



Embryo Mortality in Mares

Büşra Özmen^{1,a}, İbrahim Doğan^{1,b,*}

¹Department of Reproduction and Artificial Insemination, Faculty of Veterinary Medicine, Bursa Uludağ University, Bursa, Türkiye

*Corresponding author

Review Article

History

Received: 09/09/2024

Accepted: 03/12/2024

ABSTRACT

One of the most basic goals in horse breeding is to have one live foal born per year from each breeding mare. Although it may seem like a simple goal, physiological conditions such as long gestation period and limited breeding season in mares make it difficult to achieve this goal. Although techniques developed for the control and monitoring of reproduction have increased reproductive efficiency in mares, embryonic losses still remain a paradox today. The embryonic period in mares covers a period of 40 days, and the mortality rate in this period varies between 5-24% depending on the variable population and methodology. Etiological factors are classified under three main headings: internal, external and embryonic. The most reliable diagnostic method of embryonic death is transrectal ultrasonography, and the diagnosis is based on the principle that the previously imaged conceptus cannot be visualized in two consecutive examinations. Ultrasonographic findings such as irregular shape and size of the embryo, motility of the vesicle 16 days after ovulation, excessive edema and fluid accumulation in the endometrium may indicate embryonic losses. Monitoring of embryonic development provides an operational solution to physicians in the diagnosis of embryonic deaths with chaotic etiology and in the control of fertility.

Keywords: Embryonic death, mare, risk factors

Kısraklarda Embriyo Mortalitesi

Süreç

Gelis: 09/09/2024

Kabul: 03/12/2024

Copyright



This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0
International License

ÖZ

At yetiştiriciliğinde en temel hedeflerden biri her damızlık kısraktan yılda bir canlı tayın doğmasıdır. Her ne kadar basit bir hedef gibi görünse de, kısraklarda uzun gebelik süresi ve sınırlı üreme sezonu gibi fizyolojik koşullar bu hedefe ulaşmayı zorlaştırır. Reprodüksiyonun kontrolü ve monitörizasyonu için geliştirilen teknikler, kısraklarda üreme verimliliğini artırsa da embriyonik kayıplar günümüzde hala bir paradoks olarak varlığını sürdürmektedir. Kısraklarda embriyonik dönem, 40 günlük süreyi kapsar. Bu dönemdeki ölüm oranı değişken popülasyon ve metodolojiye göre %5-24 arasında değişkenlik gösterir. Etiyolojik faktörler internal, eksternal ve embriyo kaynaklı olmak üzere üç ana başlık altında sınıflandırılmıştır. Embriyonik ölümlerin en güvenilir teşhis yöntemi transrektal ultrasonografidir ve tanı, daha önce görüntülenmiş konseptusun ardışık iki muayenede görüntülenememesi prensibine dayanır. Embriyonun düzensiz şekli ve boyutu, ovulasyondan 16 gün sonra vezikülün hareketliliği, endometriyumda aşırı ödem ve sıvı birikimi gibi ultrasonografik bulgular embriyonik kayıplara işaret edebilir. Embriyonik gelişimin monitorizasyonu, etiyojisi kaotik olan embriyonik ölümlerin tanısında ve fertilitenin kontrolünde hekimlere operasyonel bir çözüm sunar.

Anahtar Kelimeler: Embriyonik ölüm, kısrak, risk faktörleri

^a mail: busraozmen094@gmail.com

^{id} ORCID: 0009-0004-2970-7277

^b mail: idogan@uludag.edu.tr

^{id} ORCID: 0000-0003-1976-1814

How to Cite: Ozmen B, Dogan İ (2024) Embryo Mortality in Mares, Turkish Veterinary Journal, 6(2): 78-89

Giriş

At yetiştiriciliğinde en temel hedeflerden biri, damızlık kısraklarda her yedi yılın en az altısında yılda bir canlı tay doğumudur (Macpherson ve Blanchard, 2005). Her ne kadar basit bir hedef gibi görülsede, kısraklarda ortalama 335-345 günlük gebelik süresi, kuzey yarımkürede Şubat'tan Eylül'e, hatta safkanlar için ülkemizde 15 Şubat ile 30 Haziran arasında sınırlı olan üreme sezonu gibi fizyolojik koşullar bu hedefe ulaşmayı zorlaştırır (Özmen ve Doğan, 2023). Kısraklarda embriyo ölümleri ve abortlar, at yetiştiriciliğinde infertilite ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Renaudin ve Conley, 2023). Yardımcı üreme teknikleri, reproduktif hormonların kullanımı ve transrektal ultrasonografi gibi teknikler kısraklarda reproduktif verimliliği arttırmış olsa

da, embriyo kayıpları halen günümüzde sorun olmaya devam etmektedir (Antczak ve Allen, 2021). Aygır spermatozoonları genellikle oviduktta iki veya üç gün yaşar ve kısraklarda ovulasyon östrusun bitiminden 24-48 saat önce spontan gerçekleşir, bu nedenle östrusun ikinci gününden başlayarak ve bitimine kadar kısrığın gün aşırı tohumlanması önerilmiştir (Sönmez, 2023). Fertilizasyon oranı genç (>%90) ve yaşlı (%85) kısraklar arasında değişkenlik gösterir (Brinsko ve ark., 1994). Fertilizasyon, oviduktun ampullasında meydana gelir ve ardından embriyonun gelişim süreci başlar (Özmen ve Doğan, 2024). Kısrak zigotunun bölünme süreci, diğer evcil memelilere benzer şekildedir (Hunter, 1991). Ancak kısraklarda özellikle hücre sayısı 16'dan az olan

embriyolarda, deutoplazmoliz adı verilen, hücresel materyalin vitellin boşluğuna ekstrüzyonu gözlenir ve 16 blastomer aşamasından itibaren ekstrüzyona uğrayan madde azalır ve kaybolur. Bu fenomen, büyük miktarda lipid içeren domuz ve kısırak embriyolarının tipik özelliğidir (Meira ve ark., 2012). Embriyonik gelişim fetüsün gelişimi doğal olarak fertilite ile doğrudan ilişkilidir. Kısıraklarda ortalama gebelik oranı, üreme sezonunun ilk östrus siklusunda %53,6-65,0 (Allen ve ark., 2007), sezon sonunda %67,8-85,3 (Lane ve ark., 2016) ve canlı tay doğum oranı ise %80,2 olarak bildirilmiştir (Hanlon ve ark., 2012).

Embriyo, vücudun çeşitli kısımları oluşmadan önce uterusu yaklaşık 40 gün boyunca gelişen yeni hayata verilen isimdir. Organogenezis tamamlandıktan sonra ise fetüs adı verilir ve canlı bir tayın minyatür kopyasıdır (Ginther, 2022). Kısıraklarda embriyo gelişimi, diğer evcil hayvanlarla karşılaştırıldığında spesifik özellikler sergiler. Kısırak zigotu ovidukt kanalında 6-6,5 gün kalır ve bu sürenin sonunda geç morula veya erken blastosist evresinde uterusu ulaşır (Özdaş, 2023). Öte yandan fertilize olmamış oositler ovidukt kanalında kalır ve zamanla dejenere olur; kısıraklarda bu mekanizmanın nasıl gerçekleştiği hala belirsizdir (Antczak ve Allen, 2021; Özdaş, 2023). Reprodüktif sürecin bir sonraki aşaması, oositin fertilizasyonu ile başlayan ve fetüsün gelişimi ile devam eden ve tayın doğumu ile sona eren gebeliktir. Kısıraklarda progesteron (P4) gebelik boyunca sentezlenmeye devam ederken diğer üreme hormonlarında da bir dizi değişiklik meydana gelir (Renaudin ve Conley, 2023). Gebeliğin 14. gününe kadar sentezlenen P4, östrus siklusunun diöstrus veya luteal fazını yansıttığından, P4 'ün plazma konsantrasyonu gebe olan ve olmayan kısıraklar arasında benzerdir (Holtan ve ark., 1975; Swegen, 2021). Ancak gebe olmayan kısıraklarda, östrus siklusunun yaklaşık 14. gününde endometriyumdan salgılanan prostaglandin F2 α (PGF2 α), siklik korpus luteumu (primer KL) ortalama 23 saat içinde lize ederek bu hormonal milenyumu değiştirir ve kısırak yeniden siklus döngüsüne girer (Aurich, 2011; Ginther ve ark., 2011). Gebe kısıraklarda ise primer KL varlığını sürdürür ve P4 hormonu sentezleyerek siklus döngüsünü durdurur (Holtan ve ark., 1975; Renaudin ve Conley, 2023). Bu, kısırağın konseptusu tanınması için ovulasyonu takip eden 14-16. günlerin kritik zaman olduğunu gösterir (Swegen, 2021). Gebe kısıraklarda PGF2 α 'nın salınımının nasıl durdurulduğu henüz tam olarak belli değildir (Newcombe ve ark., 2023), ancak uterusu hareket eden konseptus sinyaller oluşturur ve bunun, KL'un lize olmasını önlediği düşünülmektedir (Ginther, 1985; Swegen, 2021). Embriyonik vezikül uterusu girdikten sonra yaklaşık 10 gün boyunca uterus içinde hareket eder ve ovulasyondan yaklaşık 16 gün sonra genellikle herhangi bir kornu uterusunun kaudalinde sabitlenir (Ginther, 1983). Bu durum uterus tonusu ve vezikül boyutunun artmasıyla ilişkilidir ve fiksasyona kadar vezikülün şekli küreseldir (Ginther, 2021). Embriyonik vezikülün küresel şekli, uterusu girmesiyle oluşan ve

sabitlendiği anda kaybolan kapsül yüzünden daha sonra düzensizleşir ve uzunlamasına genişler (Willmann ve ark., 2011; Swegen, 2021). Kısıraklarda luteal faz ve erken gebelik döneminde endometriyal hücreler tarafından sentezlenen sitokinler ve büyüme faktörleri, implantasyondan önce konseptusun büyümesini ve gelişmesini destekler, ancak proteinden zengin bu sekresyonların içeriği henüz tam olarak tanımlanmamıştır (Farnia ve ark., 2020).

