



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**KÖPEKLERDE İSTENMEYEN GEBELİKLERİN
AGLEPRİSTON'UN TEK BAŞINA VEYA MİSOPROSTOL,
CABERGOLİN VE CLOPROSTENOL
KOMBİNASYONLARININ
KULLANILARAK SONLANDIRILMASI VE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Ali Reha AĞAOĞLU

**DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Selim ASLAN**

2009- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KÖPEKLERDE İSTENMEYEN GEBELİKLERİN
AGLEPRİSTON'UN TEK BAŞINA VEYA MİSOPROSTOL,
CABERGOLİN VE CLOPROSTENOL
KOMBİNASYONLARININ
KULLANILARAK SONLANDIRILMASI VE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Ali Reha AĞAOĞLU

**DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Selim ASLAN**

2009- ANKARA

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	viii
Çizelgeler	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Köpeklerde Gebelik	1
1.1.1. Köpeklerde Gebelik Süreci	2
1.1.2. Doğum	11
1.2. Köpeklerde Gebelik Endokrinolojisi	12
1.2.1. Gebelik ve Progesteron	13
1.2.2. Gebelik, LH ve Prolaktin	14
1.2.3. Gebelik ve Relaksin	16
1.2.4. Gebelik ve Östrodiol-17 β	17
1.2.5. Gebelik ve İnsülin	18
1.3. Köpeklerde Gebelik Sonlandırma Yöntemleri	19
1.3.1. Östrojenler	19
1.3.2. Prostaglandin F 2_{α}	19
1.3.3. Antiprogesteronlar – Progesteron Reseptör Blokörleri	23
1.3.4. Dopamin Agonistleri - Ergot Alkaloidleri - Antiprolaktinler	32
1.3.5. Prostaglandin E1 - Misoprostol	34
1.3.6. GnRH Antagonistleri	37
1.3.7. Köpeklerde Gebelik Sonlandırmada Kullanılan Diğer Yöntemler	39
2. GEREÇ VE YÖNTEM	41
2.1. Gereç	41
2.1.1. Hayvan Materyali	41
2.2. Yöntem	43
2.2.1. Çalışma Düzeni	43

2.2.2.	Klinik Uygulamalar	43
2.2.2.1.	Gebelik Muayenesi ve Gebelik Günlerinin Saptanması	43
2.2.2.2.	Gebeliklerin Sonlandırılması	45
2.2.2.3.	Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması	51
2.2.2.4.	Abort Sürecinin İzlenmesi	51
2.2.2.5.	Uygulamalardan Sonra Oluşan Yan Etkilerin İzlenmesi	52
2.2.3.	Hormon Ölçümleri	52
2.2.4.	İstatistiksel Değerlendirme	53
3.	BULGULAR	54
3.1.	Uygulamalar Sonrası Akıntının Başladığı Gün ve Abort Günü Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılıkların Değerlendirilmesi	54
3.2.	Abortun Bitiş Gününü Oransal Değerlendirilmesi	55
3.3.	Abort Uygulamasına Başlandığı Gün (UBG), Abortun Başladığı Gün (ABG-SD), Akıntının Başladığı Gün (ABG) ve Abort Bitişi (AB) Bakımından Gruplar Arasındaki P4 ve ETOT Serum Değerlerinin Farklılıklarının Değerlendirilmesi	55
3.4.	Abort Uygulamaları Sonrası Gruplara Göre P4 Değerlerindeki Değişimlerin Yorumlanması	57
3.5.	Abort Uygulamaları Sonrası Gruplara Göre ETOT Değerlerindeki Değişimlerin Yorumlanması	59
3.6.	Abortun Başlama Günü – Serviks Dilatasyonu (ABG-SD) Döneminde Gözlenen Akıntının karakteri	60
3.7.	Uygulamalar Sonrası Oluşan Yan Etkiler	62
3.7.1.	Uygulamalara Bağlı Olarak ve Uygulamalar Sonrası Yan Etkilerin Gruplarda Günlere Göre Oluşma Sıklığı	62
4.	TARTIŞMA	64
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER	74
	ÖZET	77
	SUMMARY	79
	KAYNAKLAR	81
	EKLER	98

EK-1: A.Ü. VETERİNER FAKÜLTESİ ETİK KURUL	
KARARI	99
ÖZGEÇMİŞ	100

ÖNSÖZ

Köpeklerde istenmeyen gebeliklerin sonlandırılması, veteriner hekimlerin pratikte sıklıkla karşılaştığı bir olgudur. Gebeliklerin sonlandırılmasında, bu konu üzerinde yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemler, sahip oldukları yan etkiler, uzun süreli kullanım zorunlulukları veya başarı oranlarının istenilenden az olması gibi nedenlerle yaygın olarak kullanıma girememiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda, köpeklerde istenmeyen gebeliklerin sonlandırılması için geliştirilen progesteron reseptör blokörleri başarıyla kullanılmaktadırlar. Bu moleküllerin köpeklerdeki etkilerinin klinik ve moleküler düzeyde incelenmesi köpeklerde gebeliklerin ve abort mekanizmalarının ortaya konmasının yanı sıra Veteriner Doğum ve Jinekoloji alanında progesteronun rol aldığı birçok fizyolojik ve patolojik olgunun daha iyi anlaşılabilmesini sağlayacaktır.

Bu çalışma süresince, bana bilimsel düşünmeyi ve çalışmayı öğreten ve sevdiren, tez çalışması süresince yalnızca bilimsel olarak değil hayata karşı duruşuyla da bana yol gösteren doktora tez danışmanım; Prof. Dr. Selim Aslan, tez izleme komitesi üyeleri; Prof. Dr. Selim Aslan, Prof. Dr. Ayhan Baştan ve Doç. Dr. Ongun Uysal, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, araştırma görevlilerine, doktora ve yüksek lisans öğrencilerine şükranlarımı sunarım. Ayrıca, Yrd. Doç. Dr. Serhat Serhan Ay, Yrd. Doç. Dr. Nilgün Gültiken, Araş. Gör. Vet. Hekim İbrahim Küçükaslan, Yrd. Doç. Dr. Duygu Kaya, Araş. Gör. Dr. Vet. Hekim Birten Emre, Binbaşı Dr. Vet. Hekim Okan Ali Aksoy, Vet. Hekim Burcu Topuzoğlu ve Vet. Hekim Hasan Kavaklı'ya desteklerinden dolayı özel olarak teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında bana maddi ve manevi desteklerini hiç esirgmeden sunan sevgili hayat arkadaşım Vet. Hekim Özgecan Korkmaz Ağaoğlu'na, hayatımın her aşamasında örnek almaya çalıştığım babam Dilaver Ağaoğlu'na, yapıcı fikirleriyle bana yol gösteren annem Çiğdem Ağaoğlu'na ve canım ablam Dilara Ağaoğlu Canay'a sonsuz teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

LH	Luteinleştirici hormon
RNA	Ribonükleik asit
COX	Siklooksijenaz - Cyclooxygenase
CD	Değişim kümesi - Cluster of Differentiation
MHC	Major Histocompatibility Complex - Büyük Doku Uyuşum Kompleksi
IFN	İnterferon
IL	İnterleukin
MMP	Matriks Metalloproteinaz
P4	Progesteron
PG	Prostaglandin
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon - Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
mRNA	Messenger RNA-Mesajcı RNA
p.o.	Per os – ağız yoluyla
i.m.	İntra muskuler – Kas içi
®	Trademark – Tescilli marka
s.c.	Subkutan – deri altı
µg	Mikrogram
kg	Kilogram
MHz	Megahertz
ETOT	Total Estrogen – Toplam östrojen
GMCSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor – Granulosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
IGF	Insulin Like Growth Factor – İnsülin benzeri büyüme faktörü
PGE	Prostaglandin-E
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate - Siklik adenzin mono fosfat
PGES	Prostaglandin E sentetaz
PGFS	Prostaglandin F sentetaz
StAR	Steroidogenic acute regulatory protein - Steroidojenik akut düzenleyici protein
NOS	Nitric oxide synthase - Nitrik oksit sentaz
3β HSD	3 Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase – 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz
VEGF	Vascular endothelial growth factor
TGFB-1	Transforming growth factor beta-1

ŞEKİLLER

Şekil 1:	Yapılan ultrasonografik muayenelerde (A) ekstra ftal yapılarından, yavru kesesi i ve dış çap lmleri, (B) ftal yapılarından ense-kuyruk sokumu uzunluğu, abdominal çap, baş çapı ve biparietal çap ölçümleri ve (C) abort sonrası boş plasentasyon bölgesi	44
Şekil 2:	Cytotec [®] 'in spekulum aracılığıyla servikal uygulanması.	49
Şekil 3:	Ultrasonografik muayenede abort sürecinin bitişinin belirlenmesi	52
Şekil 4:	Abort uygulamalarından sonra her grubun kendi içinde progesteron (P4) değerlerinin abort gününe kadar gösterdikleri değişim. (GI a:b p<0,05; GII a:b p<0,05; a:c:d:e p<0,01; GIII a:b p<0,05; GIV a:b:c:d p<0,05)	59
Şekil 5:	Gruplara göre, abort sürecinde oluşan akıntının karakteri ve dağılımı.	62

ÇİZELGELER

Çizelge 1:	Gebeliğin ilk üçte birlik döneminde embriyonik gelişim aşamaları	3
Çizelge 2:	Gebeliğin ikinci üçte birlik döneminde fötusun gelişim aşamaları	9
Çizelge 3:	Misoprostol'ün etkinliği (insan)	36
Çizelge 4:	Çalışmada kullanılan hayvanların gruplandırılması.	42
Çizelge 5:	Ultrasonografik muayene ile gebelik günlerinin saptanmasında kullanılan referans denklemler.	45
Çizelge 6:	Gebeliklerin sonlandırılmasında kullanılan ilaçlar ve dozları	46
Çizelge 7:	1. Uygulama grubunun çalışma planı	47
Çizelge 8:	2. Uygulama grubunun çalışma planı	48
Çizelge 9:	3. Uygulama grubunun çalışma planı	50
Çizelge 10:	4. Uygulamagrubunun çalışma planı	51
Çizelge 11:	Uygulamaya başlama günü, serviks dilatasyonu ile belirlenen abort başlangıç günü, akıntının başladığı gün ve abort bitiş günlerinde gruplar arasındaki farklılıklar	54
Çizelge 12:	Abort uygulama gruplarında, abortun bitiş günü	55
Çizelge 13:	Uygulamaya başlama günü, serviks dilatasyonu ile belirlenen abort başlangıç günü ve abort bitiş günlerinde gruplar arasındaki total östrojen (E-TOT) ve progesteron (P4) değerlerinin farklılıkları.	57
Çizelge 14:	Tüm gruplarda, abort ve abort öncesi P4 değerleri	58
Çizelge 15:	Tüm gruplarda abort ve abort öncesi ETOT değerleri	60
Çizelge 16:	Uygulamalara bağlı olarak ve uygulamalar sonrası yan etkilerin gruplarda günlere göre oluşma sıklığı	63

1. GİRİŞ

İstenmeyen çiftleşmeler sonucu gebe kalan köpekler, sıklıkla abort amacıyla sahipleri tarafından veteriner kliniklerine götürülmektedirler. Bu nedenle veteriner klinikleri bu işlemi en iyi şekilde uygulamak durumundadırlar. Abort işleminin kısa sürede ve anneye en az zararı verecek şekilde gerçekleşmesi, abort uyarımlarında önem taşımaktadır.

Abortun uyarılması ve abort sürecinin mekanizmasının anlaşılabilmesi, normal bir gebelik sürecinin incelenmesiyle mümkün olmaktadır.

1.1. Köpeklerde Gebelik

Köpeklerde gebelik, diğer evcil memeli hayvanların gebelikleriyle karşılaştırıldığında, kendine özgü özellikler taşımaktadır. Bu özellikleri kısaca sıralamak gerekirse;

- Oosit maturasyonu ovulasyon sonrası gerçekleşir.
- Follikülerin preovulatorik dönemdeki luteinizasyonları, preovulatör serum progesteron seviyesinin yükselmesine neden olur.
- Serum progesteron seviyesi, gebelik şekillenmemiş olsa bile yaklaşık iki ay boyunca yüksek kalır.
- Relaksin, köpeklerde bugüne kadar belirlenen, gebelik ile ilişkisi olan tek proteindir (Chakraborty, 1987; Gudermuth ve ark., 1998; Klonisch ve ark., 1999; Verstegen - Onclin ve Verstegen, 2008).

Köpeklerde gebelik, genel anlamıyla çiftleşme veya tohumlama sonrası konsepsiyonun oluşup gelişmesi ve doğum olayının gerçekleşmesi arasındaki süre olarak tanımlanmaktadır. Klinik tanı bakımından gebeliğin başlangıcı ya çiftleşme - tohumlamanın yapıldığı gün ya da ovulasyon zamanı temel alınarak hesaplanmaktadır (Günzel - Apel ve ark., 2001).

Fertilizasyonun kısa bir zaman aralığında şekillenmesi ve östrusun geç döneminde uterotubal birleşim yerinin (tuba - uterine junction) sabit bir süre için açık kalması köpeklerde gebeliğe ilişkin olayların ovulasyon zamanı veya preovulatör LH dalgası ile ilişkili olarak dar bir zaman aralığında şekillenmesine neden olmaktadır (Concannon, 1986c).

Normal gebeliklerde doğum, ovulasyonu takiben 63 ± 1 günde (Eker ve ark., 2006), LH dalgası sonrasında ise 64 - 66. günlerde gerçekleşmektedir (Concannon ve ark., 1983). Bununla birlikte, köpeklerde gebelik süresinin, daha önce gerçekleşen doğum sayısı, ırk, yaş ve yavru sayısından etkilenebileceği bildirilmiştir (Okkens ve ark., 1993; Okkens ve ark., 2001; Eilts ve ark., 2005).

1.1.1. Köpeklerde Gebelik Süreci

Köpeklerde gebelik temel olarak üç zaman dilimine ayrılarak incelenebilir (Verstegen - Onclin ve Verstegen, 2008).

- i) İlk üçte birlik dönem: Fertilizasyon ve erken embriyo dönemini içerir. Yaklaşık olarak, fertilizasyon ile LH dalgasından 20 - 22 gün sonra oluşan implantasyona kadar geçen zamandır.
- ii) İkinci üçte birlik dönem: Geç embriyonik dönem olarak adlandırılır. Yaklaşık olarak, implantasyon ile LH dalgasından 40 - 42 gün sonra oluşan fetal kemikleşmeye kadar olan dönemdir.
- iii) Son üçte birlik dönem: Fetal kalsifikasyon/kemikleşmeden doğuma kadar olan zaman dilimidir.

I. Gebeliğin İlk Üçte Birlik Dönemi

Bu zaman dilimi, fertilizasyon, preimplantasyon ve erken embriyonik dönemi kapsamaktadır (Çizelge1).

Çizelge 1: Gebeliğin ilk üçte birlik döneminde embriyonik gelişim aşamaları (Concannon ve ark., 2001; Aissi ve Slimani, 2008).

Gün (Pre ov. LH piki: 0.gün)	Gelişim Evreleri
3	Primer oosit(ler) ovidukta gelir
4	Polar cisimciğin atılması
5	Oviduktun distal bölümünde fertilizasyon
6	Döllenmişse: 1 hücreli embriyo Döllenmemişse: oosit hala fertil
7	Döllenmişse: 2 hücreli embriyo Döllenmemişse: oositin viabilitesi düşmüş veya viabilite yok
8	Döllenmiş: 4 hücreli embriyo Döllenmemiş: Çok düşük bir ihtimalle oosit fertil
9	8 hücreli embriyo
11	Morula
12	Zona pellusida içerisinde 16 - 32 hücreli morula. Embriyo uterus lumenine girmiştir
13 - 17	İntrauterin, transkornual migrasyon
18 - 21	Embriyo ve zona pellusidadan kese oluşmaya başlar
22 - 28	Yavru kesesi ve zonar plasenta oluşur. Göz lekesi ve spinal kord gelişir. Organogenezis başlar. Fötuslar yaklaşık 5 - 10 mm. boyundadır. Kalp atışları belirlenebilir

Fertilizasyonun oluşabilmesi için gerekli olan gametlerden biri olan oosit, normal seksüel siklus gösteren sağlıklı köpeklerde, LH dalgasından iki gün sonra primer oosit olarak ovule olur. Ovule olmuş bu oositler kumulus hücreleriyle sarılıdır (Anderson ve Simpson, 1973). Köpeklerde ovulasyon ile atılan oosit, birçok memelide gözlendiği gibi metafazın ikinci bölünme aşamasında değil, profaz I'in diploten aşamasında, aktif germinal veziküller içeren gelişmemiş yapılar halinde bulunur (Tsutsui, 1975; 1989). Mayotik bölünme ovulasyondan kısa bir süre sonra tekrar başlar ve oositin gelişimi ovidukta tamamlanır. Mayotik gelişim ovulasyondan sonra 2 - 5 gün içinde gerçekleşir (Hewitt ve ark., 1998; Tsutsui, 1989).

Fertilizasyon, ovulasyondan 6 - 8 gün sonra erkek ve dişi gametin oviduktun ampullasında karşılaşmaları sonucu oluşur. Bu zaman preovulatör LH dalgasından yaklaşık 10 - 11 gün sonraya denk gelir (Concannon, 1986a, 1986b). Köpeklerde spermatozoa çiftleşme sonrası 6 - 7. güne kadar fertil kalabilmekte ve fertil çiftleşmeler, ovulasyondan 5 gün önce veya 5 gün sonra olabilmektedir (Concannon ve ark., 1989).

Çiftleşmeden sonra sperma uterusu hızlı bir şekilde ulaşır. Bunun nedeni dişi köpeğin abdominal rahatlaması ve penisin kilitlenme sırasında spermanın kaybını önleyecek bir bariyer oluşturmasıdır (Mahi - Brown, 1991). Köpek spermatozoasının yaşama yeteneği dişi reproduktif organda 200 saate kadar devam edebilmektedir (Concannon ve ark., 1993; Guerin ve ark., 1999). Köpek oositlerinin ovulasyondaki asenkronizasyonundan dolayı dişi ve erkek gametin ne zaman penetre olduğu tam anlamıyla bilinmemektedir. Yine de metafaz II'nin bitiminden sonra başarılı bir fertilizasyonun oluşacağı belirtilmiştir (Mahi - Brown, 1991).

Çiftleşmeden yaklaşık 70 saat sonra oviduktta çok az miktarda spermaya rastlanmaktadır (Mahi - Brown, 1991). Köpeklerde gelişmemiş oositler *in vivo* fertilize olurlarsa, spermatozoitin başında dekondenzasyon meydana gelir ve erkek pronükleusunun formasyonu, metafaz II gerçekleşene kadar durur (Yanagimachi, 1994). Böylelikle sperma penetrasyonunun oosit gelişimi sürecinde gerçekleşmesine bağlı olarak dişi köpeğin fertilite periyodunda uzama gerçekleşir (Bysted ve ark., 2001).

Fertilize ovum, ovidukt içerisinde uterusu doğru yol alır ve bu sırada bölünerek çoğalır. Hücre bölünmeleri devam ederken oviduktun distal bölümünde morula aşamasına daha sonrada blastosist aşamasına ulaşırlar. Embriyolar LH dalgasını izleyen 11 - 12. günlerde uterotubal bağlantı noktasının açılması ile uterusu gelirler (Shimizu ve ark., 1990). Embriyolar için uterusu geçişten 16 - 17. güne kadar intrauterin, transkornual migrasyon söz konusudur. Embriyolar bu süreçte, progesteron etkisiyle endometriyal bezlerden salınan "uterus sütü" ile beslenirler (Verstegen - Onclin ve Verstegen, 2008).

Bu dönemde bulunan embriyolar yapılacak her türlü ilaç uygulamasına duyarlıdır. Yine bu dönemde uterus sütünün salgılanmasında görülebilecek yetersizlikler infertiliteye neden oluşturabilmektedirler (Concannon ve ark., 2001).

Blastosistler, LH dalgasından 18 - 20 gün sonra endometriyuma tutunurlar. Fötal trofoblastların endometriyuma invazyonu yani implantasyon ise LH dalgası sonrasında 20 - 22. günde gerçekleşir (Verstegen - Onclin ve Verstegen, 2008). Bazı köpeklerde, implantasyon bölgelerinde, 14. günden başlayarak kalınlaşma bölgeleri görülebilir. İmplantasyonun şekilleneceği bu bölgelerde gerçekleşen kalınlaşmalar; ödem oluşumu, nötrofil ve lenfositlerin infiltrasyonu, konjesyon, hipervaskularizasyon gibi yangısal değişimlerle kendini göstermektedir (Verstegen - Onclin ve Verstegen, 2008).

Tüm evcil hayvanlarda, prostaglandinler ve diğer birçok faktör, implantasyon döneminin sağlıklı geçebilmesi için belirli bir düzen içinde salınmalı ve bir denge içerisinde biyolojik etkilerini göstermelidirler. Bu nedenle özellikle erken embriyonik dönemde oluşan moleküler ve immunolojik değişikliklerde büyük önem taşımaktadır. Embriyonik gelişim sürecinde kritik dönem embriyonun sekiz hücreli olduğu aşamadır. Bu gelişim aşamasında transkripsiyonel aktivitede çok fazla bir artış gözlenir ve protein sentezinde kalite bakımından değişiklikler oluşur. Aktif fibrinli, granüler nukleus oluşumu şekillenir. Bu nukleus, ribozomal RNA transkripsiyonu ve ribozomal oluşumun merkezidir (Bysted ve Greve, 2000).

Köpek gebeliklerinde bu dönem ve bu dönemde gerçekleşen; kimyasal ve immunolojik olaylar hakkında elde edilen bilgiler oldukça azdır. Yapılan çalışmalarda, preimplantasyon ve implantasyon aşamasında bulunan köpek uteruslarında; COX - 1, preimplantasyon döneminde bulunan embriyoda ise COX - 2 belirlenmiştir. Embriyonik kökenli prostaglandinler, embriyonik ve endometriyal sitokinlerin kontrolünden sorumludurlar (Schäfer - Somi ve ark., 2008, 2009a).

Benzer şekilde 10 günlük köpek embriyolarında ve erken metöstrus döneminde bulunan uterus dokusunda CD - 4 tespit edilmiştir. İnsanlarda preimplantasyon

döneminde bulunan embriyolarda, CD - 4'ün düzenleyici roller üstlendiği ortaya konulmuştur. CD - 4 gibi başka düzenleyici moleküller de bulunmaktadır. Bu moleküller, fertilizasyon ve implantasyon sırasında hücreler arası ilişkinin sorunsuz olmasını sağlamaktadırlar. Bu işlevlerini, yüzey antijenlerine bağlı oluşacak immun yanıtları baskılayarak ve lokal yangısal tepkimelerin yıkıcı etkilerini engelleyerek yapmaktadırlar (Geldermann ve ark., 2002).

CD'ler hücrelerin yüzeyinde bulunan moleküllerdir. Her bir yüzey molekülünün CD kısaltması ve bir sayıyla ifade edilen bir ismi vardır. CD; "cluster of differentiation" yani "değişim kümesi" teriminin kısaltmasıdır. 1997 yılı itibariyle tanımlanmış 166 CD molekülü bulunmakta (W. H. O., 1997) ve bu moleküllere her geçen yıl yenileri eklenmektedir (Zola ve ark., 2005).

CD moleküllerinin çoğu reseptör fonksiyonu görürken bir kısmı adezyon molekülü görevi de üstlenirler. Bu özelliklerine göre CD molekülleri çeşitli fonksiyonel gruplara ayrılırlar. Bunlar;

1. *Antijen reseptörleri:* Lenfositler üzerinde bulunan en önemli yüzey molekülleridirler. T lenfositleri üzerindeki; TCR, B lenfositleri üzerindeki; BCR adı verilir. BCR'ler aslında hücre membranına gömülmüş immunglobulinlerdir. Bunlar bazı CD molekülleriyle (CD3, CD4, CD8) antijen reseptör kompleksi oluşturarak antijenin hücre tarafından algılanmasını sağlarlar.
2. *Sitokin reseptörleri:* Lenfositlerin sitokinlere bağlanabilmelerini sağlarlar. Bu reseptörlere örnek olarak; CD25 (IL - 2R α), CD116 (hGM - CSFR), CD117 (CSFR), CD120a (TNFR), CD120b (TNFR), CD121a (IL - 1R tip 1), CDw123 (IL - 3R), CD124 (IL - 4R), CD126 (IL - 6R), CD127 (IL - 7R), CDw128 (IL - 8R), CD132 (IL - 2R γ), CD95 (Fas antijeni) verilebilir (Koubek ve ark., 1999).
3. *İmmungobulin reseptörleri:* Serbest halde bulunan antikorların lenfositlere bağlanmasını sağlarlar.

4. *Kompleman reseptörleri*: Serumda serbest halde dolaşan kompleman moleküllerinin lenfositlere bağlanmasını sağlarlar.
5. *Adezyon molekülleri*: Bu moleküller lenfositlerin hücre ve endotele bağlanmalarını sağlarlar (Diker, 1998).

Köpeklerde erken gebelik döneminde, embriyolarda MHC - I (Major Histocompatibility Complex, büyük doku uyuşumu kompleksi) ekspresyonunun olmaması ve bu düzenleyici proteinlerin beraberce işlev görmesi sonucu, embriyolar annenin immun sisteminden de korunmuş olurlar (Fenichel ve ark., 1995).

Gebe köpeklerde salınan interferon tau'nun (IFN - τ) kaynağı tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır. Yapılan bir çalışmada, preimplantasyon döneminde bulunan uterus dokusunda ve daha sonraki dönemde plasantasyon alanında IFN - τ belirlenmiş ancak bu durum çalışmada bulunan tüm örneklerde aynı olmamıştır. Bu durum IFN - τ 'nin gebelik için zorunlu olmadığı sonucunu çıkarmaktadır. Yapılan analizlerde, preimplantasyon 10. günde bulunan embriyolar ve diöstrus döneminde bulunan uterus dokusunda IFN- τ saptanamadığı ortaya konulmuştur (Schäfer - Somi ve ark., 2008; 2009a).

Preimplantasyon döneminde IL - 2 ve IL - 10, uterus dokusunda belirlenebilirken, implantasyon döneminde uterus dokusunda ve plasantasyon bölgelerinde belirlenememiştir (Schäfer - Somi ve ark., 2008; 2009a). İmplantasyon sırasında IL - 2'de görülen azalma memelilerde tipik bir olaydır (Vargas - Villavicencio ve Morales - Montor, 2007).

