

Derleme makalesi / Review article

Kısırlarda foliküler dinamik

Büşra Özmen^{1a}, İbrahim Doğan^{1b*}¹Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, 16059, Görükle, Bursa, Türkiye

Follicular dynamics in mares

MAKALE BİLGİSİ:

ARTICLE INFORMATION:

Geliş / Received:

03.10.2023

Revizyon/Revised:

02.11.2023

Kabul / Accepted:

02.11.2023

ORCIDS:

^a 0009-0004-2970-7277^b 0000-0003-1976-1814

Abstract:

Horses are seasonally polyestrous animals, making it extremely important for broodmares to become pregnant, especially at the beginning of the breeding season. Imaging of the ovaries by ultrasonography in mares has shed light on the understanding of follicular dynamics. Follicle waves occur periodically in the ovaries of mares, but today this mechanism is still not fully elucidated. Follicular dynamic is the process of continuous growth and regression of antral follicles. In the estrus cycle, one wave of follicles occurs in ponies and two in thoroughbred and sport horses. Follicle waves in mares are divided into major and minor waves, in which the dominant and subordinate follicles develop. Only in major waves can the largest follicle reach the preovulatory diameter. In addition, the major wave is divided into four distinct phases common growth, selection, dominance, ovulation or atresia. The common growth phase is the process by which the follicles, which are usually 6 mm in diameter, continue to grow and develop. This stage lasts until the selection phase, when only one follicle continues to grow and the others have atresia. Follicle stimulating hormone stimulates the growth of follicles in the ovaries and exerts its effect thanks to insulin-like growth factor-I. Luteinizing hormone, which rises approximately 24-48 hours before the end of estrus, induces ovulation in the preovulatory follicle with a peak average diameter of 45-50 mm. Monitoring follicle development in the ovaries with ultrasonography; diagnosis and treatment of reproductive problems, new perspective on reproductive biotechnological methods and control of reproduction has created great opportunities. In this review, first of all, the reproductive physiology of mares is mentioned and then information about follicular dynamics is given.

Keywords: Follicular wave, follicular development, FSH, IGF-I, mare

Kısırlarda foliküler dinamik

Özet:

Atlar mevsimsel olarak poliöstrik hayvanlardır, bu da damızlık kısırların özellikle üreme sezonunun başında gebe kalmalarını son derece önemli kılar. Kısırlarda ultrasonografiyle ovaryumların görüntülenmesi, foliküler dinamiğinin anlaşılmasına ışık tutmuştur. Kısırların ovaryumlarında folikül dalgaları periyodik olarak meydana gelirler, ancak günümüzde bu mekanizma hala tam olarak aydınlatılmamıştır. Foliküler dinamik, antral foliküllerin sürekli olarak büyümesi ve regresyon sürecidir. Östrus siklusunda ponilerde bir, safkan ve spor atlarında ise iki folikül dalgası oluşur. Kısırlarda folikül dalgaları dominant ve subordinat foliküllerin geliştiği majör ve minör dalga olarak ikiye ayrılır. Yalnızca majör dalgalarda en büyük folikül, preovulatör çapa ulaşabilir. Ayrıca majör dalga, kendi içinde ortak büyüme, seleksiyon-deviasyon, dominantlık, ovulasyon ya da atrezi olarak dört ayrı evreye ayrılır. Ortak büyüme evresi, genellikle 6 mm çapında olan foliküllerin büyümeye ve gelişmeye devam ettiği süreçtir. Bu evre, sadece bir folikülün büyümeye devam ettiği ve diğerlerinin atrezi olduğu seleksiyon evresine kadar sürer. Folikül stimüle edici hormon, ovaryumlarda foliküllerin büyümesini uyarır ve etkisini insülin benzeri büyüme faktörü-I sayesinde gerçekleştirir. Östrusun sonlanmasından yaklaşık 24-48 saat önce yükselen luteinleştirici hormon, piki ortalama 45-50 mm çapındaki preovulatör folikülden ovulasyonu indükler. Ultrasonografiyle ovaryumlarda folikül gelişiminin izlenmesi; reproduktif sorunların teşhis ve tedavisi, reproduktif biyoteknolojik yöntemlere yeni bakış açısı ve üremenin kontrol edilmesine büyük fırsatlar yaratmıştır. Bu derlemede, öncelikle kısırların üreme fizyolojisine değinilmiş ve daha sonra foliküler dinamik hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Foliküler dalga, foliküler gelişim, FSH, IGF-I, kısrağ

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: idogan@uludag.edu.tr

How to cite this article: Özmen, B & Doğan, İ (2023). Kısırlarda foliküler dinamik. *Antakya Vet. Bil. Derg.*, 2(2), 68-75.



Giriş

Kısrakların üreme fizyolojisi hakkındaki bilgiler oldukça sınırlı ve karmaşıktır. Günümüze kadar bu konuda birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen, konu hala gizemini korumaktadır (Gomez-León ve ark., 2020; Pastorello ve ark., 2022). Ülkemizde resmi aşım tarihleri 15 Şubat-30 Haziran tarihleri arasındadır ve tayların üreme sezonunun (Ocak-Haziran) hemen başında doğması oldukça önemlidir. Aynı yıl içinde doğan tüm tayların doğum tarihleri 1 Ocak olarak kabul edilir ve ay hesabı yapılmaz. Bu yüzden, aynı yıl içinde doğan taylar, doğum tarihleri farklı olsa bile birlikte yarışmak zorundadır. Erken doğan tayların yarışlarda avantajlı olacağı düşünülmesi, kısrakların üreme sezonunun başında gebe bırakılmasını zorunlu kılar. Ovaryumlarda folikül dinamiğinin anlaşılması, kısraklarda üremenin kontrolünde yeni gelişmelere imkân sağlamıştır (Spencer ve ark., 2022; Cabeza ve Gambini, 2023).

Kısrakların büyük çoğunluğu mevsime bağlı poliöstrik hayvanlardır ve günlerin uzamaya başlamasıyla üreme mevsimine girerler. Kısrakların üreme aktiviteleri üreme/aşım sezonu, anöstrus ve geçiş periyodu olmak üzere üç farklı evreye ayrılır (Spencer ve ark., 2022). Kısraklarda iki östrus arasında geçen süre östrus siklusu ve östrusları takip eden iki ovulasyon arasındaki süre interovulatör aralık olarak tanımlanır ve ortalama 21 (17-24) gündür. Gebe kalmayan kısraklar üreme sezonu boyunca her 21 günde bir bu döngüyü tekrarlar (Gastal ve ark., 2021; Satué ve ark., 2023). Kısraklarda östrus siklusu, 5-7 gün östrus ve 14-15 gün süren diöstrus olmak üzere iki faza ayrılır. Ovulasyon, östrus fazında oluşur ve bu dönemde plazma progesteron (P4) konsantrasyonu 1 ng/mL'nin altındadır. Östrus süresi, üreme mevsimi ilerledikçe kısalır ve özellikle yaz aylarında en kısa östrus süreleri gözlenir. Bunun nedeni fotoperiyodun artması sonucunda folikülogenezisin hızlanması olarak gösterilmiştir (Daels ve Hughes, 1993; Yoon, 2012).

