



Köpeklerde Östrus Siklusunu Uyarma Yöntemleri

Aytekin GÜNAY*

Uludağ Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, 16059, Görükle Kampüsü, Bursa

***Sorumlu Yazar /**
Corresponding Author:

Aytekin GÜNAY
e-mail: agunay@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi / Received:
27 June 2014

Kabul Tarihi / Accepted:
03 November 2014

Anahtar Kelimeler:
Dişi köpek, östrus, ovulasyon, uyarılma yöntemleri

Key Words:
Bitch, estrus, ovulation, induction methods

Özet

Dişi köpeklerde östrusu uyararak amacıyla, ekzojenik gonadotropinler (Lütleinleştirici Hormon (LH), Follikül Uyarıcı Hormon (FSH), Gebe Kısırak Serum Gonadotropin (PMSG), İnsan Koriyonik Gonadotropin (hCG)), dopamine agonistleri (bromokriptin, kabergolin) ve GnRH agonistleri (deslorelin) kullanılabilmektedir. Bu derlemede, köpeklerde östrus siklusunun uyarılmasında kullanılan yöntemler anlatılmıştır.

Abstract

Methods of Inducing Estrus Cycle in Bitches

In order to induce the estrus cycle in bitches, exogenous gonadotrophins (LH, FSH, PMSG, hCG), dopamine agonists (bromocryptine, cabergoline) and GnRH agonists (deslorelin) can be used. This review summarizes published reports on induction of estrus cycle in bitches.

Giriş

Mevsime bağlı olmayan monoöstrik siklus gösteren dişi köpekler uzun süren folliküler ve luteal faza sahip olmalarından dolayı, diğer evcil memelilerden farklılık göstermektedirler (Concannon, 1992; Concannon, 1993). Puberte ırklara göre farklı zamanlarda olup, 7-24 aylık dönemde, diğer bir ifadeyle, vücut gelişimini tamamladıktan 2-3 ay sonra şekillenmektedir. Üreme açısından en ideal yaş 2-6. yaşlar, ilk çiftleşme süreci ise ikinci ya da üçüncü östruslar olup, östrus aralıkları 5-12 ay arasında değişmektedir (Concannon, 1992; Concannon, 1993; Verstegen ve ark., 1999). Çiftleşme sonrası gebe kalamayan köpekleri uzun bir anöstrus dönemi beklediğinden, yavru edinmek isteyen yetiştiriciler açısından zaman kaybı oluşmaktadır. Sığır, at, koyun, keçi ve domuzda uygulanan östrusu uyarma yöntemlerinin köpekler için geçerli olmadığı görülmektedir. Köpeklerde anöstrus döneminin sonlanarak yeni folliküler dönemin başlama mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Proöstrus başlangıcında LH, follikülogenezis başlangıcında ise FSH

pulzasyonlarında artışlar gözlenmektedir (England ve Allen, 1991; Kooistra ve ark., 1999). Köpeklerde östrus ve ovulasyonun uyarılması amacı ile gonadotropinler, dopamin agonistleri ve GnRH agonistleri kullanılmaktadır.

1- Gonadotropin uygulamaları

Gonadotropinler köpeklerde araştırmacılar tarafından farklı doz ve sürelerde kullanılmıştır (Concannon, 1993; De Gier ve ark., 2006; England ve Allen, 1991). Folliküler gelişim FSH veya PMSG hormonlarıyla, ovulasyon ise hCG veya LH uygulamaları ile uyarılabilmektedir. Uzun süren anöstrusun ve fertilitenin tedavisinde, yarı ömrünün uzun olması açısından PMSG ve HCG uygulamaları, FSH ve LH'ya tercih edilmiştir (De Gier ve ark., 2006; Kooistra ve ark., 1999). Anöstrus dönemindeki köpeklerde östrus ve ovulasyonu uyararak için yapılan çalışmalarda (Chaffaux ve ark., 1984; Günay ve Soylu, 1996; Toniollo ve ark., 1985), 500 IU PMSG'nin proöstrus kanaması başlayıncaya kadar veya 9-10 gün süreyle uygulandığı ve son uygulamadan sonra ovulasyonun uyarılması amacı

ile 500 IU hCG enjekte edildiği, sonuçta östrus ve ovulasyonun uyarılma oranlarının %30-100, gebelik oranlarının ise %0-30 arasında gerçekleştiği belirtilmiştir.

Anöstrus dönemindeki köpeklerde yedi gün süreyle, günlük 350 IU PMSG, sekizinci günde ise 500 IU hCG uygulayarak, laparotomi operasyonu sonucunda ovariumlarda gelişmiş bir follikül ve lutein dokusu oluşumunu saptadıklarını belirten Prabhaker ve ark. (1990) aynı yapıyı kontrol grubunda da gözlemlediklerini bildirmişlerdir. PMSG'nin 20 IU/kg dozda 5 gün süreyle uygulanmasının daha başarılı ve yan etkilerinin daha az olduğu ifade edilmektedir (Weillenman ve ark., 1993). Bazı araştırmacılar ise (Horoz ve ark., 1994; Nakao ve ark., 1985) 44 IU/kg dozda PMSG'nin 9 gün uygulanması sonucunda sırasıyla %63 (Nakao ve ark., 1985), %100 (Horoz ve ark., 1994) oranında östrus gözlediklerini, çiftleşme sonrası yalnız bir araştırmada (Nakao ve ark., 1985) onbir köpekten birinde gebelik elde ettiklerini bildirmişlerdir. Renton ve ark. (1981) fertilitate problemi olan ve 10 aydan uzun süre anöstrus gösteren köpeklerde eksojen gonadotropin uygulamalarından, %60 dolaylarında gebelik saptadıklarını, sonuç alınamayan köpeklerde ise PMSG'nin folliküler gelişimi sağladığını ancak östrusun görülmediğini belirtmişlerdir.

