısırkların ise 15 hayvanın 12'sinde (%80) ovulasyon şekillendiği ve aradaki farkın istatistikî olarak önemli olmadığı belirlendi (Tablo1) ($P>0.05$).

Yirminci gündeki gebelik muayenesinde ovulasyon şekillenen uygulama grubundan 11 kısırğın 9'unda (%81), kontrol grubundaki 12 kısırğın 7'sinin (%58.3) gebe olduğu, 40. gündede yapılan gebelik doğrulanmasında ise uygulama grubunda hiçbir hayvanda embriyonik ölüm şekillenmezken, kontrol grubundaki 1 hayvanda embriyonik ölüm (%14) ve değerler arasındaki farkların istatistikî açıdan önemsiz olduğu saptandı ($P>0.05$).

Follikül çapının östrus ve ovulasyon zamanı üzerine etkisini araştırmak için PGF₂ alfa enjeksiyonu esnasında ovariumlar üzerinde ≤ 20 mm follikül bulunan kısırklarda ($n=6$) dinoprost enjeksiyonu-östrüs günü arası 4.8 ± 0.83 gün iken, >20 mm follikül grubundaki kısırklarda ($n=7$) bu süre 3.28 ± 0.75 gün ve değerler arasındaki farkın istatistikî olarak ($P<0.05$) önemli olduğu tespit edildi. Östrüs ile ovulasyon arasındaki süre ≤ 20 mm follikül grubunda 6.25 ± 1.50 gün, >20 mm follikül bulunanlarda 5.28 ± 1.25 gün, kontrol grubunda ise 5.83 ± 1.19 gün idi (Tablo2). Değerler arasındaki farkın istatistikî olarak önemsiz olduğu belirlendi ($P>0.05$).

Uygulama sonrası 12 kısırkta (%92) hafif derecede mukopurulent vaginal akıntı, 1 kısırkta (%8) ise orta şiddetti mukopurulent vaginal akıntı tespit edildi. PRID çıkartıldıktan 2 gün sonra bu vaginal akıntılar kayboldu.

Tablo 1. Uygulama ve kontrol grubundaki kısırklarda östrüs, ovulasyon, gebelik ve embriyonik ölüm oranı

Gruplar	Hayvan sayısı (n)	Östrüs oranı	Ovulasyon oranı	Gebelik oranı	Embriyonik ölüm oranı
Uygulama grubu (PRID+PGF ₂ alfa)	13	%92 (12/13)	%91 (11/12)	%81 (9/11)	%0 (0/9)
Kontrol grubu	15		%80 (12/15)	%58.3 (7/12)	%14 (1/7)

Tablo 2. PGF₂ alfa enjeksiyonu sırasında follikül çapının östrüs ve ovulasyon zamanına etkisi

Gruplar	Hayvan sayısı (n)	PGF ₂ alfa enjeksiyonu-Östrüs günü (gün)	Östrüs-Ovulasyon günü (gün)
Uygulama grubu			
Follikül çapı ≤20 mm	6	4.8 ± 0.83 ^a	6.25 ± 1.50
Follikül çapı >20 mm	7	3.28 ± 0.75 ^b	5.28 ± 1.25
Kontrol grubu	15	—	5.83 ± 1.19

^{a,b}Aynı sütündeki farklı harfler arasındaki fark istatistikî olarak ($P<0.05$) önemlidir.