Kısraklarda üreme aktivitesi, ilkbahar ve yaz aylarında belirgin bir ovulasyon insidansı ve artan fotoperiyod ile ilişkili mevsimsel bir model gösterir. Fotoperiyod kısraklarda üreme aktivitesini regüle eder ve bu etki karanlık saatlerde epifiz bezinde salgılanan melatonin hormonuyla gerçekleşir. Bütün bu süreçte, gebelik şekillenirse doğumlar, tayların hayatta kalma şansının en fazla olduğu ilkbaharda gerçekleşir (Cortes-Vidauri ve ark., 2018; Coelho ve ark., 2023).

Foliküler Dinamik

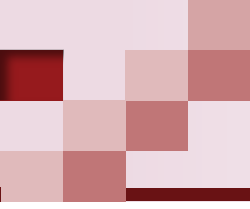
Ovaryumda Antral Foliküllerinin Büyümesi

Diğer ırklara göre kısraklarda foliküllerin gelişim mekanizması

daha spesifiktir. Bir kısrağın her bir ovaryumunda yaklaşık 82.200 preantral folikül vardır (Alves ve ark., 2019; Gastal ve ark., 2020; Goncalves ve ark., 2020; Hyde ve ark., 2022). Foliküler dinamik, yaklaşık olarak 0,2-0,4 mm çapındaki antral foliküllerin sürekli olarak büyümesi ve regresyon süreci olarak tanımlanır (Tabatabaei ve ark., 2014; Houssou ve ark., 2021), ancak 1 mm'den küçük foliküllerde atrezi (regresyon) nadirdir. Foliküllerin büyüme aşaması, olgunlaşma ve oositin fertilize olması için, folikül hücrelerin çoğalması (proliferasyonu) ve farklılaşması ile ifade edilir (Cortes-Vidauri ve ark., 2018; Ball ve ark., 2019). Kısraklarda, antral foliküllerin büyümesi, dalgalar halinde şekillenir. Monovulatör türlerde, belirli bir dalgada, foliküllerden biri dominant veya ovulatör folikül olarak gelişir, bu fenomene folikül seçimi denir. Folikül dalgaları periyodiktir ve östrus siklusunun fazı, mevsim, gebelik, yaş, beslenme ve bireysel farklılıklar gibi birçok faktörden etkilenir (Raz ve Aharonson-Raz, 2012; Gastal ve ark., 2021; Ginther, 2023b).

Kısraklarda foliküler dalganın ortaya çıkışı, gelecekteki dominant folikülün artan FSH konsantrasyonlarının etkisiyle 6 mm'ye ulaştığı gün olarak tanımlanır (Pastorello ve ark., 2022; Ginther, 2023a). Foliküler dalga, ortaya çıkan ve başlangıçta senkronize olarak büyüyen birkaç folikülü temsil eder. Kısrakta bir interovulatör aralıkta çeşitli sayı ve tiplerde foliküler dalgalar gelişir ve bu dalgalar, majör ve minör dalgalar olmak üzere ikiye ayrılır (Raz ve Aharonson-Raz, 2012; Segabinazzi ve ark., 2022; Stachurska ve ark., 2023). Majör folikül dalgaları, üreme sezonunda ve geçiş periyodlarında gözlenir ve bu dönemde gelişen foliküllerden en az bir tanesi dominant folikül çapına (≥ 28 mm) ulaşır. Minör folikül dalgaları, yalnız derin anöstrus ve puberta öncesi dönemde oluşur ve gelişen en büyük folikülün çapı 21 mm'den küçüktür ve dalgadaki hiçbir folikül dominant aşamasına kadar gelişemez. Diöstrusun ortası ya da interovulatör aralığın ilk bölümünde ortaya çıkan folikül dalgası, ovulasyondan hemen sonra başlayıp siklusun 8-10. günlerinde gerçekleşir (Cortes-Vidauri ve ark., 2018; Ginther, 2019).

Quarter ve Poni gibi at ırklarında, genellikle bir major folikül dalgası gelişir ve dominant folikül ovule olur. Spor ve yarış atları gibi diğer safkan ırklarda ikinci majör dalga gelişir ve dominant folikül ovule (diöstrus ovulasyonu) ya da genellikle anovule olabilir. Anovulatör bir dalgada gelişen dominant folikülün ovule olması kısraklara özgü bir paradokstur ve bu ovulasyonlara diöstrus ovulasyonu adı verilir ve yüksek progesteron konsantrasyonlarında gerçekleşir. Diöstrus ovulasyonları, diğer monovulatör türlere (sığır, kadın) kıyasla



yalnızca atlarda görülen bir fenomendir ve ayrıca at türleri arasında büyük farklılıklar içerir. Kısırak östrus belirtileri göstermeden folikül ovule olabilir ya da nadiren olmayabilir. Diğer taraftan, diöstrus ovulasyonlarından elde edilen oositler fertilize olabilir. Kısıraklarda yapılan araştırmalar, siklusunun herhangi bir evresinde ovaryumlarda büyük bir folikülün (~30 mm) bulunabileceğini göstermiştir; bu yüzden tek başına folikül boyutu östrus veya diöstrusun tam bir göstergesi değildir (Raz ve Aharonson-Raz, 2012; Houssou ve ark., 2021; Maia ve ark., 2022).

Foliküler dinamiğin doğal bir süreci olan ovulatör dalgalar, kendi içlerinde ortak büyüme, seleksiyon-deviasyon, dominantlık, ovulasyon veya atrezi olarak dört ayrı evreye ayrılır (Cortes-Vidauri ve ark., 2018).