Gonadotropin uygulamalarından önce östrojen uygulamasının olumlu sonuç verdiği, fakat uygulamaya başlamadan önce progesteron düzeyinin bazal seviyede olması gerektiği vurgulanmaktadır (Chakraborty ve ark., 1982; Chakraborty ve Saeger, 1986). Yapılan bir araştırmada (Chakraborty ve ark., 1982) östradiölün 5-6 gün kullanılmasından sonra vaginal kanamanın oluştuğu, kanamanın ilk gününde 200-400 IU PMSG ve 1000 IU HCG uygulamaları ile folliküler gelişimin ve ovulasyonun uyarılabildiği ve %90 dolaylarında gebelik elde edildiği belirtilmiştir. Son östruslarının üzerinden dört ay geçmiş olan köpeklere proöstrus kanaması oluşuncaya kadar uygulanan dietilstilbestrolün (DES) ardından uygulanan hipofiz gonadotropinlerinin, östrus ve ovulasyonu uyardırmada oldukça başarılı olduğu bildirilmiştir (Bouchard ve ark., 1991; Moses ve Shille, 1988; Shille ve ark., 1989). Moses ve Shille (1988) anöstrustaki köpeklere proöstrus kanaması oluşuncaya kadar günde 5 mg DES, vaginal kanamanın başlamasından sonraki 5. günde 5 mg LH, 9-11. günlerde ise 10 mg FSH uygulamışlar, proöstrus ve östrusun uyarılma oranını ve gebelik oranını %100 olarak saptamışlardır.

Köpeklerdeki benzer araştırmalarda, 5 mg DES uygulamasının ardından kanamanın 5. gününde 1000 IU hCG, 9-11. günlerde ise 10 mg FSH uygulayarak %100 proöstrus elde edildiği (Shille ve ark., 1989); proöstrus kanamasının 5, 9, 11. günlerinde yalnız FSH uygulanan diğer bir araştırmada (Bouchard ve ark., 1991) ise sekiz köpekten altısında östrusun uyarılabildiği ve %37,5

oranında gebelik olduğu belirtilmiştir. Horoz ve ark. (1994) 30 mg östradiölün 3 kez uygulamalarının ardından proöstrus kanamasının bitiminden sonra, 2 gün süreyle uyguladıkları 500 IU PMSG ve 100 IU hCG uygulamalarında gebelik elde edememişlerdir.

Köpeklerde DES ve diğer östrojenlerin, kemik iliği yıkılanması sonucu erken trombositopeni, myelotoksik etki ve fetal aplastik anemiye yol açabildiği, ayrıca, alopesi, kistik ovarium, ovarium tümörleri, kistik endometrial hiperplazi, pyometra ve uzun süren östruslara da neden olabileceği bildirilmektedir (Bouchard ve ark., 1991; Bouchard ve ark., 1993; Page, 1991).

2-Dopamin agonistleri

Prolaktin, gebe ve gebe olmayan köpeklerde östrusun bitiminden yaklaşık 30 gün sonra salgılanmaya başlamakta ve yavrular süttten kesilene kadar da devam etmektedir (Gobello ve ark., 2001; Kooistra ve Okkens, 2001). Köpeklerde LH ve prolaktin luteotropik etkili hormonlardır (Nöthling, 1994; Okkens ve ark., 1997). Prolaktin gebeliğin ikinci yarısında LH'dan daha etkindir. Siklusun 33. gününden sonra LH'nın luteotrop etkisi ortadan kalktığına, korpus luteumun ikinci dönemindeki sürekliliğini prolaktin hormonu sağlamaktadır (Concannon, 1992; Nöthling, 1994; Okkens ve ark., 1990). Luteal progesteron sekresyonunun süresi, hipofiz hormonları tarafından kontrol edilmektedir. Periferal kanda progesteron en yüksek değere çıktığı zaman luteal dokuda prolaktin ve LH reseptörleri de en üst yoğunluğa ulaşır (Okkens ve ark., 1990). Prolaktin düzeyinin antiprolaktin ilaçlarla düşürülmesi sonucunda LH salınımının tekrar başlatılarak siklusun yeniden başlayabileceği ileri sürülmektedir (Marshall ve Kelch, 1986).

