



## TAVŞANLARDA GEBELİK SONLANDIRMADA AGLEPRİSTON KULLANIMI

### AGLEPRISTONE USE FOR TERMINATION OF PREGNANCY IN RABBITS

Serdal KURT<sup>1\*</sup>, Seçkin SALAR<sup>1</sup>

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, 06110,  
Ankara, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** Tavşanlarda gebeliğin sonlandırılmasında aglepriston kullanımının araştırılması. Aglepriston (RU 46534) progesteron (P4) antagonisti olan sentetik yapıli steroid hormondur. Birçok hayvan türünde olduğu gibi tavşanlarda da istenmeyen gebeliklerin sonlandırılmasında kullanılmaktadır. Tavşanlarda gebeliğin devamlılığından sorumlu primer hormon P4 dır. Aglepriston tavşanlarda progesteron reseptörlerine (PR) P4'den 3,8 kat daha hızlı bağlanarak P4'ün etkisini ortadan kaldırır. Bu nedenle gebelik sonlandırmada %100 başarı sağlamaktadır. Etkin dozu 10mg/kg 24 saat arayla iki kez ve uygulama yolu subcutan olarak belirtilmiştir. Tavşanlarda gebeliğin 5-6. gününden 15. gününe kadar kullanılması uygundur. Aglepriston erken dönem gebeliğin sonlandırılmasında kullanıldığında embriyo rezorbe olarak vajinal kanama ve akıntı oluşmadığı bildirilmiştir. Ancak orta dönem gebelikleri sonlandırma uygulamalarında fetüsün atılıp kanlı vajinal akıntının oluştuğu görülmüştür. Ayrıca sonraki dönemlerde fertilitte parametrelerinde anlamlı bir farklılık görülmezken her iki dönem uygulamalarında da düzensiz çiftleşme eğilimi ile beraber doğum gebe kalma aralığının uzadığı olgular tespit edilmiştir. Bunun yanında sitotoksik, genotoksik etkileri ve bazı hemotolojik parametrelerde değişimlere neden olduğu anlaşıldı.

**Sonuç ve Tartışma:** Aglepristonun tedavi başarısızlığı henüz bildirilmemiş olmasına rağmen gebelik sonlandırmadaki etkisinin yanında maternal değişimler üzerine hücresel düzeydeki toksik etkilerinin araştırılmasının önemli olacağı düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** aglepriston; gebelik; progesterone; tavşan

#### ABSTRACT

**Objective:** It is the investigation of aglepriston use in termination of pregnancy in the rabbits. Aglepriston (RU 46534) is a synthetic steroid hormone that is progesterone (P4) antagonist. It is used to terminate unwanted pregnancies in many animal species including rabbits. The P4 is primary hormone that is responsible for

\* **Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Serdal KURT  
e-mail: skurt@ankara.edu.tr, phone: +905414201892

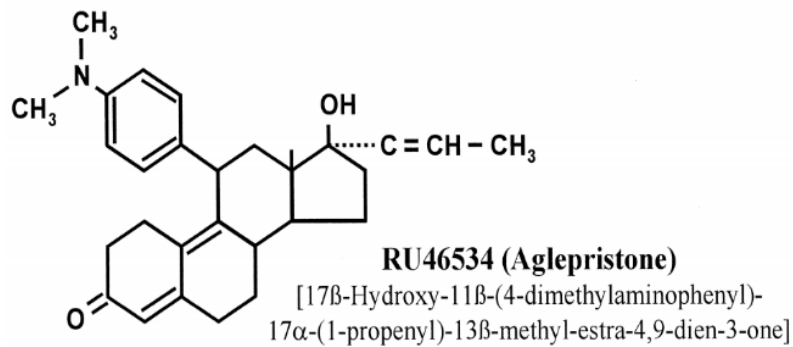
*maintain of pregnancy in rabbits. Its affinity to PR is 3.8 times higher than P4 and so eliminates effect of P4. Therefore, aglepristone is provide 100% success in termination of pregnancy. The effective dose is 10 mg/kg subcutan twice 24 hours apart. It is suitable period for treatment between 5-6th and 15th days of pregnancy in rabbits. It was reported that when aglepristone was used to terminate early pregnancy, vaginal bleeding and discharge didn't occur and it resulted in embryo resorption. But, in midpregnancy applications, it was recorded that resulted in fetal expulsion and vaginal bleeding and discharge were occurred. In addition, it was stated that there was no significant difference in subsequent fertility parameters. But, in both applications, it was determined that irregular mating behavior and parturition to pregnancy interval extend. Besides, it was understood that aglepristone caused cytotoxic, genotoxic effects and changes in some hematological parameters in rabbits.*