Ortak Büyüme Evresi

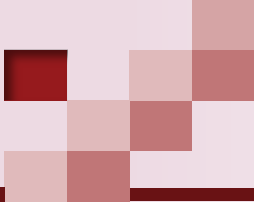
Kısıraklarda bir FSH artışının stimülasyonu ile majör ve minör folikül dalgaları gelişir. Ortak büyüme evresi, ultrasonografi ile görüntülenebilen, genellikle 6 mm çapındaki foliküllerin büyümeye ve gelişmeye devam ettiği süreçtir (Ginther, 1993; Cortes-Vidauri ve ark., 2018). Her dalgada ortalama 7-11 adet folikül bir ya da birkaç gün içinde 5-6 mm çapında ortaya çıkar ve yaklaşık 6 gün süren ortak büyüme evresine girer (Gastal ve ark., 1997). Ortak büyüme evresi, dalganın ortaya çıkışından deviasyonun başlangıcına kadar sürer ve deviasyon evresinin başlangıcı ortak büyüme evresinin sonlandığı anlamına gelir. Kısıraklarda ovulatör dalgalar, dalgayı uyan FSH pikinden yaklaşık 3 gün önce ultrasonografiyle görüntülenebilir. Ortak büyüme evresinde, dalga içindeki tüm foliküller genellikle benzer oranda ve birbirlerinden bağımsız olarak büyür ve günlük olarak çapları 2,8 mm artar ve aynı kohorttaki tüm veya birçok folikül gelecekte dominant folikül olma potansiyeline sahip (Gastal ve ark., 2004). Gelecekte dominant olacak folikül, dalganın diğer foliküllerinden bir gün önce ortaya çıkar ve ortak büyüme evresinin sonunda bu foliküle bir boyut avantajı sağlar. Dalgada geç ortaya çıkan foliküller daha küçük maksimal çapa ulaşır, ortak büyüme evresinde daha yavaş büyür ve bu foliküller, ortak büyüme evresinin sonlanmasından önce çapları bir plato oluşturur ya da maksimum olabilir. Bu süreç, sadece bir folikülün büyümeye devam ettiği ve diğer foliküllerin atrezi olduğu deviasyon evresine kadar sürer. Tüm foliküller büyümelerini sürdürüp diğer evreye geçme yeteneğine sahip olsa da finalde sadece bir veya iki folikül (nadiren üç) dominant folikül aşamasına ulaşabilir. Dalgadaki diğer foliküller seleksiyondan yaklaşık 48 saat sonra bu kapasitelerini kaybederler ve atrezi olurlar

(Ginther ve ark., 2004c; Gastal ve ark., 2004). Folikül dalgalarının %60'ında dalga içindeki en büyük folikül büyümesini sürdürür. Diğer folikül dalgalarında, ortak büyüme evresinde en büyük folikülün boyutu küçülür ya da tamamen durur ve yerini ikinci en büyük folikül alır (Ginther ve ark., 2004b). Ayrıca bu aşama sonunda hangi folikülün dominant olacağı hızla belirlense de ikinci en büyük folikül (subordinat folikül) seleksiyon başladıktan sonra bir veya birkaç gün canlılığını ve çapını korumaya devam eder. Deneysel olarak endojen FSH'yi arttırmak veya bir dalganın ortaya çıktığı anda uygulamak, atlarda birkaç folikülün dominant hale gelmesine neden olur. En büyük folikülün, ortak büyüme evresinin sonunda, kısa bir süre sonra veya deviasyon başlangıcında ablasyonunu, kısıraklarda ikinci en büyük folikülün dominant olduğunu göstermiştir (Ginther ve ark., 2004b; Raz ve Aharonson-Raz, 2012).

Foliküler deviasyon (Dominant Folikülün Seleksiyonu)

Tek ovulasyon insidansı, sığır ve atlarda diğer çiftlik türlerine göre daha yüksektir ve bu olgu, bu türlerin daha etkin folikül seleksiyon mekanizmasına sahip olduğunu gösterir ve genellikle bir antral folikül (ovulatör dalgada) dominant aşamasına ulaşır ve ovule olur. Ortaya çıkan folikül dalgasında ortak büyüme evresinin sonunda, dominant ile subordinat foliküllerin çaplarında oluşan ayırt edici farklılık, seleksiyon evresinin özünü teşkil eder ve bu aşama folikül deviasyon olarak tanımlanır (Ginther ve ark., 2003; Raz ve Aharonson-Raz, 2012). Deviasyon, genellikle 6 mm'lik bir folikülün ortaya çıkmasından yaklaşık 6 gün sonra gerçekleşir ve deviasyonun başında en büyük iki folikülün çapları sırasıyla 19 ile 22,5 mm'dir. Ortaya çıkan dalga içinde en büyük folikül belirgin boyuta ulaştığında, hızla gelişen deviasyon mekanizması ikinci en büyük folikülün benzer çapa ulaşmasını ve gelişmesini bloke eder. Kısıraklarda deviasyon başlangıcında en büyük iki folikül arasındaki yaklaşık 3 mm'lik çap farkı, foliküllerin kaderinin ortalama bir günden daha az zaman içinde belirlendiğini gösterir. Dalganın en büyük folikülü ile diğer foliküller arasındaki süreç hızlı bir şekilde belirlenmesine rağmen, subordinat foliküller deviasyonun başlamasından sonra bir veya birkaç gün daha canlılığını korur ve bu foliküller, dominant folikül gelişimini sürdürmezse ya da ablase edilirse dominant foliküle dönüşebilir (Yoon, 2012; Ginther, 2018).

Kısıraklarda üreme sezonunda FSH, 10-12 gün aralıklarla iki defa pik yapar. Diöstrusun ortasındaki FSH dalgası ile foliküler gelişim başlar ve en büyük folikül gelişerek östrus sonundaki FSH dalgası ve LH salınımı ile final maturasyonunu



gerçekleştirerek ovule olur. Östrus sonundaki dalgada ise gelişen foliküller ortamda LH yokluğundan dolayı atreziye olurlar (Ginther, 1990). Preovulatör folikülün belirlendiği deviasyon sürecinde, seçilen dominant folikül gelişimini ve büyümesini sürdürürken diğer subordinat foliküller regrese olur (Ginther ve ark., 2004a). FSH, gelişmeye devam eden folikülde granüloza hücrelerinin büyümesini ve östradiol (E2) sentezini artırır ve E2 ile birlikte LH reseptörlerini uyarır ve granüloza hücrelerini LH'ya duyarlı hale getirir (Cortes-Vidauri ve ark., 2018; Satué ve ark., 2023). FSH azalmasına rağmen, bu folikül E2 sentezini artırabilir ve dominant foliküle dönüşebilir. Diğer taraftan, subordinat foliküllerde durum böyle değildir. Subordinat foliküller azalan LH reseptörleri nedeniyle düşük LH konsantrasyonlarından yararlanamazlar ve bu yüzden atrezi olurlar. FSH, seleksiyon aşamasına kadar folikül havuzundaki tüm foliküllerin büyümesini destekler, ancak seleksiyon aşamasında FSH'nin plazma konsantrasyonundaki düşme, subordinat foliküllerde morfolojik ve fonksiyonel hasara neden olur. Sonuç olarak, kısırlıklarda deviasyon süreci, folikül seleksiyon mekanizmasının tamamını temsil eder (Donadeu ve Ginther, 2001; Ginther, 2017).