Köpeklerde östrusun uyarılması amacıyla bromokriptin (Beijerink ve ark., 2003; Kooistra ve ark., 1999; Zöldág ve ark., 2001) ya da cabergolin (Cirit ve ark., 2007; Gobello, 2006; Günay ve ark., 2004; Günay ve Soylu, 2001) gibi dopamin agonistleri kullanılabilir. Cabergolin kullanılan çalışmalarda hayvanların %80'inden fazlasında östrusun şekillendiği ve bu siklusların ovulasyonlu olup, gebelikle sonuçlandığı belirtilmektedir (Gobello, 2006; Günay ve ark., 2004; Günay ve Soylu, 2001). Bir ergot derivatı olan ve antiprolaktin özellik gösteren cabergolin ve bromokriptinin kullanımı ile östruslar arası sürenin önemli oranda kısaldığı saptanmıştır (Beijerink ve ark., 2003; Zöldág ve ark., 2001). Şu anki bilgilerimiz doğrultusunda, dişi köpeklerde dopaminergic sistemlerin folliküler ve luteal gelişim üzerine proöstrus ve östrus süreçlerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir (Spattini ve ark., 2007). Söz konusu dopamin

agonistlerinin, dopamin D-2 reseptörlerine afiniteleri olup, uzun süreli uygulamalarda serotonerjik 5 HT-2 reseptörlerine de afinite göstermektedirler (Di Salle ve ark., 1983). Bu etki ile dopamin agonist kullanımının, serotoninin FSH üzerindeki baskılayıcı etkisini engelleyerek folliküler gelişime yol açtığı düşünülmektedir (Kooistra ve ark., 1999; Rensis ve ark., 2006). Ayrıca cabergolin uygulamaları ile hipofiz ön lobundaki laktotrofik prolaktin üreten ve salan hücrelerdeki dopaminerjik reseptörlerin direkt uyarılması sonucunda, prolaktin düzeyi azalmaktadır (Rensis ve ark., 2006; Rota ve ark., 2003). Dopamin agonistleri ile östrus siklusunu uyarma amacıyla önceki yıllarda yapılan çalışmalarda (Arbeiter ve Barsch, 1988; Jöchle ve ark., 1987; Verstegen ve ark., 1993) antiprolaktin mekanizmadan bahsedilirken, sonraki çalışmalarda (Kooistra ve ark., 1999; Okkens ve ark., 1997; Rensis ve ark., 2006; Spattini ve ark., 2007) dopaminerjik neuronlar ile ilişkili etki üzerinde durulmuştur. Anöstrusun sonlarında proöstrus başlamadan önce LH salınımının sıklığı ancak anöstrus sürecindeki LH salınım mekanizmasının tam olarak anlaşılmadığı ifade edilmektedir (Spattini ve ark., 2007). Spattini ve ark. (2007) anöstrus döneminde cabergolin uygulamalarının plazma LH düzeyinde artışa yol açtığını ve proöstrus başlamadan folliküler gelişimi %70 oranında uyardığını bildirmişlerdir. Rensis ve ark. (2006) cabergolin ile siklusları uyarılan köpeklerde gonadotropinlerin salınımına bağlı olarak çok sayıda follikülün geliştiğini ve ovulasyon döneminde folliküllerin 5 mm'den büyük çapa ulaştıklarını ve bu durumun kontrol grubundaki normal östrus gösteren köpeklerle benzer olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar (Mc Neilly ve ark., 1992; Scaramuzzi ve ark., 1993) folliküler gelişimde LH'nın gerekli olmayabileceğini, ancak FSH'nın kritik rol oynadığını, ovulasyon öncesi LH salınımında cabergoline bağlı dopaminin ovulasyonu kolaylaştırıcı ya da engel etki oluşturmadığını belirtmektedirler. Siklus aralığı uzayan anöstrustaki 6 köpeğe ve sahipleri tarafından östrus sikluslarının uyarılması istenen 14 köpeğe 7-10 gün süreyle 5-6,8 mcg/kg dozda cabergolin uygulanmıştır (Arbeiter ve Barsch, 1998). Bu çalışmada bazı köpeklerde 7. günde, bazı köpeklerde ise ilaç uygulaması bitiminden sonraki 5-8. günlerde proöstrus kanamasının oluştuğu, proöstrus ve östrus sürelerinin ortalama 17 gün olduğu ve köpeklerin tümünün östrus gösterdiği bildirilmiştir. Jöchle ve ark. (1989) klinik olarak anöstrus gösteren 28 köpeğe günde 5 mcg/kg dozda cabergolin uyguladıklarını ve 5-18 gün sonra köpeklerin tümünde östrus belirtilerinin görüldüğünü ve %93 oranında gebelik saptadıklarını bildirmişlerdir. Cabergolin anöstrusun erken ve geç olmak üzere farklı dönemlerinde fertil bir östrus elde etmede başarılı bir

şekilde uygulanmıştır (Günay ve ark., 2004; Jöchle ve ark., 1989; Rota ve ark., 2003).

Günay ve ark. (2004) anöstrusun farklı dönemlerindeki köpeklerde, östrusu uyarma için, erken anöstrus dönemindeki 7, geç anöstrus dönemindeki 6 köpeğe 6 mcg/kg dozda cabergolini oral yolla proöstrus semptomları başlayınca kadar ya da maksimum 14 gün süreyle uygulamışlardır. Bu çalışmada erken anöstrus dönemindeki grupta östrusu uyarma ve gebelik oranı 5/7, geç anöstrus dönemindeki grupta ise 6/6 olarak elde edilmiştir. Araştırmacılar (Günay ve ark., 2004; Verstegen ve ark., 1999) geç anöstrus döneminde cabergolin uygulamalarının daha etkili olduğunu belirtmektedirler.

