



## Dişi Köpeklerde GnRH Agonistlerinin Reprodüktif Kullanımı

Aytekin GÜNAY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Uludağ Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Bursa-TÜRKİYE

**Özet:** Son yıllarda pet hayvan reproduksiyonu alanındaki çalışmalar GnRH agonisti deslorelinin kullanımı üzerine yoğunlaşmıştır. Deslorelin, küçük dozda yavaş salınım gösteren implant formundadır. Çalışmalar, anöstrustaki dişi köpeklerde östrusun uyarılması, prepubertal dişilerde östrusun baskılanması ile uzun süreli kontrasepsiyon üzerine odaklanmıştır. Fakat hala östrus siklusunun farklı evrelerindeki GnRH uygulamalarına ilişkin bilgi eksiklikleri bulunmaktadır. Günümüzde, GnRH agonist implantları, östrus siklusunun geri dönüşümlü baskılanması yanında anöstrustaki dişi köpeklerde fertil kızgınlıkların uyarımında dopamin agonistlerine alternatif olarak kullanım alanı bulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Dişi köpek, deslorelin, GnRH agonist, reproduksiyon

### Reproductive Use of GnRH Agonists in Bitches

**Summary:** In recent years, studies have focused on use of GnRH agonist desloreline in small animal reproduction. Desloreline is in the form of an implant exhibiting slow release at low doses. Research has focused on the use of GnRH implants for long-term contraception the induction of oestrus in anoestrus and suppression of oestrus in prepubertal bitches. However, there is still lack of information about GnRH treatment in different stages of oestrus cycle. Nowadays, GnRH agonist implants can be used as an alternative to dopamine agonists to induce fertile oestrus of bitches in anoestrus as well as to suppress oestrus.

**Key Words:** Bitch, desloreline, GnRH agonist, reproduction

### Giriş

GnRH, memelilerde reprodüktif fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan dekaeptit yapıda bir hormondur (13,23,24,31). Yarılanma ömrü 2-4 dakika olup pulzatil olarak her 20-30 dakikada bir hipofizyal portal sisteme salınmaktadır (24,29). Her salınım LH dalgası oluşturmakta fakat FSH dalgası oluşturmadığı belirsizdir. GnRH pulzasyon sıklığı, ovulasyon öncesi LH dalgasının yoğun olduğu dönemde en fazla, luteal fazda ise en düşüktür. Endojen GnRH sekresyonunun aralıklı salınım sıklığına sahip olması gonadotropin fonksiyonunun sürekliliği için gerekmektedir (1,24).

### GnRH analogları ve etki biçimleri

GnRH agonist ve antagonistleri dişi ve erkek köpeklerde fertilitenin ve reprodüktif olayların kontrolünde yaygın kullanım alanı bulmaktadır (1,24,25). GnRH antagonistleri uygulandıklarında önemli miktarda histamin salınımı, mast hücre degranülasyonu, ödem ve anafilaktik reaksiyonlara neden olabilmeleri ve üretim maliyetlerinin yüksekliği gibi

sebeplerle agonistlerine göre kullanımı sınırlı kalmaktadır (12,25). GnRH antagonistleri, GnRH reseptörlerine bağlanabilmek için endojen GnRH ile yarışmakta, reseptörlere bağlanarak endojen GnRH'nın reseptörleri uyarmasını engellemekte ve sonuçta gonadotropinlerin ve steroidlerinin salınımında ani bir düşüş meydana getirmektedirler (1,29).

GnRH agonistleri, enzimatik yıkımlanmalarla değişime uğramış GnRH'ya benzeyen peptidlerdir (1,12,25). Yarılanma ömürlerinin uzun olması, GnRH agonistlerinin doğal GnRH'dan daha düşük dozlarda uygulanmalarına olanak sağlar ve hipofizdeki gonadotropin içeriğinde azalma meydana gelir (3). 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 düşüşüyle sonlanır. Kronik faz ise GnRH reseptörlerinin agoniste sürekli maruz kalması, LH'nin pulzatil salınım mekanizmasının bozulması ve sonuçta LH ve FSH sentezinin azalması ile karakterizedir. Bunun sonucunda folliküllerin gelişimi, östrojen sentezi ve ovulasyon durur. GnRH agonisti eşik değerin üzerinde seyrettiği sürece LH miktarındaki eksiklik devam eder (18).