Foliküler Seleksiyona İntrafoliküler Bakış

Son yıllarda, intrafoliküler içerik ile ilgili deneysel yaklaşımlar, mono-ovulatör türlerde foliküllerin seleksiyonunda intrafoliküler mekanizmanın anlaşılmasında önemli bilgiler sağlamıştır (Raz ve Aharonson-Raz, 2012). Seleksiyon evresinde dominant folikülün intrafolikül sıvısında IGF-I, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), E2 ve inhibin-A düzeyleri artar. Foliküllerin FSH'ye duyarlılığını artıran E2, inhibin-A ve aktinin-A seleksiyona katkıda bulunur. Seleksiyon evresinde, dominant folikül gelişirken, dolaşımdaki FSH konsantrasyonu, IGF-I ve LH'nın uyardığı E2 ve yalnız LH'nın stimüle ettiği inhibin ile baskılanır. Ancak, gelecekteki dominant folikülün FSH'ye duyarlılığı, intrafoliküler sıvıda artan IGF-I ile artar. Böylece, gelecekteki dominant folikül, subordinat foliküllerden daha düşük FSH konsantrasyonlarına yanıt vererek gelişmeye devam eder ve bu yanıt, seleksiyon mekanizmasının özünü oluşturur (Ginther, 2023b).

Büyüme faktörleri

Folikül seleksiyonunda büyüme faktörleri (IGF-I ve VEGF) gereklidir ve kısırlıklarda serbest IGF-I, seleksiyonu başlatmak için anahtar faktördür. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi; IGF-I ve -II'yi, IGF bağlayıcı proteinleri (IGFBP) ve bunların proteazlarını içerir. IGF-I, granüloza hücrelerinde proliferasyonu uyarır ve folikül hücrelerinin farklılaşmasını

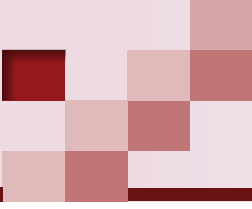
desteklemek için gonadotropinlerle sinerjik etki oluşturur (Spicer ve Echterkamp, 1995; Raz ve Aharonson-Raz, 2012; Cortes-Vidauri ve ark., 2018). Seleksiyondan önce, dominant folikülde serbest IGF-I düzeyi diğer foliküllerden farklı miktarda artar ve IGF-I, düşük gonadotropin seviyelerine sahip kısırlıklarda bile dominant folikül gelişimini uyarabilir (Checura ve ark., 2010; Vidauri ve ark., 2018). Östradiol, IGF-I sentezini ve granüloza hücrelerinde gonadotropin reseptörlerini artırır. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I, granüloza hücrelerinin gonadotropinlere duyarlılığını yükseltir (Ginther ve ark., 2004a; Cortes-Vidauri ve ark., 2018).

Büyüme faktörlerini bağlayıcı proteinler, IGF'leri seçici olarak bağlar ve onları reseptörleri için kullanılamaz hale getirerek IGF'in biyolojik görevlerini düzenler. Büyüme faktörlerini bağlayıcı proteinler (IGFBP), gonadotropin kaynaklı folikül büyümesini, farklılaşmasını ve hedef hücreler düzeyinde IGF'lerin eylemlerini inhibe eder. Bu nedenle, IGFBP'lerin intrafolikül içeriğinde oluşan değişiklikler, IGF'nin biyolojik etkilerinde değişikliklere ve folikül hücrelerinde gonadotropinlerin etkilerini yukarı veya aşağı regülasyonuna yol açar. Büyüme faktörlerini bağlayıcı proteinlerin proteazları, bağlayıcı proteinleri indirger ve böylece foliküllerde IGF-I'nin biyo-etkisini artırır (Mazerbourg ve ark., 2000; Beg ve Ginther, 2006; Raz ve Aharonson-Raz, 2012).

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), endotel hücrelerde mitozu uyarır, vasküler geçirgenliği ve anjiyogenezi artırır (Martinez-Chequer ve ark., 2003). Kısırlıklarda, gelecekteki dominant folikülde daha önce vaskülarite artışı oluşur. Vaskülaritedeki artış, folikülün sürekli gelişimi için gerekli olan büyüme faktörleri, gonadotropinler, steroidler ve diğer besinleri almasında avantaj sağlar. Yeterli bilgi olmasada, seleksiyonun başlangıcında gelecekteki dominant foliküldeki vaskülarite artışından VEGF'nin sorumlu olduğu düşünülmüştür (Raz ve Aharonson-Raz, 2012; Ginther, 2017; Abdelnaby ve ark., 2018).

Ovulasyon

Kısırlıklarda gelişen folikülde, ya doğal olarak östrusun ortasına kadar ya da eksojen insan koryonik gonadotropin (hCG) stimülasyonunu takiben, foliküler hücrelerde belirgin hücresel ve vasküler değişikliklerle karakterize olan preovulatör luteinizasyon gerçekleşir. Ayrıca eksojen hCG stimülasyonundan sonra granüloza hücrelerinin kalınlığı artarken, teka interna hücreleri ise incelik. Folikülün membranında ödem ve hiperemi gibi vasküler değişiklikler şekillenir. Ovulasyon yaklaştıkça, folikül hücrelerinde luteal



hücrelere dönüşümü yansıtan foliküler sıvıda progesteron konsantrasyonunda belirgin bir artış vardır (Teixeira ve ark., 2020; Ishak ve ark., 2020; Çevik ve ark., 2022) ve aynı zamanda östradiolün sistemik konsantrasyonunda ve endometriyum dokusunda ekojenik azalma ile ilişkili olarak preovulatör folikülün büyüme oranı düşer ve böylece preovulatör folikülün membranında ultrasonografik değişiklikler görünür hale gelir (Tazawa ve ark., 2017; Wischral ve ark., 2022; Duval ve ark., 2022). Östradiolün kandaki konsantrasyonu belli bir düzeye yükseldiğinde GnRH dalgaları artmaya başlar ve LH, FSH'dan daha fazla salgılanır ve plazma FSH düzeyi bazal seviyeye iner. Diğer türlere göre kısırlarda belirgin bir preovulatör LH piki yoktur ancak, östrusta LH'nin yüksek konsantrasyonu birkaç gün daha sürer ve preovulatör folikülün final maturasyonundan sorumludur (Aurich, 2011). Östrus bitmeden yaklaşık 24-48 saat önce oluşan LH piki, ortalama 45-50 mm çapında olan preovulatör folikülün ovulasyonunu indükler ve 4 gün sonra bazal düzeye iner (Irvine ve Alexander, 1997).