**Result and Discussion:** *Although the treatment failure of agleprolone has not been reported yet, It was thought that it would be important to investigate toxic effects at the cellular level on maternal changes in addition to the effect of pregnancy termination.*

**Keywords:** *aglepriston; pregnancy; progesterone; rabbit*

## GİRİŞ

Aglepriston (RU 46534) progesteron (P4) antagonisti olan sentetik yapılı steroid hormondur [1,2]. Moleküler ağırlığı 431.62 g/mol ve moleküler yapısı  $C_{29}H_{37}NO_2$  olarak bilinmektedir (Şekil 1) [3]. Mifepriston (RU38486) ve onapriston (RU46534) gibi çeşitli antiprogesteron türevi hormonlar mevcut olsa da veteriner hekimliği alanı için şimdiye kadar bilinen ve güvenle kullanılan tek antiprogostatif etkili hormon aglepristondur. Bu sentetik ajan istenmeyen gebeliklerin sonlandırılmasında veya oluşumunun önlenmesinde, bazı hastalıkların konservatif tedavisinde ve çeşitli deneysel çalışmalarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kimyasal yapıları gereği C17'deki hidrofilik yan zincir yüksek affinite ile reseptörlere bağlanmasından sorumluyken bir dimetil-amino-grubu olan C11'deki ilave aromatik halka transkripsiyonun engellenmesine neden olan reseptör konformasyonundaki değişikliklerden sorumludur (şekil 1) [1].



Şekil 1. Aglepristonun moleküler yapısı [1].

Kimyasal yapısı ve biyolojik sistemdeki etkisi insanlarda anti-prostagestatif etki amacı ile kullanılan mifepristona benzer olup [4] progesteronla moleküler bir etkileşim göstermeden progesteron reseptörlerine (PR) bağlanarak onun etkisini ortadan kaldırır [5]. Ayrıca aglepriston nükleer PR'lere

endojen progesterondan daha hızlı bağlanabilme özelliğine sahiptir [1,4]. Aglepriston bir reseptör blokörü olduğu için yapılan çalışmalarda kullanımının ilk günlerinde serum P4 konsantrasyonunu etkilemediği tespit edilmiştir [5]. P4 temel olarak, ovaryumlar üzerinde lokalize olan korpus luteumlardan salınan primer steroid hormondur [6]. Bu hormon aktivitesini seksüel davranışların şekillenmesi, gebeliğin başlaması, embriyonal implantasyonun sağlanması ve gebeliğin sürdürülmesi için [7] sinir ve bağışıklık sistemlerini de içine alan çeşitli hedef dokulara bir dizi fizyoloji etkiler sağlayarak gösterir [8]. Farklı dokulardaki seçici özelliği ise izoformlarında meydana gelen spesifik A ve B PR'leri tarafından gerçekleştirilir [7]. Tavşanlarda PR'leri farklı hipotalamik alanların ve anterior hipofiz hücrelerinin nöronlarında, ovaryumlardaki bazı hücre tiplerinde ve uterus dahil olmak üzere gonadal ekseninde tespit edilmiştir [9]. Bu sebepten dolayı aglepriston tavşan, rat, kedi ve köpek gibi hayvanlarda gebeliğin medikal olarak sonlandırılmasında deneysel veya tedavi amaçlı olarak yağın bir şekilde kullanılmaktadır [10].