Köpeklerde, preimplantasyon döneminde, GM - CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor, Granulosit makrofaj koloni stimüle edici faktör) ve IGF - 2 (Insulin like growth factor, insülin benzeri büyüme faktörü) uterus dokusunda belirlenemezken, implantasyon döneminde ve daha ileriki dönemde plasantasyon bölgelerinde arttıkları belirlenmiştir (Schäfer - Somi ve ark., 2008; 2009a). Bu bulgular köpek gebeliklerinde birçok faktörün görevli olduğunu ortaya koymaktadır.

Köpeklerde gebelik döneminde bu sitokinler, hormonlar ve yangı hücrelerinin dışında bazı enzimler de görev almaktadır. Bu enzimler üzerinde yapılan çalışmalarda, MMP - 2 ve - 9'un sağlıklı gebeliklerde, etkinlikleri ve dağılımları incelenmiştir (Beceriklisoy ve ark., 2007). Bu enzimler, embriyonun endometriyuma tutunması ve invazyonunun gerçekleşebilmesi için bazal membranın eritilmesinde görevlidirler. Bu bilgilere paralel olarak, gebe ve gebe olmayan uteruslar karşılaştırıldığında gebe olanlarda yüksek MMP aktivitesi belirlenmiş ve en yüksek aktivite implantasyon döneminde saptanmıştır (Beceriklisoy ve ark., 2007).

Oluşan bu değişimler, embriyo ve anne arasında henüz implantasyon şekillenmemişken ilişkinin başladığını göstermektedir (Verstegen - Onclin ve Verstegen, 2008).

Uterus yıkamalarında embriyolar bütünlüklerini kaybetmeden en geç 18 - 19. günlerde toplanabilmektedir. Bu dönemden sonra uterus vezikülleri içerisindeki embriyoların ekspansiyonu nedeniyle uterus yıkamalarında embriyoların zarar görmeden toplanması mümkün olmamaktadır. Köpek embriyoları, 19 - 20. günlerde kendilerini çevreleyen zona pellusidalarından kurtulmaktadırlar (Thatcher ve ark., 1994).

İmplantasyon; genetik olarak farklı olan embriyonik ve maternal dokular arasında gelişen başarılı bir kaynaşmadır. İmplantasyon, blastosistin dış tabakası olan trofoektoderm'in uterusun luminal epiteliyle etkileşime girmesiyle gerçekleşir (Sarani ve ark., 1999).

II. Gebeliğin İkinci Üçte Birlik Dönemi

Bu zaman dilimi, geç embriyo ve fötüs dönemini kapsamaktadır. LH dalgasından yaklaşık olarak 40 - 42 gün sonra oluşan kalsifikasyon/kemikleşmeye kadar olan süreçtir (Çizelge 2).

Çizelge 2: Gebeliğin ikinci üçte birlik döneminde fötusun gelişim aşamaları (Concannon ve ark., 2001, Aissi ve Slimani, 2008).

29 - 35	<p>Fötal hareket başlar.</p> <p>Ayak uçları ultrasonda görülmeye başlar.</p> <p>Kıllar ve tırnaklar oluşmaya başlar.</p> <p>Fötuslar yaklaşık 18 - 30 mm boyundadır.</p> <p>Fötuslar köpek şeklini almaya başlar.</p> <p>Mide, safra kesesi ve idrar kesesi oluşur.</p> <p>İskelet oluşmaya başlar</p>
36 - 42	<p>Embriyo halen plasental zondan kısadır.</p> <p>Akciğerler ve karaciğer oluşur.</p>

İmplantasyon aşamasına ulaşmış olan blastosistin, ileriki gebelik dönemlerinde, intrauterin etkilerden ve dış basınçlardan korunmaya ve annenin dolaşımıyla bağlantı kurmaya ihtiyacı vardır. Bu nedenlerle embriyo yapraklarında bir takım değişiklikler oluşur ve “ekstra embriyonal keseler” şekillenir. Bunlar; amnion, vitellüs ve allantois keseleridirler. Ayrıca tüm bu keseleri içinde bulunduran “chorion”da bu grubun içindedir (Hassa ve Aştı,1997).

Ekstra embriyonal keselerin oluşumuna “plasentasyon” denir. Endotelyokoriyal, zonar (sirkumferensiyal) ve desidualı bir plasentaya sahip olan köpeklerde, plasentanın gelişimi yaklaşık olarak 20 - 22. günlerde başlar (Verstegen - Onclin ve Verstegen, 2008).

Plasenta, chorion ile endometriyumun birbirine kaynaşmasıyla oluşmuş, yavru ile anne arasındaki metabolik ve hormonal ilişkiyi sağlayan ekstra embriyonal bir dokudur. Bu dokuda anneye ve yavruya ait iki bölüm bulunmaktadır. Anneye ait olan bölüm; “placenta maternalis”, yavruya ait bölüm “placenta fetalis” olarak adlandırılır.

Plasentanın oluşması sürecinde, hem annenin hem de yavrunun dokuları görev alır. Plasentasyon sürecinde uterusun, epitelyum katı, bağdoku katı ve endotel katı

bazı görevleri üstlenirken, fötusun da, trofoblast hücreleri, embriyonal bağ doku hücreleri ve damar endoteli hücreleri görev alırlar (Hassa ve Aştı, 1997).

Plasenta, fötusun anne tarafından kabul edilmesinde çok önemli roller üstlenmektedir. Trofoblast hücreleri, anneye temas halindeki en önemli fötal hücrelerdir. Üç farklı trofoblast populasyonu bulunmaktadır. Bunlar;

1. Villöz sitotrofoblastlar
2. Sinsityotrofoblastlar
3. Nonvillöz trofoblastlardır.

Birinci grup, trofoblast hücrelerini “villi” lere ayırır. İkinci grup, birinci grup trofoblastları kılıf gibi kaplamaktadırlar. Bu hücreler annenin kan dolaşımıyla temas halindedir. Üçüncü grup trofoblastlar, trofoblast prekursor hücreleridirler ve desidua ve miyometriyum içlerine doğru migrasyon gösterirler (Veenstra van Nieuwenhoven ve ark., 2003b).

Chorion, uterus ilişkisi kuvvetli olan implantasyonlarda, uterus mukozasındaki bağdoku hücreleri, değişikliğe uğrayarak büyük ve yuvarlak şeklindeki “desidua” hücrelerine dönüşürler (decidua: doğumda atılan). Doğum sırasında desidualı kısım yavru ile beraber atıldığı için kanama meydana gelir (Hassa ve Aştı, 1997)

Desidualı bir plasentaya sahip olan köpeklerde, plasentasyon, ovulasyonu izleyen 30. günden itibaren hız kazanmakta ve trofoblast yayılmaya devam ettikçe sinsityum endometriyal bezlere doğru ilerlemekte, glandular epitelyal hücrelerin arasına ve altlarına penetre olarak bu hücreleri kan desteğinden mahrum bırakmaktadır. Ovulasyon sonrası 35. günde trofoblast en yüksek penetrasyon derinliğine ulaşır ve lakunaların ağız kısmındaki kripterin erozyonuna neden olur. Sinsityum genişleyerek plasental alandaki maternal kan damarlarını tamamen sarmaktadır (Barrau ve ark., 1975).

Köpek plasentasının bir başka önemli özelliği ise zonar bandın her iki ucunda bulunan hematoma oluşumudur (Wynn ve Corbett, 1969). Hematomlar köpeklerde iyi

gelişmiş ve siyah - yeşil renkte olup, gebeliğin 25. gününde 1 mm, doğum sırasında ise yaklaşık 8 mm çapındadır (Miglino ve ark., 2006).

İmplantasyon alanlarının polar uçlarında trofoblast invazyonu plasentanın herhangi bir bölümünde olduğu gibi başlamaktadır. Ancak, yaklaşık 25. günde kan damarlarının endotelyumunu da içerecek biçimde yoğun bir maternal doku erozyonu gerçekleşir. Bunun sonucunda şekillenen nekroz ve hemoraji maternal kanın damar dışına sızmasına neden olarak hematomları oluşturur. Bu kan özellikle kırmızı kan hücreleri ve trofoblastik hücreler tarafından fagosite edilir. Bu durumun embriyoların besin maddesi özellikle de demir ihtiyacının karşılanmasında önemi bulunmaktadır (Barrau ve ark., 1975). Bu hematom bölgelerinde, hemoglobinin uteroverdine metabolize edilir (Wimsatt, 1975).

III. Gebeliğin Üçüncü Üçte Birlik Dönemi

Bu zaman dilimi, fetal kalsifikasyon/kemikleşmeden doğuma kadar olan süreci kapsar.

1.1.2. Doğum

Köpeklerde doğum preovulatör LH dalgasından 64 - 66 gün sonra gerçekleşir. Bu süre tek veya çoklu çiftleşme olması durumuna göre 57 - 67 gün arasında değişir (Olson ve Nett, 1986).

Köpeklerde doğumun başlamasını sağlayan mekanizma tam olarak ortaya konamamış olmasına karşın, konu üzerinde yapılan çalışmalar sonucu birçok bilgi edinilmiştir. Doğum sırasında oluşan en önemli değişim serum P4 seviyesindeki değişimdir. Doğum öncesi 24 - 36. saatlerde serum P4 düzeyi çok hızlı bir şekilde düşer. Progesterondaki bu ani düşüş, korpus luteumda meydana gelen lizis sonucudur (Olson ve Nett, 1986).

Maternal kortizol seviyesi gebeliğin son haftasına kadar normal düzeyinde seyrederek (23 ± 1 ng/ml). Doğumdan kısa bir süre önce 63 ± 7 ng/ml seviyesine çıkar. Doğumdan hemen sonra 20 ± 4 ng/ml düzeyine düşer. Kortizol hormonundaki bu artış doğumu başlatan ana mekanizmadır. Kortizoldaki artış, fetal gelişime paralel olarak, fetal hipofizo - adrenal eksenin çalışmaya başlaması ile işlev kazanır. Bu dönemde annenin de stres altında olması sonucu toplam kortizol seviyesi yükselir. Kortizolün seviyesinin yüksek oluşu, uterustan östrojen salınımını arttırır. Bu artış $PGF_{2\alpha}$ salınımını arttırır. $PGF_{2\alpha}$ salınımı korpus luteumların lizisini sağlar (Olson ve Nett, 1986).

Doğum sırasında, uterus ve plasenta tarafından salınan relaksinin de önemli rolleri bulunmaktadır. Relaksin pelvis kemiklerinin esnekliğini ve çevre dokuların yumuşamasını ve miyometriyumun oksitosine duyarlı hale gelmesini de sağlamaktadır (Alaçam, 2008).

Gebeliğin son haftasında serum prolaktin (PRL) değerleri bireysel farklılıklar göstermekle beraber (25 - 80 ng/ml), büyük değişiklikler gösterir ve 50 ng/ml'den 33 ng/ml düzeyine kadar düşebilir. Doğumdan yaklaşık 16 saat önce, PRL değerlerinde 100 ng/ml düzeyine kadar bir yükselme görülürken. Doğum sonrası 36. saatte, PRL düzeyi düşer (Concannon ve ark., 1978). PRL seviyesinde saptanan bu değişimler, PRL'nin doğum sırasındaki davranış biçimlerini oluşturan ve doğuma yaklaşıldıkça hayvanın hazırlanmasını sağlayan bir hormon olduğunu düşündürmektedir. Oksitosinin köpekte bu mekanizmada ne denli etkili olduğu ortaya konulamamıştır (Jöchle ve ark., 1989; Mc Carthy ve ark., 1992).

1.2. Köpeklerde Gebelik Endokrinolojisi

Köpeklerde gebelik endokrinolojisi tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır. Yapılan çalışmalarda, gebe ve gebe olmayan köpeklerde, serum progesteron konsantrasyonlarının aynı düzeyde olduğu ve gebe köpeklerde implantasyonu takiben korpus luteumdan gebeliğin ilerleyen dönemlerinde artan miktarda progesteronun salındığı ortaya konulmuştur.

Köpeklerin gebelik süreçlerinde gebeliğin devamında en büyük rolü üstlenen progesteronun yanında diğer bazı faktörlerinde önemli görevleri vardır.

1.2.1. Gebelik ve Progesteron

Köpeklerde, gebeliğin başlaması ve devam edebilmesi için progesteronun sürekli salınması gerekmektedir. Gebeliğin devam edebilmesi plazma progesteron seviyesinin 2 ng/ml'nin altına düşmemesi ile sağlanabilir. Progesteron, endometriyumun farklılaşmasını, endometriyal bezlerdeki sekresyonun uyarılmasını, endometriyal bütünlüğün korunmasını, plasentanın endometriyuma tutunmasını (Verstegen - Onclin ve Verstegen, 2008) ve maternal immun sistemin, yavruya karşı oluşturacağı immun yanıtın baskılanmasını sağlar (Piccini ve ark., 1995).

Köpeklerde diğer türlerin aksine luteinizasyon ovulasyondan önce başlar. Ovulasyon öncesi başlayan bu luteinleşme, folliküllerin ön duvarlarında yama tarzında orta - geç proöstrus döneminde yaklaşık olarak preovulatör LH dalgasından 2 - 3 gün önce çok küçük yapılar olarak oluşmaya başlar. Bu alanlar, morfolojik ve endokrinolojik olarak belirlenebilmektedirler (Verstegen - Onclin ve Verstegen, 2008). Gerçekleşen bu luteinizasyon sonucunda, plazma progesteron seviyesi 0,4 - 0,8 ng/ml düzeyine gelir. Bunu takiben generalize ve hızlı bir şekilde preovulatör luteinizasyon şekillenir. Preovulatör LH dalgası sırasında serum progesteron seviyesi 1,0 - 3,0 ng/ml seviyesine ulaşmaktadır. Ovulasyon sırasında bu değer 4 - 8 ng/ml düzeyine çıkar (Verstegen - Onclin ve Verstegen, 2008). Progesteronun bu ani yükselişi köpeklerde uygun çiftleşme zamanının belirlenmesinde kullanılmaktadır (Concannon ve ark., 1983). Serum progesteron seviyesindeki bu ani artış LH dalgasının oluşabilmesi için gereklidir (Verstegen - Onclin ve Verstegen, 2008).

Gebeliğin 10 - 30. günleri arasında progesteron, 15 - 85 ng/ml (47,7 - 270,3 nmol/L) düzeyine yükselir. Gebeliğin son üçte birlik bölümünde serum progesteron

değerleri 4 - 16 ng/ml (12,27 - 50,88 nmol/L) düzeyine düşer ve yaklaşık iki hafta bu değerlerde kalır (Smith ve McDonalds, 1974; Concannon, 1986a).

Gebe ve gebe olmayan köpeklerde luteal dönem yaklaşık olarak LH pikinden sonraki 60. güne kadar aynıdır. Gebe olan köpeklerde doğumdan önce progesteron değerleri 2 ng/ml'nin altına kısa bir süre içerisinde düşerken, gebe olmayanlarda bu düşme 90., bazı kez 120 - 150. günde meydana gelmektedir (Jeffcoate ve Lindsay, 1989; Concannon, 1986a).

Anormal şekillenen luteinizasyonların sonucu olarak, başarısız ovulasyonlar ve yetersiz LH dalgaları oluşabilir. Bu gibi olgular sonucunda, yalancı östrus, anovulasyon, bölünmüş östrus veya uzamış proöstrus gibi infertiliteye yol açan durumlar oluşabilmektedir (Verstegen - Onclin ve Verstegen, 2008).

Serum progesteron seviyesi, LH dalgasından sonra yaklaşık olarak 20 - 30 gün yani proöstrusun sonuna kadar artma eğilimindedir. Daha sonra yavaşça gebe ve gebe olmayan köpeklerde 60 - 70 gün boyunca azalır ve bazal seviyesine iner (Verstegen - Onclin ve Verstegen, 2008).

Gebe köpeklerde gebe olmayan köpeklere göre daha yüksek seviyede progesteron salınıyor olmasına karşın, serum progesteron değerlerinin eğrisi iki durumda da birbirine benzerdir. Bunun nedeni, gebelikte yüksek miktarda salınan progesteronun plasenta tarafından metabolize edilmesidir. Bu fark gebe olan köpeklerin dışkılarında progesteron metabolitlerinin belirlenmesiyle ortaya konabilmektedir (Gudermuth ve ark., 1998).

1.2.2. Gebelik, LH ve Prolaktin

Köpeklerde LH ve prolaktin luteotrofik özelliktedir ancak; prolaktin daha güçlü bir luteotrofikdir. Prolaktin korpus luteumda steroidogenezisin sürdürülmesinde ana rolü üstlenen hipofiz kaynaklı bir hormondur. Serum konsantrasyonu gebeliğin orta

döneminde yükselir, gebelik süresince ve laktasyonda yüksek seviyede kalır. Ancak, günlük değişimler ve strese bağlı oluşan dalgalanmalar gebelik teşhisinde güvenilir bir yöntem olmadığını ortaya koymaktadır (Okkens ve ark., 1986; Onclin ve Verstegen, 1997b).

Hipofizden köken alan prolaktin hormonu gebe köpekte ovulasyon sonrası 30. gündən başlayarak doğuma kadar 40 - 50 ng/ml değerine ulaşır. Prolaktin'in görevi progesteron değerlerini yüksek tutarak, gebeliğin devamını sağlamaktır (Onclin ve Verstegen, 1997a; Feldman ve Nelson, 1987). Gebe olmayan köpekte ise plazma prolaktin konsantrasyonu ortalama olarak 5 ng/ml dolayındadır (Onclin ve Verstegen, 1997a; Kooistra ve Okkens, 2002).

Dopamin agonistleri ve diğer prolaktin sekresyonunu engelleyen faktörler korpus luteumun fonksiyonel olarak işlevini görmesini engeller ve luteolizise neden olurlar. Böylece progesteron sekresyonu bloke olur ve abortlar şekillenir (Okkens ve ark., 1986).

Luteotrofik olarak LH'nin rolü daha azdır ve etkisi tartışmaya açıktır. Yapılan çalışmalarda, korpus luteumunun GnRH antagonistleriyle baskılanabildiği ortaya konmuştur (Concannon ve ark., 1993). LH'nin yüksek serum konsantrasyonuna sahip olduğu zamanda, GnRH antagonistlerinin veya anti LH'nin kullanılması korpus luteum fonksiyonlarını etkilememektedir (Onclin ve Verstegen, 1997b). LH'nin korpus luteumun devamlılığındaki rolü luteotrofikten (korpus luteum fonksiyonlarının devam etmesi) çok luteotropiktir (korpus luteumda progesteron sentezini uyarmak) (Onclin ve Verstegen, 1997b).

Yapılan çalışmalarda hipofizektomi yapılan köpeklerden elde edilen sonuçlara göre, LH'nin korpus luteumun fonksiyonel özelliklerini veya morfolojik yapısını korumada temel bir faktör olmadığı ortaya konmuştur. Prolaktin ise gebeliğin devamlılığında, progesteron hormonunun salınımını uyararak önemli bir rol üstlenmektedir (Onclin ve Verstegen, 1997b).

1.2.3. Gebelik ve Relaksin

Preovulator LH dalgasından 21 - 24 gün sonra plasental relaksin dolaşımdaki konsantrasyonu artmaya başlar ve gebeliğin sonuna kadar yüksek seviyede kalır (Klonish ve ark., 1999).

Gebe olmayan köpeklerde, diöstrus döneminde serum relaksin seviyesi belirlenebilecek düzeylere çıkamaz. Gebe köpeklerde bu değer gebeliğin geç dönemlerinde 5 ng/ml seviyesinde en yüksek değerine ulaşır. Relaksin köpeklerde bugüne kadar belirlenen, gebelikle ilişkisi olan tek proteindir. Doğum sonrası serum konsantrasyonu azalmaya başlar ve laktasyonun 30. gününe kadar belirlenebilir seviyelerde kalır. Relaksin seviyesi ölçümleri yapılarak; gebelik teşhisi ve yavru canlılığının kontrolü yapılabilmektedir (Conner ve ark., 1988).

Fizyolojik gebeliklerde yapılan relaksin ölçümlerinde, 20 - 25. günlerde değerlerde bir artış görüldüğü ve bu artışın gebeliğin sonuna kadar 8,6 ve 33,7 ng/ml arasında olduğu, doğuma yaklaştıkça (yaklaşık gebeliğin 60. günü) relaksin değerlerinin 1 ng/ml'in altına düştüğü ölçülmüştür (Einspanier ve ark., 2002). Yarı kantitatif relaksin testiyle yapılan ölçümlerle gebeliğin 21. gününde %90, 28 - 40. günlerde ise %100 oranında, gebeliğin doğru olarak saptanabildiği ortaya konulmuştur (Alaçam ve ark., 2005; Oral, 2003)

Serum relaksin düzeyi, serum prolaktin seviyesinin yükselmesinden hemen önce yükselmeye başlar. Relaksin gebelikte oynadığı rol tam olarak ortaya konamamış olsa da, doğrudan korpus luteumu etkileyip gebe hayvanlarda progesteron salınımını uyardığı ve prolaktin salınımını arttırdığı ortaya konulmuştur (Li ve ark., 1993; Steinetz, 1990). Relaksin konsantrasyonu uterus içerisinde bulunan embriyo sayısı ile ilişkili değildir (Einspanier ve ark., 2002; Günzel - Apel ve ark., 2006). Bununla birlikte, gebeliğin 28 - 33. günleri arasında serum relaksin düzeyinin artışı, plasentanın gelişiminde rol oynamaktadır (Schäfer - Somi, 2007).

1.2.4. Gebelik ve Östrodiol-17 β

Köpeklerde östrodiol-17 β 'nin korpus luteumun regulasyonundaki rolü tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır. Östrodiol-17 β , luteal dönemin 10 - 64. günlerinde artış göstermektedir (Steinetz ve ark., 1990; Onclin ve Verstegen, 1997a). Gebe köpeklerde böyle bir artış belirlenebilirken (Concannon ve ark., 1975) gebe olmayan köpeklerin luteal döneminde belirlenmemektedir. Concannon ve arkadaşları (1975) yaptıkları bir çalışmada, gebeliğin 36. gününde 10 pg/ml düzeyine kadar hafif bir şekilde yükselen östrodiol-17 β değerleri saptarken diğer yazarlar (Chakraborty, 1987; Feldman ve Nelson, 1987) sadece gebeliğin sonuna doğru 20 - 30 pg/ml düzeyine yükseldiğini belirlemişlerdir. Yapılan başka araştırmalara göre, gebe ve gebe olmayan köpeklerin serum östrodiol-17 β değerleri arasında luteal dönemin ikinci yarısında bir fark bulunmamaktadır (Edqvist ve ark., 1975; Nett ve ark., 1975). Salınan bu östrojenin kaynağı tam olarak belirlenememiş olmakla birlikte korpus luteum kaynaklı olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Nishiyama ve ark., 1999; Allen ve ark., 1929; Morishige ve ark., 1974). Domuzlarda, östrodiol-17 β , prolaktin ile beraber gebeliğin LH'ya bağımlı olduğu dönemde, luteal fonksiyonları desteklemektedir (Rajkumar ve ark., 1985).

Diğer türlerde olduğu gibi köpeklerde de korpus luteumun devamlılığını ve fonksiyonlarını düzenleyen bir luteotrofik kompleks bulunmaktadır. Bu kompleksi, prolaktin, LH, relaksin, progesteron ve östrodiol oluşturmaktadır (Morishige ve ark., 1974; Rotchild, 1981). Gebelik tüm bu faktörlerin uyumlu bir şekilde ve normal seviyelerde salınımlarıyla sağlıklı bir şekilde başlar, sürer ve doğum ile sonuçlanır (Verstegen - Onclin ve Verstegen, 2008).

1.2.5. Gebelik ve İnsülin

Gebelik, köpeklerde insülin direncini arttırmaktadır. Bunun sonucu olarak diabet şekillenebilmektedir (Kooistra ve Okkens, 2002; Eigenmann ve ark., 1983; Connolly ve ark., 2000). İnsülin direncindeki bu artış büyüme hormonundaki (growth hormon) artışla ilişkilidir. Bu durum subklinik veya klinik hiperglisemiye yol açar.

Büyüme hormonu sentezi, gebe veya gebe olmayan köpeklerde ikincil olarak meme bezlerinde gerçekleşir. Büyüme hormonunda şekillenen artışın progesteronun artışıyla ilişkisi vardır. Bu durum, özellikle yaşlı köpeklerde, progesteron etkisiyle büyüme hormonunun aşırı salınımı şeklinde ortaya çıkar (Kooistra ve ark., 2002; Eigenmann ve ark., 1983; Kooistra ve Okkens, 2001; Lee ve ark., 2006).

Sağlıklı, normal bir seksüel sıklusa sahip köpeklerde, luteal dönem sırasında büyüme hormonu seviyesindeki değişim pulsatil bir yapıdadır. Progesteron seviyesinin yüksek olduğu bu dönemde, büyüme hormonunun sekresyonunda pulzasyon sayısı düşer ve bazal seviyesi yükselir. Bu durum, meme bezinden progesteron uyarımıyla salınan büyüme hormonunun, hipofizier büyüme hormonunu baskılaması ile açıklanabilir (Kooistra ve Okkens 2002; Eigenmann ve ark., 1983; Rotchild, 1981; Buhi ve ark., 1995).

Genel olarak köpeklerin gebelikleri hakkında edinilen bilgiler ışığında, gebeliklerin fizyolojik ve endokrinolojik gelişim süreçleri baz alınarak gebelik sonlandırma yöntemleri geliştirilmiştir. Özellikle yetiştirme amaçlı beslenen köpeklerde istenmeyen çiftleşmeler yetiştirici için büyük sorunlar oluşturmaktadır. Bu gibi durumlarda, hasta sahibinin isteği doğrultusunda gebelikler sonlandırılmaktadır. Eğer doğru gebelik sonlandırma yöntemi uygulanmazsa, gebelikler sonlanmayabilir, kısmi sonlanabilir veya ciddi sağlık sorunları oluşabilir (Onclin ve ark., 1993; Nothling ve ark., 2003).

1.3. Köpeklerde Gebelik Sonlandırma Yöntemleri

1.3.1. Östrojenler

Östrojenler, özellikle çiftleşmenin ilk beş gününde nidasyonu engellemek amacıyla uygulanmaktaydılar (Nothling ve ark., 2003) ancak; köpeklerde östrojen kullanımı sonucu aplastik anemi, lökopeni, trombositopeni, endometritis, kistik endometriyal hiperplazi (CEH), pyometra gibi uterus patolojilerinin yanında, ovaryum folikül kistlerinin oluşumu ve östrus belirtilerinin uzaması gibi bulguların görülmesi (Weiss ve Klausner, 1990; Eilts, 2002; Wanke ve ark., 2002; Sutton ve ark., 1997) östrojen kullanımının, bir çok avrupa ülkesinde vazgeçilen bir yöntem olmasına yol açmıştır.