Kısıraklarda gebeliğin erken tanısı hem fertilitenin kontrolü hem de bakım-besleme programının yönetimi açısından önemlidir. Noninvazif transrektal ultrasonografi (5,0-7,5 MHz linear transdüser) bu amaçla kullanılan en yaygın uterus görüntüleme yöntemidir (McKinnon ve ark., 1988) ve gebe kısıraklarda ovulasyondan yaklaşık 9-10 gün sonra embriyonik vezikül hiperekojenik olarak görüntülenebilir (Meira ve ark., 2012). Ultrasonografik cihazlar kısıraklarda erken gebelik tespitinde devrim yaratmış olsa da, embriyonik ölümlerin neden ve nasıl gerçekleştiği ve bunların ne ölçüde önlenilebileceği konusundaki veriler çok sınırlıdır (Antczak ve Allen, 2021). Bu derleme kapsamında kısıraklarda erken dönemde embriyo ölümlerinin zamanı, oranı, olası nedenleri ve tanısı konusunda kısaca bilgiler verilecektir.

Erken Embriyonik Ölüm

Erken embriyonik ölüm (EEÖ), gebeliğin ilk 40 günlük dönemini kapsar ve hatta fertilizasyondan 14-16 gün sonra gebeliğin maternal tanınmasından önce de meydana gelebilir (Allen, 2001; Farnia ve ark., 2020). Kısırakta ikiz embriyo veya embriyonun kaybedildiğine dair belirtiler varsa transrektal ultrasonografi ile bu durum takip edilerek uygun önlemler alınabilir (McKinnon ve ark., 1988; Ginther, 2022). Ancak kısıraklarda gebeliğin ilk on günü, embriyonik vezikül çok küçük olduğu için konvansiyonel ultrasonografi cihazlarıyla görüntülenemez (McKinnon ve ark., 1988), dolayısıyla bu dönemdeki embriyo kaybının incelenmesi için embriyo/oosit transferi ve in-vitro embriyo üretimi gibi klinik (Claes ve ark., 2019) veya oositlerin/embriyoların ışık/elektron mikroskobu ile incelenmesini içeren deneysel (Bertero ve ark., 2017) tekniklerin kullanılması gerekmektedir. Üstelik bu dönemde kısıraklarda erken embriyo kaybını fertilizasyon başarısızlığından ayırmak zordur (Yu ve ark., 2022). Gebeliğin erken dönemlerinde kayıp meydana geldiğinde rezorpsiyon şekillenir ve bu durumda embriyo öldüğü için ultrason görüntüsü alınmaz. Özellikle kısıraklarda gebeliğin 30. gününden sonra kayıp meydana gelirse luteal fazın uzaması nedeniyle siklus döngüsü hemen başlamayabilir. Kısıraklarda embriyo ölüm oranı %5-24 arasında değişiklik gösterir (Woods ark., 1987; Ginther ve ark., 1985; Vogelsang ve ark., 1989; Chevalier-Clement, 1989; Hanlon ve ark., 2012). Bu oran subfertil kısıraklarda %50'ye kadar çıkabilir (Ball, 1988; Woods ve ark., 1987) ve özellikle embriyonun uterusu girdiği dönemden önce meydana gelir (Woods ve ark., 1985). Bu oranlardaki

farkın, değişken popülasyondan ve metodolojiden kaynaklanması olasıdır.

Embriyonik Ölümlerin Etiyolojik Nedenleri

Kısırlarda embriyonun ölümüne neden olan etiyolojik faktörler internal, eksternal ve embriyo kaynaklı olmak üzere üç başlık altında sınıflandırılmıştır (Ball, 1988; Ashraf ve ark., 2022). Internal faktörler; uterus ortamı, P4 eksikliği, yaş, laktasyon, tay kızgınlığı, aşım/tohumlama zamanı, fiksasyon bölgesi ve kromozom anomallileri gibi temel faktörleri içerir. Stres, beslenme, sezon/iklim, rektal palpasyon ve ultrasonografik muayene, aygır-sperma, gamet manipülasyonu gibi pek çok etken ise eksternal faktörler grubunda yer alır. Embriyo kaynaklı faktörler ise kromozom anomalileri veya morfolojik defektlerden kaynaklanır (Ball, 1988; Vanderwall, 2008). Embriyonik mortalitenin etiyojisinde rol oynayan pek çok faktör artık tanımlanmış olsa da, henüz belirlenmemiş çoğu değişkenin bu paradoksa katkıda bulunması olasıdır.

İnternal Faktörler

Uterus ortamı

Normal uterus ortamında gelişen bir embriyodan ancak canlı tay doğabilir; aksi takdirde embriyo veya fetüs kaybedilir. Kısırlarda infertilitenin başlıca nedenlerinden biri de endometritistir (Morris ve ark., 2020) ve inflamatuvar ve noninflamatuvar olmak üzere iki forma ayrılır (Vanderwall, 2008). İnflamatuvar endometrit akut ve kronik olarak ayrılırken, antiinflamatuvar endometrit ise periglandüler fibrozis ve endometrial kistlerden oluşur (Canisso ve ark., 2020). Akut endometrit, kalıcı çiftleşme (Scarlet ve ark., 2023) veya patojenik etkenlerden kaynaklanır (Morris ve ark., 2020) ve nötrofillerin endometriyumun stromasına ve uterusun lümenine nüfuz etmesiyle karakterizedir (Canisso ve ark., 2020). Çiftleşme veya patojenik faktörlerin neden olduğu endometrit sonucu oluşan intrauterin sıvı fertilitiyi olumsuz yönde etkileyebilir (Freccero ve ark., 2023). Bu durum spermanın motilite ve viabilitesini azaltarak (Maischberger ve ark., 2008) ya da luteolizi erken indükleyerek veya embriyoyu doğrudan etkileyerek ölümüne neden olabilir (Donato ve ark., 2023). Ayrıca, aşımdan sonra kısırağın uterusunda doğal olarak oluşan inflamatuvar reaksiyon, kısırların yaklaşık %15'inde fertilitenin azalmasına yol açabilir (Scarlet ve ark., 2023). Bu reaksiyon, uterusun sperma veya patojenlere karşı hem mekanik hem de immünolojik tepkisinin bir sonucudur ve yarı-allojenik konseptusun gelişmesi için uygun bir uterus ortamı sağlar (Canisso ve ark., 2020). Öte yandan, tohumlamadan sonraki 48 saat içinde inflamasyon giderilmezse kısırta çiftleşme veya tohumlamaya bağlı kalıcı endometritis oluşacağından fertilitite düşebilir (Morris ve ark., 2020). Ayrıca endometritisli kısırlarda embriyo kaybının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Woods ve ark., 1987). Kronik endometritis, gebelik veya enfeksiyöz endometritis

sonucu gelişir ve lenfositlerin endometriyuma penetrasyonu ile karakterizedir ve genellikle uterusun alınan biyopsi örneklerinde teşhis edilir (Canisso ve ark., 2020). Genellikle yaşlı kısırlarda daha yaygın olan periglandüler fibrozis gibi endometriyumda enfeksiyöz olmayan anormalliklerin hem embriyonun hem de fetüsün ölümüne neden olduğu öne sürülmüştür (Muderspach ve ark., 2024). Ancak yaşlı kısırların uterusunda periglandüler fibrozis ve kronik inflamasyon gibi patolojik değişikliklerin genellikle embriyo kayıplarından sorumlu olmadığı ve diğer faktörlerden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Schöniger ve Schoon, 2020). Glandüler ve lenfatik olmak üzere iki tipe ayrılan uterus kistleri içi sıvı dolu yapılardır, kısırların %22-55'inde görülür, yaşla birlikte artar ve transrektal ultrasonografi ile tanısı konur (Chevalier-Clement, 1989). Uterus kistleri fertilitiyi iki şekilde etkiler. Birincisi, büyük kistler (>3 cm) embriyonik vezikülün uterus lümeninde hareket etmesini engelleyebilir. Bu durumda vezikül endometrial PGF2 α sekresyonunu bloke edemeyeceğinden KL'un regresyonu şekillenir ve gebeliğin maternal tanınması gerçekleşemez (McDowell ve ark., 1988). İkincisi eğer embriyonik vezikül, kist(ler) ile doğrudan temas halinde sabitlenirse, uterus lümeni ile yeterli besin alışverişi oluşamayacağı için embriyo kaybı meydana gelebilir (Ginther, 2021). Genel olarak uterus kistleri embriyonik ölümlerin primer nedeni olarak görülmesi de büyük veya çok sayıda ve prognozu kötü olan kistlerin tedavi edilmesi önerilmiştir (Chevalier-Clement, 1989; DeLuca ve ark., 2009).

Kısırta intraluminal sıvı, östrus fazına göre değişkenlik gösterir ve normal bir durum değildir. İntrauterin sıvı, östrus fazında hem endometriyal sekresyonlar hem de ödemden kaynaklanabilir. Aşım öncesi intrauterin sıvı, genellikle sterildir ve nötrofil içermez (Newcombe, 1997). Ancak daha sonra çiftleşme ile uterusu giren mikroorganizmalar için bir kültür ortamı oluşturacağından spermisit olabilir. Genellikle, östrus fazında >1 cm sıvı varsa, oksitosin kullanarak çiftleşme öncesi sıvı drene edilmelidir. Eğer sıvının varlığı >2 cm ise, drene edilmeli ve mikrobiyolojik olarak araştırılmalıdır. Diöstrus fazında ise intrauterin sıvı, inflamasyonun göstergesidir. Bu durum embriyonun ölümüne neden olduğu için kısa luteal faz ile ilişkilidir. Bu semptomları gösteren kısırlarda smear alınması klinik tanıyı kolaylaştırmaktadır (Newcombe, 1997).