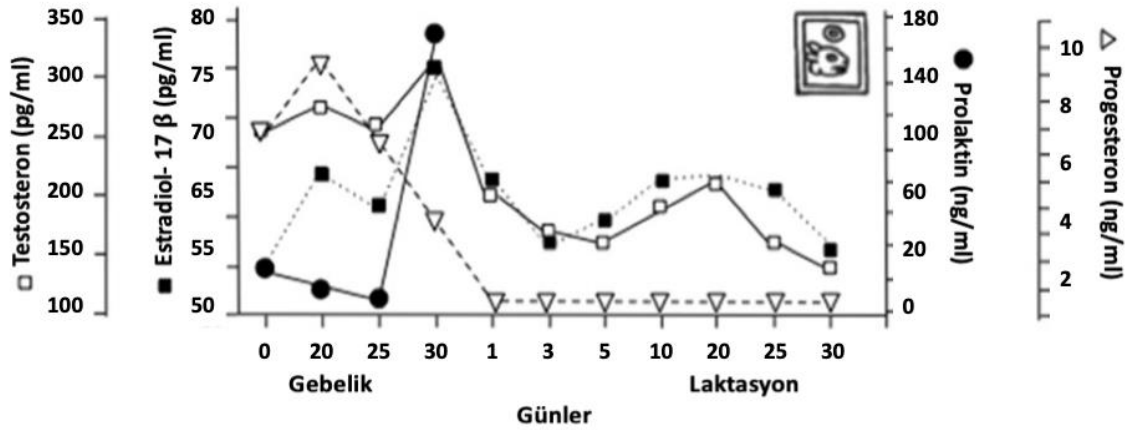
Sunulan makalenin amacı; tavşanlarda gebeliğin sonlandırılmasında antiprogestatif etkili sentetik bir steroid hormon olan aglepristonun kullanımının araştırılmasıdır. Sonuç olarak; ulaşılan bilgilerin genel sağlık parametreleri ve reproduktif bozukluklarla ilişkisi saptanarak bu alanda yapılacak olan bilimsel çalışmalara fayda sağlaması amaçlanmaktadır.

### **Tavşanlarda Gebelik Fizyolojisi**

Tavşanlar uygun beslenme ve çevre şartlarının sağlanması durumunda yıl boyu üreme özelliğine sahiptirler [11]. Tavşanlarda düzenli bir östrus döngüsü yoktur [12]. Ovulasyon çiftleşmeye, benzer manipülasyonlara ya da hormon kullanımına bağlıdır [13]. Tavşanlarda ovaryum follikülleri matüre olduklarında 12-14 gün süre ile östrojen üretirler. Bu dönemde ovulasyon olmazsa folliküller dejenere olur. Ancak 4 ila 7 gün sonra yeni bir folikül dalga oluşumu ile bu döngü tekrar eder. Dolayısı ile tavşanlar gebe kalmadıkları veya ovulasyon olmadığı sürece her 16 ile 18 günlük bir döngüde 12-14 gün erkeğe ilgi gösterirler. Gebelik süresi 30-32 gün civarındadır [14]. Çiftleşmeden sonra LH ve FSH hormonlarının pik düzeye ulaşmakta olup (LH>20ng/ml [15]) 10-12 saat sonra ovulasyonun meydana gelmektedir. Aynı zamanda spermiler oviduct'un ampulla kısmına göç ederek ovum ile karşılaştıktan sonra 4-8 saat içerisinde fertilizasyon şekillenmiş olur [11]. Bu aşamadan sonra serum östrojen seviyesi düşmeye başlayarak [15] bazal seviyede bulunan P4 konsantrasyonu (<2 ng/mL) [13] yükselmeye başlar ve gebelik süresince yüksek seyrederek. Gebeliğin ilk günlerinde uterus epitelyumunda trofoblast odaklı olarak bilinen blastosist bağlanma noktalarının oluşması, histotrof uterus sekresyonundan uteroglobin (SCGB1A1) salınımı artmaya başlaması gebelik için uygun ortamı hazırlar [16]. Bu esnada vasküler endotelial büyüme faktörü salınarak mikrovasküler endotelial hücre proliferasyonu, embriyogenez, korpus luteum gelişimi ve implantasyonda neovaskülarizasyonla ilişkili hücre göçünü artırır. Ayrıca interferon- $\gamma$  salınımı ile gebeliğin maternal kabulü sağlanır [16]. Gebelik teşhisi real time

ultrasonografi ile gebeliğin 5-6. gününden sonra mümkün olabilmekle beraber ortalama 7.8 günde fetüslerin kalp atımlarının net bir şekilde tespit edildiği bildirilmiştir [17].