Östrojenler kullanılarak köpeklerde gebeliklerin engellenmesi, kopulasyon sonrası 1. ve 3. günlerde yapılan uygulamalarla mümkün olmaktadır. Hayvan başına hesaplanarak yapılan dozlamada, östrojen siyopiyonat 22 - 44 mg/kg, östradiol - benzoat ise 1- 3 mg/kg bir kez veya 48 saatlik aralıklarla iki, en fazla üç kez (i.m, s.c) uygulanmaktadır (Arbeiter, 1994).

Östrojenler, uterutubal birleşim yerini geçici olarak kapatarak ve ovum transportunu engelleyerek, nidasyonu engellemektedirler (Bowen ve ark., 1985).

1.3.2. Prostaglandin F2 α

Gebe ve gebe olmayan köpeklerde, tek progesteron kaynağı “*korpora lutea*”dır (Concannon ve ark., 1989). Gebe olmayan köpeklerde, progesteron seviyesi dereceli olarak azalır ve 60 - 90. günler arasında 1ng/ml nin altına düşer (Feldman ve Nelson, 1987). Ovulasyon sonrası ilk 20 - 30 gün yeni oluşmakta olan korpus luteum

gonadotropik uyarıma ihtiyaç duymaz (Concannon ve ark., 1987). Diğer taraftan, diöstrusun ilk 2 - 3 haftasında gelişmekte olan korpus luteumu, otokrin ve parakrin yolları kullanarak, PGE₂'nin desteklediği yönünde bilgiler ortaya konulmaktadır (Kowalewski ve ark., 2008a). Gebeliğin ikinci yarısından sonra yapılan hipofizektominin luteolizisle sonuçlanması, bu dönemde *korpora lutea*'nın gonadotropik desteğe ihtiyacı olduğunu göstermektedir. LH ve prolaktin, gebeliğin ikinci yarısını kapsayan süreçte korpus luteumun fonksiyonunun devam etmesi için uygun koşulları sağlamaktadır (Concannon, 1980; Okkens ve ark., 1990). LH ve prolaktinin artmaya başladığı dönemde, serum progesteron seviyesi düşmeye başlar (Graf, 1978; Hoffmann ve Schneider, 1993). Dolayısıyla luteal regresyon; gonadotropik desteğin artmasına rağmen oluşan bir olaydır (Hoffmann ve ark., 1996).

Gebe olmayan, normal ovaryum fonksiyonlarına sahip köpeklerde yapılan çalışmalarda, diöstrusta bulunan köpeklerde, uterus (Hoffmann ve ark., 1992) veya korpus luteum (Kowalewski, 2008b) kaynaklı luteolitik bir mekanizmaya ilişkin herhangi bir ipucu belirlenememiştir. Gebe köpeklerde doğum öncesinde, serum progesteron seviyesinde görülen ani düşüş ve PGF_{2 α} seviyesindeki artış eş zamanlı şekillenmektedir (Concannon ve ark., 1988; Nohr ve ark., 1993). Buradan yola çıkarak, köpeklerde korpus luteumlar, eksojen PGF_{2 α} uygulamasıyla ortadan kaldırılabılır gibi bir sonuca varılabilir. Ancak; durum biraz farklıdır. Köpeklerde korpus luteum regresyonu için, PGF_{2 α} 'nın yineleyen dozlarının uygulanması gerekmektedir (Romagnoli ve ark., 1991; Concannon ve Hansel, 1977). Bu durumun açıklanabilmesi; köpeklerde luteal fonksiyonları kontrol eden faktörlerin neler olduğunun ve nasıl etkilere sahip olduklarının incelenmesiyle mümkündür. Köpeklerde luteal fonksiyonların kontrolü, diğer türlerde olduğu gibi birçok faktöre bağlıdır. Ruminant ve domuzlarda, siklik luteolizis, siklusun uygun zamanında endometriyumdan salınan PGF_{2 α} etkisiyle gerçekleşir. Diğer birçok türde de durum aynıdır (Wiltbank ve Ottobre, 2003). Uterustan salınan küçük miktarlardaki PGF_{2 α} , luteal COX - 2'yi uyararak intraluteal PGF_{2 α} üretimini uyarmaktadır (Diaz ve ark., 2002). Diğer taraftan PGE₂ birçok türde potansiyel bir luteotropik faktördür. PGE₂, cAMP üzerinden luteal progesteron sekresyonunu uyarır. Bu durum, sığır tavşan ve

insanlarda ortaya konulmuştur (Kotwica ve ark., 2003; Marsh ve LeMaire, 1974; Boiti ve ark., 2001).

Gebe olmayan köpeklerde, korpora lutea prostaglandin sentezi yapmaktadır. Diöstrusun başında, luteal COX - 1 (siklooksijenaz - 1) ve COX - 2'nin (siklooksijenaz - 2) mRNA düzeylerinde artış belirlenmiştir (Hoffmann ve ark., 2004; Kowalewski ve ark., 2006a). Bu durum luteal prostaglandin sentezinin varlığını ortaya koymaktadır. Yapılan bir çalışmada; PGE₂ ve PGF_{2 α} sentezlenmesinde ana rolü; PGES (prostaglandin E2 sentaz) ve PGFS (prostaglandin F_{2 α} sentaz) enzimlerinin oynadığı ortaya konulmuştur (Kowalewski ve ark., 2008a; 2008b). PGFS, çok az veya hiç eksprese edilmezken, PGES ekspresyonu COX - 2 ile benzer bir şekilde luteal dönemin başında en yüksek seviyeye çıkar ve bunu izleyen dönemde düşüşe geçer (Kowalewski ve ark., 2008a). PGE₂ reseptörleri olan EP₂ ve EP₄'ü kodlayan mRNA ekspresyonu, luteal hücrelerde PGES ile beraber lokalize olmaktadır (Kowalewski ve ark., 2008a). COX - 2, PGES, EP₂ ve EP₄'ün diöstrus süresince özel olarak korpus luteumda eksprese olması (spatio temporal ekspresyon: Belli zaman dilimlerinde organizmanın belli dokularında organizmada veya ilgili dokuda büyüme gerçekleşirken, bazı spesifik genlerin aktive olması) korpus luteumun oluşma periyodu sırasında PGE₂'nin luteotropik bir faktör olarak rol oynadığını doğrular yöndedir. Bu durum, korpus luteumun, oluşum sürecinde gonadotropik desteğe ihtiyaç duymamasını açıklamaktadır (Kowalewski, 2008a). Ayrıca PGFS için, PGF_{2 α} reseptörü, gebe olmayan köpeklerde erken diöstrustan geç diöstrusa kadar artan miktarda mRNA düzeyinde eksprese olur. Bu durum köpek korpus luteumunun eksojen PGF_{2 α} 'ya karşı duyarlılık değişimini açıklamaktadır (Kowalewski ve ark., 2008b). Korpus luteumun işlevi sırasındaki dönemleri niteleyebilmek için; StAR (steroidogenic acute regulatory protein - steroidogenik akut düzenleyici protein) ve 3 β - hidroksisteroid dehidrogenaz Δ 4/5 - izomeraz (3 β HSD) ekspresyonlarının profilleri belirlenir. StAR, kolesterolün dış mitokondriyal membrandan iç mitokondriyal membrana taşınmasını sağlamaktadır. 3 β HSD, pregnenolondan progesteron sentezlenmesi tepkimesini katalize etmektedir. Progesteron sentezi, bu iki faktör tarafından kontrol edilmektedir (Kowalewski ve ark., 2006b; Kowalewski ve Hoffmann, 2008). Tüm bu bilgiler, gebe olmayan

köpeklerde luteal regresyonun aktif olarak düzenlenen bir süreç olmadığı hipotezini destekler yöndedir (Hofmann ve ark., 2004; Kowalewski ve ark., 2008b).

Bu bilgiler doğrultusunda, köpeklerde istenmeyen gebeliklerin sonlandırılması amacıyla $PGF2_{\alpha}$ 'nın, uzun süreli sık uygulamalarının kullanılabileceği ortaya çıkmaktadır.

Abortun uyarabilmesi için, $PGF2_{\alpha}$ 'nın 4 - 6 gün veya daha uzun süreyle, günde 2 - 3 kez, derialtı (S.C.) uygulanması gerekmektedir. $PGF2_{\alpha}$, gebeliğin orta döneminde (yaklaşık 30. gün) abort amacıyla uygulanırsa başarılı olabilir ancak; enjeksiyon günde en az iki kez yapılmalıdır (Concannon ve Hansel, 1977, Feldman ve ark., 1993). $PGF2_{\alpha}$ 'nın yarılanma süreci saniyelerle ölçülecek kadar kısadır ve kas içi (i.m.) enjeksiyonu izleyen birkaç dakika kan dolaşımında kalır, deri altına enjekte edildiğinde ise etkisi daha uzun süre devam eder. Gebeliğin sonlanması için, ultrason ile kontroller yapılarak abort sonlanana kadar sağaltıma devam edilmelidir. Eğer tedavi erken kesilirse yavruların ancak bir kısmının abortu gerçekleşir. Beş, yedi günlük uygulama genellikle yeterli olsa da bazı gebelikleri sonlandırmak için dokuz ya da daha fazla gün gerekebilir (Fieni ve ark., 1997)

Gebe köpeklerde LH pikinden sonraki 25. ve 58. günler arasında günde üç kez düşük dozda doğal $PGF2_{\alpha}$ verilerek (20 - 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) abort uyarılabilmektedir. Bir çalışmada (Concannon ve Hansel, 1977) LH pikinden sonra gebeliğin 30. günü ve ileriki günlerde bulunan köpeklerde progesteron değerleri 0,6 - 1,4 ng/ml arasında ise abortların olduğu buna karşın 2 ng/ml'nin üzerinde progesteron değeri saptanan köpeklerde abortun oluşmadığı ortaya konmuştur.

Oettle (1982), köpeklerde, doğal $PGF2_{\alpha}$ 'nın gebeliğin yaklaşık 35. gününden başlayarak luteolitik etkili olduğunu ortaya koymuştur. Paradis ve ark. (1983) köpeklerde yaptıkları çalışmada gebeliğin 31. ve 35. günleri arasında günde iki kez 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ doğal $PGF2_{\alpha}$ uygulayarak gebeliği sonlandırabilmişlerdir.

Köpeklerde abortlar, doğal PGF_{2α} (Jöchle ve ark., 1973, Concannon ve Hansel, 1977) veya sentetik PGF_{2α} (Feldman ve ark., 1993) ile uyarılabilmektedir.

Normal veya yüksek dozda uygulanan doğal veya sentetik PGF_{2α} preparatlarının, hipersalivasyon, defekasyon, ürinasyon, emezis, lokal kaşıntı ve taşikardi gibi yan etkileri görülmektedir. Bu semptomların biri veya birkaçı yaklaşık ilk 20 dakika içerisinde gözlenir ve gözlendikten 10 dakika ile 3 saat içerisinde ortadan kalkarlar (Paradis ve ark., 1983, Romagnoli ve ark., 1993; Feldman ve ark., 1993).

Sentetik PGF_{2α} analogları, doğal PGF_{2α} ile karşılaştırıldığında yüksek etkinliğe sahiptirler. Sentetik bir PGF_{2α} analogu olan cloprostenol'ün uterus düz kasları üzerindeki etkisi aynı kaldığı halde luteolitik etkisinin doğal moleküle göre 200 kez daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (Fieni ve ark., 1989).

PGF_{2α}'nın luteolitik mekanizması tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır. PGF_{2α}'nın doğrudan luteal LH reseptörleri üzerindeki anti - LH etki ile korpus luteumlardan progesteron sentezini engellediği veya PGF_{2α}'nın etkisi altında luteal hücrelerin Ca⁺⁺ kanallarının açıldığı ve Ca⁺⁺ düzeyinin artışı ile korpus luteumların apoptozisinin oluşmasına bağlı olarak luteolitik mekanizmanın başladığı savunulmaktadır (Shille ve ark., 1984).

1.3.3. Antiprogesteronlar - Progesteron Reseptör Blokerleri

Altmış yılı aşkın bir süredir progesteronun uterus kontraksiyonlarını inhibe ettiği bilinmektedir. Csapo ve arkadaşları (1965), östrojenin aşırı etkilerini ve myometriyumun uterotonik ajanlara duyarlılığını azaltan ve gebeliğin sürdürülmesini

sağlayan progesteron bloğunu tanımlamışlardır. Doğum eyleminin başlaması için progesteron bloğunun aşılması gerekir. Türlerin çoğunda doğumun başlamasından kısa süre önce maternal progesteron serum konsantrasyonunda kayda değer bir düşüş görülür (Lye, 1994).

Dişi köpeklerde, progesteron, endometriyum epitelinin implantasyon için olgunlaşmasını sağlar. Fekondasyon sonrası, uterus sekresyonunu kontrol eder, böylelikle, implante olana kadar (18 - 21gün) embriyonun uterus salgılarıyla beslenmesi sağlanır. Ayrıca; gebeliğin 65. gününe kadar, progesteron, uterus kontraksiyonlarını en düşük seviyede tutar (Fieni ve ark., 2001a).

Progesteronun, gebelik üzerindeki bu etkilerinden dolayı, istenmeyen gebeliklerin sonlandırılması veya doğumun uyarılması amacıyla, antiprogesteronlar başarıyla kullanılabilirler (Fieni ve ark., 2001a).

Fieni ve arkadaşlarına göre (1996), “aglepriston”un, 10 mg/kg dozda 24 saat arayla iki kez uygulanması sonucu %97,1 oranında resorpsiyon/abort oluşmaktadır.

Gebeliğin ikinci yarısında, gebeliği sonlandırmak için yapılan antiprogesteronun (RU486, 20 mg/kg), 24 saat arayla iki kez uygulanması sonrası abort oluşmuştur (Linde - Forsberg ve ark., 1992).

Aglepriston, çiftleşmeden başlayarak, gebeliğin 45.gününe kadar gebelik sonlandırma amacıyla kullanılabilir ve Alizin® uygulama protokolü, 24 saat arayla iki doz olarak uygulanır. Erken dönem gebeliklerde yapılan uygulamalar, rezorpsiyonla, orta dönem yapılan uygulamalar ise abortla sonuçlanmaktadır (Fieni ve ark., 2001a; Concannon ve ark., 1990).

Orta dönem gebeliklerde yapılan uygulamalar sonrası, vaginadan mukoid kahverenkli bir akıntı gelir. Akıntı görülmesinden yaklaşık 24 saat sonra abort başlar. Abortus süreci yaklaşık 3 - 5 gün sürer. Bu esnada hayvanda, hafif depresyon, anoreksi, meme bezlerinde konjesyon oluşabilir. Progesteron reseptör antagonistleri,

dişi köpeklerde gebeliği, uterusda bulunan progesteron reseptörlerine yüksek affinite göstererek bağlanıp, progesteronun biyolojik etkisini ortadan kaldırarak sonlandırırılar (Fieni ve ark., 2001a).

Ovulasyon ile ovulasyon sonrası 24 - 28. günler arasında, korpus luteum fonksiyonu, hipofiz bezinden bağımsızdır. Luteal dönemin ikinci yarısında, hipofizier luteotrofik faktörler (prolaktin gibi) etkilidir (Galac ve ark., 2004).

Aglepriston, enjeksiyon bölgesinde oluşturabileceği ağrısız yangı semptomlarından başka hiçbir yan etki göstermez. Yapılan bir çalışmada, aglepriston uygulanan altı köpekten üçünde bu tip yangı semptomları oluşmuş ve belirtiler bir aylık bir süre sonunda ortadan kalkmıştır (Concannon ve ark., 1990).

Yapılan çalışmalarda (Aksoy, 2007; Schäfer - Somi ve ark., 2007), aglepriston ile üst üste aynı köpeklerde iki kez yapılan abort uyarımları sonucunda fertilitenin olumsuz etkilenmediği ortaya konulmuştur.

Antiprogesteron uyarımı sırasında progesteron plazma seviyesi düşmemekte ancak; vücut sıcaklığının düşmesi, servikal kanalın açılması ve doğum davranışlarının görülmesi, normal doğumdan farksız olarak gerçekleşmektedir (Nohr ve ark., 1993; Hoffmann ve ark., 1996).

Steroid hormon antagonistlerinin, nükleer reseptörlere karşı yüksek affiniteleri vardır (Hurd ve Moudgil, 1988). Progesteron antagonistleri, progesteron reseptörlerine bağlanıp endojen progesteron etkisini ortadan kaldırarak etki gösterirler (Van Look ve Bygdeman, 1989). Antiprogesteronlar, hücre zarında bulunan steroid reseptörlerine bağlanırlar. Bu bağlanma sonucu ligand (steroid hormon) - reseptör kompleksi oluşur. Bu kompleks, hücre nükleusunda bulunan DNA üzerinde yer alan "Hormone Response Element - HRE" ye bağlanır. Ancak; transkripsiyon uyarılamaz (Leonhardt ve ark., 2002).

Steroid hormon antagonistlerinin reseptörlere bağlanmaları sonucu ligand - reseptör kompleksi şekil olarak değişikliğe uğrar. Böylece transkripsiyonel aktiviteyi baskırlar (Jordan, 1997).

Özet olarak; steroid hormon antagonistlerinin özellikleri şöyle sıralanabilir;

- 1) Reseptörlerin, ligand bağlama bölgelerine bağlanırlar.
- 2) Dönüşümlü ve yarışmalı olarak reseptörlere bağlanırlar.
- 3) Reseptörlerin uyarılmasını sağlarlar
- 4) Hormon bağımlı gen aktivasyonunu veya reseptör bağımlı etkileri baskırlar.

“Mifepriston” ve “aglepriston”, Roussel Uclaf Laboratuvarları’nda üretilmiş moleküllerdir.

RU486, RU534 ve ZK98299 yapısal olarak, hidrofilik zincirlerinde büyük benzerlik gösteren antiprogesteronlardır. Bu hidrofilik kısımlar, reseptörlere yüksek affinite duyarlar. Bağlanma sonucunda da ligand - reseptör kompleksinin üç boyutlu şeklinde değişikliğe yol açarak, transkripsiyonu baskırlar (Baulieu, 1989).

Aglepriston (RU534), uterusda bulunan progesteron reseptörlerine, progesterona kıyasla üç kez daha fazla affinite göstererek bağlanır ve onları fikse eder. Progesteron bağlanmasını bu şekilde önlemiş olur (Fieni ve ark., 2001a).

Progesteron reseptörleri, endometriyumda, seksüel siklusun proliferatif yani östrojen etkisi altında olduğu dönemde en yüksek seviyede eksprese edilirler (Mote ve ark., 1999). Sekretorik dönemde yani progesteron etkisi altındayken azalırlar (Wang ve ark., 1998).

Aglepriston uygulamaları, uterusun değişik katmanlarında, östrojen ve progesteron reseptörlerini değişik şekillerde etkilemektedir. Gebe ve gebe olmayan köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, aglepriston uygulaması sonrasında; aborttan

hemen sonra elde edilen uterus dokusunda, toplam progesteron reseptörü skoru, plasental ve interplasental bölgelerde, endometriyal stromal hücrelerde, normal gebeliklerle karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek bulunmuştur. Östrojen reseptörleri toplam skoru ise, endometriyal stromal hücreler ve miyometriyal düz kas hücrelerinde önemli derecede düşük bulunmuştur (Kanca ve ark., 2008). Çalışma, aglepriston uygulamalarının progesteron ve östrojen reseptör ekspresyonu üzerinde önemli derecede etkili olduğunu göstermiştir.

Aglepristonun reseptör aktivitesi köpekte endojen progesteronlardan 3 - 8 kez daha fazladır. Var olan progesteron reseptör kompleksi üzerinde antiprogesteronun yerleşmesi ile üç boyutlu reseptör yapısında şekil değişikliği meydana gelir ve böylelikle bu hormon - reseptör kompleksi hücre çekirdeğine giremez ve DNA ile ilişkiye geçemez. Böylece gen ekspresyonu gerçekleşemez ve progesteron kendi reseptörüne bağlanmış olsa da herhangi bir aktivite göstermez (Hoffman ve ark., 1999).

RU486 uygulamasını takiben dişi köpeklerde abortus uyarılır (Concannon ve ark., 1990) ve luteal regresyonun oluşması hızlanır (Linde - Forsberg ve ark., 1992).

Yapılan bir çalışmada, altı dişi köpeğe, siklusun luteal dönemi boyunca aglepriston uygulanmıştır. Plazma progesteron düzeyleri, uygulama başladıktan sonra ilk iki gün değişmemiştir. Kan plazma progesteron değerleri ölçümlerine göre; progesteron değerleri, uygulama öncesi 106 ± 13 nmol/l, uygulama sırasında 124 ± 13 nmol/l, uygulamadan iki gün sonra 130 ± 16 nmol/l ölçülmüştür. Plazma progesteron düzeyinin 64 nmol/l ye yaklaşık olarak 28.günde düştüğü bulunmuş ve bu düşüş kontrol grubuna göre (35.gün) daha kısa sürede gerçekleşmiştir. Plazma progesteron düzeyi, uygulama yapılan grupta yaklaşık olarak 39. günde 32 nmol/l'e düşerken, kontrol grubunda bu düşüş yaklaşık olarak 48. günde saptanmıştır. Uygulama yapılan grupta, interöstrus süresi 158 ± 16 gün, kontrol grubunda 200 ± 5 gün hesaplanmıştır (Galac ve ark., 2004). Aynı şekilde Schäfer - Somi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2007) aglepriston uygulaması öncesinde progesteron serum seviyesi $99,5$ nmol/l değerindeyken, uygulama sonrasındaki 48. saatte $162,8$ nmol/l ($p < 0.05$)

değerine yükseldiği ve abort sırasında 64,5 nmol/l değerine indiği saptanmıştır. Aynı çalışmada, serum relaksin değerlerinde, aglepriston uygulamalarından sonra önemli bir değişiklik olmadığı ($p>0.05$) ortaya konulmuştur.

Aglepriston uygulaması sonrası, luteal dönemin kısaldığı görülmüştür. Bu kısalma, plazma PGF_{2α} düzeyinin artmasıyla ilişkilidir. PGF_{2α} daki bu artış, aborta neden olmaktadır. Ancak; erken dönem gebeliklerde hızla gelişen korpus luteum, PGF_{2α}'ya dirençlidir. Bu nedenle, aglepristonun bu dönemdeki etkisi PGF_{2α} artışıyla açıklanamaz. Bu dönemdeki etki, aglepristonun, progesteron reseptörlerini etkilemesi ve bu etkileme sonucu pozitif geri bildirim etkisi yaratarak, progesteron salınımını azaltması şeklinde ortaya çıkar (Galac ve ark., 2004). Aglepriston uygulaması sonrası interöstrus zamanının kısılması, hipofiz bezi üzerindeki etki ile açıklanmaktadır. Merkezi progesteron reseptörlerinin etkilenmesi yani aglepristonla bloke edilmesi, hipofizde progesteron yokluğu sinyali oluşmasına yol açar. Böylelikle bu eksikliği giderme amaçlı daha fazla miktarda prolaktin salınmaya başlar. Linde - Forsberg ve arkadaşları (1992), bu prolaktin yükselişini intrauterin fetal ölümlere bağlamışlardır. Orta dönem gebeliklerde aglepriston uygulamasından sonraki 12 saat içinde prolaktin plazma seviyesinde artış olmaktadır (Fieni ve ark., 2001a).

Progesteron antagonistlerinin uygulamasından sonra, orta dönem gebelikte, prolaktinin yükselmesi, aglepristonun, progesteron reseptörlerini bağlaması sonucu plazma progesteron düzeyinde düşme varmış gibi etki göstermesiyle olur. Bunun sonucu olarak yalancı gebelik şekillenebilir. Aglepriston ile köpeklerde gebeliğin 30. gününde 24 saat arayla yapılan iki uygulama sonucu, plazma prolaktin konsantrasyonlarının sağıltım sürecinde arttığı saptanmıştır. Progesteron konsantrasyonundaysa herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (Galac ve ark., 2000).

Erken gebelik döneminde ise, prolaktin kan plazma seviyesinde önemli bir değişiklik olmaz. Bunun nedeni erken dönemde hipofizdeki progesteron reseptörlerinin azlığıdır. Diğer bir görüşe göreyse, erken gebelik döneminde, embriyonun çevre değişikliklerine çok duyarlı olmasıdır (Galac ve ark., 2004). Diğer taraftan, histerektomize köpeklerde luteal fonksiyonların, RU486 uygulamalarından

etkilenmediği saptanmıştır (Gerres, 1991). Bu saptama, RU486'nın luteolitik etkisinin uterus veya konseptusa bağlı olup olmadığı tartışmasını gündeme getirmiştir.

RU486 insan ve ratlarda progesteron sekresyonunda düşme ve luteolizis oluşumuna neden olur. Curry ve Nothnic (1996) mifepristonun, hayvan türüne, ilacın dozuna ve seksüel siklusun durumuna göre progesteron antagonisti veya agonisti olarak etki edebileceğini ortaya koymuşlardır. Ratlar, seksüel sikluslarının hiçbir döneminde korpus luteumlarında progesteron reseptörüne sahip değildirler. Bu nedenle mifepriston doğrudan doğruya korpus luteumu etkileyemez. Buna rağmen erken ve geç gebelik dönemlerinde, mifepriston, 3 β HSD aktivitesini baskılar ve böylelikle progesteron sentezi de baskılanır (Telleria ve ark., 1995).

Fieni ve arkadaşları (2001b), aglepriston uygulamalarından sonra PGF_{2 α} metabolitlerinde ve progesteron değerlerinde artış saptamışlardır.

Fieni ve ark. (2001c), aglepristonun hipotalamik progesteron reseptörlerini bloke ettiğini böylelikle progesteronun negatif geri bildirim mekanizmasının uyarıldığını ve gonadotrop hormonların kan plazma düzeylerinin arttığını saptamışlardır. Bunun sonucunda da FSH'nın zamanından önce salınması sonucu erken luteolizis şekillenmekte ve interöstrus zamanı kısalmaktadır.

Aglepriston uygulaması, progesteron, PGF_{2 α} , oksitosin veya kortizol seviyesini, uygulama sonrası 24 saatlik süre boyunca yapılan ölçümlere dayanarak, değiştirmemektedir (Fieni ve ark., 2001a).