Progesteron Eksikliği

Progesteron kısırlarda gebeliğin sürdürülmesinde kritik öneme sahip olan hormondur ve embriyonik dönemde P4'ün tek kaynağı primer KL'umdur (Allen, 2001; Grabowska ve Kozdrowski, 2022). Kısırlarda primer KL'uma bağlı P4 eksikliğinin embriyonik kayba neden olduğu ve konseptusun 3-7 gün içinde kaybolmasıyla sonuçlandığı bildirilmiştir (Vanderwall ve ark., 2000). Bu nedenle embriyo kaybını önlemek amacıyla kısırlara ekzojen P4 veya progesteronların verilmesi önerilmiş ancak bu uygulamaya yönelik kanıtlanmış bir yöntemin olmayışı bu hormonların rutin olarak uygulanmasına yol açmıştır (Allen, 2001). Birçok doz rejimi kısırlarda plazma

P4 konsantrasyonlarını etkili bir şekilde artıramaz veya koruyamaz (DeLuca ve ark., 2011). Ekzojen P4 uygulanan ve uygulanmayan kısıraklarda embriyo kaybı oranları gebeliğin 15-42. günleri arasında benzer bulunmuştur (Rose ve ark., 2018). Spesifik bir endikasyon ve/veya kontrendikasyon olmaksızın, tekrarlayan gebelik başarısızlığı öyküsü olan kısıraklarda rutin ekzojen progesteron takviyesinin embriyo kayıplarını azaltacağına dair bir kanıtta yoktur (Vanderwall, 2008). Diğer taraftan, ovulasyondan 14-15 gün sonra yapılan ultrasonografik muayenede belirgin uterus ödemi ve belirsiz KL tanısı konan kısıraklara ekzojen P4 uygulaması önerilmiştir ancak gebeliğin devam edip etmeyeceği yine de belirsizdir. Bu amaçla, ultrasonografik muayenede KL açıkça görülene ve uterus ödemi kaybolana kadar günlük olarak doğal P4 veya altrenogestin verilir (Willmann ve ark., 2011). Bu amaçla kullanılan bir diğer seçenek ise gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisti olan buserelin olup, ovulasyondan 10-11 gün sonra 40 mg verildiğinde gebe kısıraklarda 30. güne kadar embriyo kayıp oranlarının azaldığı bildirilmiştir. Buserelinin etki mekanizması bilinmemekle birlikte, embriyonik vezikülün tek başına luteolizi engelleyemediği kısıraklarda luteal regresyonu önlediği şeklinde açıklanmıştır (Newcombe ve ark., 2001).

Yaş

Kısıraklarda yaş, doğrudan fertilitiyi etkiler ve özellikle 14 yaşından büyük kısıraklarda oosit kalitesi bozulduğundan hem fertilizasyon başarısızlıkları hem de embriyo ölümleri artmaktadır (Chevalier-Clement, 1989; De Souza ve ark. 2020; Scoggin, 2015). Nitekim kopulasyondan 42 gün sonra 14 yaşından küçük (%4,7) ve büyük (%9,0) kısıraklarda gebelik kaybının farklı olduğu saptanmıştır (Hanlon ve ark., 2012). Yapılan bir çalışmada genç ve yaşlı kısıraklardan toplanan embriyolar genç kısıraklara transfer edilmiş ve genç kısıraklardan toplanan embriyoların yaşama oranının yaşlı kısıraklardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (Ball ve ark., 1989). Bu durum yaşlı kısıraklarda oosit ve embriyo defektlerinin daha fazla olduğunu düşündürmüştür (Carnevale ve ark., 2020). Genel olarak yaşlı kısıraklarda oosit kalitesinin bozulması gebelik oranlarını düşüren en önemli faktörlerden biri olarak görülmüştür (Rizzo ve ark., 2019). Yapılan in-vitro çalışmada, toplanan oositlerin büyük çoğunluğunun genç (≤ 14 yaş) kısıraklarda Metafaz-II'ye, yaşlı ($15 \geq$ yaş) kısıraklarda ise Metafaz-I'e kadar geliştiği gösterilmiştir (Brinsko ve ark., 1995). Yapılan bir diğer in vitro çalışmada ise genç (6-10 yaş) ve yaşlı (20-26 yaş) kısıraklardan toplanan ve kültüre edilen oositler genç kısırakların oviduktlarına transfer edilmiş ve yaşlı kısıraklardan toplanan oositlerden daha düşük gebelik oranı elde edilmiştir (Carnevale ve Ginther, 1995). Benzer şekilde kısıraklardan toplanan embriyolar genç (3-5 yaş) ve yaşlı (10-13 yaş) kısıraklara transfer edilmiş ve yaşlı kısıraklarda embriyo ölüm oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Donato ve ark., 2023). Çalışmalar yaşlı kısıraklardan toplanan oositlerin daha fazla anormal mayoz bölünmeye ve mitokondrilerde ultrastrüktürel defektlere sahip olduğunu ve aynı zamanda yaşlılardan genç kısıraklara oosit transferinin yaşa bağlı subfertilitiyi ortadan

kaldırmadığını da göstermiştir (Brinsko ve ark., 1995; Carnevale ve Ginther, 1995; Torner ve ark., 2007). Üstelik yaşlı kısıraklardan alınan oositler, ooplazma veya nükleusta büyük veziküller, dikdörtgen veya düzensiz şekiller, organelsiz ooplazma alanları ve seyrek mikrovilluslu oolemma bölümleri gibi genç kısıraklardan görülmeyen morfolojik anormallikleri de barındırdığı tespit edilmiştir (Carnevale, 2008; Rizzo ve ark., 2019). Yaşlı kısıraklarda, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH) artışına bağlı olarak foliküler fazın ve folikül gelişiminin uzaması, anormal oositlerin gelişimine yol açar ve bu oositlerin ovulasyonu, hem embriyonik gelişimin gecikmesine hem de embriyo ölüm riskinin artmasına neden olur (Carnevale ve ark., 2020). Ayrıca yaşla birlikte artan vulva ve endometriumdaki yapısal değişiklikler kısıraklarda üreme performansını olumsuz etkileyebilir (Scoggin, 2015).

Laktasyon

Laktasyondaki kısıraklarda, maiden (ilk kez çiftleştirilen) ve barren (bir önceki sezon gebe kalmamış) kısıraklara kıyasla daha fazla embriyo kaybı tespit edilmiştir. Ayrıca laktasyondaki kısıraklarda embriyo kaybının hem yaşlanma hem de yetersiz besleme nedeniyle artabileceği de bildirilmiştir (Ball, 1988). Laktasyondaki kısıraklarda P4 konsantrasyonları daha düşük olmasına rağmen (Van Niekerk ve Van Niekerk, 1998), embriyo kaybı laktasyonda olan ve olmayan kısıraklar arasında benzer (Woods ve ark., 1987) veya farklı (Durmaz ve ark., 2020) bulunmuştur. Bu konuda çelişkili araştırma sonuçları nedeniyle henüz bir fikir birliği oluşmamıştır.

Tay kızgınlığı

Kısıraklar, postpartum dönemde 14 gün içinde involüsyonun tamamlanması ve ovulasyonun çok kısa süre içinde gerçekleşmesiyle diğer evcil hayvanlardan ayrılır (Ginther, 1998). Bir kısırakta en yüksek verimi almak, postpartum dönemin sağlıklı bir şekilde tamamlanması ve bu dönemin kısaltılmasıyla mümkündür. Tay kızgınlığı, kısırakta doğumdan 5-12 gün sonra ortaya çıkan ve ovulasyonla sonuçlanan ilk östrus olarak tanımlanır (McCue, 2020). Kısağın 12 aylık tay-doğum aralığını koruması ve ardından tekrar gebe kalması için yaklaşık 25 günü vardır (Macpherson ve Blanchard, 2005). Tay kızgınlığı yetiştiriciye bu fırsatı sağlar, ancak bunu genellikle kısağın reproduktif durumu belirler (Scoggin, 2015). Bazı araştırmacılar tarafından yavru zararlarının 7 kg'dan daha hafif olması ve 2 saat içinde atılması, genital kanalda doğum sırasında yaralanma olmaması ve postpartum sürecin sorunsuz tamamlanması gibi patolojik semptom göstermeyen kısırakların tay kızgınlığında çiftleştirilmesi önerilirken (McCue, 2020), tay kızgınlığında çiftleştirilen kısıraklarda daha yüksek embriyonik ölüm (Chevalier-Clement, 1989; Malschitzky ve ark. 2015; De Souza ve ark., 2020; Talluri ve ark., 2021) ve daha düşük gebelik (Lane ve ark. 2016) oranları saptanmıştır. Aksine bazı çalışmalarda ise embriyonik ölüm ve gebelik oranları, tay kızgınlığında veya bir sonraki östrusta çiftleştirilen kısıraklar arasında benzer bulunmuştur (Sharma et al. 2010; Suchitra ve ark., 2023). Bu çelişkili sonuçlara

rağmen, normal ovaryum ve uterus fonksiyonlarına sahip kısrakların tay kızgınlığında çiftleştirilmesi önerilmiştir (Oktay ve Bekyürek, 2005; Malschitzky ve ark. 2015; McCue, 2020; Talluri ve ark., 2021), aksi takdirde patolojik semptomlar gösteren kısraklarda embriyonik ölüm oranları daha yüksek olabilmektedir (Sharma ve ark., 2010; Stout, 2012). Ayrıca puerperal dönemde endometriyal sitoloji veya ultrasonografik muayeneler sürecin sağlıklı tamamlanıp tamamlanmadığına karar vermek için güvenilir bir seçenektir.