Düşük doz cabergolinin östrus uyarımı ve gebelik üzerine etkilerini araştıran Cirit ve ark. (2007) 61 farklı ırk köpekte çalışmışlardır. Köpekleri, kontrol grubu (n=24), önerilen doz grubu (5 mcg/kg; n=10) ve düşük doz grubu (0,6 mcg/kg; n=27) olarak üçe ayırmışlardır. Düşük doz grubuna, uyarılan östrusun 1. ve 3. günlerinde 500 IU hCG uygulamışlar ancak bu uygulamanın ovulasyon oranı üzerine olumlu etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Düşük doz cabergolinin östrusu başarılı bir şekilde uyardığı, her iki deneme grubunda ovulasyon ve gebelik oranları ile yavru sayılarının benzer olduğu ancak interöstrus aralığının kontrol grubuna göre daha kısa olduğu bildirilmiştir.

3. GnRH uygulamaları

GnRH, memelilerde reproduktif fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan decapeptit yapıda bir hormondur (Metallinou ve ark., 2007; Millar, 2005; Temple ve ark., 2003). Yarılanma ömrü 2-4 dakika olup pulzatil olarak her 20-30 dakikada bir hipofizyal portal sisteme salınmakta, ve her salınım FSH ve LH dalgası oluşturmaktadır (Millar, 2005). Endojen GnRH sekresyonunun aralıklı salınım sıklığı, gonadotropin fonksiyonunun sürekliliği için gerekmektedir (Adams, 2005; Millar, 2005). GnRH'yı anöstrus dönemindeki köpeklerde zaman ayarlı bir pompa yardımı ile i.v. yolla uygulayan araştırmacılar (Cain ve ark., 1988; Concannon, 1989; Jeffeoate, 1993; Vanderlip ve ark., 1987) uygulamadan ortalama bir hafta sonra proöstrusun başladığını ve östrus döneminde yapılan çiftleştirmelerde gebelik oranlarının yüksek olduğunu, ancak i.v. infüzyon pompasına gereksinim duyulması nedeniyle bu uygulamaların pratik olmadığını ifade etmişlerdir.

Son yıllarda dopamin agonistlerine alternatif olarak dişi köpeklerde östrusu uyarıda GnRH agonistleri (lutrelin, deslorelin, nafarelin, leuprolid) kullanılmaktadır (Volkman ve ark., 2006; Von Heimendahl ve Miller, 2012; Walter ve ark., 2011). GnRH agonistleri, enzimatik

yıkılanmalarla değişime uğramış GnRH'ya benzeyen peptidlerdir (Adams, 2005; Gobello, 2007; Padula, 2005). Yarılanma ömürlerinin uzun olması, GnRH agonistlerinin doğal GnRH'dan daha düşük dozlarda uygulanmalarına olanak sağlar (Aspden ve ark., 2003). GnRH agonist tedavilerinde akut ve kronik olarak iki faz tanımlanmaktadır. Akut faz, FSH ve LH'nin birkaç gün artışı ile karakterizedir ve bu hormonların bazal seviyelere düşmesi ile sonlanır. Kronik faz ise GnRH reseptörlerinin agoniste sürekli maruz kalması, hipofizin aşırı uyarılması, LH'nin pulzatil salınım mekanizmasının bozulması ve sonuçta LH ve FSH sentezinin azalması ile karakterizedir. Bunun sonucunda folliküller gelişim östrojen sentezi ve ovulasyon durur, progesteron sekresyonunda azalma gözlenir. GnRH agonisti eşik değerinin üzerinde seyrettiği sürece LH miktarındaki eksiklik devam eder (Herbert ve Trigg, 2005).

GnRH agonist uygulamalarının başlangıcında FSH ve LH konsantrasyonlarında birkaç gün sürebilen belirgin artış meydana gelir ki, flare-up olarak tanımlanan bu etkide, bazen ovulasyonlu bazen de ovulasyonsuz bir östrus uyarımı söz konusudur (Trigg ve ark., 2001; Walter ve ark., 2011). Nafarelin ve deslorelin köpeklerde bu amaçla üretilmiş GnRH agonistleri olmakla beraber, deslorelin daha az yan etkiye sahip olması, uzun süreli salınımı ve uygulanma rahatlığı gibi avantajları ile popüler ve yaygın kullanım alanı bulmuştur (Corrada ve ark., 2006; Herbert ve Trigg, 2005; Wright ve ark., 2001). Deslorelin, implant formunda iki formulasyonda (4,7 mg ve 9,4 mg) kullanılabilir (Fontaine ve ark., 2011; Ponglowhapan, 2011; Romagnoli ve ark., 2009; Toydemir ve ark., 2012; Trigg ve ark., 2006). Özellikle de anöstrus dönemindeki köpeklerde östrusun uyarımında GnRH agonistleri başarılı sonuçlar vermektedir. Kaya ve ark. (2013) puberte öncesi dönemdeki dişi köpeklerde deslorelin implantın "flare-up" etkisine neden olmadığını ve bu etkinin özellikle puberteye yakın dönemlerde oluşup oluşmadığına yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir.