Günlük östrus kontrolleri ile kısırlarda ovulasyon zamanı tahmin edilerek doğru zamanda tohumlama yapılabilir. Tohumlama zamanı, ovum (yaklaşık 6-12 saat) ve spermatozoanın (yaklaşık 48 saat) sınırlı yaşam süreleri nedeniyle hem fertilizasyon hem de gebelik oranı için kritik öneme sahiptir. Diğer çiftlik hayvanlarında ovulasyon sonucu sekonder oosit atılırken, kısırlarda primer oosit atılır ve oosit olgunlaşması fertilizasyona kadar devam eder. Dişi genital kanalda gamet hücrelerinin sınırlı yaşam süreleri, kısırların ovulasyondan hemen önce tohumlanmasını gerektirir (Yoon, 2012; Rocha ve ark., 2020). Kısırlarda ovulasyon zamanı ultrasonografik muayene ile dominant folikülün izlenmesi, spekülüm ile servikste renk değişiminin gözlenmesi ve aygır muayenesi ile belirlenebilir. Preovulatör folikülün çapı ovulasyondan dört gün önce 35 mm'ye, iki gün önce ise 40 (50-55) mm'ye ulaşır (Irvine ve Alexander, 1997, Ginther ve ark., 2008). Genellikle preovulatör folikülün çapı 35 mm'ye ulaştığında yaklaşık 36-48 saat içinde ovulasyonun gerçekleşeceği söylenebilir (Patricia, 2018; Rocha ve ark., 2020), ancak bu süre kısırlar arasında oldukça değişkendir (Yoon, 2012).

Foliküler Dinamiği Etkileyen Faktörler

Östrus döngüsü ve gebelik sırasında endokrinolojik etkileşimler ve metabolik modifikasyonlar bilgisi, üreme aktivitesinin fizyolojik seyrini değerlendirmek ve kısırlarda doğurganlığı sağlamak için özel bir öneme sahiptir. Kısırların

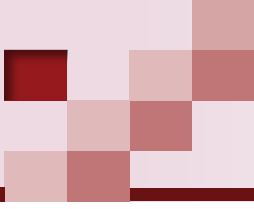
üreme aktivitesi, dış ve iç faktörlerden etkilenir. Dış faktörlere, fotoperiyot, çevre ısı, beslenme ve vücut kondisyonu; iç faktörlere ise nörotransmitterler, opioidler, kateşöleminler, serotonin ve tiroit hormonları örnek olarak verilebilir (Nagy ve ark., 2000; Canisso ve ark., 2014; Satué ve ark., 2021).

Kortizol seviyelerini yükselten ve LH'nin pik konsantrasyonlarını düşüren egzersiz, dolaşımda ve ovaryumlarda hormon konsantrasyonlarını ve dolayısıyla folikül dinamiğini etkileyen diğer bir faktördür. Egzersiz, kısırlarda çift ovulasyona predispoze durum yaratır ve kortizol konsantrasyonlarını yükseltir. Kısırlarda egzersiz, 20 mm'den küçük folikül popülasyonunu azaltırken, 20 mm'den büyük folikül popülasyonunu artırır. Egzersiz, kısırlarda seleksiyon evresinde birinci ve ikinci en büyük foliküllerin çaplarının daha büyük olmasına neden olurken, seleksiyon evresinden sonra daha fazla dominant folikül (>28 mm) oluşumuna yol açar. Kısırlarda günlük ~30-60 dakikalık egzersiz programı, LH konsantrasyonlarını düşürerek interovulatör süreyi uzatır; bu durum, folikül dinamiğinin değişmesine yol açan strese neden olur (Kelley ve ark., 2011).

Kısırlarda gebelik süresi 11 aydır ve postpartum ilk östrus doğumdan yaklaşık 5-6 gün sonra meydana gelir. Diğer çiftlik hayvanları ile karşılaştırıldığında kısırlarda postpartum süresi çok kısadır ve tay kızgınlığı doğumdan 5-12 gün sonra gözlenir (Ginther, 1992; Gastal ve ark., 2021). Bu süreçte uterus involüsyonunu henüz tam olarak tamamlamadığı için gebelik ve fertilitate oranları düşüktür. Tay kızgınlığında gebelik başarısı, ovulasyon, fertilizasyon ve hızlı uterus involüsyonuna bağlıdır (Ferreira ve ark., 2021). Doğumdan hemen sonra ilk ovulasyonun çok kısa bir zaman dilimi içinde gerçekleşmesi, doğumun ovulasyon üzerine uyarıcı bir etkisinin varlığını destekler. Kısırlarda, doğumun folikülogenezis üzerine de uyarıcı bir etkisi vardır. Ayrıca laktasyonda olmayan kısırlarla karşılaştırıldığında, laktasyondaki kısırlarda hem daha fazla folikül sayısı ve daha büyük folikül çapı, hem de daha erken folikül seleksiyonunun olduğu gözlenmiştir. Vücut kondisyon skoru, ovaryumlarda folikül gelişimini etkileyen diğer bir faktördür ve vücut kondisyon skoru düşük olan kısırlara oranla yüksek olan kısırlarda ovulatör folikül çapı daha büyüktür (Gastal ve ark., 1997; Godoi ve ark., 2002).