Aşım/tohumlama zamanı

Dişi genital kanalında, gametlerin sınırlı yaşam süreleri hem fertilizasyon hem de embriyonun gelişimi için kritik zaman dilimleridir ve bu yüzden kısraklarda tohumlama zamanı önemlidir (Özmen ve Doğan, 2023). Kısrakların ovulasyondan sonra tohumlanması, gametlerin yaşlanmasına yol açarak hem fertilizasyon başarısızlığına hem de embriyo ölümlerinin artmasına neden olabilir (Vanderwall, 2008). Taze sperma ile ovulasyondan önceye kıyasla sonra tohumlanan kısraklarda 15-40. günler arasında embriyonik veziküllerin daha küçük ve embriyo kayıp oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, ovulasyondan ≤30 saat sonra tohumlanan kısraklarda ise gebelik oluşmamıştır (Woods ve ark., 1990). Başka bir çalışmada ise ovulasyondan sonraki 18 saat içinde tohumlanan kısraklarda gebelik oluşurken, ≤24 saat sonra tohumlananlarda ise gebelik saptanmamıştır (Koskinen ve ark., 1990). Kısrakların soğutulmuş sperma ile ovulasyondan 24 saat önce veya 12 saat sonra ve dondurulmuş spermayla ise ovulasyondan 12 saat önce veya sonra tohumlanması önerilmiştir (Sieme ve ark., 2003). Ovulasyondan sonra tohumlanan kısraklarda embriyo kaybının daha fazla olmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak oosit fertilize olmasına rağmen, embriyonun viabilitesinin sonradan etkilenmesi veya fertilizasyon gecikmesiyle birlikte embriyonun gelişiminin de gecikmesi ve bu durumda embriyonik vezikülün luteolizi tam olarak önleyememesi olası nedenler olarak düşünülmektedir (Vanderwall, 2008). Nitekim ovulasyondan sonra tohumlanan kısraklarda embriyonik vezikülün daha küçük olması bu olasılığı desteklemektedir (Woods ve ark., 1990). Ancak kısraklarda tohumlama zamanı ile embriyo kayıpları arasında bir ilişki bulunmasına rağmen olası çok sayıda faktörde rol oynar (Ginther ve ark., 1985; Ashraf ve ark., 2022; Newcombe ve ark., 2023).

Embriyonik vezikülün fiksasyonu

Nadiren embriyonik vezikül, korpus uterinin kranialinde veya kaudalinde de sabitlenebilir. Embriyonik vezikül, korpus uterinin kranialinde sabitlenirse embriyonik gelişim devam edebilir, ancak kaudalinde sabitlenirse genellikle embriyonik kayıp meydana gelir ve bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir (Ginther, 1983, 2021).

Kromozom anormallikleri

Kısraklarda gebelik kaybıyla ilişkili en yaygın genetik varyant türü anöploididir (Shilton ve ark., 2020). Tek bir kromozomda meydana gelen sayısal değişiklik olarak bilinen anöploidi, monozomi, trizomi ve nullizomi olmak üzere üç kategoriye ayrılır (Shilton ve ark., 2023).

Otozomal monozomi (2n-1), yaşayan hiçbir hayvanda bildirilmemiş fetal lethal bir fenotiptir (Bugno-Poniewierska ve Raudsepp 2021). Atlarda lethal ve non-lethal anöploidi tipleri bildirilmiştir (Shilton ve ark., 2020) ve non-lethal otozomal trizomiler nadirdir (Bugno-Poniewierska ve Raudsepp, 2021). Non-lethal otozomal anöploidi olarak doğan tayların fenotipleri heterojendir ve 28 (65XY, +28) ve 23 (65XY, +23) kromozomlarının trizomisi ile ilişkilidir (Shilton ve ark., 2023). Sadece iki çalışmada kısrak embriyosunda (Rambags ve ark. 2005) ve fetoplantasında (Shilton ve ark., 2020) otozomal anöploidi saptanmıştır. Atlarda erken gebelik kaybıyla ilişkili anöploidi tipleri arasında trizomi 1, 3, 15, 20 ve kombine kromozomlar 23/24 bulunur. Ancak canlı doğan taylarda daha küçük otozom ve seks kromozomlarında (23, 26, 27, 28, 30, 31 ve X) anöploidiler görülmüştür (Shilton ve ark., 2023). Lethal ve non-lethal fenotipler şu anda ayrılmıştır; kromozom boyutu 65 Mb olanlar lethal ve 55 Mb veya daha küçük olanlar ise non-lethal karma fenotiple ilişkilidir (Shilton ve ark. 2020; Bugno-Poniewierska ve Raudsepp 2021). Tüm küçük kromozomların (26, 27, 31) monozomileri gebeliğin 65. gününe kadar embriyonik ve fetal ölüme yol açar. Bazı büyük kromozomların monozomileri henüz tanımlanmamıştır ancak gebeliğin klinik tespitinden önce embriyonun ölümüne neden olduğu ileri sürülmüştür (Shilton ve ark., 2023). Allozom anöploidi olan X monozomi yetişkin atlarda en sık görülendir. Genellikle saf X monozomi infertiliteyle, mozaik X monozomi ise subfertiliteyle ilişkilidir (Bugno-Poniewierska ve Raudsepp, 2021). Bir kısrakta X trizomi tanımlanmış olsa da (Shilton ve ark. 2020), allozom anöploidilerin gebelik kaybına neden olup olmadığı belirsizdir (Shilton ve ark., 2023). Anöploidi genellikle gametogenez sırasında ve tek bir gamette tesadüfen ortaya çıkar (Shilton ve ark., 2023). Yaşlı kısrakların metafaz-II evresindeki oositlerinde genç kısraklara göre daha fazla anöploidinin görülmesi, oogenezin anöploidi gebeliklerde primer sorumlu olduğunu düşündürmüştür (Rizzo ve ark., 2020). Ayrıca, yaşlı kısrakların oositlerinde anormal kromozom uyumsuzluğunun artması (Rizzo ve ark., 2019) ve in vitro olgunlaşmış oositlerde sentromer kohezyonunun zayıflaması gibi anormal mayotik hatalar maternal kökenlidir (Rizzo ve ark., 2020). Anöploidi in-vivo'ya oranla in-vitro olgunlaştırılan oositlerde daha fazla oluşur (Franciosi ve ark., 2017) ancak bunun in-vitro üretilen embriyolarda daha yüksek erken gebelik kayıplarına ne düzeyde katkısının olduğu belirsizdir (Cuervo-Arango ve ark., 2019). Anöploidi spermatogenez esnasında da ortaya çıkabilir. Aygırlarda artan yaşla birlikte spermada allozomal anöploidi artarken otozomal anöploidi artmaz (Bugno-Poniewierska ve Raudsepp 2021) ve bu durum taylarda ölümcül değildir ancak onların subfertil olmalarına neden olabilir (Shilton ve ark., 2023).

Genetik çeşitliliğin temel taşı olan translokasyonlar, homolog olmayan kromozomlar arasındaki parçaların kırılması ve kaynaşması sonucu oluşur; dengeli ve dengesiz olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Bu güne kadar

yalnız bir aygırda dengesiz otozomal translokasyon (64, XY, t(4;30), +4p) bildirilmiştir (Ghosh ve ark., 2020), diğerleri dengeli otozomal veya dengesiz allozomal translokasyonlardır (Shilton ve ark., 2023). Translokasyonlar kısırlarda subfertiliteye ve tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olur. Translokasyonlar gametogenezisi ve mayoz bölünmeyi değiştirerek hem dengeli (1/3) hem de dengesiz (2/3) gametlerin oluşmasına yol açar. Dengesiz translokasyonlar fertilizasyonda oluşursa gebelik kaybına, dengeli olanlar ise defektin doğan taya aktarılmasına sebep olur (Shilton ve ark., 2023). Sonuç olarak, kısırlarda tekrarlayan idiyopatik gebelik kayıplarında karyotipleme önerilmektedir (Vanderwall, 2008).

Eksternal Faktörler

Stres

Atlar, aralarında güçlü hiyerarşik düzen ve sosyal bağlar içinde yaşayan canlılardır ve hatta kısırlar arasında bu bağlar daha da güçlüdür. Bu sosyal hiyerarşik düzeni bozan her türlü yönetim değişikliği kortizolün daha fazla salgılanmasına neden olur. (Aurich, 2011; Malschitzky ve ark., 2015). Atlarda glukokortikoidler, böbrek üstü bezlerinden sirkadiyen ritimle veya akut ve/veya kronik stres koşullarında salgılanan kortikoid sınıfına ait steroid hormonlardır. Bu sınıftan kortizol, plazmada en fazla bulunanıdır ve aynı zamanda hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın aktivitesinin de bir göstergesidir. Kısırlarda egzersiz, transport ve ağrı gibi pek çok durum stres koşullarına neden olarak vücudun homeostazını bozar ve bu da glukokortikoidlerin daha fazla salgılanmasına neden olur (Malschitzky ve ark., 2015; Mazzola ve ark. 2021). Bu durum gonadotropik hormonların salgılanma düzenini değiştirir ve sonuçta üreme fonksiyonları olumsuz etkilenir (Berghold ve ark., 2007). Üstelik gebeliğin ilk 2 haftasında maternal hipertermi, uterus sekresyonlarını değiştirerek veya embriyo gelişimini doğrudan etkileyerek kısırlarda embriyonik kayıplara neden olabilir (Vanderwall ve ark., 2000). Şiddetli ağrı veya nakil gibi değişik sebeplerle oluşabilen maternal stres, embriyo kayıplarının önemli bir nedenidir. Gebeliğin ilk 50 gününde bir kısırağın taşınması ile oluşabilen fiziksel stres, kortizolün daha fazla salgılanmasına neden olur ve bu da plazma progesteron konsantrasyonlarını düşürerek embriyonik kayba neden olabilir (Vogelsang ve ark., 1989). Gebe kısırların 8 saatten veya 500 km'den fazla taşınması gerekli ise ilk 50 gün beklenmesi ve daha sonrasında taşınması önerilmektedir. Kısırların aşım amacıyla aygırın bulunduğu konuma taşınması ve aynı gün geri dönmesi şeklindeki yaygın uygulama ise, nakil sadece rahat ve güvenli koşullarda gerçekleştirilebilecekse tercih edilmelidir (Vogelsang ve ark., 1989).