Progesteron reseptör blokerleri, abort sürecinde diğer bazı faktörleri de uyarırlar. Örneğin; mifepriston uygulamaları sonrasında, NOS ekspresyonu azalmaktadır (Zervou ve ark., 1999). NOS, nitrik oksit sentezinde görevli bir enzimdir. Nitrik oksit, vasküler homeostazisin sağlanmasında fizyolojik rollere sahiptir. Ayrıca; düz kasların relaksasyonunda ve anjiogeneziste görevlidir. Bunların

yanında, NO'nun ovulasyon, implantasyon, gebeliğin devamı, doğum olayı süreçlerinde de önemli görevleri vardır (Chwalisz ve Garfield; 2000).

Purcell ve arkadaşlarının (1999) yaptıkları bir çalışmada, farelerde implantasyon döneminde NOS inhibitörleri kullanılmış (N - omega - nitro - L - arginine methyl ester, L - NAME) ve implantasyonun gerçekleşmediği ortaya konulmuştur.

Antiprogesteron uygulamaları bazı büyüme faktörlerini de etkilemektedir. Bu faktörlere örnek olarak, VEGF, transforming growth factor (TGF) , lösemi inhibitör faktör (Welter ve ark., 2003; Danielsson ve ark., 2003) ve IGFB - 1 verilebilir.

Antiprogesteron uygulamaları, VEGF, transforming growth factor (TGF) , lösemi inhibitör faktör salınımını değiştirir (Welter ve ark., 2003; Danielsson ve ark., 2003). VEGF uyarımı sonucu oluşan vaskularizasyon, fötomaternal bağlantının kurulması ve daha sonraki gelişim aşamaları için önemlidir. Endometriyumda, damar geçirgenliğini arttıran ve damar büyümesinin uyarıcı ana faktördür (Carmeliet ve ark., 1996). Desidual stromal hücreler tarafından salınan TGF (Transforming Growth Factor), metalloproteinaz doku inhibitörünü artırarak trofoblastın toplam jelatinolitik aktivitesini baskılar. Bu nedenle trofoblast invazyonunda düzenleyici bir rol oynamaktadır (Duc - Goiran ve ark., 1999).

Yapılan çalışmalarda, antiprogesteronların etkileri araştırılmış ve RU486 uygulamalarının, myometriyumda α_1 tip gap junctionların miktarını arttırdığı saptanmıştır. Aynı çalışmada, RU486'nın β_1 ve β_2 tip gap junctionlara farklı etki ettiği; β_1 leri azaltırken, β_2 leri arttırdığı gözlenmiştir (Risek ve Gilula., 1996).

Progesteronun endometriyuma etkisinin bloke edilmesi, myometriyumdaki α_1 connexin miktarının artmasına, uterus luminal epitelindeki β_1 connexin miktarının azalmasına neden olur. Myometriyumda, gap junctionlar, düz kas hücreleri arasında bağlantıyı sağlayarak koordineli bir kasılma hareketi oluşmasını sağlarlar. α_1 connexin miktarının artması bu kasılmaları uyarır. Yine bu blokaj sonrası, β_1

connexinlerin azalması, luminal epitelde hücreler arası iletişimin bozulmasına bu bozulmada sekretorik aktivitenin aksamasına neden olur. Uterus epitelinin salgısı azalır (Risek ve Gilula., 1996).

Seksüel siklusun luteal döneminde myometriyum kontraksiyonları çok düşük seviyededir. Bunun sebebi progesteronun, myometriyal hücrelerin hücre zarlarında hiperpolarizasyona neden olması ve elektriksel iletimi bozması (Baird, 1993) ayrıca, myometriyal hücreler arasında gap junction oluşumunu baskılamasıdır (Garfield ve ark., 1988). Bunun sonucu olarak myometriyal hücreler arasındaki elektriksel koordinasyon bozulur ve düzenli bir kontraksiyon oluşamaz. Mifepriston uygulamasından 24 saat sonra, myometriyumda kontraksiyonların şiddeti ve frekansı artmaya başlar. Çünkü, mifepriston, progesteronun gap junction oluşmasını engelleyen etkisini geri çevirir. Bu olay sonucunda hücreler arası bağlantı kuvvetlenir ve gap junctionların sahip olduğu kanalcıklar aracılığıyla, hücreler arası elektriksel iletim tekrar sağlanır. Böylece myometriyum kontraksiyonları; şiddeti artmış, frekansı yüksek ve koordineli bir hale gelir (Garfield ve ark., 1988).

Progesteron reseptör blokerleri (RU486, RU534), perivasküler desidual hücrelerin hemostazisini bozar ve ekstra selüler matriksin proteaz aktivitesini artırır. Progesteronun plazminojen aktivatörleri üzerindeki baskısını, progesteron reseptörlerine, progesteron etkisi göstermeden bağlaması sonucu engeller. Sonuç olarak plazminojen aktivatörleri aktive olurlar. Bu antagonistlerin, progesteronun etkisini bloke etmesi, MMP - 3'ün üzerindeki baskıyı kaldırır. MMP - 3, perivasküler ekstra selüler matriksi bozar. Bu olayda, kapillar frajiliteyi artırır ve kanamalara yol açar (Birkedal ve ark, 1993; Mignatti ve Riffkin, 1993). Bu nedenle mifepriston uygulamalarından sonra şekillenen abort sırasında MMP - 2 ve - 9 düzeylerinde önemli ölçüde artış olduğu ortaya konmuştur (Kanca ve ark., 2008).

Antiprogesteron uygulamalarından sonra desidua hücrelerinde lökosit sayısının arttığı ortaya konmuştur (Critchley ve ark., 1996). Uygulama sonrası 36 saat içinde, progesteron etkisinin bloke edilmesi sonucu, IL - 8 gibi sitokinler ve monosit kemotaktik protein - 1 (Monocyte chemotactic protein - 1, MCP - 1) in salınımı

perivasküler hücrelerde artar, monosit infiltrasyonu oluşur ve monosit sayısında önemli bir artış şekillenir (Cheng ve ark., 1993). Endometriyal gelişim etkilenir. Endometriyumda bulunan glandların çapları küçülür, glandlarda apoptozis artar, vakuollü hücre sayısı azalır, stromal mitoz oranı düşer. Benzer değişiklikler endometriyal salgı profilinde de olur (Danielsson ve ark., 2003).

Antiprogesteronların endometriyal gelişime ve uterus morfolojisine etkileri vardır. Preovulatrör dönemde ya folliküler gelişmeyi ya da ovulasyonu baskırlar. RU486'nın küçük dozları folliküler maturasyonu geciktirir. Böylece ovulasyon gerçekleşmez (Höftmann, 2004).

Progesteron kontrolündeki salgılar, reproduktif kanalda embriyonun gelişimi için çok önemlidir. Özellikle embriyonun 4 - 8 hücreli olduğu dönemde embriyo birçok büyüme faktörünün etkisine açık olacak şekilde reseptörlere sahiptir. Oviduktun mikro ortamı, embriyonun normal gelişimi için çok önemlidir. Oviduktta, özellikle ishmus bölgesinde yüksek düzeyde progesteron reseptörü vardır. Ampulla'da da progesteron reseptörleri bulunmaktadır. RU486 uygulaması sonrası bu oranların düştüğü gözlemlenmiştir (Höftmann, 2004).

1.3.4. Dopamin Agonistleri - Ergot Alkaloidleri - Antiprolaktinler

Hipofizden köken alan prolaktin hormonu gebe köpekte ovulasyon sonrası 30. günden başlayarak doğuma kadar 40 - 50 ng/ml değerine ulaşır. Prolaktin'in görevi progesteron değerlerini yüksek tutarak, gebeliğin devamını sağlamaktır (Onclin ve Verstegen, 1997a; Feldman ve Nelson, 1987). Gebe olmayan köpekte ise plazma prolaktin konsantrasyonu ortalama olarak 5 ng/ml dolayındadır (Onclin ve Verstegen, 1997a; Kooistra ve Okkens, 2001).

Dopamin agonistleri ve diğeri prolaktin sekresyonunu engelleyen faktörler korpus luteumun fonksiyonel olarak işlevini görmesini engeller ve luteolizise neden

olurlar. Böylece progesteron sekresyonu bloke olur ve abortlar şekillenir (Okkens ve ark., 1986).

Hipotalamik dopamin olan “Prolactin Inhibiting Factor” prolaktin salınımının düzenlenmesini sağlamaktadır. Prolaktin antagonistleri (Cabergolin, Bromokriptin) köpeklerde hipofizdeki laktotrof hücrelerinde dopamin reseptörlerini stimüle ederler. Böylelikle prolaktinin sekresyon ve salınımını engelleyerek luteotrof stimülasyonunun azalmasıyla progesteron konsantrasyonunun düşmesine neden olurlar (Post ve ark., 1988; Onclin ve ark., 1993).

Ergot alkaloidi olan bromokriptin de dopamin agonistidir ve dişi köpekte prolaktin değerini düşürür. Özellikle gebeliğin son üçte birlik bölümünde abort oluşturma etkisi vardır (Onclin ve Versteegen., 1999).

Dopamin agonisti olan Parlodel® gebeliğin 30. gününden başlanarak 6 gün boyunca 0,1 ml/kg dozunda uygulandığında (p.o, i.m) gebeliğin sonlandırılabilceği ortaya konulmuştur. Başka bir antiprolaktin olan bromokriptinin köpeklerde uygulama sonrası aşırı kusma reaksiyonları gibi istenmeyen yan etkilere sahip olduğu için antiemetiklerle (Küplülü ve ark., 1992) birlikte kullanılması veya tablet formlarının ikiye bölünerek günde iki defa oral uygulanması (Arbeiter ve Flatscher, 1996) gerekliliği ortaya konulmuştur. Cabergolin, bromocriptine göre altı kat daha fazla aktiftir ve midede mukozayı etkilemediği için daha iyi tolere edilebilmektedir (Jöchle ve ark., 1989).

Cabergolin köpekte oral uygulandıktan 4 - 8 saat sonra en yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşır ve birkaç gün bu düzeyde kalır (Clinipharm, 2003). Post ve ark., (1988) yaptıkları bir çalışmada, köpeklerde gebeliğin 3. ve 6. haftasında ve 6. haftanın üzerinde olmak üzere iki grupta her gün oral 5 - 15 mg/kg cabergolin uygulamışlardır. Cabergolin tek başına uygulandığında; 25 - 30. güne kadar sağaltılan köpeklerde uygulamaların her gün tekrar edilmesine karşın başarı elde edilememiştir. Bu köpeklerde cabergolin uygulamasından sonra progesteron değerlerinde düşme gözlenmesine karşın bazal değerlere ulaşılmadığı saptanmıştır.

Geç gebelik döneminde (>38.gün) yapılan uygulamalar sonucunda, cabergolin oral verildikten 24 saat sonra prolaktin değerlerinde belirgin bir düşme belirlenmiştir. Değişik yazarlar (Post ve ark., 1988; Onclin ve ark., 1993; Aslan ve ark., 2001) antiprolaktin köpeklerde gebeliğin 40. gününden başlayarak abort amacıyla uygulandığında, 5 - 7 gün içerisinde sonuç alındığını ortaya koymuşlardır. Bu araştırmacılar gebeliğin ikinci yarısından başlayarak cabergolin'in etkili bir luteolitik ilaç olduğunu saptamışlardır.

Onclin ve ark. (1993) LH pikinden sonraki 40. günde cabergolin uygulamaları sonucu ortalama 6 gün içinde progesteron değerlerinin <2 ng/ml düzeyinde olduklarını ve abortların gerçekleştiğini saptamışlardır. 30 - 40. gebelik günlerinde yapılan uygulamalar sonucunda köpeklerin %33'ünde progesteron konsantrasyonunun 2 ng/ml'nin üzerinde kaldığı buna karşılık LH dalgasından sonra gebeliğin 25. gününde yapılan cabergolin uygulamaları sonucu köpeklerin sadece %25'inde progesteron değerlerinin 2 ng/ml'nin altına düştüğü gözlenmiştir.

Cabergolinin ovaryum üzerindeki luteolitik etkilerinin artırılması amacıyla PGF_{2α}'nın düşük dozlarıyla kombine uygulama yoluna gidilmiş ve böylelikle gebeliğin 25. gününden başlayarak abortlar başarılı bir şekilde uyarılmıştır. Bu amaçla gün aşırı Cloprostenol (1µg/kg; s.c.) (Onclin - Verstegen ve Verstegen, 2008) veya alfaprostol (5µg/kg; s.c.) (Aslan ve ark., 2001) uygulamalarının yanında hergün cabergolin (0,01 ml/kg) oral olarak uygulanmıştır. Cabergolin uygulamalarının kusma, polidipsi, anoreksi gibi yan etkilerinin bromokriptin uygulamalarına göre daha iyi tolare edilebilir olduğu ortaya konulmuştur (Jöchle ve ark., 1989).

1.3.5. Prostaglandin E - 1 - Misoprostol

Misoprostol prostaglandin grubunda bulunan bir moleküldür. Reprodüktif olarak; servikal gevşemeye ve uterus kontraksiyonlarına neden olur (Weeks ve Faundes., 2007).

Prostaglandinler yüksek düzeyde etki gücüne sahiptirler ve gebeliğin ilerlemesiyle orantılı olarak uterus ve serviks dokularında reseptör sayıları artacağı için gebeliğin yarısından sonraki dönemlerde etkileri de artar.

Serviks ekstra selüler konnektif dokudan yana oldukça zengin bir dokudur. Özellikle ekstra selüler matriks tip 1 ve tip 3 kollajenden zengindir. Yine bu dokuda, hyaluronik asit, heparin sülfat, fibronektin, elastin gibi birçok molekül bulunmaktadır (Rai ve Schreiber, 2008).

Servikal açılma, kompleks bir biyokimyasal olay olan kollajen moleküllerinin formasyonlarını değiştirmesi sonucu oluşur.

Servikal gevşeme, kollajen fiberlerinin azalması ve elastikiyet kazanması ile ilişkilidir. Bu olaylar temelde, COX - 2 enziminin artışına ve bunun sonucu olarak da PGE salınımına bağlıdır. PGE servikal gevşemenin gerçekleşebilmesi için çok önemli roller üstlenir. Bu roller şu şekilde sıralanabilir;

1. Servikte bulunan kılcal damarların dilatasyonunu sağlar
2. Kollajen ipliklerinin bozulmasını sağlar (degradasyon)
3. Hyaluronik asit miktarını artırır
4. Lökosit infiltrasyonunu uyarır (degradasyonun sonucu olarak)
5. IL - 8 uyarımını artırır.

Tüm bu olaylar sonucu bölgede yangı mediyatörleri aktive olur ve MMP - 2 ve 9 aktivitesinde artış şekillenir. Böylece servikal kollajen eritilmiş olur (Rai ve Schreiber, 2008).

Son yıllarda bir PGE1 analogu olan misoprostol'ün kadınlarda servikal - vaginal uygulamaları dikkat çekmektedir. Gebeliğin ikinci yarısından sonra, gebelikleri sonlandırmak için vaginal uygulamalar başarılı olmuştur (Çizelge 3) (Blanchette ve ark., 1999; Danielian ve ark., 1999; Liu ve ark., 1999).

Çizelge 3: Misoprostol'ün etkinliği (insan) (Weeks ve Faundes, 2007).

ENDİKASYON	DOZAJ	NOTLAR
İntrauterin uygulamalar	400µg intravaginal, uygulamadan üç saat önce	Kısa sürede servikal dilatasyon sağlar
4 - 12. gebelik haftasında görülen abortlarda	800 µg intravaginal veya sublingual 24 saat arayla	%90 etkili
Tamamlanmamış abortlar (4 - 12.haftalar)	600 µg oral	%95 etkili
12 - 24. gebelik haftasında görülen abortlar	200 µg intravaginal veya 400µg oral 4 saat arayla	En iyi etki mifepriston uygulamasından sonra
Doğumun uyarılması (>24 hafta, ölü veya canlı fetuslar için)	25 µg intravaginal 6 saatte bir veya 50 µg oral 4 saat arayla	Daha önceden sezaryen operasyonu geçirmiş hastalara uygulanmamalı
Postpartum hemaorajilerin proflaksisinde	600 µg oral, tek uygulama	Oksitosin veya ergometrin kadar etkili değil
Postpartum hemorajilerin sağaltımında	1000 µg rektal veya 200 µg oral + 400 µg sublingual ile beraber	Genellikle titremelere yol açar

Misoprostol'ün kadınlarda serviksi gevşetip doğumu uyarmada vaginal kullanımlarının oral kullanıma göre daha başarılı sonuçlar verdiği belirtilmiştir (Eng ve Guan, 1997; Henry ve Haukkamaa, 1999; Nuutila ve ark., 1997).

Misoprostol, vaginal yolla uygulandığında, kandaki en yüksek değerine yaklaşık 60 dakikada ulaşır ve çok kuvvetli etkilere sahip bir prostaglandindir. Bu nedenle düşük dozlarda uygulanmalıdır. Diğer birçok prostaglandinle karşılaştırıldığında kan damarları üzerinde büyük bir etkisi yoktur. Misoprostolün 400 mikrogramın üzerindeki dozları ishal ve vücut ısısında artış gibi yan etkiler gösterebilir (Weeks ve Faundes, 2007).

Kadınlarda servikal gevşeme ve abort için 200 mikrogram 12 saatte bir abort bitene kadar kullanılmaktadır. En iyi sonuç mifepriston uygulamasını izleyen 48.saatte yapıldığında elde edilmiştir (Weeks ve Faundes, 2007).

Son yıllarda evcil hayvanlarda da misoprostol ile doğumun uyarılabileceğine ilişkin veriler elde edilmiştir (Taşal ve ark., 2001; Macun ve ark., 2006).

Keçilerde yapılan bir çalışmada (Alan ve Taşal, 2002), PGF_{2α} ile birlikte servikal olarak uygulanan misoprostol'ün doğumu uyardığı ortaya konulmuştur.

Prostaglandin E - 1, düvelerde (Duchen ve ark., 1993), koyunlarda (Barry ve ark., 1990) ve köpeklerde (Ginath ve Zakut, 2001; Macun ve ark., 2006) servikal gevşemeye yol açar. Cabergolin ile kombine olarak yapılan bir çalışmada (Çetin ve ark., 2009) misoprostol (Cytotec®) uygulanan grupta serviks dilatasyonunun diğer gruplara göre daha kısa sürede gözleendiği ve abort günü serum progesteron değerlerinin diğer tedavi gruplarına göre önemli düzeyde (p<0,05) düşük olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada Cytotec® 200 µg/tablet dozunda intraservikal olarak uygulanmıştır.

Kısraklarda, intraservikal uygulamayı izleyen, 30 - 90 dakika içinde servikal yumuşama ve gevşeme şekillendiği gözlenmiştir (Volkman ve ark., 1995).

1.3.6. GnRH Antagonistleri

GnRH, hipotalamus kökenli bir dekaeptittir. Hipotalamik nörosektretorik hücrelerden pulsatil şekilde salınır. Hipofiz bezinden gonadotropinlerin salınımını düzenleyen bir hormondur. Gonadotropinler ise gonadlarda steroidegenik ve gametogenik işlevleri düzenlemekle görevlidirler (Karten ve Rivier, 1986). Günümüze kadar; hormon nedenli neoplastik ve neoplastik olmayan hastalıklarının tedavisinde, kontrasepsiyon ve in vitro fertilizasyon protokollerinde kullanılmak için bir çok GnRH analogu sentetik olarak üretilmiştir. GnRH agonist ve

antagonistlerinin her ikisi de gonadotropinleri ve gonadal steroidleri baskırlar. Fakat agonist uygulamalarına, 10 - 14 gün gecikmeyle, gonadotropin ve gonadal hormon dalgası eşlik eder. Antagonistler ise, GnRH ile yarışmalı olarak, GnRH reseptörlerine bağlanır ve hipofizin GnRH etkisiyle salgıladığı hormonların salınımını baskı altına alırlar (Heber ve ark., 1982). Köpeklerde GnRH antagonisti kullanımı hakkında sınırlı bilgiler bulunmaktadır. Köpeklerde, GnRH antagonistlerinin etkileri ilk olarak 10 yıl önce incelenmiştir (Vickery ve ark., 1989; Vickery ve Nestor, 1987). Bu dönemde kullanılan ilk jenerasyon GnRH antagonistleri aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olmuşlardır. Günümüzde kullanılmaya başlanan üçüncü jenerasyon GnRH antagonistleri ise böyle yan etkilere sahip değildirler (Valiente ve ark., 2007; Valiente ve ark., 2009).

Üçüncü jenerasyon bir GnRH antagonisti olan “acyline”in tek doz uygulanması (330µg/kg, s.c.), erkek köpeklerde; libido kontrolü, spermatogenezisin engellenmesi (Valiente ve ark., 2007), dişi köpeklerde; orta dönem gebeliklerin sonlandırılması (Valiente ve ark., 2008), östrus siklusunun ertelenmesi (Valiente ve ark., 2009) amacıyla kullanılabilirler.

Yapılan bir çalışmada, “acyline” in gebeliklerinin orta döneminde bulunan köpeklere etkisi araştırılmıştır. Çalışmada 14 adet köpek iki gruba ayrılmış ve farklı dozlarda (110 mg/kg ve 300mg/kg) acyline uygulanmıştır. Acyline uygulamasından $7 \pm 1,9$ ve $6,4 \pm 1,3$ gün sonra tüm hayvanlarda gebelikler sonlanmıştır (Valiente ve ark., 2008).

GnRH antagonistleri, erken diöstrus döneminde etkili değildirler. Çünkü korpus luteumlar gonadotropin desteğine ihtiyaç duymazlar. GnRH antagonistleri diöstrusun veya gebeliğin 20. gününden sonra herhangi bir yan etki oluşturmaksızın luteolizise yol açarlar (Olson ve Johnston, 1993).

1.3.7. Köpeklerde Gebelik Sonlandırmada Kullanılan Diğer Yöntemler

Köpeklerde gebelik sonlandırma amacıyla glukokortikoidler kullanılabilir. Bu amaçla, dekzametazon uygulamaları gebeliğin 30 - 45. günlerinde etkili olmaktadır. Dekzametazon uygulaması sonrası köpeklerin çoğunluğunda kan progesteron konsantrasyonları düşmekle birlikte bu düşüşün kortikosteroidlerin luteal fonksiyona doğrudan bir etkisine bağlı olarak mı yoksa aborta bağlı olarak mı şekillendiği bilinmemektedir. Üzerinde durulan diğer alternatif mekanizma ise ekzojen kortikosteroidlerin uterus ya da plasental kökenli prostaglandin sentezini artırma olasılığıdır (Wanke ve ark., 1997).

Günde 2 - 3 kez oral ya da parenteral dekzametazon uygulanması ortalama olarak 5 - 9 gün içerisinde fetal ölümle sonuçlanmaktadır. Bazı hayvanlarda ise abort uzayabilmekte ve uygulama sürecinde 12. güne kadar canlı fötuslar izlenebilmektedir. Abort ve rezorbsiyonlar genellikle ilaç uygulamasını izleyen 10 - 23. günde tamamlanmakta olup başarı oranı %90'ın üzerindedir. Dekzametazon uygulamalarının başlıca yan etkileri anoreksi, poliüri ve polidipsidir (Wanke ve ark., 1997; Zone ve ark., 1995).

Abort amacıyla kullanım alanı bulamamış ilaçlar ise progesteron sentez inhibitörleri, anti - östrojenler, GnRH antagonistleri ve hormonal olmayan moleküllerdir (Wanke ve ark., 2002).

Epostan, 3β - hidroksisteroid dehidrogenaz $\Delta^4 - 5$ izomeraz enzim sisteminin yarışmalı inhibisyonu yoluyla progesteron sentezini baskılamaktadır (Keister ve ark., 1989). Bu özelliği ile köpeklerin de dahil olduğu bazı hayvan türlerinde gerek ovaryum gerekse placent kökenli progesteron sentezini baskılayarak abortları uyurabilmektedir (Creange ve ark., 1981; Synder ve ark., 1984; Synder ve Schane, 1985; Taylor, 1987a; Taylor 1987b). İlacın minimal etkili dozu 2,5 - 5,0 mg/kg olup daha yüksek dozlarda etkinliği artmaktadır (Keister ve ark., 1989). İlaç uygulamaları, 10 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda enjeksiyon bölgesinde steril apseler oluşturmakta ve şiddetli kusmalara neden olmaktadır (Keister ve ark., 1988). Bu nedenle, ilacın abort

yapıcı etkisi çok yüksek olmasına karşın, yan etkilerinden dolayı tercih edilen bir gebelik sonlandırma yöntemi değildir (Johnston ve ark., 2001).

GnRH antagonistleri'nin gerek tek başlarına uygulandıklarında gerekse PGF_{2α} ile kombine edildiklerinde köpeklerde istenmeyen gebeliklerin sonlandırılmasında bir alternatif oluşturabildikleri bildirilmiştir (Vickery ve ark., 1989).

Sentetik non - steroidal tip I antiöstrojenik bir bileşik olan tamoksifen sitrat köpeklerde proöstrus, östrus ve diöstrus evrelerinde kullanıldığında gebeliğin şekillenmesini engellemekte veya şekillenen gebelikleri sonlandırmaktadır (Bowen ve ark., 1988). Tamoksifen kadınlarda meme bezinde antiöstrojenik etki gösterirken uterusu agonistik etkilidir (Jordan, 1992). Köpeklerde veriler sınırlı olmakla birlikte tamoksifen daha çok agonist olarak etki göstermekte ve endometritis, pyometra, ovaryum kistleri gibi yan etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle, ilacın istenmeyen gebeliklerde kullanımı önerilmemektedir (Bowen ve ark., 1988).

Bu çalışmanın amacı, aglepristonun tek başına veya misoprostol, cabergolin, PGF_{2α} preparatlarıyla ayrı ayrı kombine edilerek kısa bir zamanda sonuç veren, güvenilir ve anne açısından yan etki oluşturma düzeyi düşük, en iyi yöntemin ve bu kombinasyonlar sonucunda hormon düzeylerindeki (P4 ve ETOT) farklılıkların ortaya konulmasıdır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2. 1. GEREÇ

2. 1. 1. Hayvan Materyali

Çalışmanın hayvan materyalini, 2006 - 2008 yılları arasında, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne istenmeyen çiftleşme anamnezi ile gebeliklerinin sonlandırılması istemiyle getirilen ve gebeliğin 25 - 35. günleri arasında bulunan, sağlıklı toplam yirmi sekiz adet dişi köpek oluşturdu.

Çalışma materyalini oluşturan değişik ırklardaki (Alman çoban köpeği, Amerikan Pit Bull, St. Bernard, Çatal burun, Pointer, Golden Retriever, Labrador Retriever, Kangal, Doberman Pinscher, Cocker Spaniel, Terrier, Syberian Husky, Melez) köpeklerin yaşları 8 ay ile 96 ay arasındaydı ($32,42 \pm 21,92$). Canlı ağırlıkları ise 5,6 ile 46 kilogram arasında değişmekteydi ($24,80 \pm 8,63$).