Sonuç

At yetiştiriciliğinde en önemli verim, döl verimidir ve optimal fertilitate oranlarına ulaşmak öncelikli hedeftir. Bu hedefe ulaşmak için, kısırların hem üreme fizyolojisinin anlaşılması hem de kontrol edilebilmesi gereklidir. Ultrasonografik



yöntemle ovaryumlarda folikül gelişiminin günlük olarak görüntülenmesi, kısıraklarda üremenin kontrol edilmesine yeni bakış getirmiştir. Ayrıca kısırakların üreme fizyolojisi hakkındaki bilgiler ışığında, at yetiştiricileri kısıraklarının üremesini ve yetiştiriciliğini daha iyi kontrol ederek fertilité oranlarını optimize edebilir. Foliküler dinamik, antral foliküllerin sürekli olarak büyümesi ve regresyon sürecidir. Foliküllerin gelişimi dalgalar halinde meydana gelir ve bu dalgaların oluşumu gonadotropinler ve büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir. Ponilerde östrus siklusunda bir folikül dalgası oluşurken, safkan ve spor atlarında iki folikül dalgası oluşur. Kısıraklarda folikül dalgaları dominant ve subordinat foliküllerin geliştiği majör (ovulatör, anovulatör) ve minör dalga olmak üzere ikiye ayrılır. Sadece majör dalgalarda en büyük folikül, preovulatör çapa ulaşabilir ve ovulatör dalgalar, kendi içinde ortak büyüme, seleksiyon-deviasyon, dominantlık, ovulasyon ya da atrezi olarak dört ayrı evreye ayrılır. Östrusun sonlanmasından yaklaşık 24-48 saat önce ortalama 45-50 mm çapındaki preovulatör folikülde ovulasyon şekillenir. Yetiştirici, kısırağın östrus siklusunu günlük olarak izleyerek, ovulasyon zamanını tahmin edebilir ve doğru zamanda tohumlayabilir.

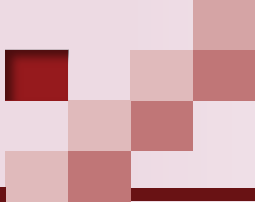
Etik Beyanı: Bu çalışmanın yapılmasında yerel etik kurul izin belgesi gerekmemiştir.

Yazar Katkıları: Tüm yazarlar derleme çalışmasının yazılması ve düzenlenmesinde eşit oranda katkıda bulunmuşlardır.

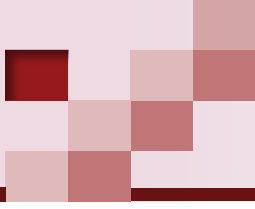
Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Abdelnaby, E. A., Abo El-Maaty, A. M., Ragab, R. S. A., & Seida, A. A. (2018). Dynamics of uterine and ovarian arteries flow velocity waveforms and their relation to follicular and luteal growth and blood flow vascularization during the estrous cycle in Friesian cows. *Theriogenology*, 121, 112-121. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2018.08.003>
2. Alves, B. G., Alves, K. A., Gastal, G. D. A., Gastal, M. O., Figueiredo, J. R., & Gastal, E. L. (2019). Equine preantral follicle population and density. San Jose, CA, USA: 52nd Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction (SSR) (abstract) P26.
3. Aurich, C. (2011). Reproductive cycles of horses. *Animal Reproduction Science*, 124(3-4), 220-228. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2011.02.005>
4. Ball, B. A., El-Sheikh Ali, H., Scoggin, K. E., Riddle, W. T., Schnobrich, M., Bradekamp, E., Agnew, M., Squires, E. L., & Troedsson, M. H. T. (2019). Relationship between anti-Müllerian hormone and fertility in the mare. *Theriogenology*, 125, 335-341. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2018.11.005>
5. Beg, M. A., & Ginther, O. J. (2006). Follicle selection in cattle and horses: role of intrafollicular factors. *Reproduction (Cambridge, England)*, 132(3), 365-377. <https://doi.org/10.1530/rep.1.01233>
6. Cabeza, J. P., & Gambini, A. (2023). Advancements and challenges in in vitro reproductive technologies for the conservation of equine species. *Theriogenology Wild*, 2, 100036. <https://doi.org/10.1016/j.therwi.2023.100036>
7. Canisso, I. F., Ball, B. A., Cray, C., Williams, N. M., Scoggin, K. E., Davolli, G. M., Squires, E. L., & Troedsson, M. H. (2014). Serum amyloid A and haptoglobin concentrations are increased in plasma of mares with ascending placentitis in the absence of changes in peripheral leukocyte counts or fibrinogen concentration. *American Journal of Reproductive Immunology*, 72(4), 376-385. <https://doi.org/10.1111/aji.12278>
8. Checura, C. M., Beg, M. A., Parrish, J. J., & Ginther, O. J. (2010). Positive effect of FSH but not LH on early development of the dominant follicle in mares. *Reproduction, Fertility, and Development*, 22(7), 1092-1099. <https://doi.org/10.1071/RD09275>
9. Coelho, L. A., Silva, L. A., Reway, A. P., Buonfiglio, D. D. C., Andrade-Silva, J., Gomes, P. R. L., & Cipolla-Neto, J. (2023). Seasonal Variation of Melatonin Concentration and mRNA Expression of Melatonin-Related Genes in Developing Ovarian Follicles of Mares Kept under Natural Photoperiods in the Southern Hemisphere. *Animals*, 13(6), 1063. <https://doi.org/10.3390/ani1306106>
10. Cortes-Vidauri, Z., Arechiga-Flores, C., Rincon-Delgado, M., Lopez-Carlos, M., & Flores-Flores, G. (2018). Revisión: El Ciclo Reproductivo de la Yegua. *Abanico Veterinario*, 8(3), 14-41. <https://doi.org/10.21929/abavet2018.83.1>
11. Çevik, M., Ergin, O., & Esin, B. (2022). Effects of a single dose HCG administration on the induction of ovulation, follicular dynamics, uterine changes and pregnancy outcomes in mares during the breeding season. *Thai Journal of Veterinary Medicine*, 52(2), 259-265.
12. Daels, P. F., & Hughes, J. P. (1993). The Normal Estrous Cycle. In A. O. Mc Kinnon & J. L. Voss (Eds.), *Equine Reproduction* (pp. 121-132). Lae&Febiger.
13. Donadeu, F. X., & Ginther, O. J. (2001). Effect of number and diameter of follicles on plasma concentrations of inhibin and FSH in mares. *Reproduction (Cambridge, England)*, 121(6), 897-903.
14. Duval, L. H., Rechsteiner, S. M. F., Gastal, G. D. A., Gastal, M. O., Mattos, R. C., & Gastal, E. L. (2022). Ovarian and Uterine Dynamics During the Estrous Cycle in Criollo Breed Mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, 118, 104131. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2022.104131>
15. Ferreira, J. R. de M., Villela, S. B., Bianconi, C., Ormieres, M., de Melo, G. D., Pugliesi, G., & Gobesso, A. A. de O. (2021). Uterine Involution of Mares Supplemented with Dietary Algae-Derived Omega-3 Fatty Acids During the Peripartum Period. *Journal of Equine Veterinary Science*, 106, 103733. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103733>
16. Gastal, E. L., Aguiar, F. L. N., Gastal, G. D. A., Alves, K. A., Alves, B. G., & Figueiredo, J. R. (2020). Harvesting, processing, and evaluation of in vitro-manipulated equine preantral follicles: A review. *Theriogenology*, 156, 283-295. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.06.044>
17. Gastal, E. L., Gastal, M. O., Beg, M. A., & Ginther, O. J. (2004). Interrelationships among follicles during the common-growth phase of a follicular wave and capacity of individual follicles for dominance in mares. *Reproduction (Cambridge, England)*, 128(4), 417-422. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00259>
18. Gastal, E. L., Gastal, M. O., Bergfelt, D. R., & Ginther, O. J. (1997). Role of diameter differences among follicles in selection of a future dominant