Beslenme

Kısırlarda fertilitenin sürdürülebilmesi için ideal vücut kondisyon skoru gereklidir ve bunun üreme aktivitesi üzerindeki etkisi skor aralığına bağlı olup, doğrudan ovaryum aktivitesi ve endokrin profili ile ilişkilidir (Durmaz ve ark., 2020). Kısırlarda vücut

kondisyon skoru 1-9 arasında derecelendirilir. İdeal koşullar altında kısırların üreme mevsiminde 5, erken gebelikte 6-7, geç gebelikte ise 7-8 skorda olması gerekir (Yüksel ve Saat, 2017). Ayrıca kısırlarda vücut kondisyonunun anöstrusun süresine, interovulatr aralığına, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve leptin'in salgılanmasına, embriyonik kayıplara, gebelik oranlarına ve abortlara doğrudan etkisi bulunmaktadır (Hallman ve ark., 2023). Kısırların fizyolojik durumlarına göre dengeli rasyonlarla beslenmesi embriyonik kayıp oranlarını azaltırken, toksin içeren yemler embriyo gelişimini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyerek bu oranları artırmaktadır (McCue, 2020). Nitekim düşük kaliteli protein içerikli rasyonla beslenen kısırlarda daha fazla embriyo kaybının olduğu gözlenmiştir (Van Niekerk ve Van Niekerk, 1998). Bu sonuçlar kısırların ideal vücut kondisyonunu korumak ve embriyo kayıplarını en aza indirmek için dengeli ve toksin içermeyen yemlerle beslenmeleri gerektiğini göstermektedir.

Sezon/iklim

İklim değişikliğine bağlı olarak küresel ısınma, anormal iklim-hava olaylarının daha yoğun olmasına neden olmaktadır. İklim değişikliğinin sığırlarda üreme performansı üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (Santolaria ve ark., 2010). Benzer etkilerin atlarda da görülebileceği düşünülmekle birlikte, yüksek sıcaklık ve nemin kısırlarda embriyo kayıpları üzerine doğrudan etkisini gösteren tam bir kanıt henüz yoktur (Yu ve ark., 2022). Ancak aşırı çevre sıcaklığı ve nem, memelilerde ısı stresine yol açabilir ve üremeyi düzenleyen mekanizmalar da dâhil olmak üzere vücudun homeokinetik sistemlerini bozabilir (Kang ve ark., 2023). Termal konfor, vücudun normal ısını korumada en az zorlandığı ortam ısı aralığı olarak tanımlanır. Aksine, termal stres, yüksek ortam sıcaklıkları veya nem gibi aşırı ısınmadan veya egzersiz sırasında oluşan vücut ısısına tepkiden kaynaklanır. Özellikle terleme gibi ısıyı düzenleyen mekanizmalar aşırı baskılandığında vücut ısı stresine maruz kalır ve buna bağlı olarak oosit gelişimi, embriyo gelişimi-implantasyon ve fetüsün gelişim-büyümesi bozulabilir. Geç gebelik dönemi ile karşılaştırıldığında erken gebelik dönemindeki embriyo, çevre sıcaklığındaki değişikliklere karşı daha fazla duyarlıdır (Hansen, 2009).

Atmosferdeki soğuk ve sıcak gibi meteorolojik olaylar ile kısırak embriyosu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır, ancak bazı çalışmalarda embriyo transferinden önce donör kısırlarda egzersizin etkisi incelenmiştir. Egzersiz sırasında açığa çıkan enerjinin ancak küçük bir kısmı mekanik enerjiye dönüşürken, %80'i ısıya dönüşerek kısırlarda termal strese yol açar (Kang ve ark., 2023). Donör kısırların >30°C'lik sıcaklık ve %50-90 nemin olduğu atmosfer ortamda 30 dakikalık egzersiz sonucu vücut sıcaklığının 39,4-40,3°C'ye, rektal sıcaklığın ise 2,5°C arttığını göstermiştir. Kısırlarda sıcaklık ve nemin hormonal strese, ovaryumlarda folikül gelişiminde ve ovulasyonda değişikliklere ve embriyo kazanım oranlarında azalmaya neden olabileceği ileri sürülmüştür (Mortensen ve ark., 2009; Yu ve ark., 2022).

Rektal Palpasyon/Ultrasonografik Muayene

Ancak rektal palpasyon veya transrektal ultrasonografinin uygun olarak yapılmaması embriyonik ölümlere sebep olabilir (Vogelsang ve ark., 1989; Atlı ve ark., 2012).

Ayır-Sperma

Ayırılar genellikle reproduktif sağlığına bakılmaksızın soyağacı ve fenotipik özelliklerine göre damızlığa seçilir. Yaş, aşımında kullanılan kısrağın sayısı ve tohumlama yöntemi gibi buna benzer pek çok değişken ayırının fertilitasını olumlu ya da olumsuz yönde etkiler (Jlassi ve ark., 2023). Embriyonik kayıplara ayır etkisi, uzun yıllardır çalışılan bir konudur, ancak olası rolü hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Kısrağlardaki gebelik kaybı dikkate alındığında ayır düzeyindeki risk faktörlerini belirlemek daha zordur ve çoğu çalışmada değişkenlerin ayırdan ziyade kısrağdan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Hanlon ve ark., 2012; Lane ve ark., 2016). Ayırılarının, kısrağlarda gebelik oranlarını gebeliğin 42. gününden sonra etkilediği ileri sürülmesine rağmen (Vogelsang ve ark., 1989), ultrasonografinin kullanıldığı başka bir çalışmada, gebeliğin 22-44. günleri arasında gebelik oranlarını etkilemediği saptanmıştır (Chevalier-Clement, 1989). Sonuç olarak, risk analizi yapıldığında ayırının veya yaşının embriyonik kayıplara anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür (Lane ve ark., 2016). Ancak ayır, bulaşıcı metritis, viral arteritis, Pseudomonas aeruginosa veya Klebsiella pneumoniae 'nin veneral yolla bulaşmasında etkilidir ve embriyonik kayıplara sebep olur (Hinrichs, 1991; Ricketts ve Mackintosh, 1987). Özellikle Taylorella equigenitalis, Klebsiella pneumoniae ve Pseudomonas aeruginosa veneral olarak bulaşabilen üç önemli patojendir (Hinrichs, 1991; Ricketts ve Mackintosh, 1987).

Gamet Manipülasyonu

Son yıllarda atlarda yardımcı üreme tekniklerine ilgi daha da artmıştır. Bunlar arasında oosit transferi, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), cinsiyeti belirlenmiş sperma, in vivo/vitro embriyo üretimi ve manipülasyonu ve klonlama gibi teknikler yer almaktadır (Claes, ve ark., 2019; Benammar ve ark., 2021). Ancak bu tekniklerde, at gametleri ve embriyoları prosedürlere uygun şekilde manipüle edilse bile, daha sonraki fertilizasyon veya embriyo gelişimi olumsuz yönde etkilenir (Brinsko ve ark., 1994) ve hatta in vitro üretilen kısrağ embriyolarının %26'sında anembriyonik vezikülün olduğu saptanmıştır (Cuervo-Arango ve ark., 2019). Benzer şekilde, in vitro üretilen kısrağ embriyolarının transfer sonrası embriyo kaybı oranı daha yüksektir (Claes ve ark., 2019; Benammar ve ark., 2021).

Embriyonik Faktörler

Kısrağlarda embriyonun kromozomal ve morfolojik anomalileri embriyo kaybına neden olan risk faktörleri arasında yer almaktadır (Vanderwall ve ark., 2000; Vanderwall, 2008; Ashraf ve ark., 2022). Bunlar arasında embriyonik vezikülün düzensiz şekli ve normalden daha uzun süren hareketliliği, boyutunun normalden daha küçük olması, embriyoda gelişim geriliği ve kalp atışının

durması ve sıvı kaybı nedeniyle kapsülden vezikülün çıkması yer alır (Ball, 1988; Brinsko ve ark., 1994). Kısrağlarda anormal embriyo gelişiminin sıklığı ve buna katkıda bulunabilecek faktörler henüz tanımlanmamıştır (Vanderwall ve ark., 2000). Ancak, kısrağlarda anormal embriyonik gelişim, iç hücre kütesinin (inner cell mass) veya embriyonun oluşumu ve gelişimi bozulduğunda ortaya çıkar (Ginther, 2022). Ovulasyondan 7-10 gün sonra blastosist evresindeki embriyoda oluşan blastosel, trofoblast adı verilen ektodermal kökenli tek hücre tabakasıyla kaplıdır. Plasentanın oluşumuna katkıda bulunan trofoblasta ek olarak, birinci kutupta bulunan hücre popülasyonu blastosele doğru uzanarak inner cell mass'tı oluşturur ve bu daha sonra embriyoya dönüşür. Inner cell mass oluşmadığında veya gelişmediğinde, trofoblast büyümeye devam edebilir ve buna trofoblastik/anembriyonik vezikül adı verilir, ancak embriyo normal gelişimini tamamlayamaz (Ginther, 2021; Antczak ve Allen, 2021). Anembriyonik veziküller, normal veziküllere kıyasla daha küçük boyuttadır, subfertil ve yaşlı kısrağlarda daha fazla gelişir (Ball, 1988; Ball ve ark., 1989; Brinsko ve ark., 1994; Carnevale ve Ginther, 1995; Ashraf ve ark., 2022). Anembriyonik veziküllerin gelişim mekanizması belirsizdir, ancak otozomal anöploidi ile ilişkilendirilmiştir (Shilton ve ark., 2020). Bu nedenle, boyutları küçük konseptuslar tespit edildiğinde bunların gelişimleri yakından izlenmelidir. Ancak ovulasyondan 14-18 gün sonra rutin transrektal ultrasonografi ile anormal embriyonik vezikülün tanısı konulamaz, çünkü bu aşamada ultrasonografi ile gelişmekte olan inner cell mass'tın veya embriyonun gelişimi izlenemez (Vanderwall ve ark., 2000). Transrektal ultrasonografi ile genellikle ovulasyondan 20 gün sonra vezikül içindeki embriyo görüntülenebilir (McKinnon ve ark., 1988), kalp atışı ise ancak 24-25. günlerde tespit edilebilir (Meira ve ark., 2012; Ginther, 2021). Bu nedenle kısrağlarda olası embriyo anomalilerinin tespiti için ovulasyondan 25 gün sonra embriyo muayenesi yapılmalı, eğer embriyo görüntülenemezse 30. güne kadar 1-3 günde bir muayene tekrarlanmalıdır ve 30. güne kadar embriyo görülemezse konseptus anormal olarak tanımlanmalıdır (Vanderwall ve ark., 2000; Ginther, 2021,2022). Bu durumda iki seçenek vardır; kısrağın doğal redüksiyonla bu konseptusu ortadan kaldırmasına izin vermek ya da manuel transrektal redüksiyonla birlikte luteolitik dozda PGF2α uygulayarak gebeliği sonlandırmaktır. Genellikle 30. günde PGF2α uygulandığında gebeliğin sonlanması için yedi günden fazla zaman gerekir ve ayrıca manuel redüksiyondan sonra konseptus parçalarının uterusu ne kadar sürede elimine edileceği de belirsizdir (Meira ve ark., 2012; Ginther, 2021, Özmen ve Doğan, 2024). Endometrial kaplar gelişmeden önce gebeliğin (<35 gün) sonlandırılması gereklidir (Ginther, 2021), aksi halde kaplar geliştikten sonra gebelik sonlandırılırsa genellikle kısrağlarda siklus döngüleri tekrar başlamaz ve çoğunlukla uzun süreli anöstrus, anovulatör östrus veya östrus bulguları göstermeden ovulasyonlar meydana gelir (Ginther, 2022).