Tartışma

Diğer evcil hayvanlar ile kıyaslandığında kısırklarda fertilité; ovulasyonlu siklusların sezona bağlı olması, uzayan östrüsler ve östrüs davranışlarının değişken olmasından dolayı daha düşüktür (1,6,18,20). Bu çerçevede çözüm için östrüs ve ovulasyonların senkronize edilmesi önemli bir seçenektedir. Özellikle siklik dönemde uygulanan progesteron veya progestagenlerle östrüs senkronizasyonda elde edilen başarının geçiş sezonu ile kıyaslandığında daha az değişken olduğu belirtilmektedir (3,9,15,16). Bir çok araştırmacı (3,10,14-16,20) progesteron ve PGF₂ alfa kombinasyonu ile yüksek oranlarda östrüs senkronizasyonu elde ettiğini fakat ovulasyonların geniş bir zaman dilimi içerisinde yayılabileceğini bildirmektedirler. Yapılan çalışmalarla (3,15,16,18) uygulama sonrası östrüs görülmeye oranının %80-95, ovulasyonların ise %73-93 olduğu bildirilmektedir. Sunulan çalışmada sırasıyla %93 ve %92 oranında östrüs ve ovulasyon sağlandığı ve elde edilen verilerin araştırmacıların bulgularıyla benzer olduğu tespit edildi.

Senkronizasyon amacıyla hormon kullanımının konsepsiyon oranını olumsuz yönde etkilemediği, hatta elde edilen gebelik oranlarının kontrol grubu ile kıyaslandığında yüksek olduğu bildirilmektedir (3,14-16,18). Ataman ve ark. (3) geçiş sezonundaki kısırklara PRID uygulaması sonrası %66, Rutten ve ark. (18) siklik dönemde anöstrüs veya sürekli östrüs gösterenlerde %67, Grimmett ve ark. (9) ovaryumlar üzerinde <25 mm follikül bulunan kısırklarda %52, Jöchle ve ark. (14) siklik kısırklara CDIR-B uygulaması sonrası %78 oranında gebelik elde ettilerini bildirmektedirler. Sunulan çalışmada elde edilen %81 gebelik oranı araştırmacıların bulgularıyla benzerdir.

Kısırklarda PGF₂ alfa enjeksiyonu esnasındaki follikül çapının östrüs görülmeye zamanı üzerinde etkili olduğu, PGF₂ alfa enjekte edilen kısırklarda östrüs 2-6 gün içerisinde görülmesine rağmen, enjeksiyon sonrası ovulasyonlar 2-15 gün gibi oldukça değişken

bir zamanda şekillendiği, bu farklılığın enjeksiyon esnasındaki follikül çapından ve dolayısı ile östrojen seviyesinden kaynaklandığı bildirilmektedir (9,12,17,19,20). Büyük çaplı follikül bulunan kısırklarda 5-9 gün arasında, küçük çaplı follikül bulunanlarda ise ovulasyonların en az 10 gün sonra olduğu vurgulanmaktadır (12). Semacan ve ark. (19) ovaryumlar üzerinde küçük follikül (<20 mm) bulunan kısırklarda enjeksiyon-östrüs, östrüs-ovulasyon sürelerinin sırasıyla ortalama 5.3 ve 6 gün, büyük follikül (>20 mm) bulunanlarda ise bu sürelerin 3.45 ve 3.9 gün olduğu, diğer bir çalışmada >35 mm follikül bulunan kısırklarda genellikle östrüs 2-4 gün içerisinde görüldüğü (20), Palmer (17) küçük follikül bulunanlarda ovulasyonların 7 günde, büyük follikül bulunanlarda 5-6 günde şekillendiğini bildirmektedirler. Sunulan çalışmada ise >20 mm ile ≤20mm follikül arasında östrüs görülmeye süresinin istatistikî bakımından farkın ($P<0.05$) önemli, ovulasyon sürelerinin araştırmacıların (17,19) bulgularıyla benzer olduğu belirlendi.