### **GnRH agonistleri ile fertilité kontrolü**

Günümüzde dişi köpeklerde östrusun uyarılması amacıyla yaygın olarak bromocriptin (4,21,40) ya da cabergoline (5,10,11,14,15,16) gibi dopamine agonistleri kullanılmaktadır. Cabergoline ile yapılan çalışmalarda tedavi edilen hayvanların % 80'inden fazlasında östrus şekillenmekte ve bu sikluslar ovulasyonlu olup gebelikle sonuçlanmaktadır (5,10,11,14,15,16). Son yıllarda bu ilaçlara alternatif olarak dişi köpeklerde östrusu uyarmada GnRH agonistleri kullanılmaktadır (35,36,37). GnRH agonist uygulamalarının başlangıcında FSH ve LH konsantrasyonlarında birkaç gün sürebilen belirgin artış meydana gelir ki, bu etki flare-up olarak tanımlanır. Bu durum bazen ovulasyonlu bazen de ovulasyonsuz bir östrus uyarımıyla karakterizedir (34,37). Özellikle anöstrus dönemindeki köpeklerde östrusun uyarımında GnRH agonistleri başarılı sonuçlar vermektedir. GnRH agonisti desloreline, implant formunda iki formülasyonda (4.7 mg ve 9.4 mg) kullanılabilir (8,20,27,28,32,33). Desloreline tam bir GnRH agonisti yapısında olup GnRH'nın aminoasit yapısında yer alan glisinini yerini D-triptopanının almasıyla oluşmuştur. Tanımlanan bu özellik nedeniyle desloreline'nin dolaşımdaki yarılanma ömrü artmaktadır (25).

Kaya ve ark. (20), puberte öncesi dönemdeki dişi köpeklerde desloreline implantının "flare-up" etkisine neden olmadığını ve bu etkinin özellikle puberteye yakın dönemlerde oluşup oluşmadığına yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir.

GnRH agonisti desloreline ile yapılan çalışmalarda östrus uyarma oranlarının %65'in üzerinde, fertilité sonuçlarının ise %25-69 arasında değiştiği belirtilmektedir (8,35,36). İmplantın uygulandığı anda köpeğin siklusun hangi safhasında olduğu, implantı uzaklaştırma ve ovulasyon zamanı gibi faktörlerin fertilité sonuçlarını etkileyebileceği araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (8,35,36,37). Östrusun uyarılması amacıyla yapılan bir araştırmada (8), farklı ırktan 32 köpek iki gruba ayrılmış, I. gruba bir önceki östruslarından 80-160 gün geçmiş 8 köpek, II. grubu ise bir önceki östruslarından 200-590 gün geçmiş 24 köpek oluşturmuştur. Tüm köpeklerin desloreline implant yerleştirildikten ortalama  $4.3 \pm 1.4$  gün sonra (2-6 gün) kızgınlığa geldiği, ovulasyon oranının I. ve II. grupta sırasıyla; %62.5 ve %87.5 olarak saptandığı belirtilmiştir. Söz konusu araştırmada desloreline implant uygulamalarının anöstrustaki köpeklerde östrusu uyarmada kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Diğer bir araştırmada (29), anöstrusta olan ve bir önceki sikluslarından en az 160 gün geçmiş 16 dişi

köpekte östrusu uyarmak amacıyla desloreline implant (4.7mg) uygulanmıştır. Uygulamadan sonra östrusun uyarılma oranı %100, ovulasyon oranı % 81.3, gebelik oranı ise %68.8 olarak saptanmıştır. Walter ve ark. (37) 4.7 mg. dozda desloreline implantın anöstrus dönemindeki köpeklerde östrusu uyardığını ve ovulasyonun şekillendiğini ifade etmişlerdir.

Uzun süreli olarak agoniste maruz kalmak, gonadotrop hücrelerin yüzeylerindeki GnRH reseptörlerinin down-regülasyonu ile sonuçlanır. LH'nın pulzatile salınımı bozularak, LH ve FSH sentezleri azalır. Bu durum endojen GnRH'ya karşı hipofizer yanıtı bozar. Eşik değerin altındaki FSH salınımına folliküler gelişimin ve ovulasyonunun şekillenememesi eşlik eder (18). Böylece GnRH agonistlerinin uygulanma sürelerine bağlı olarak dişi köpeklerde östrusu uyarma yanında östrusu geri dönüşümlü olarak baskılama özellikleri de karşımıza çıkmaktadır (22,27).