Gebelik boyunca myometriyum metabolik, fonksiyonel ve yapısal olarak değişir ve oksitosine duyarlı hale gelir. Doğumdan hemen önce oksitosin reseptörlerinin farklılaşması [18] ve sayısının artması ile oksitosine karşı yeniden duyarlılık oluşur [19]. Oksitosin bu dönemde PGF $2\alpha$ , PGE $2$  ve lökotrienlerin üretimini artırmak suretiyle doğumun başlamasında önemli rol almaktadır [18]. Tavşanlarda hormonal konsantrasyonlardaki en önemli değişimler gebeliğin 25-27. Günlerinde meydana gelir (Şekil 2). Serum estrogen düzeyi gebeliğin 25. gününde 60 pg/ml düzeylerinde olup bu evreden sonrada doğuma kadar hızlı bir şekilde artış göstermektedir [20]. Gebeliğin son zamanlarında meydana gelen maternal estrogen düzeyindeki artış ile myometriyumun doğuma hazırlanması, uterusun büyümesinin uyarılması, uyarıcı reseptör sayılarının artması, prostaglandin sentezinin artması gibi doğumla ilişkili çeşitli süreçler kontrol altına alınmaktadır [21]. Benzer şekilde serum testosteron ve prolaktin konsantrasyonları artarak doğumdan hemen önce sırasıyla 308 pg/ml [22] ve 160 ng/ml düzeylerine ulaştıkları gözlenmiştir [20]. Ancak gebeliğin devamlılığında sorumlu primer hormon olan P4 serum düzeyinin ise gebeliğin 20. gününden itibaren doğuma kadar hızlı bir şekilde düştüğü kaydedilmiştir [22] (Şekil 2).



Şekil 2. Tavşanlarda gebelik esnasında meydana gelen hormonal değişimler [23].

### Tavşanlarda Gebeliğin Sonlandırılmasında Aglepriston Kullanımı

Uzun yıllardır istenmeyen gebeliklerin önlenmesinde ya da sonlandırılmasında estrgenler, progestinler, prostaglandinler ve antiprolaktinler gibi medikal ajanlar kullanılmaktadır. Ancak yapılan çalışmaların sonunda bu tür ajanların sıklıkla istenmeyen etkilere neden olduğu görülmüştür. Son yıllarda, istenmeyen gebeliklerin önlenmesinde P4 antagonisti olan aglepriston kullanılmaya başlanılmıştır. Aglepriston P4 hormonunun biyolojik etkilerini ortadan kaldırarak etki etmektedir [24]. Birçok hayvan türünde [25] olduğu gibi tavşanlarda da etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilir.

Tavşanlarda yapılan çalışmalarda aglepristonun PR'lere progesterondan 3,8 kat daha hızlı bağlandığı tespit edilmiştir [10]. Bu özelliğinden dolayı tavşanlarda gebeliğin medikal olarak sonlandırılmasında başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca istenmeyen gebeliklerde aglepriston kullanımı operatif ve postoperatif komplikasyonların olmaması ile avantaj sağlamaktadır [26]. Tavşanlarda blastositin uterusu implantasyonu çiftleşmeden sonraki ilk haftanın sonunda oluşmaktadır. Dolayısı ile bu evreden sonra aglepriston gebeliğin önlenmesi amacı ile güvenli bir şekilde kullanılabilen ve %100 başarı sağlamaktadır [10]. Etkin dozu 10mg/kg, uygulama yolu subkutan ve uygulama sıklığı 24 saat aryla iki kez olacak şekilde belirtilmiştir [24]. Tavşanlarda aglepristonun gebeliğin erken ve orta dönemde kullanılabilmesi bildirilmiş olup bu süreler gebeliğin 5. ve 15. günleri arası olarak kaydedilmiştir [10].

### **Gebeliğin Erken Döneminde Aglepriston Kullanımı**

Tavşanlarda yapılan çalışmalarda gebeliğin erken dönemde medikal olarak sonlandırıldığında embriyoların rezorbe olduğu kaydedilmiştir (27). Bu dönemde aglepriston uygulamaları ile yapılan çalışmalarda %100 başarı elde edilmiştir [10]. Yapılan araştırmalarda konseptusun ürettiği faktörler korpusluteumun devamlılığını sağladığı ve fetal plasentanın luteotropik etkisinin olduğu anlaşılmıştır. Çalışmalar sonucunda konseptusun gebeliğin 12. gününden önce uzaklaştırılması P4 konsantrasyonunda kademeli bir düşüş oluşturduğu tespit edilmiştir [26]. Tavşanlarda aglepriston uygulaması ile gebelik sonlandırılması üzerine yapılan bir çalışmada serum P4 konsantrasyonunun yavaş bir şekilde azaldığı ve gebeliğin 15. gününde bazal düzeye indiği rapor edilmiştir [28]. Gebeliği doğrulanmış tavşanlarda çiftleşmeden sonraki 6-7. günlerde 24 saat aryla iki kez aglepriston (10mg/kg) uygulandığında tavşanların hepsinde gebeliğin sonlandığı görülmüştür. Aynı zamanda tavşanlarda vajinal kanamanın, vücut ısısı değişiminin ve herhangi bir başka yan etkinin gözlenmediği rapor edilmiştir [28]. Aglepriston uygulanan tavşanların uteruslarında implantasyon bölgelerinin çiftleşmeden sonraki 9. günden itibaren gerilemeye başladığı ve 11. günde tamamen belirsizleştiği saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubuna göre bu hayvanlarda çiftleşmeden sonraki 9, 10, 11 ve 12. günler P4 konsantrasyonlarının önemli düzeyde azaldığı bildirilmiştir. Sonraki fertilitte başarılarının ise etkilenmediği ancak ortalama olarak 17,8 gün düzensiz çiftleşme davranışlarında buldukları rapor edilmiştir [28].