- follicle in mares. *Biology of Reproduction*, 57(6), 1320-1327. <https://doi.org/10.1095/biolreprod57.6.1320>
19. Gastal, E. L., Pastorello, M., Godoi, D. B., & Gastal, M. O. (2021). Reproductive patterns and follicular waves in postpartum lactating versus non-postpartum cycling mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, 107, 103732. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103732>
20. Ginther, O. J. (1990). Folliculogenesis during the transitional period and early ovulatory season in mares. *Journal of Reproduction and Fertility*, 90(1), 311-320. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0900311>
21. Ginther, O. J. (1993). Major and Minor Follicular waves During the Equine Estrous Cycle. *Journal of Equine Veterinary Science*, 13(1), 18-25. [https://doi.org/10.1016/S0737-0806\(07\)80012-8](https://doi.org/10.1016/S0737-0806(07)80012-8)
22. Ginther, O. J., Gastal, E. L., Gastal, M. O., & Beg, M. A. (2008). Dynamics of the Equine Preovulatory Follicle and Perioovulatory Hormones: What's New? *Journal of Equine Veterinary Science*, 28(8), 454-460. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2008.07.008>
23. Ginther, O. J. (2017). Systemic and intrafollicular components of follicle selection in mares. *Domestic Animal Endocrinology*, 59, 116-133. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2016.12.005>
24. Ginther, O. J. (2018). Spontaneous switching of future dominance to a smaller follicle: commonality among monovular species†. *Biology of Reproduction*, 99(6), 1129-1136. <https://doi.org/10.1093/biolre/iqy151>
25. Ginther, O. J. (2019). Intraovarian spatial and vascular harmony between follicles and corpus luteum in monovulatory heifers, mares, and women. *Theriogenology*, 128, 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.01.019>
26. Ginther, O. J. (2023a). Contributions to Mare Reproduction Research by the Ginther Team. *Journal of Equine Veterinary Science*, 126, 104295. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2023.104295>
27. Ginther, O. J. (2023b). Follicle Selection in Mares as a Model for Illustrating the Many Hormonal and Biochemical Interactions That Drive a Single Physiological Mechanism. *Journal of Equine Veterinary Science*, 121, 104196. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2022.104196>
28. Ginther, O. J., Beg, M. A., Donadeu, F. X., & Bergfelt, D. R. (2003). Mechanism of follicle deviation in monovular farm species. *Animal Reproduction Science*, 78(3-4), 239-257. [https://doi.org/10.1016/s0378-4320\(03\)00093-9](https://doi.org/10.1016/s0378-4320(03)00093-9)
29. Ginther, O. J., Gastal, E. L., Gastal, M. O., & Beg, M. A. (2004a). Critical role of insulin-like growth factor system in follicle selection and dominance in mares. *Biology of Reproduction*, 70(5), 1374-1379. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.026195>
30. Ginther, O. J., Gastal, E. L., Gastal, M. O., Bergfelt, D. R., Baerwald, A. R., & Pierson, R. A. (2004b). Comparative study of the dynamics of follicular waves in mares and women. *Biology of Reproduction*, 71(4), 1195-1201. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.031054>
31. Ginther, O. J., Gastal, E. L., Gastal, M. O., Checura, C. M., & Beg, M. A. (2004c). Dose-response study of intrafollicular injection of insulin-like growth factor-I on follicular fluid factors and follicle dominance in mares. *Biology of Reproduction*, 70(4), 1063-1069. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.024844>
32. Ginther OJ. (1992). *Reproductive Biology of the Mare: Basic and Applied Aspects (2nd bs)*, (pp.105-121). Cross Plains WI: Equineservices.
33. Godoi, D. B., Gastal, E. L., & Gastal, M. O. (2002). A comparative study of follicular dynamics between lactating and non-lactating mares: effect of the body condition. *Theriogenology*, 58(2-4), 553-556. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(02\)00851-8](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(02)00851-8)
34. Gomez-León, V. E., Ginther, O. J., Domingues, R. R., Guimarães, J. D., & Wiltbank, M. C. (2020). Necessity for LH in selection and continued growth of the bovine dominant follicle. *Reproduction (Cambridge, England)*, 159(5), 559-569. <https://doi.org/10.1530/REP-19-0342>
35. Goncalves, G. R., Morotti, F., Colombo, A. H. B., Bonato, D. V., Bizarro-Silva, C., Rosa, C. O., Cavalieri, F. L. B., & Seneda, M. M. (2020). Influence of age and ovarian antral follicle count on the reproductive characteristics of embryo donor mares. *Veterinary Record*, 186(17), 564. <https://doi.org/10.1136/vr.105526>
36. Houssou, H., Bouzebda-Afri, F., Bouzebda, Z., & Haddouche, Z. (2021). Hormonal Levels and Follicular Dynamics in Relation to the Oestrous Cycle in Barb and Arabian Mares, Algeria. *Folia Veterinaria*, 65(2), 1-8. <https://doi.org/10.2478/fv-2021-0011>
37. Hyde, K. A., Aguiar, F. L. N., Alves, B. G., Alves, K. A., Gastal, G. D. A., Gastal, M. O., & Gastal, E. L. (2022). Preantral follicle population and distribution in the horse ovary. *Reproduction and Fertility*, 3(2), 90-102. <https://doi.org/10.1530/RAF-21-0100>
38. Irvine, C. H., & Alexander, S. L. (1997). Patterns of secretion of GnRH, LH and FSH during the postovulatory period in mares: mechanisms prolonging the LH surge. *Journal of Reproduction and Fertility*, 109(2), 263-271. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.1090263>
39. Ishak, G. M., Dutra, G. A., Gastal, G. D. A., Elcombe, M. E., Gastal, M. O., Park, S. B., Feugang, J. M., & Gastal, E. L. (2020). Deficiency in proliferative, angiogenic, and LH receptors in the follicle wall: implications of season toward the anovulatory condition. *Domestic Animal Endocrinology*, 70, 106382. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2019.07.010>
40. Kelley, D. E., Gibbons, J. R., Smith, R., Vernon, K. L., Pratt-Phillip, S. E., & Mortensen, C. J. (2011). Exercise affects both ovarian follicular dynamics and hormone concentrations in mares. *Theriogenology*, 76(4), 615-622. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2011.03.014>
41. Maia, V. N., Batista, A. M., Cunha Neto, S., Silva, D. M. F., & Wischral, A. (2022). Ultrassonografia Doppler de corpos lúteos em éguas com ovulação induzida. *Medicina Veterinária (UFRPE)*, 16(1), 75-80. <https://doi.org/10.26605/medvet-v16n1-3577>
42. Martinez-Chequer, J. C., Stouffer, R. L., Hazzard, T. M., Patton, P. E., & Molskness, T. A. (2003). Insulin-like growth factors-1 and -2, but not hypoxia, synergize with gonadotropin hormone to promote vascular endothelial growth factor-A secretion by monkey granulosa cells from preovulatory follicles. *Biology of Reproduction*, 68(4), 1112-1118. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.011155>
43. Mazerbourg, S., Zapf, J., Bar, R. S., Brigstock, D. R., & Monget, P. (2000). Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 proteolytic degradation in bovine, equine, and porcine preovulatory follicles: regulation by IGFs and heparin-binding domain-containing peptides. *Biology of Reproduction*, 63(2), 390-400. <https://doi.org/10.1095/biolreprod63.2.390>
44. Nagy, P., Guillaume, D., & Daels, P. (2000). Seasonality in mares. *Animal Reproduction Science*, 60-61, 245-262. [https://doi.org/10.1016/s0378-4320\(00\)00133-0](https://doi.org/10.1016/s0378-4320(00)00133-0)
45. Pastorello, M., Gastal, M. O., Godoi, D. B., & Gastal, E. L. (2022). Emergence and selection of the dominant follicle and gonadotropin dynamics in postpartum lactating versus non-postpartum cycling mares. *Reproductive Biology*, 22(2), 100618. <https://doi.org/10.1016/>