Çalışmaya alınan yirmi sekiz adet köpek; gebelik sonlandırmada kullanılacak yönteme göre rastgele dört gruba ayrıldı. Her grup 7 köpekten oluşturuldu (Çizelge 4).

Grupları oluşturan köpeklerin gebelik dönemleri 25 – 35 gün arasındaydı ($27,53 \pm 2,97$).

Çizelge 4: Çalışmada kullanılan hayvanların gruplandırılması.

Gruplar *	Uygulamada Kullanılan İlaçlar
Grup I (n=7)	ALIZIN® (aglepriston)
Grup II (n=7)	ALIZIN® + GALASTOP® + CYTOTEC® (aglepriston) (cabergolin) (misoprostol)
Grup III (n=7)	ALIZIN® + CYTOTEC® (aglepriston) (misoprostol)
Grup IV (n=7)	ALIZIN® + ESTRUMATE® (aglepriston) (cloprostenol)

*Tüm gruplarda gebeliğin 25 – 35. gününde bulunan köpekler kullanıldı.

2.2. YÖNTEM

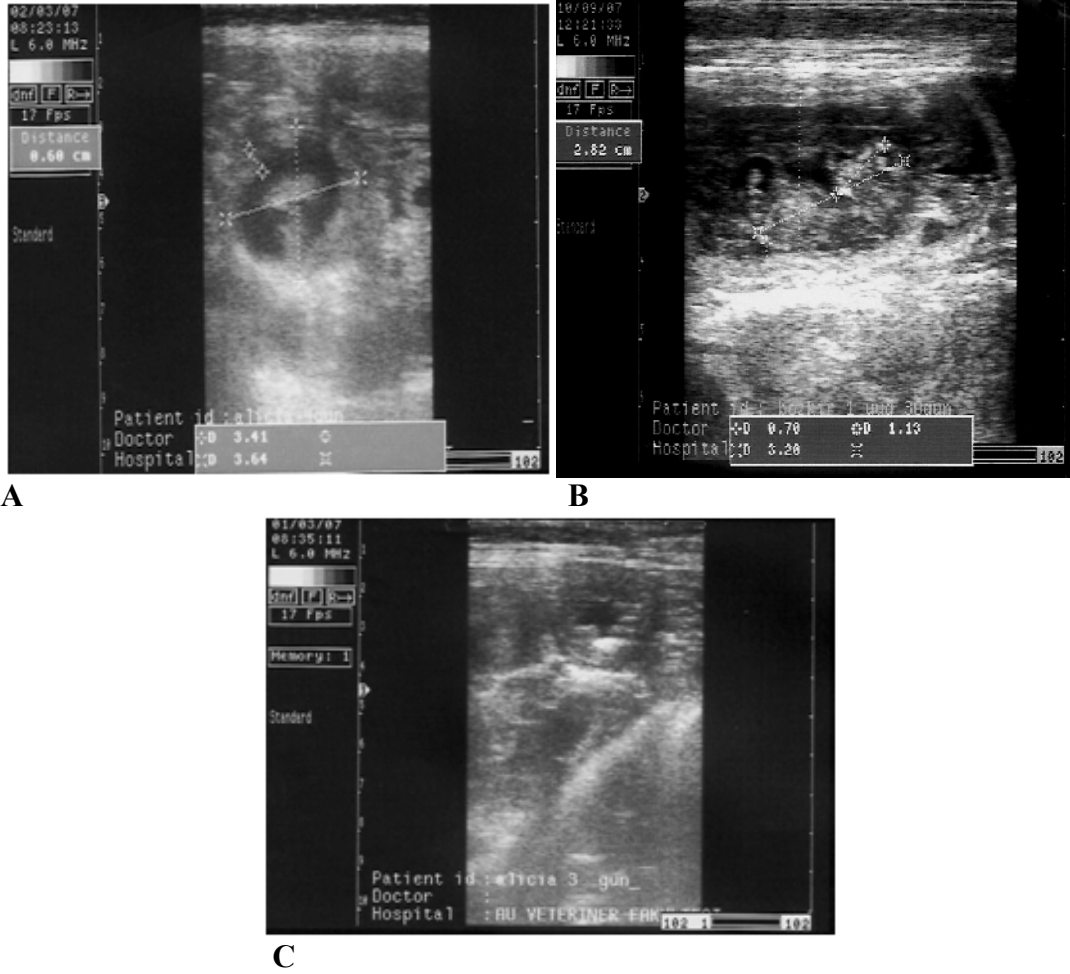
2.2.1. Çalışma Düzeni

Doktora tez çalışması; Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne istenmeyen çiftleşme anamnezi ile gebeliklerinin sonlandırılması istemiyle getirilen ve gebeliğin 25 - 35. günleri arasında bulunan, sağlıklı köpekler üzerinde sahiplerinin onayı ve imzası alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Hayvanlar, abort sürecinin izlenebilmesi ve sağlık kontrollerinin yapılabilmesi amacıyla Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Kliniği'nde hospitalize edilmişlerdir.

2.2.2. Klinik Uygulamalar

2.2.2.1. Gebelik Muayenesi ve Gebelik Günlerinin Saptanması

Köpeklerin çiftleşme tarihleri hayvan sahiplerinin bilgilerine başvurularak öğrenildikten sonra gebelikler; ultrasonografik (6,0 ve 8,0 MHz multifrekanslı linear prob donanımlı Pie-Medical, Falco 100) yöntem ile tespit edilmiştir. Ultrasonografik muayenede ekstrasfötal yapılardan yavru kesesi iç çapı ve uterus dış çapı; fötal yapılardan ise ense-kuyruk sokumu uzunluğu, abdominal çap, baş çapı ve biparietal çap ölçülmüştür (Şekil 1). Gebelik günleri, elde edilen ölçüm sonuçlarının [Yeager ve ark., \(1992\)](#) ile [Luvoni ve Grioni'nin \(2000\)](#) bildirdiği referans denklemlerin (Çizelge 5) kullanılmasıyla belirlenmiştir.



Şekil 1: Yapılan ultrasonografik muayenelerde (A) ekstra fœtal yapılardan, yavru kesesi iç ve dış çap ölçümleri, (B) fœtal yapılardan ense-kuyruk sokumu uzunluğu, abdominal çap, baş çapı ve biparietal çap ölçümleri ve (C) abort sonrası boş plasantasyon bölgesi.


Çizelge 5. Ultrasonografik muayene ile gebelik günlerinin saptanmasında kullanılan referans denklemler.

Parametre	Denklem (LH Dalgası Sonrası Gün Sayısı)	Referans
Yavru Kesesi İç Çapı	$= 19,66 + 6,27 \times \text{cm}$	Yeager ve ark., 1992
	$= (\text{mm} - 82,13)/1,8$ (Orta boy köpekler için)	Luvoni ve Grioni, 2000
	$= (\text{mm} - 68,68)/1,53$ (Küçük boy köpekler için)	Luvoni ve Grioni, 2000
Uterus Dış Çapı	$= 17,39 + 4,98 \times \text{cm}$	Yeager ve ark., 1992
	$= (\text{mm} - 80,78)/1,57$	Luvoni ve Grioni, 2000
	$= (\text{mm} - 85,17)/1,83$	Luvoni ve Grioni, 2000
Ense-Kuyruk Sokumu Uzunluğu	$= 24,64 + 4,54 \times \text{cm} - 0,24 \times \text{cm}^2$	Yeager ve ark., 1992
Abdominal Çap	$= 22,89 + 12,75 \times \text{cm} - 1,17 \times \text{cm}^2$	Yeager ve ark., 1992
Baş Çapı	$= 21,08 + 14,88 \times \text{cm} - 0,11 \times \text{cm}^2$	Yeager ve ark., 1992
Biparietal Çap	$= (\text{mm} - 29,18)/0,7$ (Orta boy köpekler için)	Luvoni ve Grioni, 2000
	$= (\text{mm} - 25,11)/0,61$ (Küçük boy köpekler için)	Luvoni ve Grioni, 2000

2.2.2.2. Gebeliklerin sonlandırılması

Gebeliklerin sonlandırılmasında, dört adet etken madde kullanılmıştır. Söz konusu etken maddelerin, uygulanan dozları ve uygulama yolları çizelge 6'da verilmiştir.

Çizelge 6: Gebeliklerin sonlandırılmasında kullanılan ilaçlar ve dozları

Etkin Maddeler	Ticari Preparat İsmi	Uygulama Dozu	Uygulama Yolu	
1. Agleriston	Alizin®	10 mg/kg, 24 saat arayla iki doz	Derialtı (S.C.) enjeksiyon	
2. Misoprostol	Cytotec®	<20 kg canlı ağırlık, 200 mcg >20 kg canlı ağırlık, 400 mcg Abort süreci bitene kadar 24 saatte bir	İntravaginal	
3. Cabergolin	Galastop®	5 µg/kg, abort süreci bitene kadar 24 saatte bir	Oral	
4. Cloprostenol	Estrumate®	1 µg/kg, 24 saat arayla iki doz	Derialtı (S.C.) enjeksiyon	

Örnekleme yöntemiyle, grup I'e giren hayvanlara (n=7), gebeliğin sonlandırılması amacıyla; aglepriston (Alizin® , 10 mg/kg, 24 saat arayla iki defa, s.c.) enjeksiyonu yapılmıştır (Çizelge 7).

Çizelge 7: 1. Uygulama grubunun çalışma planı

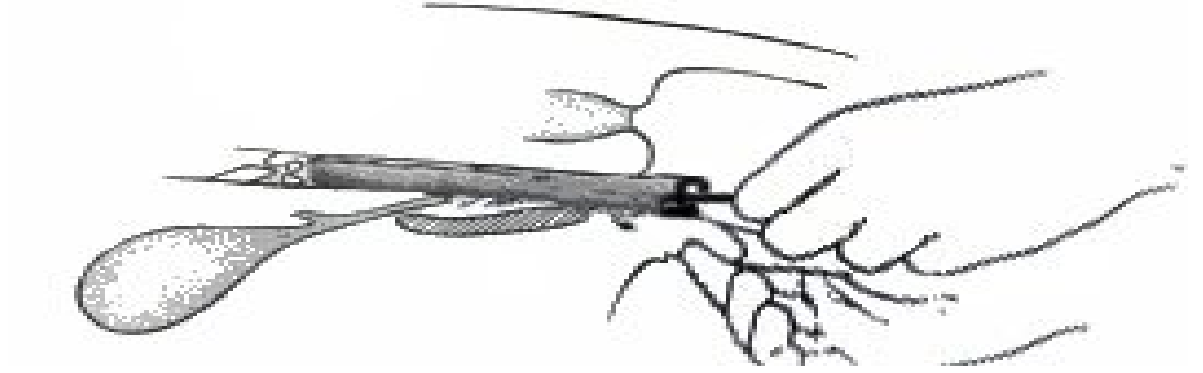
	Uygulama Günü	1.Gün	2.Gün	Abort Süreci Bitene Kadar Her Gün
GRUP I	Uygulanan İlaçlar	Alizin®	Alizin®	
	Yapılan Uygulamalar	1. 10 mg/kg aglepriston, S.C.		1. Kan alımı (10 ml, steril vakumlu tüplere)
		4. Kan alımı (10 ml, steril vakumlu tüplere)		2. Genel, vaginal ve ultrasonografik muayene
		5. Genel, vaginal ve ultrasonografik muayene		

Grup II'deki hayvanlara (n=7), gebeliğin sonlandırılması amacıyla; aglepriston (Alizin®, 10 mg/kg, 24 saat arayla iki defa, s.c.) enjeksiyonu, abort sonlanana kadar her gün cabergolin (Galastop®, 0,1 ml/kg, oral) uygulaması ve spekulum aracılığıyla serviksin önüne abort sonlanana kadar her gün misoprostol (Cytotec®, canlı ağırlığı 20 kg dan küçük olan hayvanlara 1 tablet, 200 mcg, büyük olan hayvanlara 2 tablet, 400 mcg) uygulaması yapılmıştır (Çizelge 8).

Çizelge 8: 2. Uygulama grubunun çalışma planı

	Uygulama Günü	1.Gün	2.Gün	Abort Süreci Bitene Kadar Her Gün
	GRUP II	Uygulanan İlaçlar	Alizin®	Alizin®
Galastop®			Galastop®	Cytotec®
GRUP II	Yapılan uygulamalar	1. 10 mg/kg aglepriston, S.C.		1. 5 µg/kg cabergolin, oral
		2. 5 µg/kg cabergolin, oral		2. <20 kg canlı ağırlık; 200 mcg misoprostol >20 kg canlı ağırlıkı 400 mcg misoprostol intravaginal
		3. <20 kg canlı ağırlık; 200 mcg misoprostol >20 kg canlı ağırlıkı 400 mcg misoprostol intravaginal		
		4. Kan alımı (10 ml, steril vakumlu tüplere)		3. Kan alımı (10 ml, steril vakumlu tüplere)
		5. Genel, vaginal ve ultrasonografik muayene		4. Genel, vaginal ve ultrasonografik muayene

Grup III'te yer alan hayvanlarda (n=7), gebeliğin sonlandırılması amacıyla; aglepriston (Alizin®, 10 mg/kg, 24 saat arayla iki defa, s.c.) enjeksiyonu ve spekulum aracılığıyla serviksin önüne misoprostol (Cytotec®, canlı ağırlığı 20 kg dan küçük olan hayvanlara 1 tablet, 200 mcg, büyük olan hayvanlara 2 tablet, 400 mcg) tablet tarzında bırakılmıştır (Şekil 2). Gebelik sonlanana kadar her gün Cytotec® aynı dozda uygulanmıştır (Çizelge 9). Cytotec®'in insan hekimliğinde uygulanan dozları göz önünde bulundurularak (Weeks, 2007), küçük köpekler için uygulanan en düşük doz olan 200 mcg, büyük köpekler için ise insan hekimliğinde bazı araştırmacıların yeğlediği gibi 400 mcg (Weeks, 2007) dozu seçilmiştir. Köpeklerde bundan önce yapılan çalışmadaki (Çetin, 2009) aynı dozlar referans olarak alınmıştır.



Şekil 2: Cytotec®'in spekulum aracılığıyla vaginal uygulanması.

Çizelge 9: 3. Uygulama grubunun çalışma planı

	Uygulama Günü	1.Gün	2.Gün	Abort Süreci Bitene Kadar Her Gün
		Uygulanan İlaçlar	Alizin [®]	Alizin [®]
		Cytotec [®]	Cytotec [®]	
GRUP III	Yapılan Uygulamalar	1. 10 mg/kg aglepriston, S.C.		1. 10 mg/kg aglepriston, S.C.
		2. <20 kg canlı ağırlık; 200 mcg misoprostol >20 kg canlı ağırlık; 400 mcg misoprostol intravaginal		2. <20 kg canlı ağırlık; 200mcg misoprostol >20 kg canlı ağırlık; 400mcg misoprostol intravaginal
		3. Kan alımı (10 ml, steril vakumlu tüplere)		3. Kan alımı (10 ml, steril vakumlu tüplere)
		4. Genel, vaginal ve ultrasonografik muayene		4. Genel, vaginal ve ultrasonografik muayene

Grup IV'te yer alan hayvanlarda (n=7), gebeliğin sonlandırılması amacıyla; aglepriston (Alizin[®], 10 mg/kg, 24 saat arayla iki uygulama, S.C.) ve bu uygulamayla eş zamanlı olarak düşük dozda PGF2 α (Cloprostenol 1 μ g/kg, Estrumate[®], S.C.) enjeksiyonu yapılmıştır (Çizelge 10).

Çizelge 10: 4.uygulama grubu çalışma planı

GRUP IV	Uygulama Günü	1.Gün	2.Gün	Abort Süreci Bitene Kadar Her Gün
	Uygulanan İlaçlar	Alizin [®]	Alizin [®]	
		Estrumate [®]	Estrumate [®]	
Yapılan Uygulamalar	1. 10 mg/kg aglepriston, S.C.	1. Kan alımı (10 ml, steril vakumlu tüplere)		
	2. 1µg/kg cloprostenol, S.C.	2. Genel, vaginal ve ultrasonografik muayene		
	3. Kan alımı (10 ml, steril vakumlu tüplere)			
	4. Genel, vaginal ve ultrasonografik muayene			

2.2.2.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

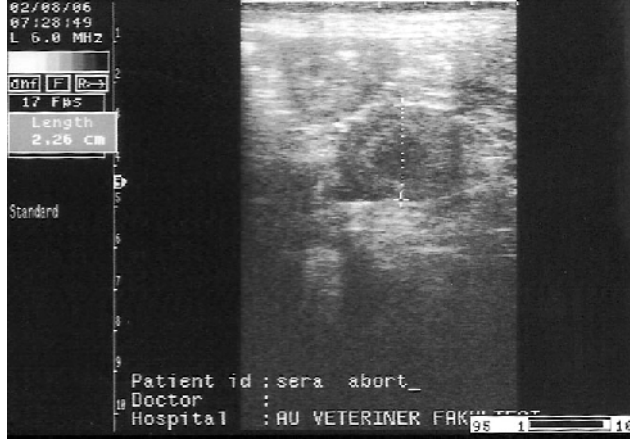
Çalışma materyalini oluşturan her köpekten, abort uyarımı yapılmadan hemen önce ve abort süreci boyunca 24 saat aralıklarla, abort günü ve abort bitiminden 24 saat sonra bir defa olmak üzere, 10 ml'lik steril vakumlu tüplere kan alınmış, alınan örnekler on beş dakika süreyle santrifüj (3000 devir/dakika, Haraeus Labofuge GL[®], Hannover, Almanya) edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri progesteron ve östrojen seviyelerinin ölçümü için -20°C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

2.2.2.4. Abort Sürecinin İzlenmesi

Çalışma materyalini oluşturan her köpeğe, abort uyarımı yapılmadan hemen önce ve daha sonra abort süreci boyunca 24 saat aralıklarla önce genel muayene yapılmış daha sonra, ultrasonografik (6,0 ve 8,0 MHz multifrekanslı linear prob donanımlı Pie-Medical[®], Falco 100) ve vaginal muayeneler uygulanmıştır.

İnspeksiyon, vaginoskopi ve günlük ultrasonografik muayeneler ile abort süreci takip edilmiştir. Köpeklerde vaginal akıntının rengi ve görüntüsü izlenmiştir.

Gebeliğin saptandığı zaman ile son yavrunun abortu arasında geçen süre kaydedilmiştir. Abortun başlaması, orificium uteri externa'nın gevşemesiyle eş zamanlı kabul edilmiştir. Ultrasonografik yöntemle uterus içerisinde yavrunun belirlenemediği döneme gelindiğinde, abort süreci bitmiş olarak kabul edilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Ultrasonografik muayenede abort sürecinin bitişinin belirlenmesi.

2.2.2.5. Uygulamalardan Sonra Oluşan Yan Etkilerin İzlenmesi

Çalışma materyalini oluşturan her köpek, abort süreci tamamlanana kadar hospitalize edildiği için, uygulamaların yan etkileri, hergün yapılan muayene, besleme ve gezdirme süreçlerinde incelenmiş ve kaydedilmiştir.

2.2.3. Hormon Ölçümleri

Çalışma gruplarını oluşturan toplam 28 adet köpekten, abort uygulamalarının başlangıcından sonuna kadar her 24 saatte bir kan örneği alınmıştır. Çalışma sonunda toplam 168 adet kan örneği toplanmıştır. Toplanan kan örnekleri 3000 devir/dakika'da 15 dakika santrifüj edildikten sonra, elde edilen serumlar, 2,5 ml'lik eppendorf tüpler içerisinde, -20°C 'de analizler yapılana kadar saklanmıştır.

Elde edilen serumlarda, toplam östrojen (Etot) ve progesteron (P4) ölçümleri; uluslararası akreditasyon (TÜRKAK, TS EN ISO/IEC 17025:2005 Deney Laboratuvarı) belgesine sahip özel bir laboratuvarında (Düzen Laboratuvarlar Grubu, Ankara) ECLIA yöntemi (Electrochemiluminescence Immunoassay) ile Cobas Modular E170 analizöründe tam otomatik olarak yapılmıştır.

2.2.4. İstatiksel Değerlendirme

Ortalama değer ve bu değerin standart sapması “Descriptive Statistic” yöntemiyle hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki farklılıkların hesaplanmasında “One-Way ANOVA” testi uygulanmış ve “Tukey” analiziyle değerlerin homojeniteleri belirlenmiştir. Standart sapmaların yüksek olduğu gruplar arasındaki farklılık ise; nonparametrik bir test olan “Kruskal-Wallis” testiyle bulunmuş ve birbirinden farklı olan gruplar kendi aralarında karşılaştırılmaları “Mann-Whitney” testi ile yapılmıştır. Değerlerin değişik dönemlerdeki değişiklik farklılıkları ise; “Repeated Measures Define Factors” testi ile ortaya konulmuştur. İstatistik hesaplamalarda, SPSS® 14.0 paket programı kullanılmıştır.

3. BULGULAR

3.1. Uygulamalar Sonrası Akıntının Başladığı Gün ve Abort Günü Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılıkların Değerlendirilmesi

Çalışmayı oluşturan tüm gruplar arasında uygulamaya başlama günü bakımından önemli bir farklılık olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir. Abortun GI'de ortalama 3,85 gün ile GIII grubundaki köpeklerden (2,00 gün) daha geç başladığı saptanmıştır ($p<0,01$). Aynı durumda GI'de akıntının 4,71 gün içinde başladığı saptanırken G III'te ortalama 2,85 gün içinde başladığı belirlenmiştir ($p<0,05$). Abortun uygulama başlangıcından başlayarak, bitişi ise ortalama 4,57 (GIII) ile 6,71 (GI) gün sürmüştür.

Tüm gruplardaki hayvanlar, abortun bitiş günü bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel yönden önemli bir farklılık olmadığı gözlenmiştir (Çizelge 11).

Çizelge 11. Uygulamaya başlama günü, serviks dilatasyonu ile belirlenen abort başlangıç günü, akıntının başladığı gün ve abort bitiş günlerinde gruplar arasındaki farklılıklar

GRUPLAR	UBG	ABG (SD)	ABG	AB
	Gün X±S	Gün X±S	Gün X±S	Gün X±S
G I	27,57±3,73	3,85±1,57 ^a	4,71±1,60 ^a	6,71±2,36 ^a
G II	27,42±3,10	3,00±0,57 ^{a,b}	3,42±0,78 ^{a,b}	5,28±2,28 ^a
G III	28,71±2,42	2,00±0,57 ^b	2,85±1,06 ^b	4,57±1,13 ^a
G IV	26,57±2,63	3,14±0,37 ^{a,b}	3,71±0,75 ^{a,b}	6,57±1,61 ^a
P	>0,05	<0,01	<0,05	>0,05

UBG: Uygulamaya Başlama Günü, ABG(SD):Abortun Başlama Günü (Serviks Dilatasyonu), ABG: Akıntının Başladığı Gün, AB: Abortun Bitişi

3.2. Abortun Bitiş Gününün Oransal Değerlendirilmesi

Abort uygulamasına başladıktan sonraki 6. günde G III'teki köpeklerin hepsinde (n=7) (%100) abort gerçekleşirken, bu günde G II'de 6. günde abortun tamamlanma oranının % 85,71 (6/7) ve G IV'te % 42,85 (3/7) olduğu saptanmıştır. G I ve G II'de 10. günde tüm hayvanlarda (%100) abort süreci biterken, G IV'te 8. günde tüm köpeklerin abort süreçleri tamamlanmıştır (Çizelge 12).

Çizelge 12. Abort uygulama gruplarında, abortun bitiş günü

	Tüm Abort Olgularının Bittiği Günler							
	3.Gün	4.Gün	5.Gün	6.Gün	7.Gün	8.Gün	9.Gün	10.Gün
G I	%0	%0	%57,14 (4/7)	%57,14 (4/7)	%71,42 (5/7)	%71,42 (5/7)	%71,42 (5/7)	%100 (7/7)
G II	%14,28 (1/7)	%42,85 (3/7)	%71,42 (5/7)	%85,71 (6/7)	%85,71 (6/7)	%85,71 (6/7)	%85,71 (6/7)	%100 (7/7)
G III	%14,28 (1/7)	%57,14 (4/7)	%71,42 (5/7)	%100 (7/7)				
G IV	%0	%14,28 (1/7)	%28,57 (2/7)	%42,85 (3/7)	%57,14 (4/7)	%100 (7/7)		

: Grup içerisinde tüm abortların bittiği gün.

3.3. Abort Uygulamasına Başlandıği Gün (UBG), Abortun Başlandıği Gün (ABG-SD), Akıntının Başlandıği Gün (ABG) ve Abort Bitişi (AB) Bakımından Gruplar Arasındaki P4 ve E-TOT Serum Değerlerinin Farklılıklarının Değerlendirilmesi

Gruplar arasında (I, II, III, IV) UBG bakımından E-TOT ve P4 serum değerlerinin istatistiksel yönden önemli düzeyde farklılık göstermedikleri ($p>0,05$) saptanmıştır. P4 değerleri ise ABG-SD döneminde G III grubunda diğer gruplardan 37,69 ng/ml ile (1 ng/ml=3,18 nmol/L) önemli düzeyde ($p<0,01$) yüksek buna karşılık G IV grubunda 1,73 ng/ml ile diğer gruplarla karşılaştırıldığında önemli düzeyde düşük ($p<0,01$) bulunmuştur.

Grup IV diğer gruplarla (GI, GII, GIII) karşılaştırıldığında, ABG bakımından 1,24 ng/ml ortalama serum P4 değeriyle önemli ölçüde farklı ($p<0,001$) olduğu gözlenmiştir.

Aynı şekilde AB döneminde de sadece G IV grubunun çok düşük ortalama P4 değerlerinin (1,01 ng/ml) olduğu ($p<0,05$) ortaya konulmuştur (Çizelge 13). İstatistiksel yönden önemli olmamakla birlikte ABG ve AB dönemlerinde GII grubunda da ortalama P4 serum değerlerinde düşme saptanmıştır.

Total östrojen (ETOT) serum değerleri bakımından ise; UBG, ABG (SD), ABG ve AB günlerinin hiçbirinde gruplar arasında (GI, GII, GIII, GIV) önemli bir farklılık belirlenememiştir ($p>0,05$).

Çizelge 13. Uygulamaya başlama günü, serviks dilatasyonu ile belirlenen abort başlangıç günü ve abort bitiş günlerinde gruplar arasındaki total östrojen (E-TOT) ve progesteron (P4) değerlerinin farklılıkları.