GnRH agonistleri, erkek ve dişi köpeklerde reproduktif fonksiyonu geri dönüşümlü olarak baskılamada herhangi bir yan etki göstermeyen depo formülasyonları ile geniş bir uygulama alanı bulmaktadır (7,18,27,34,38). Nafareline ve desloreline köpeklerde bu amaçla üretilmiş GnRH agonistleri olmakla beraber, desloreline popüler ve yaygın kullanım alanı bulmuştur. Desloreline'nin daha az yan etkiye sahip olması, uzun süreli salınımı ve uygulanma rahatlığı gibi avantajları ile sürü hayvancılığı yanında kedi ve köpek reproduksiyonunda da uygulama şansı bulmuştur. Desloreline, hem dişi (6,18,28,30,38) hem de erkek (7,19,34) köpeklerde uzun süreli implant formunda, yan etki göstermeksizin hipofizdeki gonadotropinlerin GnRH reseptörlerinin down-regülasyonunu sağlayarak, reproduktif fonksiyonları baskılayabilme potansiyeline sahiptir. Erkek köpeklerde şirurjikal kastrasyonun dönüşümsüz olması, operasyona bağlı travmalar, anestezi riski ve bazı hayvan sahiplerinin bunu bir seçenek olarak görmemeleri gibi dezavantajları bulunmaktadır (7,18). Bu nedenlerle hormonal tedaviye yönelinerek, GnRH agonistlerinin köpeklerde sürekli uygulanması ile anti-fertilité ajanları olarak kullanımı klinik uygulamada yerini bulmuştur (7,12,19,25,27).

Anöstrus dönemindeki dişi köpeklerde desloreline implant ile östrus uyarımını önleyebilmeyi araştıran Corrada ve ark. (6) uygulamadan (10 mg) dört gün öncesinden başlanılarak kısa süreli megestrol asetat (2mg/kg; 8 gün) uygulamasının östrus belirtilerini önlemede başarılı sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra, agonist uygulamalarında eğer plazma progesteron konsantrasyonları 5ng/ml'nin altındaysa genellikle 4-8 gün içerisinde östrusların

şekillendiği ve bu östrusların agonist uygulamasından önce veya sonra 2 mg/kg dozda oral progesteron uygulamasıyla baskılanabileceği ifade edilmiştir (38). Anöstrustaki dişi köpeklerde yapılan başka bir çalışmada ise, deslorelin implantından önce progesteron uygulamasının implant uygulaması sonrası görülen proöstrus ve östrus belirtilerini beş köpekten sadece bir köpekte engelleyebildiği gözlenmiştir (30).

Uzun etkili GnRH agonist tedavilerinden sonra östrus belirtileri göstermeye devam eden bazı köpeklerin uygulamaya yanıt vermedikleri, çalışma gruplarında varyasyonlar oluşturdukları, bu farklılığın GnRH'nin down-regülasyonuna neden olduğu ve bu durumun her bireyin farklı genetik duyarlılığından kaynaklanmış olabileceği vurgulanmaktadır. Bu köpeklerde daha yüksek doz tedavilerin ise kontraseptif etki sağlayamadığı da bildirilmektedir (18).

Reproduktif siklusu baskılamak için anöstrus ve diöstrusta olan köpeklere Romagnoli ve ark. (28), tarafından 4.7 mg ve 9.4 mg deslorelin implant uygulanmıştır. Anöstrustaki on köpekten dördü östrus gösterirken, diöstrus dönemindeki köpeklerin hiçbirinin östrus bulguları göstermediği belirtilmektedir. Bu çalışmada herhangi bir yan etki gözlenmeksizin, östrusun uyarılma oranı 6/10 olarak saptanmıştır. Diöstrus döneminde 4.7 mg deslorelin uygulamalarının 4.5 ay, 9.7 mg deslorelin uygulamalarının ise 12 aydan daha kısa bir süre östrusu baskılamada başarılı sonuçlar verdiği sonucuna varılmıştır.