- j.repbio.2022.100618
46. Patricia, L. S. (2018). Reproductive Cycle in Horses. In: MSD Manual Veterinary Manual. New Bolton Center, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania. <https://www.msddvetmanual.com/management-and-nutrition/management-of-reproduction-horses/the-reproductive-cycle-of-horses>.
47. Raz, T., & Aharonson-Raz, K. (2012). Ovarian follicular dynamics during the estrous cycle in the mare. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 67(1), 11-18.
48. Rocha, C. E., de Carvalho, E. da C., de Castro, F. C. G. S., Xavier, I. L. G. de S., Young, R. J., Palhares, M. S., da Silva Filho, J. M., Carvalho, R. R., Vasconcellos, A. da S., & Valle, G. R. (2020). Is mare sexual behavior affected by age and can it predict ovulation? *Applied Animal Behaviour Science*, 224, 104937. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2020.104937>
49. Satué, K., Calvo, A., Muñoz, A., Fazio, E., & Medica, P. (2021). Interrelationship between reproductive hormones and acute phase proteins during estrous cycle and pregnancy in Spanish purebred broodmares. *Veterinary and Animal Science*, 14, 100212. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2021.100212>
50. Satué, K., Fazio, E., & Medica, P. (2023). Estrogen-iron axis in cyclic mares: Effect of age. *Theriogenology*, 209, 178-183. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.06.027>
51. Segabinazzi, L. G. T. M., Gilbert, R. O., Ambrosia, R. L., Bergfelt, D. R., Samper, J. C., Peterson, E. W., & French, H. M. (2022). Structural and Functional Dynamics of the Ovary and Uterus during the Estrous Cycle in Donkeys in the Eastern Caribbean. *Animals*, 13(1), 74. <https://doi.org/10.3390/ani13010074>
52. Spencer, K. M., Podico, G., Megahed, A. A., Jones, K. L., Bittar, J. H. J., & Canisso, I. F. (2022). Ovulatory response to GnRH agonist during early and late fall in mares. *Theriogenology*, 185, 140-148. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.03.003>
53. Spicer, L. J., & Echternkamp, S. E. (1995). The ovarian insulin and insulin-like growth factor system with an emphasis on domestic animals. *Domestic Animal Endocrinology*, 12(3), 223-245. [https://doi.org/10.1016/0739-7240\(95\)00021-6](https://doi.org/10.1016/0739-7240(95)00021-6)
54. Stachurska, A., Kędzierski, W., Kaczmarek, B., Wiśniewska, A., Żylińska, B., & Janczarek, I. (2023). Variation of Physiological and Behavioural Parameters during the Oestrous Cycle in Mares. *Animals*, 13(2), 211. <https://doi.org/10.3390/ani13020211>
55. Tabatabaei, S., Asghari, M., Moghadam, M., Mamouei, K., & Mirzadeh, A. (2014). Hormonal profile of ovarian follicular fluid and blood plasma during different stages of oestrous cycle in Holstein cattle. *Iranian Journal of Applied Animal Science*, 4(2), 263-268.
56. Tazawa, S. P., Gastal, M. O., Silva, L. A., Evans, M. J., & Gastal, E. L. (2017). Preovulatory Follicle Dynamics, and Ovulatory and Endometrial Responses to Different Doses of hCG and Prediction of Ovulation in Mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, 56, 40-51. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2017.04.008>
57. Teixeira, A. C. B., Valle, G. R., Riveros, J. A. N., Diniz, J. H. W., Wenceslau, R. R., Monteiro, G. A., Leme, F. de O. P., & Oliveira, L. Z. (2020). Effects of Equine Chorionic Gonadotropin on Ovulatory and Luteal Characteristics of Mares Submitted to an P4-Based Protocol of Ovulation Induction With hCG. *Journal of Equine Veterinary Science*, 94, 103233. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2020.103233>
58. Wischral, A., Pastorello, M., Gastal, M. O., Beg, M. A., & Gastal, E. L. (2022). Hemodynamic, endocrine, and gene expression mechanisms regulating equine ovarian follicular and cellular development. *Molecular Reproduction and Development*, 89(1), 23-38. <https://doi.org/10.1002/mrd.23549>
59. Yoon, M. J. (2012). The Estrous Cycle and Induction of Ovulation in Mares. *Journal of Animal Science and Technology*, 54(3), 165-174. <https://doi.org/10.5187/jast.2012.54.3.165>