GRUPLAR	UBG		ABG (SD)	
	E-TOT (pg/ml) X±S	P4 (ng/ml) X±S	E-TOT (pg/ml) X±S	P4 (ng/ml) X±S
G I	28,57±41,88 ^a	38,33±17,71 ^a	35,00±38,24 ^a	28,09±23,19 ^a
G II	37,42±33,22 ^a	51,36±10,98 ^a	39,42±34,65 ^a	20,18±10,51 ^a
G III	34,16±31,63 ^a	42,89±15,63 ^a	32,83±34,63 ^a	37,69±12,83 ^b
G IV	35,29±46,91 ^a	33,43±16,07 ^a	17,20±26,50 ^a	1,73±1,56 ^c
P	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01
GRUPLAR	ABG		AB	
	E-TOT (pg/ml) X±S	P4 (ng/ml) X±S	E-TOT (pg/ml) X±S	P4 (ng/ml) X±S
G I	28,71±37,27 ^a	28,57±25,89 ^a	54,57±98,43 ^a	26,14±25,46 ^a
G II	36,00±33,69 ^a	18,81±10,31 ^a	33,85±31,64 ^a	12,98±9,45 ^a
G III	29,00±28,96 ^a	32,87±14,94 ^a	27,00±28,68 ^a	21,66±22,18 ^a
G IV	16,80±26,56 ^a	1,24±0,97 ^b	36,82±64,48 ^a	1,01±0,66 ^b
P	>0,05	<0,001	>0,05	<0,05

UBG: Uygulamaya Başlama Günü, ABG(SD): Abortun Başlama Günü (Serviks Dilatasyonu), ABG: Akıntının Başladığı Gün, AB: Abortun Bitişi

3.4. Abort Uygulamaları Sonrası Gruplara Göre P4 Değerlerindeki Değişimlerin Yorumlanması

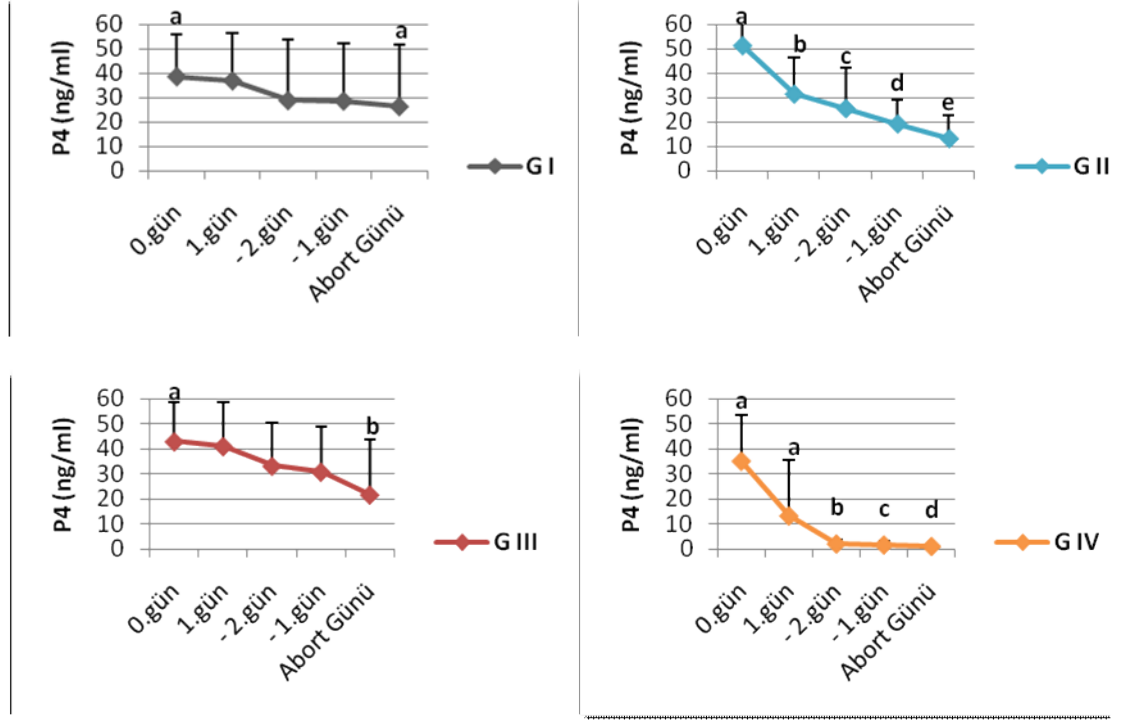
Elde edilen sonuçlar gruplar arasında abort uygulamasına başlandığı günde (0.gün) ve uygulamadan bir gün sonra progesteron (P4) değerleri bakımından istatistiksel yönden farklılık olmadığını ($p>0,05$) ortaya koymuştur.

Pre abortus -2 ve -1. günler ve abortun olduğu günde de sadece G IV grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel yönden önemli bir farklılık ($p<0,01$) olduğu belirlenmiştir (Çizelge 14).

Çizelge 14. Tüm gruplarda, abort ve abort öncesi P4 değerleri

	0.gün X±S	+1.gün X±S	- 2.gün X±S	- 1.gün X±S	Abort Günü X±S
G I	38,33±17,71 ^a	36,66±19,48 ^a	28,57±24,99 ^a	28,42±23,52 ^a	26,14±25,46 ^a
G II	51,36±10,98 ^a	31,40±15,13 ^a	25,43±16,64 ^a	19,07±9,92 ^a	12,98±9,45 ^a
G III	42,89±15,63 ^a	41,01±17,36 ^a	33,15±17,36 ^a	30,79±17,80 ^a	21,66±22,18 ^a
G IV	34,90±18,43 ^a	13,11±22,13 ^a	2,02±1,72 ^b	1,60±1,48 ^b	1,01±0,66 ^b
p	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01

Elde edilen sonuçlar, GI'de aborta başlandığı gün (0.gün) 38,33 ng/ml olan serum P4 değerinin abort günü 26,14 ng/ml seviyesine indiği gözlenmekle birlikte bu değişimin istatistiksel yönden önemli olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). GII'de ise 0.gün 51,36 ng/ml olan serum P4 değerinin uygulamadan bir gün sonra (31,40 ng/ml) önemli düzeyde düştüğü ($p<0,05$) ve ölçüm yapılan diğer günlerde de ilk uygulama gününe göre P4 serum değerinde önemli düşüşlerin ($p<0,001$) olduğu gözlenmiştir. Bu düşüş abort gününde 12,98 ng/ml ile en düşük değerine ulaşmıştır ($p<0,001$). GIII'de, 0.gün 42,89 ng/ml olan serum P4 değerinde ancak abort günü 21,66 ng/ml ile önemli düzeyde ($p<0,05$) bir düşüş olduğu belirlenmiştir. GIV'te uygulamadan sonraki 1.gündeki P4 serum değerindeki düşüş istatistiksel olarak önem oluşturmazken, ölçümlerin yapıldığı ilerleyen günlerde önemli ölçüde ($p<0,05$) farklılıklar saptanmıştır (Çizelge 14, Şekil 4).



Şekil 4. Abort uygulamalarından sonra her grubun kendi içinde progesteron (P4) değerlerinin abort gününe kadar gösterdikleri değişim. (GI a:b p<0,05; GII a:b p<0,05; a:c:d:e p<0,01; GIII a:b p<0,05; GIV a:b:c:d p<0,05).

3.5. Abort Uygulamaları Sonrası Gruplara Göre ETOT Değerlerindeki Değişimlerin Yorumlanması

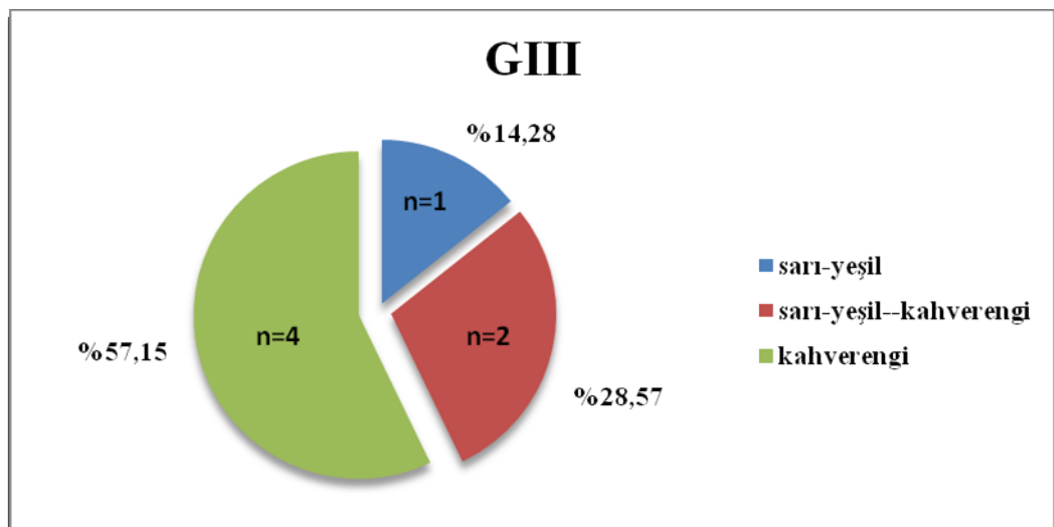
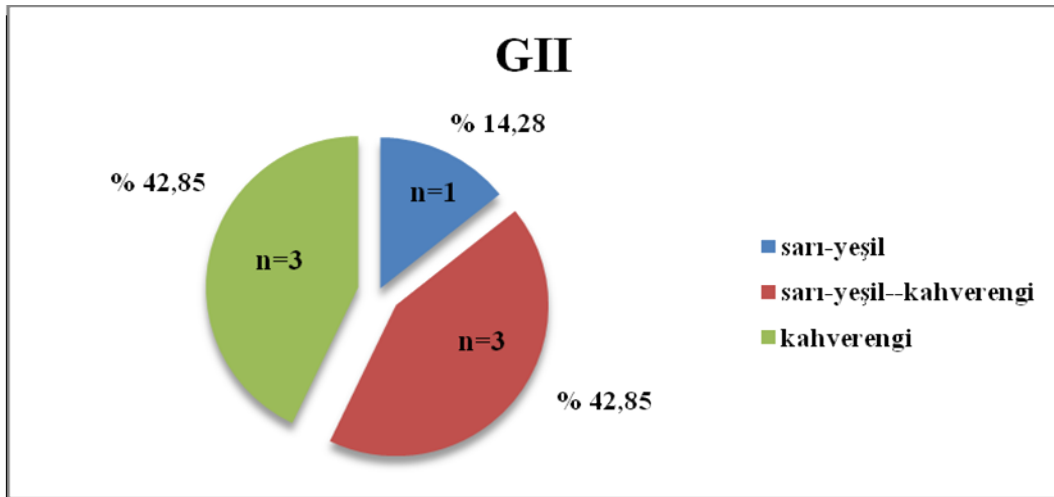
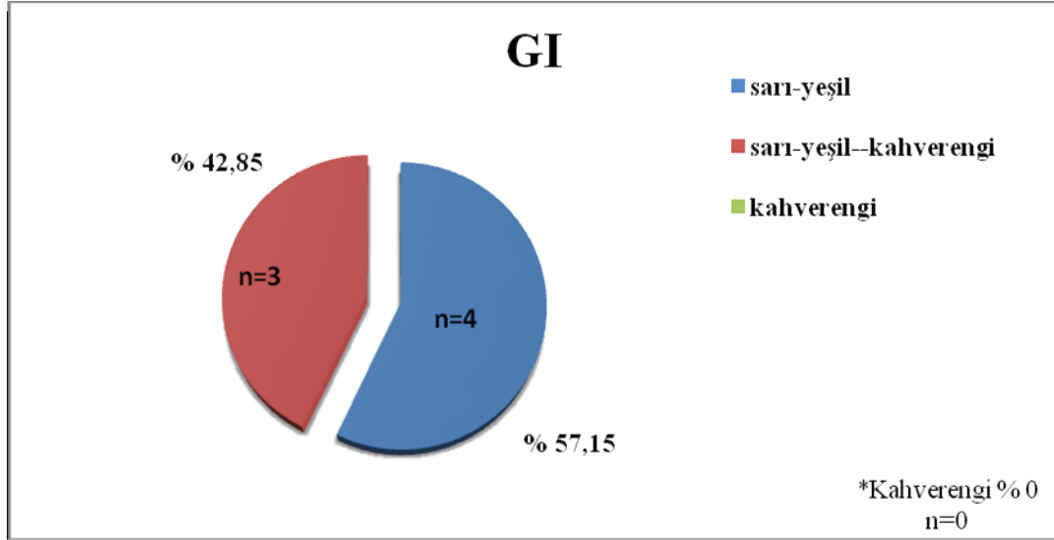
Elde edilen ETOT değerleri, gruplar arasında ölçüm yapılan günlerde istatistiksel yönden önemli farklılık olmadığını ($p>0,05$) göstermiştir. Ayrıca her grupta kendi içinde 0. ve abort günü sürecindeki değişim göz önünde bulundurulduğunda, bu süreç içerisinde hiçbir grupta istatistiksel yönden önemli bir değişikliğin meydana gelmediği ($p>0,05$) ortaya konulmuştur (Çizelge 15).

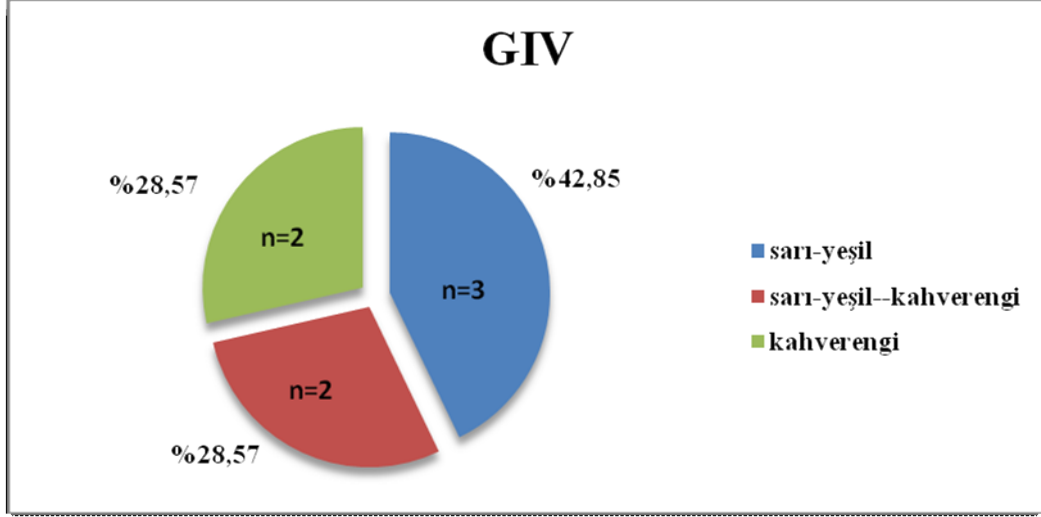
Çizelge 15 Tüm gruplarda abort ve abort öncesi ETOT değerleri

	0.gün	+1.gün	-2.gün	-1.gün	Abort Günü	P
	X±S	X±S	X±S	X±S	X±S	
GI	28,57±41,88	27,14±30,43	27,00±37,37	30,28±40,01	53,00±93,30	>0,05
GII	37,42±33,22	32,71±36,55	28,85±29,86	36,85±38,52	33,85±31,64	>0,05
GIII	34,16±31,63	29,33±36,00	34,20±37,05	20,00±14,35	26,83±28,77	>0,05
GIV	28,20±48,59	27,00±44,33	26,80±45,46	37,00±64,44	36,20±64,85	>0,05
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

3.6. Abortun Başlama Günü-Serviks Dilatasyonu (ABG-SD) Döneminde Gözlenen Akıntının Karakteri

Abort uygulamaları yapıldıktan sonra, abort sürecinde oluşan akıntının karakteri incelendiğinde; GI’de bulunan köpeklerin %57,15’inde oluşan akıntının abort bitene kadar sarı-yeşil devam ettiği, buna karşılık %42,85 oranın sarı-yeşil başlayıp aborta yaklaştıkça kahverengine dönüştüğü belirlenmiştir. GII’de bulunan köpeklerin ise %14,28’inde oluşan akıntının sarı-yeşil olduğu, % 42,85’inin sarı-yeşil başlayıp kahverengine dönüştüğü, diğer %42,85’inin ise sürekli kahverengi olduğu belirlenmiştir. GIII’te bulunan köpeklerin akıntıları incelendiğinde %14,28’inin sarı-yeşil olduğu, %28,57’sinin sarı-yeşil başlayıp kahverengine dönüştüğü, %57,15’inin ise sürekli kahverengi olduğu saptanmıştır. GIV’te bulunan köpeklerin akıntı karakterleri incelendiğinde ise %42,85’inin sarı-yeşil olduğu, %28,57’sinin sarı-yeşil başlayıp kahverengine dönüştüğü ve %28,57’sinin doğrudan kahverengi olduğu belirlenmiştir (Şekil5).





Şekil5. Gruplara göre, abort sürecinde oluşan akıntının karakteri ve dağılımı.

3.7. Uygulamalardan Sonra Oluşan Yan Etkiler

3.7.1. Uygulamalara Bağlı Olarak Ve Uygulamalar Sonrası Yan Etkilerin Gruplarda Günlere Göre Oluşma Sıklığı

Yan etki olarak kusmanın uygulama süresince ve uygulama sonrası GI, GII ve GIII'te gözlenmediği buna karşılık GIV'te hem uygulamalar sırasında hem de uygulamalardan sonraki birinci günde oluştuğu ortaya konulmuştur. Diyare, durgunluk/huzursuzluk, polidipsi ve abdominal sancı gibi yan etkilerin GIV'e hem uygulamalar sırasında hem de uygulamalar bittikten sonra uzunca bir süre (2 – 8 gün) devam ettikleri saptanmıştır (Çizelge 16).

GI'de uygulamalar sırasında diyare yalnızca bir kez ve bir olguda (%14,28) gözlenirken, uygulama sonrası abort bitene kadar diyare devam etmiştir. GII ve GIII'te ise aglepriston uygulamalarında diyare ve polidipsi gözlenmemekle birlikte aglepriston uygulamaları bittikten sonra, cabergolin ve misoprostol uygulanmaya devam edildiği dönemlerde de yan etki olarak diyare ve polidipsi oluştuğu gözlemlenmiştir (Çizelge 16).

Çizelge 16. Uygulamalara bağlı olarak ve uygulamalar sonrası yan etkilerin gruplarda günlere göre oluşma sıklığı.

		Alizin® Uygulama Süresince Görülen Yan Etkiler (%)		Alizin® Uygulaması Sonrasında Görülen Yan Etkiler (%)									
		0.gün	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	7.gün	8.gün	9.gün	10.gün	
Kusma	GI												
	GII												
	GIII												
	GIV	71,42	71,42	42,85									
Diyare	GI		14,28			42,85*	71,42*	14,28*		14,28*	14,28*	14,28*	
	GII			14,28	28,57	42,85	28,57	28,57	14,28	14,28			
	GIII			28,57	28,57	71,42	42,85	28,57					
	GIV	14,28	14,28		14,28*	14,28*		14,28*	14,28*				
Durgunluk / Huzursuzluk	GI					14,28*	71,42*	14,28*	14,28*				
	GII				14,28%								
	GIII		14,28			14,28%							
	GIV	14,28	14,28	57,14*	42,85*	28,57*	28,57*	42,85*	28,57*	14,28*			
Polidipsi	GI				28,57*	28,57*	28,57*	14,28*	14,28*				
	GII					14,28	14,28	28,57					
	GIII					14,28							
	GIV	14,28	57,14	71,42*	42,85*	28,57*	14,28*	14,28*	14,28*				
Anoreksi	GI				14,28								
	GII				14,28								
	GIII		14,28	14,28	14,28								
	GIV	14,28											
Abdominal Sancı	GI			14,28*									
	GII			14,28	14,28								
	GIII		14,28	14,28									
	GIV	14,28	14,28			14,28*	14,28*						

* Tüm uygulamalar bittikten sonra devam eden yan etkiler.

4. TARTIŞMA

Aglepriston'un köpeklerde gebeliğin 26 - 45. günlerinde tek başına uygulandığı zaman abortun başarılı bir şekilde ve % 95,7 oranında uyarılabildiği ortaya konulmuştur (Fieni ve ark., 2001a).

Değişik yayınlarda (Schäfer-Somi ve ark., 2007; Aksoy, 2007; Çetin ve ark., 2009) aglepristonun farklı ilaçlarla kombinasyonları denenmiş sonuç olarak abort süresi ve hormon (progesteron, östrojen) düzeyinin nasıl etkilendiği saptanmıştır.

Bu çalışmada; aglepristonun tek başına ve misoprostol, prostaglandin, cabergolin gibi hormonlarla birlikte kullanılmasıyla, abortun başlama ve bitiş sürelerinin gruplar arasında nasıl etkilendiği saptanmış ve bunun yanı sıra tek başına uygulanan aglepriston ve diğer kombinasyon grupları arasında progesteron ve total östrojen değerleri bakımından nasıl bir değişim meydana geldiği araştırılmıştır.

Aglepriston; hormon benzeri sentetik bir steroittir ve uterusda progesteron reseptörlerine bağlanarak, progesteron metabolizmasını değiştirmektedir (Hoffmann ve ark., 1992; Hoffmann ve Schuler, 2000; Fieni ve ark., 2001b). Aglepriston, uterus üzerinde oluşturduğu etki ile köpeklerde abort oluşturmaktadır. Aglepriston uygulamaları sonrası kornu uterusun plasental ve interplasental bölümünde endometriyal stromal hücrelerde total progesteron reseptörlerindeki önemli azalma ve miyometriyal düz kas hücrelerinde interplasental bölüm ve korpus uteride total östrojen reseptörlerinde oluşan önemli düzeydeki artış belirlenmiştir (Kanca ve ark., 2008). Bu bulgular, aglepriston uygulandıktan sonra uterusda görülen reseptör konformasyonunda değişikliklerin olduğu bulgularını (Hoffmann ve Schuler, 2000) desteklemektedir.

Dopamin agonistlerinin uygulanmasının luteotrof prolaktinin hipofizer salınımını engellediği ve ovaryum üzerinde luteolitik etki oluşturdukları (Onclin ve ark., 1995; Onclin ve Verstegen, 1999) bilinmektedir. Bu doktora çalışmasında

aglepriston ve bir dopamin agonisti olan cabergolinin, uterus ve ovaryum üzerindeki etkilerinden yararlanılmak amacıyla bu preparatlar kombine olarak birlikte kullanılmıştır.

PGE1 analogu olan misoprostol, insan (Öztürka ve Esinler, 2005; Aronsson ve ark., 2004) ve hayvanlarda (Taşal ve ark., 2001; Macun ve ark., 2006; Duchens ve ark., 1993) doğumun uyarılması ve serviksin dilatasyonu amacıyla uygulanmaktadır. Bu etken maddenin, aglepriston ile veya aglepriston ve cabergolin ile birlikte uygulandığı zaman serviks, abort süresi ve hormon değerleri üzerindeki etkisi bakımından bir avantaj oluşturup oluşturmayacağı ortaya konulmaya çalışılmıştır.

PGF2_α, luteolizise neden olarak gebeliğin 25 - 30. günlerinden başlayarak köpeklerde progesteron düzeyini bazal değerlere kadar değiştirmektedir (Concannon ve ark., 1993). PGF2_α, korpus luteumda oluşturduğu vazokonstriksiyona bağlı olarak hücresel yıkımlanmaya neden olmaktadır (Wiltbank ve Ottobre, 2004). PGF2_α'nın uterus kontraksiyonlarını arttırma etkisinin olduğu da (Perusquia ve Kubli-Garfias, 1992) ortaya konulmuştur.

Elde edilen veriler; abort işlemine başlandığı gün bakımından gruplar arasında istatistiksel yönden herhangi bir farklılık olmadığını ($p>0,05$) ve ortalama olarak 26,57 ve 28,71. günde başlandığını ortaya koymuştur. Bu veri aborta başlama günü bakımından grupların farklı bir şekilde etkilenmesinin olmayacağını göstermektedir.

Serviks dilatasyonunun uygulama sonrası ortalama 2,00 gün ile GIII grubunda en az sürede, buna karşın GI'de 3,85 gün ile en uzun sürede ($p<0,01$) gerçekleştiği sonucu elde edilmiştir. Akıntının başladığı gün bakımından da söz konusu gruplar arasında (GI, GIII) istatistiksel yönden önemli düzeyde ($p<0,05$) farklılık olduğu ortaya konulmuştur.

PGE1'in vaginal uygulamasının uterus ve serviks üzerinde doğrudan etkili olduğu (Grimes ve Creinin, 2004) bilinmektedir. Köpeklerde yapılan bir çalışmada

(Çetin ve ark., 2009) PGE1 analogu olan misoprostol, cabergolin uygulamalarına ek olarak vaginal yoldan abort oluşana kadar uygulandığında (≤ 20 kg olan köpeklerde 400 μ g; >20 kg olan köpeklerde 600 μ g) serviks dilatasyonunun 3,1 günde gerçekleştiği buna karşın diğer cabergolin ve PGF_{2 α} 'nın değişik kombinasyonlarının denendiği gruplarda ortalama 5,4 ve 5,5 günde gerçekleştiği ($p < 0,05$) bulunmuştur. Aglepriston ve PGE1 analogu olan misoprostol uygulaması sonucunda GIII'de hem serviks dilatasyonunu hem de akıntının tek başına aglepriston uygulanan gruba göre (GI) daha kısa sürede gerçekleşmesinin misoprostol ve aglepriston'un uterus ve serviks üzerindeki birbirlerini destekleyen (additif) etkilerinden dolayı meydana geldiği düşünülmektedir. Diğer taraftan GII'de üçlü kombinasyonda (aglepriston, cabergolin, misoprostol) serviks dilatasyon süresi ve akıntının başlama günü bakımından diğer gruplara göre istatistiksel yönden farklı olmaması ($p > 0,05$) antiprolaktinlerin aglepriston ve misoprostol ile birlikte uygulamalarının herhangi bir avantaj getirmediğini ortaya koymuştur. Prolaktin, köpeklerde 30 - 35. günden başlayarak yüksek değerlere ulaştığından (Onclin ve Verstegen, 1997a) ve bu dönemden sonraki antiprolaktin uygulamaları daha etkili olduğundan dolayı 35. günden sonraki gebeliklerde bu üçlü kombinasyonun etkili olup olmayacağı sorusuna bu çalışmada açıklık getirilememiştir.