Tanı

Kısraklarda gebeliğin tespiti için kullanılan konvansiyonel yöntem rektal palpasyondur. (Atlı ve ark., 2012). Öte yandan yalancı gebelik ile erken gebelik bu dönemde birbirine çok benzediği için rektal palpasyonla ayırt etmek oldukça zordur ve ekstra deneyim gerektirir. Bu iki durum arasındaki tek fark fetal şişkinliğin olmamasıdır, bu da yanılma payının fazla olmasına neden olur. Ayrıca bu dönemde gebe ve gebe olmayan kısraklarda plazma P4 konsantrasyonları benzer olduğundan erken gebelik tanısında tek veya tekrarlanan hormon ölçümlerinin pek faydası yoktur (Holtan ve ark., 1975). Transrektal ultrasonografi erken gebelik tanısında daha doğru ve güvenilir sonuçlar vermektedir (McKinnon ve ark., 1988; Atlı ve ark., 2012). Embriyonik mortalitenin tanısı, daha önce görüntülenememesi temeline dayanır. Öte yandan embriyonun şeklinin bozulması veya uygun olmayan büyüklükte olması, ovulasyondan 16 gün sonra vezikülün hareketliliği, endometriumda aşırı ödem ve sıvı gibi ultrason bulguları ile olası embriyonik kayıp tahmin edilebilir (Vanderwall, 2008). Gebeliğin 15-17. günlerinde endometrial ödem görülmesi normaldir (Ginther, 1985; Ginther ve ark., 1985) ancak 18. günden sonra ödem görülmesi normal değildir ve kısrağın siklus döngüsüne girdiğinin göstergesidir (Aurich, 2011; Grabowska ve Kozdrowski, 2022).

Sonuç

Embriyonik ölümler, at yetiştiriciliğinde canlı tay doğum oranını düşürerek fertilitate ve maliyet açısından önemli kayıplar oluşturmaktadır. Eksternal, internal ve embriyonik olmak üzere birçok faktör, embriyonik ölümlerin etiolojisinde rol oynar. Bu faktörlerden tay kızgınlığı, nakil, beslenme, tohumlama zamanı, stres gibi etkenler kontrol edilebilirken diğer faktörler kontrol edilemez. Sonuç olarak, embriyonik gelişimin monitorizasyonu, embriyonik ölümlerin etiolojisinde ve fertilitate kontrol programlarının yürütülmesinde hekime ışık tutar.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Kaynaklar

- Allen, W. (2001). Luteal deficiency and embryo mortality in the mare. *Reproduction in Domestic Animals*, 36, 121-131. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0531.2001.00312.x>
- Allen, W.R., Brown, L., Wright, M., Wilsher, S. (2007). Reproductive efficiency of Flatrace and National Hunt Thoroughbred mares and stallions in England. *Equine Veterinary Journal*, 39(5), 438-445. <https://doi.org/10.2746/042516407X1737581>
- Antczak, D.F., Allen, W.R. (2021). Placentation in Equids. In: Geisert, R.D., Spencer, T. E. (Eds) *Placentation in Mammals. Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology*, vol 234 (PP.91-128). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-77360-1_6
- Ashraf, R., Rashid, S., Rasheed, I., Asif, S. (2022). Early embryonic death in equines and camelids. *Open Veterinary Journal*, 12(6), 903-909. doi: 10.5455/OVJ.2022.v12.i6.16
- Atlı, M. O., Köse, M., Kurar, E., Güzeloğlu, A., Semacan, A. (2012). Kısraklarda erken gebelik tespiti. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 7(1): 67-75.
- 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>
- Ball, B. A. (1988). Embryonic loss in mares: Incidence, possible causes and diagnostic considerations. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 4, 263-290. [https://doi.org/10.1016/S0749-0739\(17\)30641-7](https://doi.org/10.1016/S0749-0739(17)30641-7)
- Ball, B. A., Little, T.V., Weber, J. A., Woods, G. L. (1989). Survival of day-4 embryos from young, normal mares and aged, subfertile mares after transfer to normal recipient mares. *Journal of Reproduction and Fertility*, 85,187-194. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0850187>
- Benammar, A., Derisoud, E., Vialard, F., Palmer, E., Ayoubi, J. M., Poulain, M., Chavatte-Palmer, P. (2021). The mare: A pertinent model for human assisted reproductive technologies? *Animals*, 11(8), 2304. <https://doi.org/10.3390/ani11082304>
- Berghold, P., Mostl, E., Aurich, C. (2007). Effects of reproductive status and management on cortisol secretion and fertility of oestrous horse mares. *Animal Reproduction Science* 102, 276-285. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.11.009>
- Bertero, A., Ritrovato, F., Evangelista, F., Stabile, V., Fortina, R., Ricci, A., Revelli, A., Vincenti, L., Nervo, T. (2017). Evaluation of equine oocyte developmental competence using polarized light microscopy. *Reproduction*, 153(6), 775-784. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0125>
- Brinsko, S. P., Ball, B. A., Miller, P.G., Thomas, P. G. A., Ellington, J. E. (1994). In vitro development of day 2 embryos obtained from young, fertile mares and aged, subfertile mares. *Journal of Reproduction and Fertility*, 102,371-378. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.1020371>
- Brinsko, S.P., Ball, B.A., Ellington, J.E. (1995). In vitro maturation of equine oocytes obtained from different age groups of sexually mature mares. *Theriogenology*, 44(4), 461-469. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(95\)00218-W](https://doi.org/10.1016/0093-691X(95)00218-W)
- Bugno-Poniewierska, M., Raudsepp, T. (2021). Horse clinical cytogenetics: Recurrent themes and novel findings. *Animals*, 11, 831. <https://doi.org/10.3390/ani11030831>
- Canisso, I.F., Segabinazzi, L.G.T.M., Carleigh E. Fedorka, C.E. (2020). Persistent breeding-induced endometritis in mares-A multifaceted challenge: From clinical aspects to immunopathogenesis and pathobiology. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1432. <https://doi.org/10.3390/ijms21041432>