### **Gebeliğin Orta Döneminde Aglepriston Kullanımı**

Orta dönem gebelikleri (çiftleşmeden sonraki 15-16. günler) sonlandırmak için 24 saat aryla iki kez aglepriston (10mg/kg) uygulamalarının %100 başarı sağladığı ancak fetal atılım ile sonuçlandığı bildirilmiştir. İlk enjeksiyonlardan sonraki 19-72. saatler arasında uygulama yapılan bütün tavşanlarda kanlı vajinal akıntuların başladığı kaydedilmiştir [10]. Gözlemlenen ilk vajinal akıntı ile fetal atılımın sonu arasındaki sürenin  $70.2 \pm 12$  saat (21-130 saat aralığında) olduğu kaydedilmiştir. Aglepristonun ilk enjeksiyondan sonra ilk ve son fetal atılım arasında geçen ortalama sürenin 1,3 gün (1-5 gün aralığında)

olduğu belirtilmiştir [29]. Korpus luteumun fonksiyonunun sürmesi için konseptusun gerekli olduğu bilinmektedir. Dolayısı ile konseptusun gebeliğin ikinci yarısında uzaklaştırılması serum progesteron konsantrasyonunda hızlı bir düşüş oluşturmaktadır [26]. Aglepriston ile orta dönem gebeliğin sonlandırılması üzerine yapılan bir çalışmada uygulama grubundaki tavşanların serum P4 konsantrasyonlarının gebeliğin 22. gününden sonra kontrol grubuna göre daha düşük seyrettiği görülmüştür [29]. Genel sağlık parametrelerinde de bazı değişimler olmuş olup uygulamadan sonraki ilk 17 gün boyunca tavşanlarda iştahın azaldığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada uygulama grubundaki tavşanlarda iştahın azalmadığını [10] ancak ishalin gözlemlendiği bildirilmiştir [30]. Tedavi ve kontrol grubundaki tavşanların vücut ısıları arasında farklılıkların olmadığı belirtilmiştir. Aglepriston uygulamasından sonra bazı hematolojik parametrelerde değişimler olmuştur. Nötrofillerin ve beyaz kan hücrelerinin sayıları tedavi grubunda arttığı bildirildi [30]. Gebeliklerinin orta döneminde aglepristonun uygulanan tavşanların sonraki dönemde %80 oranında gebe kaldıkları ve canlı yavrular doğurdıkları rapor edilmiştir. Ayrıca ilk uygulamadan sonra ortalama  $52.3 \pm 2$  gün çiftleşme davranışlarının düzgün olmadığı tespit edilmiştir. Dolayısı ile bu durum doğum gebe kalma aralığını nispeten uzatmıştır [10]. Başka bir çalışmada gebeliği sonlandırmak amacıyla aglepriston uygulamalarının tavşanlarda genotoksik ve sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Bir kez aglepriston uygulaması (gebeliğin 15. günü) ile gebeliği sonlandırılan tavşanlarda herhangi bir sitotoksik ve genotoksik etki belirlenememişken iki kez (gebeliğin 15 ve 16. günü) aglepriston uygulanan tavşanların kemik iliği hücrelerinde sitotoksik ve genotoksik etkileri saptanmıştır. Ayrıca kemik iliği hücrelerinde DNA hasarı araştırıldığında bir enjeksiyon uygulananlarda DNA hasarı saptanamazken iki enjeksiyon uygulananlarda DNA hasarı belirlenmiştir [31]. Bunlara ek olarak orta dönem gebeliği aglepriston ile sonlandırılan tavşanlarda plazma malondialdehit konsantrasyonunun artıp glutatyon ve süperoksit dismutaz konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür. Bu durum tek ve çift enjeksiyon uygulanan gruplar arasında kıyaslandığında çift enjeksiyonun uygulamasının bu değişimlere etkisinin daha fazla olduğu rapor edildi [32].