Wright ve ark. (38), deslorelin implantın ardından görülen proöstrus-östrus belirtilerinin önüne geçilebilmek için megestrol asetat kullandıklarını, megestrol asetat verilmeyen sadece deslorelin implant uygulanan gruptaki dokuz köpekten dördünün östrus gösterdiğini bildirmektedirler. Bu köpeklerin östrus döneminde çiftleştirildiği, yalnız iki tanesinin gebe kaldığı, fakat gebeliklerin 40. gün civarında abortla sonuçlandığı ifade edilmektedir. Abortların sebebi ise, deslorelinin GnRH reseptörlerinde down-regülasyona neden olarak plazma LH seviyesini düşürmesine ve bunun sonucunda korpus luteumun gerilemesine bağlanmaktadır (38).

GnRH agonisti deslorelinin ciddi yan etkilerinin olmadığı çok sayıda araştırmacı (18,25,33,34,38) tarafından belirtilmektedir. Bunun yanı sıra, deslorelin uygulanmış yaşlı dişi köpeklerde bireysel olarak, uzamış vaginal akıntı, kalıcı östrus, idrar kaçırma gibi yan etkilerin az da olsa gözlemlendiği bildirilmektedir (9,26). Benzer şekilde östrusu baskılamak amacıyla deslorelin implant uygulanan yedi yaş üzerindeki dişi köpeklerde folliküler kist,

uzamış östrus, pyometra gibi yan etkiler oluştuğu da belirtilmektedir (2).

### **Gebeliğin sonlandırılması**

Köpeklerde LH'nin luteotrop hormon olarak gebelik süresince progesteronun luteal sekresyonunda gerekli bir hormon olduğu (6), GnRH agonistlerinin LH hormonunu baskılama etkisi ile gebeliğin sonlandırılması amacıyla kullanılabilirliği bildirilmektedir (17,39). Güngör ve ark.(17), GnRH agonisti olan deslorelini, köpeklere deri altı yolla çiftleşme sonrası 20-25. günlerde uyguladıklarını, uygulamayı takiben progesteron değerininin sekizinci günde gebeliğin devamı için gerekli olan miktarın altına düştüğünü ve 10. günde tek doz PGF<sub>2α</sub> uygulaması ile birlikte kombine edildiğinde gebeliği sonlandırabildiği sonucuna varmışlardır. GnRH agonistlerinin gebeliğin sonlandırılmasında, diğer abort uyarılma uygulamalarından daha zahmetsiz, ucuz ve az yan etki oluşturması avantajları ile köpeklerde rutin gebeliğin sonlandırma yöntemleri arasına girebileceği bildirilmektedir (17).

### **Sonuç**

Son yıllarda küçük hayvan reproduksiyonu alanındaki çalışmalar, GnRH agonistlerinin kullanımı üzerine yoğunlaşmıştır. Anöstrus dönemindeki dişi köpeklerde düşük dozda yavaş salınım gösteren, yan etkileri çok daha az olan GnRH agonist implantları, fertil kızgınlıkların uyarımında dopamine agonistlerine alternatif kullanım alanı bulmaktadır. GnRH agonistlerinin uygulanma sürelerine bağlı olarak, köpeklerde östrusu uyarma yanında, östrusu baskılama özellikleri de avantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Prepubertal köpeklerde östrusun dönüşümlü olarak baskılanması, uzun süreli kontrasepsiyon ve uzamış anöstrus olguları üzerine daha fazla araştırmaya yönelmesi gerekmektedir. Köpek reproduksiyonu alanında anöstrustaki veya diöstrustaki dişi köpeklerde östrusun uyarılması üzerine gebelik sonuçları elde edilen çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmış, fakat östrus siklusunun değişik evrelerini göz önüne alınarak agonist kullanımına yönelik klinik ve endokrinolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **Kaynaklar**

1. Adams TE. Using gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH analogs to modulate testis function and enhance the productivity of domestic animals. Anim Reprod Sci 2005; 88 (1-2): 127-39.
2. Arlt SP, Spankowsk S, Heuwieser W. Follicular cysts and prolonged oestrus in a