Uygulamalardan sonra abortun bitişi; GIII'te ortalama 4,57 günde diğer gruplara oranla daha kısa sürede gerçekleşmekle birlikte gruplar arasında istatistiksel yönden önemli bir farklılık ($p > 0,05$) olmadığı belirlenmiştir. GIII'te tüm köpeklerde (%100) abort 6. günde sonlanırken diğer gruplarda tüm köpeklerde abortun sonlanabilmesi için 8 ve 10 günlük süreye gereksinim olduğu ortaya konulmuştur. GIII'te 6. günde 7 köpekte abort görülürken (%100), GI'de 7 köpekten 4'ünde (%57,14), GII'de 7 köpekten 6'sında (%85,71) ve GIV'te 7 köpekten 3'ünde (%42,85) 6. günde abort gözlenmiştir.

Cabergolin ve PGF_{2 α} analogları kombine olarak kullanıldığında ortalama 5,8 ile 7,0 gün içinde abortun sonlandığı buna karşın tüm abortun tamamlanmasının 8 ile 12 gün arasında sürdüğü çeşitli yazarlarca ortaya konulmuştur (Onclin ve Verstegen, 1999; Aslan ve ark., 2001).

Aglepriston orta dönem gebeliklerde tek başına uygulandığı zaman 7 ile 14 gün arasında %94,4 ile %95,7 oranında abort oluşturmaktadır (Fieni ve ark., 2001a). Fieni ve arkadaşlarının (1996) yaptığı başka bir çalışmada ise 7 gün içinde abortların %96'sının tamamlandığı saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada (Aksoy, 2007) aglepriston tek başına uygulandığında sağaltıma başlama ve abort bitiş günü 8 ile 11 gün arasında sürerken, aglepriston ve cabergolin kombinasyonu uygulandığında bu sürenin 5 ile 7 gün olduğu gözlenmiştir. Abortun uyarılması $PGF2_{\alpha}$ ile yapıldığında tedaviye yanıtın 10 - 12 güne kadar uzadığı ortaya konulmuştur (Wanke ve ark., 2002).

Görüldüğü gibi cabergolin ve $PGF2_{\alpha}$ kombinasyonları veya 40. gebelik gününden başlayarak cabergolinin tek başına kullanıldığı uygulamalar sonucunda abortların ortalama olarak 5,8 ile 7 gün içerisinde (Aslan ve ark., 1999; Onclin ve Versteegen, 1999; Aslan ve ark., 2001), aglepristonun tek başına kullanıldığı uygulamalar sonucunda 4 - 7 gün içerisinde (Galac ve ark., 2000; Kanca, 2007) ve aglepriston ile cabergolin kombinasyonlarının kullanılması sonucunda ortalama 6,4 gün içerisinde (Aksoy, 2007) bitmiş olmasına karşın tüm köpeklerin abortlarının tamamlanması her köpeğin bireysel verileri göz önünde bulundurulduğunda daha uzun sürede gerçekleşmektedir. GIII'te tüm köpeklerde ilk aglepriston uygulamasından sonra 6. günde abort süreci tamamlanmıştır. Abort sürecinde diğer gruplara göre oluşan bu fark, aglepristonun uterus progesteron reseptörleri üzerindeki etkisi ve misoprostolün uterus ve servikste oluşturduğu kontraksiyonların sinerjik etki gösterdiğini ve abortun diğer hayvanlara göre daha erken bitmesinin bu sinerjiden kaynaklandığı düşündürmektedir. Aglepristonun tek başına uygulandığı grupta, 6. günde 7 köpekten yalnızca %57,1'inde (7 köpekten 4'ünde) abortun gerçekleştiği, aglepriston ve misoprostol kombinasyonunun tüm köpekler göz önünde bulundurulduğunda daha kısa sürede abort oluşturduğu gözlemlenmiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada da (Aksoy, 2007 Schäfer-Somi ve ark., 2007) aglepriston ve cabergolin kombinasyonu ve sadece aglepriston uygulaması arasında istatistiksel yönden bir farklılık olmadığı ve abortun tüm köpeklerdeki sonlanma süresinin aynı olduğu ortaya konulmuştur. Bu doktora çalışmasında da kombine uygulama yapılan GII ve GIV'e elde edilen sonuçlar aynı olmuştur.

Yapılan immunohistokimyasal incelemede aglepriston uygulanan köpeklerde ovaryumlarda apoptozise ilişkin herhangi bir değişime rastlanmamıştır ve halen luteal hücrelerin %70'i steroid sentezi yapabilirken, cabergolin ve cloprostenol uygulanan köpeklerin ovaryumlarında ise luteal hücrelerde apoptotik nükleuslara sahip vakuollü hücrelere rastlanmış ve kan damarlarında regresyonlar belirlenmiş bu nedenlerle de steroid biyosentezinde azalma saptanmıştır (Martin ve ark., 2009).

Anlaşılan aglepriston gibi uterusu etkileyen ve cabergolin, $PGF2_{\alpha}$ gibi korpus luteumu etkileyen ilaçların kombinasyonu yukarıdaki söz konusu birbirine zıt olan hormonal mekanizmadan dolayı abort süresine herhangi bir avantaj getirmemektedir.

Progesteron (P4) serum değerleri, tedavi grupları arasında karşılaştırıldığında; ABG (SD), ABG ve AB dönemleri göz önünde bulundurulduğunda, yalnızca GIV'ün diğer gruplardan istatistiksel yönden önemli ($p<0,05$ ve $p<0,001$) düzeyde farklı olduğu ortaya konulmuştur. GIV, söz konusu dönemlerde 1,01 ile 1,73 ng/ml düzeylerine düşerken diğer gruplardaki P4 serum değerinin 12,98 ile 36,69 ng/ml arasında kaldığı belirlenmiştir. GI, GII ve GIII grupları P4 serum düzeylerinde oluşan düşüşler bakımından söz konusu dönemlerde birbirleriyle karşılaştırıldıklarında, GII'de ki düşüşün istatistiksel olarak önemli olmamakla beraber, özellikle ABG (18,81 ng/ml) ve AB (12,98 ng/ml) dönemlerinde diğer gruplara göre daha düşük değerlere ulaştığı belirlenmiştir.

Aglepriston ve cabergolin kombinasyonları sonucu, aglepristonun tek başına uygulanmasına göre özellikle aborttan sonraki 2. günde, kombine grupta P4 serum değerlerinde önemli düzeyde düşme olduğu belirlenmiştir (Schäfer-Somi, 2007; Aksoy, 2007). Aglepristonun tek başına uygulandığı olgularda ise serum P4 değerlerinde ilk 24 saat içinde değişiklik olmadığı (Galac ve ark., 2000; Fieni ve ark., 2001b) ve abort sırasında yaklaşık 22,1 nmol/l (6,94 ng/ml) düzeylerinde bazal değerlerden daha yüksek olduğu (Baan ve ark., 2005) belirlenmiştir.

Prostaglandin $F2_{\alpha}$ 'nın luteolitik olduğu ve 24 saat süreyle progesteron düzeyini 2 ng/ml'nin altında tuttuğu sürece abortun gerçekleştiği (Concannon ve Hansel, 1977; Feldman ve ark., 1993) ortaya konulmuştur.

Bu çalışmada, $PGF2_{\alpha}$ 'nın aglepriston ile birlikte kombine olarak uygulandığı grupta, $PGF2_{\alpha}$ 'nın luteolitik etkisinden dolayı, progesteronun, ABG (SD), ABG ve AB dönemlerinde düşük değerlere indiği sonucuna varılmıştır.

GII'de aglepriston ve misoprostol kombinasyonuna eklenen cabergolinin tam anlamıyla prolaktini inhibe ederek dolaylı yoldan oluşturduğu luteolitik etkiyi (Gobello, 2006) gösteremediği ortaya konmuştur. Antiprogestin olan aglepriston, progesteron reseptörlerini bloke ederken, StAR, 3β HSD ve PGFS ekspresyonunun downregulasyonuna neden olur ve luteal P4'ün pozitif geri bildirim sistemine otokrin olarak katılmasını sağlar (Kowalewski ve ark., 2009).

Prolaktin antagonisti olan cabergolin ise hipofizdeki laktotrof hücrelerde dopamin reseptörlerini uyararak prolaktin salınımını engeller. Korpus luteumları luteotrofik destekten yoksun bırakarak dolaylı yoldan abort oluşmasını sağlar (Onclin ve ark., 1993; Onclin ve Versteegen, 1999; Aslan ve ark. 1999)

Tüm bu veriler ışığında, aglepristonun otokrin mekanizmaya katılarak dolaylı olarak, cabergolinin ise prolaktin inhibitörü olarak doğrudan korpus luteumu ve dolayısıyla progesteronu etkilemesinin yanı sıra; aglepristonun korpus luteumun dokusunda yapısal bir dejenerasyon oluşturmasının fazla zaman alması (Riede, 1995), buna karşılık cabergolin/cloprostenol uygulanan köpeklerde en yüksek düzeyde korpus luteum dejenerasyonuna rastlanması nedenleriyle (Höftmann, 2004) aglepriston ve cabergolinin korpus luteum üzerindeki farklı etkilere sahip olduğunu göstermekte ve buna bağlı olarak, GII'de ortalama progesteron değerlerinde ABG (SD) ve AB dönemlerinde önemli düzeyde bir düşme olmadığı sanılmaktadır.

Abortların sonlandığı günlerde, tüm gruplarda serum progesteron düzeyleri, GI'de %14,28 (1/7), GII'de %0 (0/7), GIII'de %0 (0/7) ve GIV'te %100 (7/7) oranında 2ng/ml'nin altına düşmüştür.

Her uygulama grubu tek başına ele alındığında günlere göre o tedavi grubunda serum P4 değerlerinde oluşan değişim incelendiğinde; GI'de 0. gün ile abort gününe kadar görülen evrede istatistiksel yönden önemli bir değişiklik elde edilmezken, GIV'te serum P4 ortalama değerinin aborta 2 gün kala 2 ng/ml sınırının altına düştüğü ortaya konulmuştur (%57,14 - 4/7). GII ve GIII'te de serum P4 değerlerinde 0. ve abort gününe kadar incelenen örneklerde de söz konusu günlerde ve günler arasında istatistiksel yönden önemli düşüşler saptanmasına karşın, P4 serum değerlerinin abort sırasında 12,98 ve 21,66 ng/ml ortalama değerlerinde kaldıkları ortaya konulmuştur.

Aglepristonun uygulama ve abort zamanı arasında serum P4 değerleri bakımından özellikle abortun gerçekleştiği dönemde önemli düzeyde düşmeler meydana gelmesine karşın yine de bu değerlerin ortalama 37,0 ile 74,4 nmol/L arasında kaldığı (Fieni ve ark., 2001b; Schäfer-Somi ve ark., 2007) belirlenmiştir. Misoprostolde ise servikal gevşeme doğrudan P4 değerlerinin etkilenmesine değil COX-2 enziminin artışı ve PGE salınımına bağlıdır (Rai ve Schreiber, 2008).

Söz konusu araştırmacıların sonuçları uygulama süreci içerisinde, bu doktora çalışmasında GI ve GIII'de nede değerlerin yüksek kaldığını açıklamaktadır. Cabergolin'in P4 üzerindeki etkisi uygulandığı zamanla sıkı bir ilişki içerisinde. Gebeliğin 30 - 40. günlerinde yapılan uygulamalar sonucunda köpeklerin %33'ünde serum P4 düzeyi 2 ng/ml'nin üzerinde kalırken, gebeliğin 25. gününde yapılan cabergolin uygulamaları sonucunda köpeklerin yalnızca %25'inde P4 değerlerinin 2 ng/ml'nin altına düşebildiği ortaya konulmuştur (Onclin ve ark., 1993). Aborta, GII'de ortalama 27,42. günde başlanmış olması bu kombinasyonda (Aglepriston + Cabergolin + Misoprostol) erken gebelik döneminde ortalama P4 değerlerinin abort sırasında bazal değerlere ulaşmadığını ve Cabergolinin P4 düzeyini düşük değerlere düşüremediğini göstermektedir.

Total östrojen (ETOT) değerlerinin hiçbir dönemde (UBG, ABG(SD), ABG, AB) ve hiçbir grupta (GI, GII, GIII, GIV) istatistiksel yönden farklı olmadığı ortaya konulmuştur. Aynı şekilde abort süreci içerisinde de abortun gerçekleştiği güne kadar geçen süreçte de, her grup içerisindeki günlere göre gerçekleşen ETOT değişikliğinin istatistiksel olarak önemli olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir.

Yapılan değişik abort çalışmalarında (Schäfer-Somi ve ark., 2007; Edquist ve ark., 1975; Köster, 1999) uygulamalardan sonra Östrojen değerlerinde önemli değişikliklerin oluşmadığı ortaya konulmuştur. Abort uygulamalarından sonra gerçekleşen yavru rezorpsiyonlarının östrojen değerlerinde değişikliğe neden olmadığının ortaya konulduğu çalışmadan da (Höftmann, 2004) elde edilen veriler yukarıdaki bilgileri desteklemektedir.

Cloprostenol/cabergolin kombinasyonunun uygulanması sonucu gerçekleşen abort sürecinde (Hoffmann, 2004) östradiol-17 β değerlerinin medikasyona karşı reaksiyon göstermemesi, östradiol-17 β 'nin köpek luteal dönemi için kendine özgü bir durumu olduğunu (Edquist ve ark., 1975; Austad ve ark., 1976) ortaya koymaktadır. Bu doktora çalışmasında elde edilen sonuçlar bu durumun ETOT için de geçerli olduğunu göstermektedir.

Prostaglandin F_{2 α} 'nın uygulandığı doza bağlı olarak uygulama sürecinde yükselen solunum frekansı, diyare, abdominal kontraksiyonlar ve huzursuzluk gibi yan etkilerin olduğu (Jackson ve ark., 1982) bilinmektedir. Prostaglandin F_{2 α} uygulamalarından sonra oluşan yan etkiler bireysel olmakla birlikte (Romagnoli ve ark., 1993) özellikle kusma, tükürük salgısında artış, diyare, defekasyon ve ürinaryonda artış gibi semptomlar görüldüğü birçok çalışmada (Oettle, 1982; Oettle ve ark., 1988; Paradis ve ark., 1983; Wichtel ve ark., 1990; Romagnoli ve ark., 1991) ortaya konulmuştur.

Bu çalışmada da GIV'e hem uygulama sırasında hem de uygulamadan sonraki ilerleyen günlerde diyare, polidipsi, durgunluk/huzursuzluk gibi semptomlar abort gerçekleşene kadar gözlemlenmiştir.

Bu doktora çalışmasında, GIV'te uygulamalar sırasında gözlenen bu yan etkiler söz konusu yazarların bulgularıyla uyum göstermektedir.

Uygulama sürecinde GI ve GII'de kusma ve diyarenin, GI'de ise yalnızca bir olguda, durgunluk/huzursuzluk, polidipsi, anoreksi ve abdominal sancı semptomlarının neredeyse hiç veya ender gözlenmesi, aglepriston uygulamaları sonrasında bazen yem yemede azalma veya enjeksiyon bölgesinde lokal yangısal değişiklikler gibi semptomların ender görülebileceği (Fieni ve ark., 2001a; Hubler ve Arnold; 2000) ama polidipsi, kusma gibi yan etkilerin görülmeyeceği bulgularını desteklemektedir.

Misoprostolün midede asit salınımını azaltması, bikarbonatın ve mukus sekresyonunu artırıp sitoprotektif (mide koruyucu) görev alması ve insanlarda ülser tedavilerinde kullanılması (Playford ve ark., 1991) nedeniyle özellikle GII'de cabergolinle birlikte kullanıldığında hiçbir olguda kusmanın meydana gelmediği bu çalışmada ortaya konulmuştur.

GI'de uygulamalar süresince diyare, durgunluk/huzursuzluk, polidipsi gibi yan etkiler görülmemekle birlikte, uygulamalardan sonraki abort süresince bu semptomların ortaya çıktığı saptanmıştır. GII'de ise abort uygulamalarında gözlenen bu yan etkilerin, uygulamadan sonra da abort süresince devam ettiği ortaya konulmuştur. Cabergolin + misoprostol (GII) veya misopostol (GIII) aglepriston ile birlikte uygulandığı zaman diyare gözlenmezken, tek başlarına uygulandıkları aşamada diyare olgusunun sıkça ortaya çıktığı saptanmıştır. GII'de aglepriston ile kombine uygulama sırasında görülmeyen polidipsi, cabergolin + misoprostol medikasyonuna devam edildiği günlerin bazılarında, bazı hayvanlarda %14,28 (1/7) ve %28,57 (2/7) oranında ortaya çıkmıştır.

Görüldüğü gibi, aglepriston ile kombinasyonun bitiminden sonra, misoprostol ve cabergolin uygulamalarının devam ettiği gruplarda abort sürecinde diyare, durgunluk/huzursuzluk ve polidipsi gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu iki ilaç aglepristonla birlikte uygulandığında bu yan etkiler gözlenmemiştir. GI grubunda da

diyare ve polidipsi yan etkileri aglepriston uygulaması sırasında gözlenmezken, aglepriston uygulamaları bittikten sonraki günlerde görülmüştür.

Spontan gelişen rezorpsiyon ve abortlarda anoreksi, huzursuzluk, kusma, abdominal sancı ve şok gelişebilmektedir (Romagnoli, 2006). Daha önce yapılan çalışmalarda, aglepriston ve cabergolin uygulamalarının bir bölümünde rezorpsiyonların oluşabileceği ortaya konulmuştur (Aslan ve ark., 2001; Schafer-Somi, 2007). Buradan hareketle yukarıda belirlenen bu semptomların, yavru ölümleri ve rezorpsiyonlarıyla ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Doğumun hazırlık aşamasında köpeklerde yem yemede azalma, yer yapma duruma göre durgunluk veya huzursuzluk bazen kusma ve idrar artışı gözlenmektedir (Lorin, 1993)

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Serviks dilatasyonunun, uygulama sonrası ortalama 2,00 gün ile GIII grubunda en az sürede, buna karşın GI'de 3,85 gün ile en uzun sürede ($p<0,01$) gerçekleştiği sonucu elde edilmiştir. Akıntının başladığı gün bakımından da GI ve GIII grupları arasında istatistiksel yönden önemli düzeyde ($p<0,05$) farklılık olduğu ortaya konulmuştur. Bu sonuç aglepristonun misoprostol ile kombine kullanılması sonucunda serviksin dilatasyonunun diğer gruplara göre daha erken başladığını göstermektedir.
2. Uygulamalardan sonra abortun bitişi; GIII'te ortalama 4,57 günde diğer gruplara oranla daha kısa sürede gerçekleşmekle birlikte gruplar arasında istatistiksel yönden önemli bir farklılık ($p>0,05$) olmadığı belirlenmiştir. GIII'te tüm köpeklerde (%100) abort 6. günde sonlanırken, GI ve GII gruplarında tüm 7 köpeğin abort bitimleri 10. güne kadar, GIV grubunda ise 8. güne kadar devam etmiştir. GIII'te 6. günde 7 köpekte abort görülürken (%100), GI'de 7 köpekten 4'ünde (%57,14), GII'de 7 köpekten 6'sında (%85,71) ve GIV'te 7 köpekten 3'ünde (%42,85) 6. günde abort gözlenmiştir. Misoprostol ve aglepriston ile birlikte yapılan abort uygulamaları sonucunda, köpeklerin tümünde diğer gruplara göre daha erken bir dönemde abortun olduğu belirlenmiştir.
3. Progesteron (P4) serum değerleri, uygulama grupları arasında karşılaştırıldığında; ABG (SD), ABG ve AB dönemleri göz önünde bulundurulduğunda, bu dönemlerde sadece GIV'ün serum P4 değerlerinin diğer gruplardan istatistiksel yönden önemli ($p<0,05$ ve $p<0,001$) düzeyde düşük olduğu ortaya konulmuştur. GII'de ki düşüş istatistiksel olarak önemli olmamakla beraber, özellikle ABG (18,81 ng/ml) ve AB (12,98 ng/ml) dönemlerinde diğer gruplara göre daha düşük değerlere ulaştığı belirlenmiştir. Bu sonuç sadece PGF_{2 α} 'nın P4 ortalama değerlerini bazal düzeye düşürdüğünü, diğer gruplarda ise ortalama değerlerin yüksek kaldığını

ortaya koymuştur. Grup II'de aglepriston ve misoprostol ile kombine uygulamasına ek olarak cabergolin uygulanmasına karşın aglepriston ve cabergolin'in ortak etkisiyle ortalama P4 değerlerinin bazal düzeye düşmemesi nedenlerinin araştırılması gereken bir bulgudur.

4. Total östrojen (ETOT) değerlerinin hiçbir dönemde (UBG, ABG(SD), ABG, AB) ve hiçbir grupta (GI, GII, GIII, GIV) istatistiksel yönden farklı olmadığı ortaya konulmuştur. Aynı şekilde abort süreci içerisinde de abortun gerçekleştiği güne kadar geçen süreçte de, her grup içerisindeki günlere göre gerçekleşen ETOT değişikliğinin istatistiksel olarak önemli olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir. Bu bulgu aglepriston ve kombinasyonları ile yapılan abort uygulamalarının ETOT serum değerleri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını ortaya koymaktadır.
5. Uygulama sürecinde GI, GII ve GIII'de kusma ve diyare yan etkilerinin saptanmaması (GI'de ise yalnızca bir olguda), durgunluk/huzursuzluk, polidipsi, anoreksi ve abdominal sancı semptomlarının bu gruplarda çok ender gözlenmesi, aglepriston uygulamaları sonrasında polidipsi, kusma gibi yan etkilerin görülmeyeceği bulgularını desteklemektedir. Misoprostol'ün özellikle GII'de cabergolin ile birlikte kullanıldığında hiçbir olguda kusmanın meydana gelmediği bu çalışmada ortaya konulmuştur. Aglepriston ile kombinasyonun bitiminden sonra, misoprostol ve cabergolin uygulamalarının devam ettiği gruplarda abort sürecinde diyare, durgunluk/huzursuzluk ve polidipsi gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber bu iki ilaç aglepristonla birlikte uygulandığında bu yan etkiler gözlenmemiştir.
6. Aglepriston ile birlikte uygulandığı zaman diyare, kusma ve polidipsi gibi yan etkiler en fazla PGF_{2α} uygulamalarında gözlenmiştir.
7. Sonuç olarak aglepriston ve misoprostol kombinasyonu sonucunda tüm köpeklerde daha kısa sürede abortun (6. günde %100) meydana geldiği ve bu

kombinasyon sonucunda kusma ve polidipsi gibi yan etkilerin görülmediği ortaya konulmuştur. Aglepriston'un misoprostol ile kombinasyonunun bu çalışmada abortların gerçekleşmesi üzerinde olumlu etkisi olduğu görülmüştür. Serviks girişine tablet tarzında yapılan uygulamalara ek olarak oral uygulamaların kullanılmasının nasıl bir sonuç vereceğinin başka bir çalışmada araştırılması gerekmektedir.

ÖZET

Köpeklerde, İstenmeyen Gebeliklerin, Aglepriston'un Tek Başına veya Misoprostol, Cabergolin ve Cloprostenol Kombinasyonlarının Kullanılarak Sonlandırılması ve Etkilerinin Karşılaştırılması

Bu çalışmada, aglepristonun tek başına veya misoprostol, cabergolin, cloprostenol kombinasyonlarının, gebeliğin orta döneminde yapılan uygulamalarının klinik ve endokrinolojik olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma materyalini; gebeliklerinin 25 – 35. günlerinde olan ($27,53 \pm 2,97$) toplam 28 adet dişi köpek oluşturdu. Köpekler kullanılacak gebelik sonlandırma yöntemine göre dört gruba ayrıldı. Gebelik sonlandırma amacıyla sırasıyla, Grup I'de (n=7); aglepriston, Grup II'de (n=7); aglepriston, cabergolin, misoprostol, Grup III'de (n=7); aglepriston, misoprostol, Grup IV'te (n=7); aglepriston, cloprostenol uygulamaları yapıldı. Cabergolin (5µg/kg, oral) ve misoprostol (200 mcg/ 20 kg'dan hafif köpekler; 400 mcg 20 kg'dan ağır köpeklere) abort gerçekleşene kadar hergün, aglepriston 24 saat arayla iki kez (10 mg/kg) tek başına ve d cloprostenol ile (1µg/kg) birlikte uygulandı. Abort süreçleri klinik gözlem ve USG ile izlendi. Günlük olarak "V. Cephalica antibrachi"den alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda, P4 ve ETOT değerleri, "Electrochemiluminescence Immunoassay" yöntemiyle belirlendi.

Tüm gruptaki hayvanlar, abortun bitiş günü bakımından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel yönden önemli bir farklılık olmadığı gözlenmiş ($p>0,05$) ancak; abort uygulamasına başladıktan sonraki 6. günde G III'teki köpeklerin hepsinde abort gerçekleşirken, yine 6. günde grup II'de (n=6) %85,71; grup IV'e (n=3) %42,85 oranında abortun gerçekleştiği belirlendi. Bu gruptaki hayvanların tüm abort olgularının 8 - 10. günlerde oluştuğu gözlemlendi. Serum P4 değerleri bakımından, abort öncesi -2 ve -1. günlerde ve abortun oluştuğu günde sadece G IV

ile diğer gruplar arasında istatistiksel yönden önemli bir farklılık ($p<0,01$) olduğu belirlendi. Serum ETOT değerleri açısından ise elde edilen değerler, gruplar arasında istatistiksel yönden önemli farklılık olmadığı ($p>0,05$) saptandı. Yan etki olarak alizin ve kombinasyonlarının uygulanması sırasında GI, GII ve GIII gruplarında diyare ve polidipsi gibi semptomların gözlenmediği buna karşın daha sonraki günlerde abort sürecine kadar bu semptomların olduğu gözlendi. Kusmanın ise söz konusu gruplarda hem alizin ve kombinasyonlarının uygulanması sırasında hem de daha sonraki günlerde görülmediği ve bu dönemlerde yalnız GIV grubunda gerçekleştiği bulundu. Alizin uygulamasının bitiminden sonra aborta kadar hem kombine uygulamaların devam ettiği gruplarda (GII, GIII ve GIV) hem de GI grubunda yan etkilerin değişik günlerde ve oranlarda ortaya çıktığı belirlendi.

Sonuç olarak, misoprostolün alizin ile kombine olarak uygulanması ile tüm köpeklerde abortun daha kısa sürede sonuçlandığı ama diğer gruplardaki kombinasyonların alizinin tek başına uygulanmasına göre bu süre bakımından bir avantaj oluşturmadığı ve diğer kombine ilaçlar alizin ile birlikte kullanıldıklarında yan etki olarak kusmanın ok azaldığı veya tmyle gzlenmediği saptandı.