- Carnevale, E. M., Catandi, G. D., Fresa, K. (2020). Equine aging and the oocyte: A potential model for reproductive aging in women. *Journal of Equine Veterinary Science*, 89, 103022. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2020.103022>
- Carnevale, E. M. (2008). The mare model for follicular maturation and reproductive aging in the woman. *Theriogenology*, 69(1), 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2007.09.011>
- Carnevale, E. M., Ginther, O.J. (1995). Defective oocytes as a cause of subfertility in old mares. *Biology of Reproduction*, 52, 209–214. https://doi.org/10.1093/biolreprod/52.monograph_series1.209
- Chevalier-Clement, F. (1989). Pregnancy loss in the mare. *Animal Reproduction Science*, 20, 231–244. [https://doi.org/10.1016/0378-4320\(89\)90088-2](https://doi.org/10.1016/0378-4320(89)90088-2)
- Claes, A., Cuervo-Arango, J., van den Broek, J., Galli, C., Colleoni, S., Lazzari, G., Deelen, C., Beitsma, M. and Stout, T.A. (2019), Factors affecting the likelihood of pregnancy and embryonic loss after transfer of cryopreserved in vitro produced equine embryos. *Equine Veterinary Journal*, 51, 446-450. <https://doi.org/10.1111/evj.13028>
- Cuervo-Arango, J, Claes, AN, and Stout, TA (2019). A retrospective comparison of the efficiency of different assisted reproductive techniques in the horse, emphasizing the impact of maternal age. *Theriogenology*, 132, 36–44. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.04.010>
- De Souza, J.R.M., Gonçalves, P.B.D., Bertolin, K., Ferreira, R., Ribeiro, A.S.S., Ribeiro, D.B., Rechsteiner, S.M.D.F., de Araújo, R.R., Pimentel, C.A., Pimentel, A.M.H. (2020). Age-dependent effect of foal heat breeding on pregnancy and embryo mortality rates in thoroughbred mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, 90, 102982.
- DeLuca, C. A., Gee, E.K., McCue, P.M. (2009). How to remove large endometrial cysts with an improvised snare: A simple technique for practitioners. *American Association of Equine Practitioners Proceedings*, 55, 328-330.
- DeLuca, C.A., McCue, P.M., Patten, M.L., Squires, E. L. (2011). Effect of a nonsurgical embryo transfer procedure and/or altrenogest therapy on endogenous progesterone concentration in mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, 31(2), 57-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jevs.2010.12.002>.
- Donato, G. G., Necchi, D., Vandaele, H., Vita, M.E., Bertero, A., Vincenti, L., Nervo, T. (2023). Influence of intrauterine fluid detection, number of transfers and age of the recipient on pregnancy rate and early embryonic loss in a commercial embryo transfer program. *Animals*, 13(11),1799. <https://doi.org/10.3390/ani13111799>
- Durmaz, S., Polat, İ. M., Korkmaz, Ö., Yağcı, İ, P., Elifoglu, T. B., Akal, E., Celebi, M. (2020). The effects of lactation and body condition score changes on embryonic death rates in KWPN mares. *International Journal of Veterinary and Animal Research*, 3(1), 21–24. <https://ijvar.org/index.php/ijvar/article/view/439>
- Farnia, H., Bagmaleki, M Y., Mejia, M. V. (2020). Evaluating the effect of ovine placental extract on early embryonic development and incidence of early pregnancy loss after embryo transfer in recipient mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, 89, 103070. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2020.103070>
- Franciosi, F., Tessaro, I., Dalbies-Tran, R., Douet, C., Reigner, F., Deleuze, S., Papillier, P., Miclea, I., Lodde, V., Luciano, A.M., Goudet, G. (2017). Analysis of chromosome segregation, histone acetylation, and spindle morphology in horse oocytes. *Journal of Visualized Experiments*, (123), e55242.
- Freccero, F., Mislei, B., Bucci, D., Dondi, F., Mari, G. (2023). Effects of intra-uterine fluid accumulation after artificial insemination on luteal function in mares. *Animals*, 13, 67. <https://doi.org/10.3390/ani13010067>
- Ghosh S, Carden CF, Juras R, Mendoza MN, Jevit MJ, Castaneda C, Phelps O, Dube J, Kelley DE, Varner DD, Love CC, Raudsepp T (2020) Two novel cases of autosomal translocations in the horse: Warmblood family segregating t(4;30) and a cloned Arabian with a de novo t(12;25). *Cytogenetic and Genome Research* 160(11–12), 688–697. doi:10.1159/000512206
- Ginther, O. J. (1983). Mobility of the early equine conceptus. *Theriogenology*, 19(4),603-611. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(83\)90180-2](https://doi.org/10.1016/0093-691X(83)90180-2)
- Ginther, O. J. (1985). Dynamical physical interactions between the equine embryo and uterus. *Equine Veterinary Journal*, 17(S3), 41–47. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1985.tb04592.x>
- Ginther, O. J. (1998). Equine pregnancy: Physical interactions between the uterus and conceptus. *Proceedings of the American Association of Equine Practitioners*, 44, 73–104.
- Ginther, O. J. (2021). Equine embryo mobility. A friend of theriogenologists. *Journal of Equine Veterinary Science*, 106, 103747. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103747>
- Ginther, O. J. (2022). The Dynamic equine embryo from post fixation (day 17) to the end of the embryo stage (Day 40). *Journal of Equine Veterinary Science*, 108, 103808. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103808>
- Ginther, O. J., Bergfelt, D. R., Leith, G.S., Scraba, S.T. (1985). Embryonic loss in mares: incidence and ultrasonic morphology. *Theriogenology*, 24, 73– 86. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(85\)90213-4](https://doi.org/10.1016/0093-691X(85)90213-4)
- Ginther, O. J., Hannan, M. A., Beg, M. A. (2011). Luteolysis and associated interrelationships among circulating PGF2a, progesterone, LH, and estradiol in mares. *Domestic Animal Endocrinology* 41, 174–184. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2011.06.003>
- Grabowska, A., Kozdrowski, R. (2022). Relationship between estrus endometrial edema and progesterone production in pregnant mares two weeks after ovulation. *BMC Veterinary Research*, 18(1),414. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03512-0>
- Hallman I, Karikoski N and Kareskoski M (2023) The effects of obesity and insulin dysregulation on mare reproduction, pregnancy, and foal health: A review. *Frontiers in Veterinary Science*, 10,1180622. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1180622>

- Hanlon, D.W., Stevenson, M., Evans, M.J., Firth, E.C. (2012). Reproductive performance of thoroughbred mares in the Waikato region of New Zealand: 1. Descriptive analyses. *New Zealand Veterinary Journal*, 60(6),329–334. <https://doi.org/10.1080/00480169.2012.693039>
- Hansen, P.J. (2009). Effects of heat stress on mammalian reproduction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 364,3341-3350. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0131>.
- Hinrichs, K. (1991). The role of endometrial swabs in the diagnosis (and pathogenesis?) of endometritis. *The Cornell Veterinarian*, 81(3), 233-237.
- Holtan, D.W., Nett, T. M., Estergreen, V.L. (1975). Plasma progesterone in pregnant, postpartum and cycling mares. *Journal of Animal Science*, 40,252-260. <http://jas.fass.org/content/40/2/251>
- Hunter, H. F. (1991). Fertilization in the pig and horse. İçinde Dunbar B.S. & O'Rand M.G. (Ed.), *A Comparative Overview of Mammalian Fertilization* (ss. 329-346). Springer Science+Business Media, LLC.
- Jlassi, M., Jemmali, B., Ouzari, H.I., Lasfer, F., Aoun, B.B., Ben Gara, A. (2023). Reproductive performance of Tunisian Arabian Stallions: A study on the variance and estimation of heritability. *Animals*, 13, 991. <https://doi.org/10.3390/ani13060991>
- Kang, H., Zsoldos, R.R., Sole-Guitart, A., Narayan, E., Judith Cawdell-Smith, A., Gaughan, J.B. (2023). Heat stress in horses: A literature review. *International Journal of Biometeorology*, 67,957–973 <https://doi.org/10.1007/s00484-023-02467-7>
- Koskinen, E., Lindeberg, H., Kuntsi, H., Ruotsalainen, L., Katila, T. (1990). Fertility of mares after postovulatory insemination. *Zentralbl Veterinarmed A* 37,77–80. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1990.tb00878.x>
- Lane, E., Bijnen, M., Osborne, M., More, S., Henderson, I., Duffy, P. and Crowe, M. (2016), Key factors affecting reproductive success of thoroughbred mares and stallions on a commercial stud farm. *Reproduction in Domestic Animals*, 51: 181-187. <https://doi.org/10.1111/rda.12655>
- Macpherson, M.L., Blanchard, T.L. (2005). Breeding mares on foal-heat. *Equine Veterinary Education*, 17 (1), 44-52. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3292.2005.tb00335.x>
- Maischberger, E., Irwin, J., Carrington, S., Duggan, V.E. (2008). Equine post-breeding endometritis: A review. *Irish Veterinary Journal*, 61(3), 163. <https://doi.org/10.1186/2046-0481-61-3-163>
- Malschitzky, E., Pimentel, A. M., Garbade, P., Jobim, M., Gregory, R. M., Mattos, R. C. (2015). Management strategies aiming to improve horse welfare reduce embryonic death rates in mares. *Reproduction in Domestic Animals* 50: 632–36.
- Mazzola, S.M., Colombani, C., Pizzamiglio, G., Cannas, S., Palestrini, C., Costa, E.D., Gazzonis, A.L., Bionda, A., Crepaldi, P. (2021). Do you think I am living well? A four-season hair cortisol analysis on leisure horses in different housing and management conditions. *Animals*, 11, 2141. <https://doi.org/10.3390/ani11072141>
- McCue, P. M. (2020). Review of foal-heat breeding options. *American Association of Equine Practitioners Proceedings*, 66, 138-145.
- McDowell, K. J., Sharp, D. C., Grubaugh, W., Thatcher, W.W., Wilcox, C. J. (1988). Restricted conceptus mobility results in failure of pregnancy maintenance in mares. *Biology of Reproduction*, 39, 340–348. <https://doi.org/10.1095/biolreprod39.2.340>
- McKinnon, A. O., Squires, E. L., Pickett, B. W. (1988). *Equine Reproductive Ultrasonography*. Colorado State University.
- Meira, C., Ferreira, J. C., Silva, E. S. M., Ignácio, F. S. (2012). Developmental aspects of early pregnancy in mares. *Animal Reproduction*, 9(3), 166-172.
- Morris, L. H. A., McCue, P. M., Aurich, C. (2020). Equine endometritis: A review of challenges and new approaches. *Reproduction*, 160, 95–110. <https://doi.org/10.1530/REP-19-0478>
- Mortensen, C.J., Choi, Y.H., Hinrichs, K., Ing, N.H., Kraemer, D.C., Vogelsang, S.G., Vogelsang, M.M. (2009). Embryo recovery from exercised mares. *Animal Reproduction Science*, 110(3-4), 237–244. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2008.01.015>
- Muderspach, N.D., Troedsson, M.H.T., Ferreira-Dias, G., Agerholm, J.S., Christoffersen, M. (2024). Distribution of degenerative changes in the equine endometrium as observed in a single versus two biopsies. *Theriogenology*, 213, 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.09.018>
- Newcombe, J.R., Cuervo-Arango, J., Wilsher, S. (2023). The timing of the maternal recognition of pregnancy is specific to individual mares. *Animals*, 13, 1718. <https://doi.org/10.3390/ani13101718>
- Newcombe, J.R., Martinez, T. A., Peters, A.R. (2001) The effect of the gonadotropin-releasing hormone analog, buserelin, on pregnancy rates in horse and pony mares. *Theriogenology*, 55,1619–163. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(01\)00507-6](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(01)00507-6)
- Newcombe, J. R., (1997). The effect of the incidence and depth of intra-uterine fluid in early dioesrus on pregnancy rates in mares. *Pferdeheilkunde*, 13-545.
- Oktay, E., Bekyürek, T. (2005). Kısırlarda puerperal dönemin izlenmesi ve tay kızgınlığında tohumlamamın etkinliği. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(2), 82-90.
- Özdaş, Ö. B. (2023). Atlarda embriyo transferi. İçinde M. K. Soylu, K. Ak, E. Akçay, A. Baran, M. Evecen, & M. B. Tirpan (Ed.), *Hayvanlarda Reprodüksiyon, Androloji ve Yardımcı Üreme Teknikleri* (ss. 596-599). Ankara Nobel Tıp Kitabevleri.
- Özmen, B., Doğan, İ. (2023). Kısırlarda foliküler dinamik. *Antakya Veteriner Bilimleri Dergisi*, 2(2),68-75.
- Özmen, B., Doğan, İ. (2024) Kısırlarda embriyo migrasyonu. *Turkish Veterinary Journal*, 6(1),23-30. <https://doi.org/10.51755/turkvetj.1485776>
- Rambags, B., Krijtenburg, P., Drie, H., Lazzari, G., Galli, C., Pearson, P., Colenbrander, B., Stout, T. (2005). Numerical chromosomal abnormalities in equine embryos produced in vivo and in vitro. *Molecular*