Deslorelin ile yapılan çalışmalarda östrus uyarma oranlarının %65'in üzerinde, fertilitite sonuçlarının ise %25-69 arasında değiştiği belirtilmektedir (Volkman ve ark., 2006; Von Heimendahl ve Miller, 2012; Walter ve ark., 2011). İmplantın uygulandığı anda köpeğin siklusun hangi safhasında olduğu, implantı uzaklaştırma ve ovulasyon zamanı gibi faktörlerin fertilitite sonuçlarını etkileyebileceği vurgulanmaktadır (Fontaine ve Fontbonne, 2010; Volkman ve ark., 2006; Von Heimendahl ve Miller, 2012; Walter ve ark., 2011). Kısırlarda ovulasyonun uyarılması amacıyla kullanılan 2.1 mg veya 1.05 mg deslorelin içeren implantlar köpeklerde vestibular submukozaya veya subcutan olarak uygulanmış ve uygulama yapılan tüm köpeklerde

östrusun uyarıldığı bildirilmiştir (Kutzler ve ark., 2002; Kutzler ve ark., 2009; Volkman ve ark., 2006).

Östrusun uyarılması amacıyla yapılan bir çalışmada (Fontaine ve ark., 2011), farklı ırktan 32 köpek iki gruba ayrılmış, I. grubu bir önceki östruslarından 80-160 gün geçmiş 8 köpek, II. grubu ise bir önceki östruslarından 200-590 gün geçmiş 24 köpek oluşturmuştur. Tüm köpeklerin 4,7mg deslorelin içeren implant yerleştirildikten ortalama 4,3±1,4 gün sonra (2-6 gün) kızgınlığa geldiği, ovulasyon oranının I. ve II. grupta sırasıyla; %62,5 ve %87,5 olarak saptandığı belirtilmiştir. Söz konusu çalışmada deslorelin implant uygulamalarının anöstrustaki köpeklerde östrusu uyarımda kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anöstrusta olan ve bir önceki sikluslarından en az 160 gün geçmiş 16 dişi köpekte östrusu uyarım amacıyla deslorelin implant (4,7 mg) uygulanmış, uygulamadan sonra östrusun uyarılma oranı % 100, ovulasyon oranı %81,3, gebelik oranı ise %68,8 olarak saptanmıştır (Schally, 1999). Walter ve ark. (2011) 4,7 mg dozda deslorelin implantın anöstrus dönemindeki köpeklerde östrusu uyardığını ve ovulasyonun şekillendiğini ifade etmişlerdir.

GnRH agonisti deslorelinin ciddi yan etkilerinin olmadığı araştırmacılar (Padula, 2005; Trigg ve ark., 2001; Trigg ve ark., 2006; Wright ve ark., 2001) tarafından belirtilmektedir. Deslorelin uygulanan yaşlı köpeklerde bireysel olarak uzamış vaginal akıntı, kalıcı östrus, idrar kaçırma gibi yan etkilerin gözlemlendiği bildirilmektedir (Schally, 1999).

Sonuç olarak; köpeklerde östrus ve ovulasyonun uyarılması amacıyla çeşitli yöntemlerin denendiği ancak siklusu uyarılan köpeklerden elde edilen fertilitite sonuçları arasında farklılıklar olduğu dikkati çekmektedir. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar cabergolin ve GnRH agonistlerinin kullanımına odaklanmış olup, diğer yöntemlere göre daha başarılı sonuçların alındığı gözlenmektedir.

KAYNAKLAR

- Adams, T.E., 2005.** Using gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH analogs to modulate testis function and enhance the productivity of domestic animals. *Animal Reproduction Science* 88, 127-139.
- Arbeiter, K., Barsch, E., 1988.** Möglichkeiten der laufigkeitsinduktion bei der hündin mit einem ergolin-derivat. *Journal of Veterinary Medicine A* 35, 111-117.
- Aspden, W.J., Jakson, A., Trigg, T.E., D'Occhio, M.J., 2003.** Pituitary expression of LH- and FSH-subunit mRNA, cellular distribution of LH- subunit mRNA and LH and FSH synthesis during and after treatment with a gonadotropin releasing hormone agonist in heifers. *Reproduction Fertility and Development* 15, 149-156.