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Tavşanların reproduktif performansı göz önüne alındığında bilimsel çalışmalarda kullanılması önem arz etmektedir. Bu alanda yapılan araştırmalarda, aglepristonun tavşanlarda implantasyonu önlenmede [28] ve abort indüksiyonunda başarıyla kullanıldığı rapor edilmiştir [29]. Ayrıca yapılan çalışmalarda, sonraki dönemlerdeki fertilité parametrelerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bildirilmiştir [10]. Tedavi başarısızlığı henüz bildirilmemiş olmasına rağmen [10] bazı genel sağlık parametrelerine olumsuz etkilerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Özellikle çift enjeksiyon uygulamalarında sitotoksik ve genotoksik etkileri ortaya çıkmıştır [31]. Dolayısı ile aglepristonun gebelik sonlandırmadaki etkisinin yanında maternal değişimler üzerine hücresel düzeydeki toksik etkilerinin araştırılmasının önemli olacağı düşünüldü.

## KAYNAKLAR

1. Hoffmann, B., & Schuler, G. (2000). Receptor blockers—general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. *Animal reproduction science*, 60, 295-312.
2. Baan, M., Taverne, M. A. M., Kooistra, H. S., De Gier, J., Dieleman, S. J., & Okkens, A. C. (2005). Induction of parturition in the bitch with the progesterone-receptor blocker aglepristone. *Theriogenology*, 63(7), 1958-1972.
3. PubChem web site. (2018). Retrieved November 19, 2018, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aglepristone#section=Top>
4. Jurka, P., Szulc-Dąbrowska, L., Borkowska, J., & Winnicka, A. (2013). Lack of in vitro effect of aglepristone on IFN- $\gamma$  and IL-4 production by resting and mitogen-activated T cells of luteal bitches. *BMC veterinary research*, 9(1), 220.
5. Gobello, C. (2006). Dopamine agonists, anti-progestins, anti-androgens, long-term-release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction: A review. *Theriogenology*, 66(6-7), 1560-1567.
6. Chesler, E. J., & Juraska, J. M. (2000). Acute administration of estrogen and progesterone impairs the acquisition of the spatial Morris water maze in ovariectomized rats. *Hormones and behavior*, 38(4), 234-242.
7. Mulac-Jericevic, B., & Conneely, O. M. (2004). Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors. *Reproduction*, 128(2), 139-146.
8. Arck, P., Hansen, P. J., Mulac Jericevic, B., Piccinni, M. P., & Szekeres-Bartho, J. (2007). Progesterone during pregnancy: endocrine-immune cross talk in mammalian species and the role of stress. *American journal of reproductive immunology*, 58(3), 268-279.
9. Parillo, F., Dall'Aglio, C., Brecchia, G., Maranesi, M., Polisca, A., Boiti, C., & Zerani, M. (2013). Aglepristone (RU534) effects on luteal function of pseudopregnant rabbits: steroid receptors, enzymatic activities, and hormone productions in corpus luteum and uterus. *Animal reproduction science*, 138(1-2), 118-132.
10. Gogny, A., & Fiéni, F. (2016). Aglepristone: A review on its clinical use in animals. *Theriogenology*, 85(4), 555-566.
11. Szendrő, Z., Szendrő, K., & Dalle Zotte, A. (2012). Management of reproduction on small, medium and large rabbit farms: a review. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 25(5), 738.
12. Bishop, C. R. (2002). Reproductive medicine of rabbits and rodents. *The veterinary clinics of North America. Exotic animal practice*, 5(3), 507-35.
13. Geyer, A., Daub, L., Otzdorff, C., Reese, S., Braun, J., & Walter, B. (2016). Reversible estrous cycle suppression in prepubertal female rabbits treated with slow-release deslorelin implants. *Theriogenology*, 85(2), 282-287.