- Reproduction and Development 72(1), 77–87. <https://doi.org/10.1002/mrd.20302>
- Renaudin, C. D., Conley, A. J. (2023). Pregnancy monitoring in mares: Ultrasonographic and endocrine approaches. *Reproduction in Domestic Animals*, 58 (Suppl.2), 34–48. <https://doi.org/10.1111/rda.14392>
- Ricketts, S. W., Mackintosh, M. E. (1987). Role of anaerobic bacteria in equine endometritis. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 35, 343-351.
- Rizzo, M., du Preez, N., Ducheyne, K.D., Deelen, C., Beitsma, M.M., Stout, T.A.E., de Ruijter-Villani, M. (2020). The horse as a natural model to study reproductive aging-induced aneuploidy and weakened centromeric cohesion in oocytes. *Aging (Albany NY)* 12, 22220–22232. <https://doi.org/10.18632/aging.104159>
- Rizzo, M., Ducheyne, K.D., Deelen, C., Beitsma, M., Cristarella, S., Quartuccio, M., Stout, T.A.E., de Ruijter-Villani, M. (2019). Advanced mare age impairs the ability of in vitro-matured oocytes to correctly align chromosomes on the metaphase plate. *Equine Veterinary Journal*, 51(2), 252-257. <https://doi.org/10.1111/evj.12995>
- Rose, B.V., Firth, M., Morris, B., Roach, J. M., Wathes, D. C., Verheyen, K.L.P., de Mestre, A.M. (2018). Descriptive study of current therapeutic practices, clinical reproductive findings and incidence of pregnancy loss in intensively managed Thoroughbred mares. *Animal Reproduction Science*, 188, 74-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anireprosci.2017.11.011>.
- Santolaria, P., Lopez-Gatius, F., Garcia-Ispuerto, I., Bech-Sabat, G., Angulo, E., Carretero, T., Sánchez-Nadal, J. A., Yániz, J. (2010). Effects of cumulative stressful and acute variation episodes of farm climate conditions on late embryo/early fetal loss in high producing dairy cows. *International Journal of Biometeorology*, 54,93-98. <https://doi.org/10.1007/s00484-009-0258-8>
- Scarlet, D., Malama, E., Fischer, S., Knutti, B., Bollwein, H. (2023). Relationship between clinical uterine findings, therapy, and fertility in the mare. *Veterinary Sciences*, 10(4):259. <https://doi.org/10.3390/vetsci1004025>
- Schöniger, S., Schoon, H. A. (2020). The healthy and diseased equine endometrium: A review of morphological features and molecular analyses. *Animals*, 10, 625. <https://doi.org/10.3390/ani10040625>
- Scoggin C F. (2015). Not just a number: effect of age on fertility, pregnancy and offspring vigour in thoroughbred brood-mares. *Reproduction Fertility and Development*, 27, 872–879. <http://dx.doi.org/10.1071/RD14390>
- Sharma, S., Davies Morel, M. C. G., Dhaliwal, G. S. (2010). Factors affecting the incidence of postpartum oestrus, ovarian activity and reproductive performance in Thoroughbred mares bred at foal heat under Indian subtropical conditions. *Theriogenology*, 74, 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.01.018>
- Shilton, C.A., Kahler, A., Davis, B.W., Crabtree, J.R., Crowhurst, J., McGladdery, A.J., Wathes, D.C., Raudsepp, T., de Mestre, A.M. (2020). Whole genome analysis reveals aneuploidies in early pregnancy loss in the horse. *Scientific Reports* 10(1), 13314. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69967-z>
- Shilton CA, Kahler A, Roach JM, Raudsepp T, de Mestre AM. Lethal variants of equine pregnancy: is it the placenta or foetus leading the conceptus in the wrong direction? *Reprod Fertil Dev.* 2023 Dec;35(2):51-69. doi: 10.1071/RD22239. PMID: 36592981.
- Sieme, H., Schäfer, T., Stout, T.A., Klug, E., Waberski, D. (2003). The effects of different insemination regimes on fertility in mares. *Theriogenology*, 60(6),1153-1164. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(03\)00113-4](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(03)00113-4)
- Sönmez, M (2023). Atlarda suni tohumlama. İçinde M. K. Soylu, K. Ak, E. Akçay, A. Baran, M. Evecen, & M. B. Tirpan (Ed.), *Hayvanlarda Reprodüksiyon, Androloji ve Yardımcı Üreme Teknikleri* (ss. 590-596). Ankara Nobel Tıp Kitabevleri.
- Stout, T. A. E. (2012). How to decide when to breed the postpartum mare. *AAEP Proceedings*,58, 375-378.
- Suchitra, B. R., Dinesh, N. M., Yathish, H. M., Anil Kumar, M. C., Chandraskhekar Murthy, V. (2023). Age related effect on pregnancy rate and pregnancy wastage in thoroughbred mares bred during different heat cycles postpartum under subtropical conditions. *Indian Journal of Animal Sciences*, 93 (4), 349–352. <https://doi.org/10.56093/ijans.v93i04.124643>
- Swegen, A. (2021). Maternal recognition of pregnancy in the mare: does it exist and why do we care? *Reproduction*, 161(6), R139–R155. <https://doi.org/10.1530/REP-20-0437>
- Talluri, T.R., Singh, C., Prakash, V. (2021). Pregnancy outcomes in thoroughbred mares inseminated with fresh semen from either stallion or jack at foal heat or subsequent estrus. *Indian Journal of Animal Sciences*, 91(2), 105–108. <https://doi.org/10.56093/ijans.v91i2.113816>
- Torner, H., Alm, H., Kanitz, W., Goellnitz, K., Becker, F., Poehland, R., Bruessow, K., Tuchscherer, A. (2007). Effect of initial cumulus morphology on meiotic dynamic and status of mitochondria in horse oocytes during IVM. *Reproduction in Domestic Animals*, 42(2), 176–183. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2006.00749.x>
- Van Niekerk, F.E., Van Niekerk, C. H. (1998). The effect of dietary protein on reproduction in the mare. VI. Serum progesterone concentrations during pregnancy. *Journal of the South African Veterinary Association*, 69,143–149. <https://doi.org/10.4102/jsava.v69i4.843>
- Vanderwall, D.K. (2008). Early embryonic loss in the mare. *Journal of Equine Veterinary Science*, 28(11), 691-702.
- Vanderwall, D.K., Squires, E. L., Brinsko, S.P., McCue, P.M. (2000). Diagnosis and management of abnormal embryonic development characterized by formation of an embryonic vesicle without an embryo in mares. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(1), 58-63. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.58>
- Vogelsang, M.M., Vogelsang, S.G., Lindsey, B.R., Massey, J.M. (1989). Reproductive performance in mares subjected to examination by diagnostic ultrasound.

- Theriogenology, 32(1), 95–103.
[https://doi.org/10.1016/0093-691X\(89\)90525-6](https://doi.org/10.1016/0093-691X(89)90525-6)
- Willmann, C., Budik, S., Walter, I., Aurich, C. (2011). Influences of treatment of early pregnant mares with the progestin altrenogest on embryonic development and gene expression in the endometrium and conceptus. *Theriogenology*, 76, 61–73.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2011.01.018>
- Woods, G. L., Baker, C.B., Hillman, R.B., Schlafer, D.H. (1985). Recent studies relating to early embryonic death in the mare. *Equine Veterinary Journal*, 3, 104-107.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1985.tb04609.x>
- Woods, G.L., Baker, C.B., Baldwin, J.L., Ball, B.A., Bilinski, J., Cooper, W.L., Ley, W.B., Mank, E.C., Erb, H.N. (1987). Early pregnancy loss in brood mares. *Journal of Reproduction and Fertility*, 35(Suppl.), 455–459.
- Woods, J. E. A. N., Bergfelt, D. R., Ginther, O. J. (1990). Effects of time of insemination relative to ovulation on pregnancy rate and embryonic loss rate in mares. *Equine Veterinary Journal*, 22, 410–415.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1990.tb04306.x>
- Yu, K., Pfeiffer, C., Burden, C., Krekeler, N., Marth, C. (2022). High ambient temperature and humidity associated with early embryonic loss after embryo transfer in mares. *Theriogenology*, 188, 37-42.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.05.014>
- Yüksel, M., Saat, N. (2017). Beslenmenin fertilité üzerine etkisi ve haralarda reproduksiyon yönetimi. İçinde M. Kaymaz, M. Fındık, A. Rışvanlı, A. Köker (Eds.), *Kısırlarda Doğum ve Jinekoloji* (ss. 261-302). Medipres Mat. Ltd. Şti.