PRID, siklusun dönemine bakılmaksızın uygulanabilmektedir. Fakat PRID gibi progesteron veya progestagenlerin uygulanmaları esnasında östrüs semptomlarını baskılamasına rağmen, folliküler gelişmenin devam ettiği ve gizli ovulasyonların şekillenebileceği bildirilmektedir (13,15,16,20,23). Ayrıca, yapılan bazı çalışmalar; fizyolojik diöstrüs, kalıcı korpus luteuma bağlı anöstrüs ve erken gebelik dönemi gibi endojen progesteron varlığında bile folliküler gelişme ve ovulasyonların şekillenebileceği vurgulanmaktadır (8). Lübbecke ve ark. (16) progesteron uygulaması esnasında %20, Loy ve ark. (15) ise %12.5 oranında gizli ovulasyon şekillenebileceği ve bu duruma progesteron tedavisinin başlandığı günü siklus döneminin etkisi olduğunu bildirmektedirler. Sunulan çalışmada ise PRID uygulaması esnasında hiçbir kısırka östrüsün klinik semptomlarının görülmemesine rağmen %15 oranında gizli ovulasyon tespit edilmesi araştırmacıların bulgularıyla paralellik arz etmektedir. Grimment ve ark. (9) intravaginal progesteron uygulaması esnasında %97

oranında östrüslerin baskılандığını tespit etmişlerdir. Sunulan çalışmada bulunan %100'lük oran bu çalışmaların bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Senkronizasyon amacıyla kullanılan PRID'lerin adezyonlara ve vaginal irritasyonlara bağlı sene kokulu mukopurulent akıntılarla sebep olduğu ve uygulamadan 48 saat sonra bu klinik tablonun ortadan kalktığı, fertiliteyi olumsuz yönde etkilemediği ve son yıllarda elastomer yapıda üretilen spirallerin daha az oranlarda irritasyona neden olduğu vurgulanmaktadır (3,9,14,16,17,18). Grimmel ve ark. (9) intravaginal spiral uygulaması sonucu kısrakların hepsinde orta şiddette; Lübecke ve ark (16) %97.5 hafif, %2.5 orta şiddette; Rutten ve ark. (18) ise antibiyotik ile beraber uygulanan gruptaki hiçbir kısrakta görülmez iken, antibiyotiksiz uygulanan kısrakların tamamında vaginitis

şekillendiğini bildirmektedirler. Sunulan çalışmada elde edinen %92 hafif, %8 orta şiddetteki vaginitis araştırcıların bulgularıyla benzerdir.

Sonuç olarak; PRID'in kısraklarda kolay biçimde uygulanabileceği, uygulama sürecinde östrüsün klinik semptomlarını baskıladı, ancak ovulasyonların şekillenebileceği tespit edildi. PRID+PGF₂ alfa kombinasyonunun yüksek oranda östrüsleri senkronize ettiği fakat ovulasyonların geniş bir zamana yayıldığı ve PGF₂ alfa enjeksiyonu sırasında ovariumlar üzerinde bulunan follikülün büyülüüğünün, östrüs görülmeye zamanı yönünden etkili olduğu, gebe kalma oranı üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı; PRID uygulaması esnasında görülen vaginitisin PRID çıkartıldıkten birkaç gün sonra kaybolduğu ve fertilité üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı kanısına varıldı.