- Beijerink, N.J., Dieleman, S.J., Kooistra, H.S., Okkens, A.C., 2003.** Low doses of bromocriptine shorten the interestrus interval in the bitch without lowering plasma prolactin concentration. *Theriogenology* 60, 1379-1386.
- Bouchard, G., Youngquist, R.S., Clark, B., Concannon, P.W., Braun, W.F., 1991.** Estrus induction in the bitch using a combination the ethylstilbestrol and FSH-P. *Theriogenology* 36, 51-65.
- Bouchard, G.F., Gross, S., Ganjam, V.K., Youngquist, R.S., Concannon, W.W., Krause, G.F., 1993.** Oestrus induction in the bitch with the synthetic oestrogens diethylstilboestrol. *Journal of Reproduction and Fertility* 47, 515-516.
- Cain, J.L., Cain, G.R., Feldman, C.E., Lasley, B.L., Stabenfeldt, H.G., 1988.** Use of pulzatile intravenous administration of GnRH to induce fertile estrus in bitches. *American Journal of Veterinary Research* 49, 1993-1996.
- Chaffaux, D.L., Pontois, M., Deletang, F., Thibier, M., 1984.** Induction of ovarian activity in anestrus beagle bitches. *British Veterinary Journal* 140, 191-195.
- Chakraborty, P.K., Wildt, D.E., Seager, S.W.J., 1982.** Induction of estrus and ovulation in the cat and dog. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 12, 85-92.
- Chakraborty, P.K., Saeger, J.W., 1986.** Estrus and Ovulation Induction in the Bitch In: Thomas, J.B. (Ed.), *Small Animal Reproduction and Infertility*. Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 193-195.
- Cirit, Ü., Bacinoglu, S., Cangül, I.T., Horoz Kaya, H., Tas, M., Ak, K., 2007.** The effects of a low dose of cabergoline on induction of estrus and pregnancy rates in anestrus bitches. *Animal Reproduction Science* 101, 134-144.
- Concannon, P.W., 1989.** Induction of fertile oestrus in anestrus dogs by constant infusion of GnRH agonist. *Journal of Reproduction and Fertility Suppl*, 149-160.
- Concannon, P.W., 1992.** Physiology of ovulation fertilization and gestation, and early pregnancy diagnosis in the bitch. In: XVII. WSAVA World Congress World Small Animal Veterinary Association. September, Roma, Italy, 1389-1396.
- Concannon, P.W., 1993.** Biology of gonadotrophin secretion in adult and prepubertal female dogs. *Journal of Reproduction and Fertility* 49, 3-27.
- Corrada, Y., Hermo, G., Johnson, C.A., Trigg, T.E., Gobello, C., 2006.** Short-term progestin treatments prevent estrous induction by a GnRH agonist implant in anestrus bitches. *Theriogenology* 65, 366-373.
- De Gier, J., Kooistra, H.S., Djajadiningrant-Laanen, S.C., Dieleman, S.J., Okkens, A.C., 2006.** Differential regulation of the secretion of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone around the time of ovulation in the bitch. *Theriogenology* 66, 1419-1422.
- Di Salle, E., Ornati, G., Briatico, G., 1983.** FCE 21336 a new ergoline derivate with a potent and long acting lowering effect on prolactin secretion in rats. *Journal of Endocrinological Investigation* 103, 45.
- England, G.C.W., Allen, W.E., 1991.** Repeatability of events, during spontaneous and gonadotrophins-induced oestrus in bitches. *Journal of Reproduction and Fertility* 93, 443-448.
- Fontaine, E., Fontbonne, A., 2010.** Use of Deslorelin to control fertility in the bitch. In *Symposium Deslorelin: Deslorelin in practice*. In: EVSSAR 7th Congress. Louvain la Neuve, Belgium, 15-17.
- Fontaine, E., Mir, F., Vannier, F., Gérardin, A., Albouy, M., Navarro, C., Fontbonne, A., 2011.** Induction of fertile oestrus in the bitch using Deslorelin, a GnRH agonist. *Theriogenology* 76, 1561-1566.
- Gobello, C., 2006.** Dopamine agonists, anti-progestins, anti-androgens, long-term-release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction: A review. *Theriogenology* 66, 1560-1567.
- Gobello, C., 2007.** New GnRH analogs in canine reproduction. *Animal Reproduction Science* 100, 1-13.
- Gobello, C., De la Sota, R.L., Goya, R., 2001.** Study of the change of prolactin and progesterone during dopaminergic agonist treatments in pseudopregnant bitches. *Animal Reproduction Science* 66, 257-267.
- Günay A., Soylu, M.K., 1996.** Anöstrus dönemindeki köpeklerde östrus ve ovulasyonun uyarılması üzerine çalışmalar. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 15, 165-75.
- Günay, A., Günay, Ü., Soylu, M.K., 2004.** Cabergoline applications in early and late anoestrous periods on German shepherd dogs. *Revue de Médecine Vétérinaire* 155, 557-560.
- Günay, A., Soylu, M.K., 2001.** A study of induction of oestrus and ovulation in bitches in anoestrus period. 34 Jahrestagung *Physiology und Pathology der fortpflanzung 24.Veterinar Humanmedizinische Gemeninschaftstagung*. Giessen, Germany, 127.
- Herbert, C.A., Trigg, T.E., 2005.** Applications of GnRH in the control and management of fertility in female animals. *Animal Reproduction Science* 88, 141-153.
- Horoz, H., Şenünver, A., Kırşan, I., Ekici, H., Kaşıkçı, G., 1994.** Anöstrus köpeklerde östrus ve ovulasyonun uyarılması. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 22, 2.
- Jeffeoate, I.A., 1993.** Endocrinology of anoestrus bitches. *Journal of Reproduction and Fertility Suppl* 47, 69-76.
- Jöchle, W., Arbeiter, K., Post, K., Ballabio, R., 1989.** Effects on pseudopregnancy, pregnancy and interestrus intervals of pharmacological supression of prolactine secretion in female dogs and cats. *Journal of Reproduction and Fertility (Suppl)*, 39, 199-207.
- Jöchle, W., Ballabio, R., Di Salle, E., 1987.** Inhibition of lactation in the beagle bitch with the prolactine inhibitor cabergoline dose response and aspects of long term safety. *Theriogenology* 27, 799-810.