- female dog after administration of a deslorelin implant. *N Z Vet J* 2011; 59 (29): 87-91.
3. Aspden WJ, Jakson A, Trigg TE, D'Occhio MJ. 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. *Repro Fertil and Dev* 2003; 15 (3): 149-56.
  4. Beijerink NJ, Dieleman SJ, Kooistra HS, Okkens AC. Low doses of bromocriptine shorten the interestrous interval in the bitch without lowering plasma prolactin concentration. *Theriogenology* 2003; 60 (7): 1379-86.
  5. Cirit Ü, Bacinoglu S, Cangül I T, Horoz Kaya H, Tas M, Ak. The effects of a low dose of cabergoline on induction of estrus and pregnancy rates in anestrus bitches. *Anim Reprod Sci* 2007; 101 (1-2): 134-44.
  6. Corrada, Y, Hermo G, Johnson CA, Trigg TE, Gobello C. Short-term progestin treatments prevent estrous induction by a GnRH agonist implant in anestrus bitches. *Theriogenology* 2006; 65 (2): 366-73.
  7. Dominique M. Behavioural changes after treatment with GnRH implants in male dogs; the behavioural effects of a reversible chemical castration. In comparison: a literature review of the behavioural effects of surgical castration in male dogs. Thesis. Department of Clinical Sciences of Companion Animals Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University-Holland, 2009.
  8. Fontaine E, Mir F, Vannier F, Gérardin A, Albouy M, Navarro C, Fontbonne A. Induction of fertile oestrus in the bitch using Deslorelin, a GnRH agonist. *Theriogenology* 2011; 76 (8): 1561-6.
  9. Fontaine E, Fontbonne A. Use of Deslorelin to control fertility in the bitch. In Symposium Deslorelin: Deslorelin in practice, 7<sup>th</sup> EVSSAR Congress. Louvain la Neuve. May, 15-17, 2010; Belgium.
  10. Gobello C, Castex G, Corrada Y. Use of cabergoline to treat primary and secondary anestrus in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220 (11): 1653-4.
  11. Gobello C. Dopamine agonists, anti-progestins, anti-androgens, long-term-release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction: A review. *Theriogenology* 2006; 66(6-7): 1560-7.
  12. Gobello C. New GnRH analogs in canine reproduction. *Anim Reprod Sci* 2007; 100 (1-2):1-13.
  13. Gorbman A, Sower SA. Evolution of the role of GnRH in animal (metazoan) biology. *Gen Comp Endocrinol* 2003; 134 (3): 207-13.
  14. Günay A, Günay Ü, Soylu MK. Cabergoline applications in early and late anoestrous periods on German shepherd dogs. *Revue Méd Vét* 2004; 155 (11): 557-60.
  15. Günay A, Soylu M K. A study of induction of oestrus and ovulation in bitches in anoestrus period. 34 Jahrestagung Physiology und Pathology der Fortpflanzung 24 Veterinar Humanmedizinische Gemeninschaftstagung. Februar, 127, 2001; Giessen-Germany.
  16. Günay, A, Soylu, MK. Anöstrus dönemindeki köpeklerde östrus ve ovulasyonun uyarılması üzerine çalışmalar. *U Ü Vet Fak Derg* 1996; 15 (1-2-3): 165-75.
  17. Güngör Ö, Kaya M, Gürbulak K, Oral H, Kaya S, Kaçar C. Use of GnRH agonist (desloreline) in combination with PGF2 $\alpha$  on the termination of pregnancy in bitches. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* 2010; 16 (6): 903-08.
  18. Herbert CA, Trigg, TE: Applications of GnRH in the control and management of fertility in female animals. *Anim Reprod Sci* 2005; 88 (1-2): 141-53.
  19. Junaidi A, Williamson PE, Martin GB, Stanton PG, Blackberry MA, Cummins JM, Trigg TE. Pituitary and testicular endocrine responses to exogenous gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and luteinising hormone in male dogs treated with GnRH agonist implants. *Reprod Fertil Dev* 2007; 19 (8): 891-98.
  20. Kaya D, Aslan S, Kaya S, Kuru M, Kaçar C, Schäfer-Somi S. Clinical and endocrine short-term effects of GnRH analogue deslorelin in prepubertal bitches: Does a "flare-up" occur? *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2013; 19 (2): 299-304.
  21. Kooistra HS, Okkens AC, Bevers MM, Popp-Snijders C, van Haften B, Dieleman SJ, Schoemaker J. Bromocriptine-induced premature oestrus is associated with changes in the pulsatile secretion pattern of follicle-stimulating hormone in beagle bitches. *J Reprod Fertil* 1999; 117 (2): 387-93.