Kaynaklar

- Alaçam E. Üremenin denetlenmesi. In: Alaçam E, (Editor) Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. 2. baskı, Ankara, Medisan Yayınevi, 1999; 59-68.
- Allen WE. Effect of implanted progesterone pellets on plasma progesterone concentrations in anoestrous pony mares. Eq Vet J 1982; 14(3): 244-246.
- Ataman MB, Günay A, Günay Ü, Baran A, Uzman M. Oestrous synchronization with progesterone impregnated device and prostaglandin F₂ alfa both combined with Human Chorionic Gonadotropin in transitional mares. Revue de Medicine Veterinaire 2000; 151(11): 1031-1034.
- Brinsko SP. Synchronization estrus and ovulation in mares. Vet Med, 1991; 1112-1116.
- Bristol F, Jacobs KA and Pawlyshyn V. Synchronization of estrus in post-partum mares with progesterone and estradiol 17 β . Theriogenology 1983; 19: 779.
- Daels PF and Hughes JP. The normal estrous cycle. In: McKinnon AO and Voss JL, Editors. Equine Reproduction. Philadelphia, London. Lea & Febiger 1993; 121-130.
- Driancourt MA and Palmer E. Seasonal and individual effects on ovarian and endocrine responses of mares to a synchronization treatment with progestagen-impregnated vaginal sponges. J Reprod Fert Suppl 1982; 32: 283-291.
- Ginther, OJ. Reproductive biology of the mare. Basic and Applied Aspect. Second Edition, USA Equieservices, Cross Plains, WI, 1992.
- Grimmett JB, Hanlon DW, Duirs GF and Jöchle W. A new intra-vaginal progesterone-releasing device (Cue-MateTM) for controlling the estrous cycle in mares. Theriogenology 2002; 58: 585-587.
- Hugles JP and Stabenfeld, GH. The use of hormones in reproductive management of the mare. Aust Vet J 1977; 53: 258-261.
- Hyland JH. Reproductive endocrinology: its role in fertility and infertility in the horse. Br Vet J 1990; 146(1): 1-16.
- Irvine CHG. Prostaglandins. In: McKinnon AO and Voss JL, Editors. Equine Reproduction. Philadelphia, London. Lea & Febiger 1993; 319-324.
- Johnson AL and Becker SE. Hormonal control of ovulation in the mare. Anim Reprod Sci 1993; 33: 209-226.
- Jöchle W, Hamm D, Sieme H and Merkt H. Clinical experiences in anestrous mares with EAZI breed CIDR-B, an intravaginal progesterone delivering device, used in the transition phase and during the season. Reprod Dom Anim 1991; 26: 183.
- Loy GR, Pernstein R, O'Canna D, Douglas RH. Control of ovulation in cycle mares with ovarian steroids and prostaglandin. Theriogenology 1981; 15: 191-194.
- Lübecke M, Klug E, Hoppen HO and Jöchle W. Attempts to synchronize estrus and ovulation in mares using progesterone (CIDR-B) and GnRH-analog Desorelin. Reprod Dom Anim 1994; 29: 305-314.
- Palmer E, Driancourt MA, and Bour B. Some mechanisms involved in response to synchronization treatments in mares. Proc. 10th. Int. Cong. Anim Reprod AI, Urbana, 11, 3-341, 1984
- Rutten DR, Chaffaux S, Valon M, Deletang F, De Haas V. Progesterone therapy in mares with abnormal oestrous cycles. Vet Rec 1986; 119(23): 569-571.

19. Semancan A, Demirel M, ve Taşal I. Kısırlarda PGF₂ alfa enjeksiyonu esnasındaki follikül çapının östrüs ve ovulasyon zamanları üzerine etkisi. Tr J Vet Anim Sci 1998; 22: 359-362.
20. Squires EL and McKinnon AO. Hormone therapy for control of reproduction in mares and stallions. Vet Clin North Am Eq Pract 1987; 3(1): 81-99.
21. Squires EL, Stevens WB, McGlothlin DE and Pickett BW. Effect of an oral progestin on the estrous cycle and fertility of mares. J Anim Sci 1979; 49(3): 729-735.
22. Squires EL. Estrous detection. In: McKinnon AO and Voss JL, Editors. Equine Reproduction. Philadelphia, London. Lea & Febiger 1993; 186-195.
23. Squires EL. Progestin. In: McKinnon AO and Voss JL, Editors. Equine Reproduction. Philadelphia, London. Lea & Febiger 1993; 311-318.
24. Şenünver A, Horoz H, Kılıçarslan MR, Konuk SC, Tek Ç, Alkan S. Kısırlarda östrus ve ovulasyonun PGF₂ α ile uyarılması. Bütendif 1995; 5: 11-14.
25. Thompson DL, Reville Jr SI, Derrick DJ and Walker MP. Effect of Placement of Intravaginal sponges on LH, FSH, estrus and ovarian activity in mares during the nonbreeding season. J Anim Sci 1984; 58(1): 159-164.
26. Yurdaydin N, Tekin N, Gülyüz F, Aksu A, and Klug E. Untersuchungen zur Rossessynchronisation und zu besamungsergebnissen bei Araberstuten im Gestüt Eskişehir. Dtsch Tierarztl Wschr 1993; 100: 432-434.