- Kaya, D., Aslan, S., Kaya, S., Kuru, M., Kaçar, C., Schäfer-Somi S., 2013.** Clinical and endocrine short-term effects of GnRH analogue deslorelin in prepubertal bitches: Does a “flare-up” occur? *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 19, 299-304.
- Kooistra, H.S., Okkens, A.C., 2001.** Secretion of prolactin and growth hormone in relation to ovarian activity in the dog. *Reproduction and Domestic Animals* 36, 115-129.
- Kooistra, H.S., Okkens, A.C., Bevers, M.M., Popp-Snijders, C., van Haften, B., Dieleman, S.J., Schoemaker, J., 1999.** Bromocriptine-induced premature oestrus is associated with changes in the pulsatile secretion pattern of follicle-stimulating hormone in beagle bitches. *Journal of Reproduction and Fertility* 117, 387-393.
- Kutzler, M., Wheeler, R., Lamb, S., Volkmann, D., 2002.** Deslorelin implant administration beneath the vulvar mucosa for the induction of synchronous estrus in bitches. In: *EVSSAR 3rd European Congress*, Belgium, 96.
- Kutzler, M.A., Lamb, S.V., Volkmann, D., 2009.** Comparison between vestibular and subcutaneous insertion of deslorelin implants for oestrus induction in bitches. *Reproduction and Domestic Animals* 44, 83-86.
- Marshall, J.C., Kelch, P.R., 1986.** GnRH Role of pulzatile secretion in the regulation of reproduction. *The New England Journal of Medicine* 315, 1459-1468.
- McNeilly, A.S., Crows, A.S., Brookks, J., Evans, G., 1992.** Luteinizing hormone pulses, follicle stimulating hormone and the control of follicle selection supplement. *Journal of Reproduction and Fertility* 45, 5-19.
- Metallinou, C., Asimakopoulos, B., Schröer, A., Nikolettos, N., 2007.** Gonadotropin-releasing hormone in the ovary. *Reproduction Science* 14, 737-749.
- Millar, R.P., 2005.** GnRHs and GnRH receptors. *Animal Reproduction Science* 88, 5-28.
- Moses, DL., Shille, V.M., 1988.** Induction of estrus in Greyhound bitches with prolonged idiopathic anestrus or with suppression of estrus after testosterone administration. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 192, 1541-1545.
- Nakao, T., Aoto, Y., Fukushima, S., Moriyoshi, M., Kawata, K., 1985.** Induction of estrus in bitches with exogenous gonadotrophins and pregnancy rate and blood progesterone profiles. *Japanese Journal of Veterinary Science* 47, 17-24.
- Nöthling, O.J., 1994.** Luteolysis in the bitches. *W.S.A.B.A XIX. World Congress Durbans*.
- Okkens, A.C., Bevers, M.M., Dieleman, S.J., Willemse, A.H., 1990.** Evidence for prolactin as the main luteotropic factor in the cyclic dog. *Veterinary Quarterly* 12, 193-201.
- Okkens, A.C., Kooistra, H.S., Dieleman, S.J., Bevers, M.M., 1997.** Dopamine agonist effects as opposed to prolactin concentrations in plasma as the influencing factor on the duration of anoestrus in bitches. *Journal of Reproduction and Fertility* 51, 55-58.
- Padula, A.M., 2005.** GnRH analogues-agonists and antagonists. *Animal Reproduction Science* 88, 115-26.
- Page, S.W., 1991.** The ethylstilbestrol-clinical pharmacology and alternatives in small animal practice. *Australian Veterinary Journal* 68, 226-230.
- Ponglowhapan, S., 2011.** Clinical applications of GnRH agonist Deslorelin in dogs and cats. *The Thai Journal of Veterinary Medicine* 41, 59-63.
- Prabhaker, S., Sharma, R.D., Dhaliwal, G.S., 1990.** Efficacy of hormonal and non-hormonal drugs for induction of oestrus in anoestrus bitches. *Indian Veterinary Journal* 67, 433-435.
- Rensis, F. De, Spattini G., Ballabio, R., Scaramuzzi, R.J., 2006.** The effect of administering a dopamine agonist (Cabergoline) on follicular and luteal development during pro-estrus and estrus in the female greyhound. *Theriogenology* 66, 887-895.
- Renton, J.P., Munro, C.D., Heathcote, R.H., Carmicheal, S., 1981.** Some aspects of the aetiology diagnosis and treatment of infertility in the bitch. *Journal of Reproduction and Fertility* 61, 289-294.
- Romagnoli, S., Stelletta, C., Milani, C., Gelli, D., Falomo, M.E., Mollo, A., 2009.** Clinical use of deslorelin for the control of reproduction in the bitch. *Reproduction in Domestic Animals* 44, 36-39.
- Rota, A., Mollo, A., Marinelli, L., Gabai, G., Vincenti, L., 2003.** Evaluation of Cabergoline and Buserelin efficacy for oestrus induction in the bitch. *Reproduction in Domestic Animals* 38, 440-443.
- Scaramuzzi, R.J., Adams, N.R., Baird, D.T., Campbell, B.K., Downing, J.A., Findlay, J.K., Henderson, K.M., Martin, G.B., McNatty, K.P., McNeilly, A.S., Tsonis C.G., 1993.** A model for follicle selection and determination of ovulation rate in the ewe. *Reproduction, Fertility and Development* 5, 459-478.
- Schally, A.V., 1999.** Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: Their impact on the control of tumorigenesis. *Peptides* 20, 1247-1262.
- Shille, V.M., Thatcher, M.J., Lloyd, M.L., Miller, D.D., Seyfert, D.F., Sherrod, J.D., 1989.** Gonadotrophic control of follicular development and the use of exogenous gonadotrophins for induction of oestrus and ovulation in the bitch. *Journal of Reproduction and Fertility* 39, 103-113.
- Spattini, G., Borghi, V., Thuroczy, J., Balogh, L., Scaramuzzi, R.J., Rensis, F. De, 2007.** Follicular development and plasma concentrations of LH and prolactin in anestrus female dogs treated with the dopamine agonist cabergoline. *Theriogenology* 68, 826-833.
- Temple, J.L., Millar, R.P., Rismann, E.F., 2003.** An evolutionarily conserved form of gonadotropin-releasing hormone coordinates energy and reproductive behaviour. *Endocrinology* 144, 13-19.