22. Maenhoudt C, Santos NR, Fontaine E, Mir F, Reynaud K, Navarro C, Fontbonne A. Results of GnRH agonist implants in oestrous induction and oestrous suppression in bitches and queens. *Reprod Dom Anim* 2012; 47 (6): 393-7.
23. Metallinou C, Asimakopoulos B, Schröer A, Nikolettos N. Gonadotropin-releasing hormone in the ovary. *Reprod Sci* 2007; 14 (8): 737-49.
24. Millar RP. GnRHs and GnRH receptors. *Anim Reprod Sci* 2005; 88 (1-2): 5-28.
25. Padula AM. GnRH analogues-agonists and antagonists. *Animal Reprod Sci* 2005; 88 (1-2): 115-26.
26. Palm J, Reichler IM. Effectiveness of deslorelin acetate for the suppression of heat in the bitch. *EVSSAR Congress*. May, 87-88, 2010; Louvain la Neuve-Belgium.
27. Ponglowhapan S. Clinical applications of GnRH agonist Deslorelin in dogs and cats. *Thai J Vet Med Suppl* 2011; 41: 59-63.
28. Romagnoli S, Stelletta C, Milani C, Gelli D, Falomo ME, Mollo A. Clinical use of deslorelin for the control of reproduction in the bitch. *Reprod Dom Anim* 2009; 44 (2) : 36-9.
29. Schally AV. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: Their impact on the control of tumorigenesis. *Peptides* 1999; 20 (10): 1247-62.
30. Sung M, Armour AF, Wright PJ. The influence of exogenous progestin on the occurrence of proestrous or estrous signs, plasma concentrations of luteinizing hormone and estradiol in deslorelin (GnRH agonist) treated anestrous bitches. *Theriogenology* 2006; 66 (6-7): 1513-7.
31. Temple JL, Millar RP, Rismann EF. An evolutionarily conserved form of gonadotropin-releasing hormone coordinates energy and reproductive behaviour. *Endocrinology* 2003; 144 (1): 13-9.
32. Toydemir TSF, Sontaş BH, Kılıçarslan MR. New indications of a GnRH agonist deslorelin in small animal reproduction. *EVSSAR 15<sup>th</sup> Congress of the European Veterinary Society for Small Animal Reproduction. Proceedings of the 7<sup>th</sup> International Symposium on Canine and Feline Reproduction. July, 26-29, 2012; Whistler- Canada.*
33. Trigg T E, Doyle AG, Walsh JD, Swangchan-uthai T. A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction. *Theriogenology* 2006; 66 (6-7): 1507-12.
34. Trigg TE, Wright PJ, Armour AF, Williamson PE, Junaidi A, Martin GB, Doyle AG, Walsh J. Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs. *J Reprod Fertil Suppl* 2001; 57: 255-61.
35. Volkmann D, Kutzler M, Wheeler R, Krekeler N. The use of deslorelin implants for the synchronization of estrous in diestrous bitches. *Theriogenology* 2006; 66 (6-7): 1497-501.
36. von Heimendahl, A, Miller C. Clinical evaluation of Deslorelin to induce oestrus, ovulation and pregnancy in the bitch. *EVSSAR 15<sup>th</sup> Congress of the European Veterinary Society for Small Animal Reproduction. Proceedings of the 7<sup>th</sup> International Symposium on Canine and Feline Reproduction. July, 26-29, 2012; Whistler-Canada.*
37. Walter B, Otdorff C, Brugger N, Braun J. Estrus induction in Beagle bitches with the GnRH-agonist implant containing 4.7 mg Deslorelin. *Theriogenology* 2011; 75 (6): 1125-9.
38. Wright PJ, Verstegen JP, Onclin K, Jöchle W, Armour AF, Martin GB, Trigg TE. Suppression of the oestrus responses of bitches to the GnRH analogue deslorelin by progestin. *J Reprod Fertil Suppl* 2001; 57: 263-8.
39. Yüksel HT, Güngör Ö. Köpeklerde istenmeyen gebeliklerin sonlandırılmasına güncel medikal yaklaşımlar. *Dicle Üniv Vet Fak Derg* 2012; 1 (1): 1-6.
40. Zöldág L, Fekete S, Csáky I, Bersényi A. Fertile estrus induced in bitches by bromocryptine, a dopamine agonist: A clinical trial. *Theriogenology* 2001; 55 (8): 1657-66.

**Yazışma adresi:**

Doç. Dr. Aytakin GÜNAY  
 Uludağ Üniversitesi Teknik Bilimler Meslek  
 Yüksekokulu Görükle Kampüsü 16059/BURSA.  
 E-posta: agunay@uludag.edu.tr  
 Tel: 0 224 2942362; 0 535 7369283  
 Fax: 0 224 2942303