14. Harcourt-Brown, F. M. (2017). Disorders of the Reproductive Tract of Rabbits. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 20(2), 555-587.
15. YoungLai, E. V., Thompson, N., & Foster, W. (1989). Effects of in-vivo administration of GnRH on the release of gonadotrophins in the female rabbit. *Journal of reproduction and fertility*, 85(1), 325-329.
16. Saeed, A. M., Jiménez, F. M., & Vicente, J. S. (2015). Oviductal and endometrial mRNA expression of implantation candidate biomarkers during early pregnancy in rabbit. *Zygote*, 23(2), 288-296.
17. El-Gayar, M., Khalil, H., Hanafy, A., Yaseen, M., Hegaze, E., Marthold, D., ... & Holtz, W. (2014). Pregnancy detection in rabbits by ultrasonography as compared to manual palpation. *Egyptian J. Anim. Prod*, 51(3), 196-199.
18. Yakovleva, A. A., Nazarova, L. A., Prokopenko, V. M., & Pavlova, N. G. (2017). Effect of Tramadol on Rabbit Uterine Contractile Activity Induced in Late Pregnancy. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 162(3), 349-352.
19. Blanks, A. M., & Thornton, S. (2003). The role of oxytocin in parturition. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 110, 46-51.
20. González-Mariscal, G. A. B. R. I. E. L. A. (2004, September). Maternal behaviour in rabbits: regulation by hormonal and sensory factors. In *Proc. 8th World Rabbit Congr., Puebla, Mexico* (pp. 1218-1228).
21. Garfield, R. E., Saade, G., & Chwalisz, K. (1998). Endocrine control of parturition. In *Endocrinology of pregnancy* (pp. 407-430). Humana Press, Totowa, NJ.
22. González-Mariscal, G., Díaz-Sánchez, V., Melo, A. I., Beyer, C., & Rosenblatt, J. S. (1994). Maternal behavior in New Zealand white rabbits: quantification of somatic events, motor patterns, and steroid plasma levels. *Physiology & behavior*, 55(6), 1081-1089.
23. González-Mariscal, G., Caba, M., Martínez-Gómez, M., Bautista, A., & Hudson, R. (2016). Mothers and offspring: the rabbit as a model system in the study of mammalian maternal behavior and sibling interactions. *Hormones and Behavior*, 77, 30-41.
24. Oguejiofor, C. F., and I. S. Ochiogu, I. S. (2013). Prolonged interval before conception following aglepristone-induced abortion in albino rats. *Anim Reprod* 10, 41-4.
25. Galac, S., Kooistra, H. S., Dieleman, S. J., Cestnik, V., & Okkens, A. C. (2004). Effects of aglepristone, a progesterone receptor antagonist, administered during the early luteal phase in non-pregnant bitches. *Theriogenology*, 62(3-4), 494-500.
26. Marcinkiewicz, J. L., & Bahr, J. M. (1993). Identification and preliminary characterization of luteotropic activity in the rabbit placenta. *Biology of reproduction*, 48(2), 403-408.



27. Chang, C. C., Wang, W. C., & Bardin, C. W. (1993). Termination of early pregnancy in the rat, rabbit, and hamster with RU 486 and anordrin. *Contraception*, 47(6), 597-608.
28. Özalp, G. R., Çalışkan, Ç., Seyrek-İntaş, K., & Wehrend, A. (2010). Effects of the progesterone receptor antagonist aglepristone on implantation administered on days 6 and 7 after mating in rabbits. *Reproduction in domestic animals*, 45(3), 505-508.
29. Özalp, G. R., Seyrek-İntaş, K., Çalışkan, Ç., & Wehrend, A. (2008). Mid-gestation pregnancy termination in rabbits by the progesterone antagonist aglepristone. *Theriogenology*, 69(9), 1056-1060.
30. Özalp, G. R., Temizel, E. M., & Özocak-Batmaz, E. (2013). Clinical, ultrasonography and haematology of aglepristone-induced mid-gestation pregnancy terminations in rabbits. *Journal of the South African Veterinary Association*, 84(1), 00-00.
31. Vatan, Ö., Bağdas, D., Cinkilic, N., Wehrend, A., Özalp, GR. (2015). Genotoxic and cytotoxic effects of the aglepristone, a progesteron antagonist, in mid-gestation pregnancy termination in rabbits. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 21 (2): 241-246.
32. Sonat, F. A., Bağdaş, D., Zülfiye, G. Ü. L., & Özalp, G. R. (2013). Tavşanlarda Orta Dönem Gebeliklerin Sonlandırılmasında Kullanılan Aglepriston'un Bazı Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 32(2).