- Toniollo, G.H., Carlo, R.J., Moreira, E., Ferreira, H.I., Silva, L.A.F., 1985.** Effect of treatment with PMSG and HCG on the uterus and ovaries in the bitch. *Ars Veterinaria* 1, 111-115.
- Toydemir, T.S.F., Sontaş, B.H., Kılıçarslan, M.R., 2012.** New indications of a GnRH agonist deslorelin in small animal reproduction. In: EVSSAR 15th Congress of the European Veterinary Society for Small Animal Reproduction. Whistler, Canada, 26-29.
- Trigg, T.E., Doyle, A.G., Walsh, J.D., Swangchan-uthai, T., 2006.** A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction. *Theriogenology* 66, 1507-1512.
- Trigg, T.E., Wright, P.J., Armour, A.F., Williamson, P.E., Junaidi, A., Martin, G.B., Doyle, A.G., Walsh, J., 2001.** Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs. *Journal of Reproduction and Fertility (Suppl)* 57, 255-261.
- Vanderlip, S.L., Wing, A.E., Felt, P., Linkie, D., Concannon, P.W., Lasley, B.L., 1987.** Ovulation induction in anestrus bitches by pulsatile administration of GnRH. *American Association for Laboratory Animal Science* 37, 459-464.
- Verstegen, J., Onclin, K., Silva, L.D.M., Wouters, B.P., Donnay, I., Delehaut, P., Ectors, F., 1993.** Induction of abortion in dogs and cats by cabergoline, spesific anti-prolactine dopaminergic agonist. *Annales-de-Medecine-Veterinaire* 4, 251-258.
- Verstegen, J.P., Onclin, K., Silva, L.D.M., Concannon, P.W., 1999.** Effect of stage of anestrus on the induction of estrus by the dopamine agonist cabergoline in dogs. *Theriogenology* 51, 597611.
- Volkman, D., Kutzler, M., Wheeler, R., Krekeler, N., 2006.** The use of deslorelin implants for the synchronization of estrous in diestrous bitches. *Theriogenology* 66, 1497-501.
- Von Heimendahl, A., Miller, C., 2012.** Clinical evaluation of Deslorelin to induce oestrus, ovulation and pregnancy in the bitch. EVSSAR 15th Congress of the European Veterinary Society for Small Animal Reproduction. Proceedings of the 7th International Symposium on Canine and Feline Reproduction. Whistler, Canada, 26-29.
- Walter, B., Otdorff, C., Brugger, N., Braun, J., 2011.** Estrus induction in Beagle bitches with the GnRH-agonist implant containing 4.7 mg Deslorelin. *Theriogenology* 75, 1125-1129.
- Weilenman, R., Arnold, S., Döbeli, M., Rüschi, P., Zerobin, K., 1993.** Brunstinduktion bei hündinnen durch verabreichung von PMSG und HCG. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 135, 236- 241.
- Wright, P.J., Verstegen, J.P., Onclin, K., Jöchle, W., Armour, A.F., Martin, G.B., Trigg T.E., 2001.** Supression of the oestrus responses of bitches to the GnRH analogue deslorelin by progestin. *Journal of Reproduction and Fertility (Suppl)* 57, 263-268.
- Zöldág, L., Fekete, S., Csáky, I., Bersényi, A., 2001.** Fertile estrus induced in bitches by bromocryptine, a dopamine agonist: A clinical trial. *Theriogenology* 55, 1657-1666.