Anahtar sözcükler: Dişi kpek, abort, aglepriston, misoprostol, cabergolin, d-cloprostenol

SUMMARY

Termination of the unwanted pregnancies in bitches by using the combination of misoprostol, cabergolin and cloprostenol with aglepristone or aglepristone alone and comparison of its effects

The goal of this study was to compare the clinical and endocrinological efficacy of four different medications for the induction of abortion in bitches.

The animals used in this study were 28 pregnant bitches between days 25 and 35 of gestation. For the comparison of different treatments, bitches were divided into four groups. In group I (n=7), only aglepristone (10mg/kg bw, two applications 24 hours apart, sc) was administered. In group II (n=7), aglepristone (10 mg/kg bw, two applications 24 hours apart, sc), cabergolin (5 µg/kg, po, every day until abortion was complete) and misoprostol (200 µg for bitches with ≤20 kg bw, 400 µg for bitches with >20 kg bw, intravaginally, every day until abortion was complete) were administered. In group III (n=7), aglepristone (10 mg/kg bw, two applications 24 hours apart, sc) and misoprostol (200 µg for bitches with ≤20 kg bw, 400 µg for bitches with >20 kg bw, intravaginally, every day until abortion was complete) were administered. In group IV (n=7), aglepristone (10 mg/kg bw, two applications 24 hours apart, sc) and cloprostenol (1µg/kg bw, sc, two applications 24 hours apart together with the aglepristone applications) were combined. In all groups, bitches were examined daily clinically and ultrasonographically to monitor resorptions/abortions of conceptus. Blood samples were collected starting immediately after the first aglepristone administration and every other day until abortion was completed to determine progesterone (P4) and total estrogen (ETot) concentrations in all groups. All blood samples were analysed by the “*Electrochemiluminescence Immunoassay*” method.

No statistical differences were found between groups concerning the duration until completion of abortion following treatment ($p>0.05$); however, 6 days after treatment in Group III (n=7) pregnancies were terminated with a 100 % success rate.

At the same day in Group I, II and IV, pregnancies were terminated with a 57.1% (4/7), 85.7 % (6/7) and a 42.8 % (3/7) success rate, respectively. All pregnancies were terminated between days 8 and 10 after treatment in Groups I, II and IV. In Group IV, P4 concentration on days two and one before the beginning of abortion and the day the abortion started was significantly lower than in the other groups ($p < 0.01$). In all groups, no statistical differences were found for ETot concentrations ($p > 0.05$). On the days of application of aglepriston and combinations with aglepristone, side effects like diarrhea and polydipsia did not occur in Groups I, II and III, however, these side effects occurred after the day of application and were observed until the end of abortions. Vomiting did not occur in Groups I, II and III but in Group IV and on application days and until the end of abortion.

In conclusion, abortion occurred earlier when a combination of aglepristone and misoprostol was used. Furthermore, vomiting as a side effect was rarely seen.

Alltogether an improvement was obvious when compared with the other regimens used in this study.

Key words: Bitch, abort induction, aglepristone, misoprostol, cabergolin, d-cloprostenol

KAYNAKLAR

- AKSOY, O. A. (2007) Aglepriston Ve Aglepriston-Cabergolin Kombinasyonuyla Köpekte Abortun İndüksiyonu, Doktora tezi, T. C. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- ALAÇAM, E. (2008) Köpek ve Kedilerde Üreme Süreci ve Sorunları. Medisan Yayın Serisi: 67, Birinci Baskı, Ankara.
- ALAÇAM, E., ORAL, H., MACUN, C. (2005). Evaluation of blood relaxin levels in bitches and queens for the diagnosis of pregnancy, false pregnancy and foetal deaths. *Indian Vet. J.*, **82**: 269-271.
- ALAN, M., TASAL, I. (2002) Efficacy of prostaglandin F2 and misoprostol in the induction of parturition in goats. *Veterinary Record*, **150**: 788-789.
- ALLEN, W., CORNER, G.W. (1929) Physiology of the CL – maintenance of pregnancy in the rabbit after early castration by CL extracts. *Proc Soc Exp Biol Med* **27**:403–405.
- AISSI, A., SLIMANI, C. (2008) Ultrasonographic Appearance of the Gestational Structures Throughout Pregnancy in Bitches. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences* **3** (1): 32-35.
- ANDERSON, J. W., SIMPSON, M. E. (1973). The ovary and reproductive cycle of the dog. Peron-X Inc., Los Altos, Calif.
- ARBEITER, K. (1994): Anwendung von Hormonen in der Reproduktion von Hund und Katze. In: F. DÖCKE (Hrsg.): *Veterinärmedizinische Endokrinologie*. 3. Aufl., Verlag Gustav Fischer, Jena, Stuttgart, S. 823-828.
- ARBEITER, K., FLATSCHER, C. (1996). Induction of abortion in the bitch using cabergoline (Galastop). *Kleintierprax*, **41**: 747.
- ARONSSON, A., BYGDEMAN, M., GEMZELL-DANIELSSON, K. (2004) Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Human Reproduction* **19**(1): 81-84.
- ASLAN, S., ERÜNAL, N., FINDIK, M., HANDLER, J., ARBEITER, K., AURICH, J.E. (1999): Aborteinleitung bei der Hündin mit Cabergolin (Galastop®). *Tierärztl. Umschau*, **54**: 192-196.
- ASLAN, S., ERÜNAL-MARAL, N., FINDIK, M., BASTAN, A., HANDLER, J., ARBEITER, K. (2001) Trächtigkeitsabbruch bei der Hündin durch kombinierte Gabe eines PGF2 α -Analogons (Alfaprostol oder Cloprostenol) und des Ergolinderivates Cabergolin. *Kleintierpraxis* **46**: 141-148.
- AUSTAD, R., LUNDE, A., SJAASTAD, O.V. (1976) Peripheral plasma levels of oestradiol-17 β and progesterone in the bitch during the oestrous cycle, in normal pregnancy and after dexamethasone treatment. *Journal of Reproduction and Fertility* **46**:129–136.

- BAAN, M., TAVERNE, M. M., KOOISTRA, H. S., GIER DE, J., DIELEMAN, S. J., OKKENS, A. C. (2005) Induction of parturition in the bitch with the progesterone-receptor blocker aglepristone. *Theriogenology* **63**:1958–1972.
- BARRAU, M. D., HABEL JR, J., TORBIT, C. A., TIETZ JR, W. J. (1975). Development of the implantation chamber in pregnant bitch. *Am. J. Anat.*, **143**: 115-130.
- BARRY, D. M., VAN NIEKERK, C. H., RUST, J., VAN DER WALT, T. (1990) Cervical embryo collection in sheep after “ripening” of the cervix with prostaglandin E₂ and estradiol. *Theriogenology* **33**:190 (Abstr.).
- BAIRD, D.T. (1993) Potential contraceptive effects of antigestogens. In: Donaldson, M., Dorflinger, L., Brown, S.S., Benet, L.Z., (eds.) Clinical applications of mifepristone (RU 486) and other antiprogestins. Washington: National Academy Press 148–163.
- BAULIEU, E. E. (1989) Contraception and other clinical applications of RU486, and antiprogestone at the receptor. *Science* **245**:1351-1357.
- BECERIKLISOY H.B., WALTER I., SCHÄFER-SOMI S., MILLER I., KANCA H., IZGUR H. ASLAN S (2007) Matrix Metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 activity in the canine uterus before and during placentation. *Reprod. Dom. Anim.* **42**: 654-659.
- BIRKEDAL-HANSEN, H., MOORE, W.G.I., BODDEN, M.K. (1993) Matrix metalloproteinases: a review. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* **4**:197-250.
- BLANCHETTE, H.A., NAYAK, S., ERASMUS, S. (1999) Comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol (Prostaglandin E₁) with those of dinoprostone (Prostaglandin E₂) for cervical ripening of induction of labour in a community hospital. *Am. J Obstet Gynecol.*, **180**:1551-1559.
- BOITI, C., ZAMPINI, D., ZERANI, M., GUELF, G., GOBBETTI, A. (2001) Prostaglandin receptors and role of G protein-activated pathways on corpora lutea of pseudopregnant rabbit in vitro. *J. Endocrinol.* **168**:141–151.
- BOWEN, R.A., OLSON, P.N., BEHRENDT, M.D., WHEELER, S.L., HUSTED, P.W., NETT, T.M. (1985). Efficacy and toxicity of estrogens commonly used to terminate canine pregnancy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **186**:783-788.
- BOWEN, R.A., OLSON, P.N., YOUNG, S., WITHROW, S.J. (1988). Efficacy and toxicity of tamoxifen for prevention and termination of pregnancy in bitches. *Am. J. Vet. Res.*, **49**: 27-31.
- BUHI, W.C., ALVAREZ, I.M., SHILLE, V.M., THATCHER, M.J., HARNEY, J.P., COTTON, M. (1995) Purification and characterization of a uterine retinolbinding protein in the bitch. *Biochem J* **311**:407–415.
- BYSTED B, GREVE T. (2000) Activation of the embryonic genome in the dog. *Theriogenology* **53**: 269.
- BYSTED, B. V., DIELEMAN, S. J., HYTTTEL, P., GREVE, T. (2001). Embryonic developmental stages in relation to the LH peak in dogs. *J Reprod Fertil Suppl* **57**: 181-186.

- CARMELIET, P., FERREIRA, V., BREIER, G., POLLEFEY, S., KIECKENS, L., GERTSENSTEIN, M., FAHRIG, M., VANDENHOECK, A., HARPAL, K., EBERHARDT, C., DECLERCQ, C., PAWLING, J., MOONS, L., COLLEN, D., RISAU, W., NAGY, A. (1996) Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* **380**: 435-439.
- CETIN, Y., MACUN, H. C., BECERIKLISOY, H. B., SCHÄFER-SOMI, S., ASLAN, S. (2009) Intravaginal application of misoprostol improves pregnancy termination with cabergoline and alfaprostol in dogs. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift (Kabul edildi, Baskıda)*.
- CHAKRABORTY, P.K. (1987) Reproductive hormone concentrations during estrus, pregnancy and pseudopregnancy in the Labrador bitch. *Theriogenology*, **27**(6):827-840.
- CHENG, L., KELLY, R.W., THONG, K.J. (1993) The effects of mifepristone (RU486) on prostaglandin dehydrogenase in decidual and chorionic tissue in early pregnancy. *Hum. Reprod.* **8**:705-709.
- CHWALISZ, K. AND GARFIELD, R.E. (2000) Role of nitric oxide in implantation and menstruation. *Hum. Reprod.* **15**(3): 96-111.
- CLINIPHARM, (2003): <http://www.vetpharm.unizh.ch> Tierarzneimittel kompendium des Instituts für Veterinärpharmakologie und –toxikologie der Universität Zürich
- CONCANNON, P.W. (1980). Effects of hypophysectomy and of LH administration on luteal phase plasma progesterone levels in the beagle bitch. *J. Reprod. Fertil.*, **58**: 407-410.
- CONCANNON, P.W. (1986a) Clinical and endocrine correlates of canine ovarian cycles and pregnancy. In: KIRK, R. W., editor. *Current veterinary therapy small animal practice*, IX. Philadelphia:Saunders; p. 1218.
- CONCANNON, P.W. (1986b) Canine pregnancy and parturition. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* **16**:453–475.
- CONCANNON, P.W. (1986c): Canine physiology of reproduction. In: BURKE, T. (Hrsg.): *Small animal reproduction and infertility*. Verlag Lea und Febiger, Philadelphia, S. 23-77.
- CONCANNON, P. W., BUTLER, W. R., HANSEL, W., KNIGHT, P. J., HAMILTON, J. M. (1978) Parturition and Lactation in the Bitch: Serum Progesterone, Cortisol and Prolactin. *Biol Reprod* **19**: 1113-1118.
- CONCANNON, P.W., ENGLAND, G.C.W., VERSTEGEN, J.P., RUSSELL, H.A. (1993) Fertility and Infertility in Dogs Cats and Other Carnivores. *J Reprod Fert Suppl* **47**.
- CONCANNON, P.W., HANSEL, W., VISEK W.J. (1975): The Ovarian Cycle of the Bitch: Plasma Estrogen, LH and Progesterone. *Biology of Reproduction* **13**: 112-121.
- CONCANNON, P.W., HANSEL, W. (1977). Prostaglandin F2a induced luteolysis, hypothermia and abortions in Beagle bitches. *Prostaglandin.* **13** (3): 533–542.

- CONCANNON, P.W., ISAMAN, L., FRANK, D.A., MICHEL, F.J., CURRIE, W.B. (1988). Elevated concentrations of 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F-2 α in maternal plasma during parturition luteolysis and parturition in dogs (*Canis familiaris*). *J. Reprod. Fertil.* **84**: 71-77.
- CONCANNON, P.W., MCCANN, J.P., TEMPLE, M. (1989) Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. *J. Reprod. Fertil.* **39**:3-25.
- CONCANNON, P. W., TSUTSUI, T., SHILLE, V. (2001). Embryo development, hormonal requirements and maternal responses during canine pregnancy. *J Reprod Fertil Suppl*, **57**, 169-179.
- CONCANNON, P.W., WEINSTEIN, P., WHALEY, S., FRANK, D. (1987). Suppression of luteal function in dogs by luteinizing hormone antiserum and by bromocriptine. *J. Reprod. Fertil.*, **81**:175-80
- CONCANNON, P.W., WHALEY, S., LEIN, D., WISSELER, R. (1983). Canine gestation length: variation related to time of mating and fertile life of sperm. *Am. J. Vet. Res.*, **44**:1819-1821.
- CONCANNON, P.W. , YEAGER, A. , FRANK, D. (1990). Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogesterone, mifepristone, in dogs. *J. Reprod. Fertil.*, **88**: 99–104.
- CONNER, J.G., ECKERSALL, P.D., FERGUSON, J., DOUGLAS, T.A. (1988) Acute-phase response in the dog following surgical trauma. *Res Vet Sci* **45**:107–10.
- CONNOLLY, C.C., HOLSTE, L.C., AGLIONE, L.N., NEAL, D.W., LACY, D.B., SMITH, M.S. (2000) Alterations in basal glucose metabolism during late pregnancy in the conscious dog. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **279**:E1166–77.
- CREANGE, J.E., ANZALONE, A.J., POTTS, G.O., SCHANE, H.P. (1981). Win 32,729, a new, potent interceptive agent in rats and rhesus monkeys. *Contraception*, **24**: 289-299 .
- CRITCHLEY, H.O.D., KELLY, R.W., LEA, R.G. (1996) Sex steroid regulation of leucocyte traffic in human decidua. *Hum. Reprod.* **11**: 2257–2262.
- CSAPO, A., PINTO-DANTAS, C. (1965): The effect of progesterone on the human uterus. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **54**: 1069–1076.
- CURRY, T.E., NOTHNICK, W.B. (1996) Mifepristone and ovarian function. *Clin. Obstet. Gynecol.* **39**: 486-497.
- DANIELSSON, K.G., MARIONS, L., BYGDEMAN, M. (2003) Effects of mifepristone on endometrial receptivity. *Steroids* **68**:1069-1075.
- DANIELIAN, P., PORTER, B., FERI, N., SUMMERS, J., TEMPLETON, A. (1999) : Misoprostol for induction of labour at term : a more effective agent than dinoprostone vaginal gel. *Brit. J. Obstet. and Gyneacol.* , **106**: 793-797.
- DIAZ, F.J., ANDERSON, L.E., WU, Y.L., RABOT, A., TSAI, S.J., WILTBANK, M.C. (2002) Regulation of progesterone and prostaglandin F2 $_2$ production in the CL. *Mol. Cell. Endocrinol.* **191**:65–80.

- DİKER, K.S. (1998) İmmunoloji, Birinci baskı, Medisan Yayın Serisi:37,Ankara.
- DUC-GOIRAN, P., MIGNOT, T.M., BOURGEOIS, C., FERRE, F. (1999) Embryo-Maternal Interactions at the Implantation Site: A Delicate Equilibrium. *Gynecology and Reproductive Biology* **83** (1): 85-100.
- DUCHENS, M., FREDRIKSSON, G., KINDAHL, H., AIUMLAMAI, S. (1993) Effect of intracervical administration of a prostaglandin E2 gel in pregnant and non-pregnant heifers *Veterinary Record* **133**: 546–549.
- EDQVIST, L.E., JOHANSSON, E.D.B., KASSTROM, H., OLSSON, S.E., RICHKIND, M. (1975) Blood plasma levels of progesterone and oestradiol in the dog during the oestrus cycle and pregnancy. *Acta Endocrinol* **78**:554–564.
- EIGENMANN, J.E., EIGENMANN, R.Y., RIJNBERK, A., VAN DER GAAG, I., ZAPF, J., FROESCH, E.R. (1983) Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta Endocrinol* **104**:167–176.
- EILTS, B.E. (2002). Pregnancy termination in the bitch and queen. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*,**17**:116-123
- EILTS, B.E., DAVIDSON, A.P., HOSGOOD, G., PACCAMONTI, D.L., BAKER, D.G. (2005). Factors affecting gestation duration in the bitch. *Theriogenology*, **64**: 242-251.
- EINSPANIER, A., BUNCK, C., SALPIGTIDOU, P. A. MARTEN, A., FUHRMANN, K., HOPPEN, H.O., GUNZEL-APEL, A.R. (2002). Relaxin: ein wichtiger Graviditätsindikator bei der Hündin. *Dtsch. tierärztl. Wschr.*, **109**: 8-12
- EKER, K., SALMANOĞLU, M.R., ŞENTÜRK, C. (2006). Köpeklerde ultrasonografik parametreler ile gebelik gününün saptanması. II. Veteriner Jinekoloji Kongresi, 2-5 Kasım 2006, Belek/Antalya, s.: 162-163.
- ENG, N.S., GUAN, A.C. (1997) : Comparison study of intravaginal misoprostol with gemeprost as an abortifacient in second – trimester missed abortion. *Aust. NZ J Obstet Gynaecol.*, **37**(3): 331-334.
- FELDMAN, E.C., NELSON R.W. (1987): Canine female reproduction. In: E.C. FELDMAN ve R.W. NELSON (Hrsg.): Canine and feline endocrinology and reproduction. Verlag Saunders Company, Philadelphia, USA, S. 399-480.
- FELDMAN, C.E., DAVIDSON, A.P., NELSON, R.W., NYLAND, T.G., MUNRO, C. (1993). Prostaglandin induction of abortion in pregnant bitches after misalliance. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **202**: 1855-1858.
- FENICHEL, P., DONZEAU, M., CERVONI, F., MENEZO, Y., HSI, B.L. (1995) Expression of complement regulatory proteins on human eggs and preimplantation embryos. *Am. J. Reprod. Immunol.* **33**: 155–164.
- FIENI, F. , FUHRER, M. , TAINTUROER, D., (1989): Use of cloprostenol for pregnancy Termination in dogs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, **39**: 332–333.

- FIENI, F., TAINTURIER, D., BRUYAS, J.F. (1996): Etude clinique d'une anti-hormone pour provoquer l'avortement chez la chienne. *Rec Med Vet* **172**: 359-367.
- FIENI, F., DUMON, C., TAINTURIER, D. (1997) Clinical protocol for pregnancy termination in bitches using Prostaglandin F2 alpha. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*; **51**: 245–250.
- FIENI, F., BRUYAS, J.F., BTTUT, I. (2001a): Clinical use of two protocols with a progesterone antagonist aglepristone (RU534) to induce parturition in bitches. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*; **57**: 237–242.
- FIENI, F., MARNET, P. G., SILIART, B., TOUZEAU, N., BRUYAS, J. F., TAINTURIER, D. (2001b) Comparison of two protocols with a progesterone antagonist aglepristone (RU 534) to induce parturition in bitches. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* **57**:237–242.
- FIENI, F., MARTAL, J., MARNET, P.G., SILIART, B., BERNARD, F., RIOU, M., BRUYAS, J.F., TAINTURIER, D. (2001c): Hormonal variation in bitches after early or mid-pregnancy termination with aglepristone (RU 534) *J. Reprod. Fertil., Suppl.* **57**: 243-248.
- GELDERMAN, K. A., BLOK, V. T., FLEUREN, G. J., GORTER, A. (2002) The inhibitory effect of CD46, CD55, and CD59 on complement activation after immunotherapeutic treatment of cervical carcinoma cells with monoclonal antibodies or bispecific monoclonal antibodies. *Lab Invest.* **82**(4):483-93
- GERRES, S. (1991) Untersuchungen zur Bedeutung von Progesteron als Regelfaktor bei der Entstehung der Pseudogravidität der Hündin. Gießen, Univ., Veterinärmed. Fak., Diss.
- GALAC, S., KOOISTRA, H.S., BUTINAR, J., BEVERS, M.M., DIELEMAN, S.J., VOORHOUT, G., OKKENS, A.C. (2000): Termination of mid-gestation pregnancy in bitches with aglepristone, a progesterone receptor antagonist. *Theriogenology* **53**: 941-950
- GALAC, S., KOOISTRA, H.S., DIELEMAN, S.J., CESTNIK, V., OKKENS, A.C. (2004): Effects of aglepristone, a progesterone receptor antagonist, administered during the early luteal phase in non-pregnant bitches. *Theriogenology* **62**: 494-500.
- GARFIELD, R.E., BLENNERHASSETT, M.G., MILLER, S.M. (1988) Control of myometrial contractility: role and regulation of gap junctions. *Oxf. Rev. Reprod. Biol.* **10**:436–490.
- GELDERMANN H., PREUSS S., KUSS A. (2002) Struktur des Prion-Protein-kodierenden Gens bei Schaf und Rind. *Nova Acta Leopoldina NF*, 87, 177–194.
- GINATH, S., ZAKUT, H.V. (2001): Misoprostol–for cervical ripening? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **99**: 152–153.
- GOBELLO, C. (2006) Dopamine agonists, anti-progestins, anti-androgens, long-term-release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction: A review. *Theriogenology* **66**: 1560-1567.
- GUDERMUTH, D.F., CONCANNON, P.W., DAELS, P.F., LASLEY, B.L. (1998) Pregnancy-specific elevations in fecal concentrations of estradiol, testosterone and progesterone in the domestic dog (*Canis familiaris*). *Theriogenology* **50**:237–248.

- GUERIN, P., FERRER, M., FONTBONNE, A., BENIGNI, L., JACQUET, M., MENEZO, Y. (1999): *In vitro* capacitation of dog spermatozoa as assessed by chlortetracycline staining. *Theriogenology*, **4**: 617–628.
- GUNZEL-APEL, A-R., DIETERICH J. (2001): Follikelreifung, Ovulation und Gelbkörperanbildung. In: C. POULSEN-NAUTRUP R. TOBIAS (Hrsg.): Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze. 3. Aufl. Schlütersche Verlagsanstalt, Hannover, S. 248-257.
- GUNZEL-APEL, A-R, ZABEL, S., BUNCK, C.F., DIELEMAN, S.J., EINSPANIER, A., HOPPEN, H.O. (2006) Concentrations of progesterone, prolactin and relaxin in the luteal phase and pregnancy in normal and shortcycling German Shepherd dogs. *Theriogenology* **66**:1431–1435.
- GRIMES, D. A., CREININ, M. D. (2004) Late sequelae of induced abortion. *Annals of Internal Medicine* **141**(2):161-162.
- GRAF, K.J. (1978). Serum oestrogen, progesterone and prolactin concentrations in cyclic, pregnant and lactating beagle dogs. *J. Reprod. Fertil.*, **52**: 9-14.
- HASSA, O., AŞTI, R.N. (1997) Embriyoloji (genişletilmiş 3.baskı), Yorum Basım Yayın Sanayi Ltd. Şti., Ankara.
- HEBER, D., DOBSON, R., SWERDLOFF, R.S., CHANNABASAVIAIAH, K., STEWART, J.M. (1982) Pituitary receptor site blockade by a gonadotropin-releasing antagonist in vivo: mechanism of action. *Science* **216**:420–421.
- HENRY, A.M., HAUKKAMAA, M. (1999) : Comparison of vaginal misoprostol and gemeprost as pre-treatment in first trimester pregnancy interruption. *Brit J. Obstet. Gynecol.*, **106**: 540-543.
- HEWITT, D.A., WATSON, P.F., ENGLAND, G.C. (1998) Nuclear staining and culture requirements for *in vitro* maturation of domestic bitch oocytes. *Theriogenology* **49**: 1083–1101.
- HOFFMANN, B., SCHNEIDER, S. (1993). Secretion and release of luteinizing hormone during the luteal phase of the oestrous cycle in the dog. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* **47**, 85-91.
- HOFFMANN, B., SCHULER, G. (2000) Receptor blockers—general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction, *Anim. Reprod. Sci.* **60**(61): 295–312.
- HOFFMANN, B., RIESENBECK, A., KLEIN, R., (1996). Reproductive endocrinology of the bitch. *Anim Reprod Sci.*, **42**, 275–288.
- HOFFMANN, B., HÖVELER, R., HASAN, S.H., FAILING, K. (1992) Ovarian and pituitary function in the dog following hysterectomy. *J. Reprod. Fertil.* **96**: 837–845.
- HOFFMANN, B., RIESENBECK, A., SCHAMS, D., STEINETZ, B.G. (1999) Aspects on hormonal control of normal and induced parturition in the dog. *Reprod. Dom. Anim.* **34**: 219–226.

- HOFFMANN, B., BÜSGES, F., ENGEL, E., KOWALEWSKI, M.P., PAPA, P. (2004) Regulation of corpus luteum-function in the bitch. *Reprod.Dom. Anim.* **39**: 232–240.
- HOFTMANN, T. (2004) Endokrinologische, dopplersonographische, histologische und immunhistologische Untersuchungen zur Physiologie und Pathophysiologie der Gelbkörperfunktion der graviden Hündin, Aus dem Institut für Reproduktionsmedizin der Tierärztlichen Hochschule Hannover, dem Veterinär- Physiologisch-Chemischen Institut und dem Institut für Veterinär- Pathologie der Universität Leipzig.
- HUBLER, M., ARNOLD, S. (2000): Prevention of pregnancy in bitches with the progesterone antagonist aglepristone (Alizine). *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* **142**: 381-386.
- HURD, C., MOUDGIL, V.K. (1988) Characterization of R5020 and RU486 binding to progesterone receptors from calf uterus. *Biochemistry* **27**: 3618–3623.
- JEFFCOATE, I.A., LINDSAY, F.E. (1989) Ovulation detection and timing of insemination based on hormone concentrations, vaginal cytology and the endoscopic appearance of the vagina in domestic bitches. *J Reprod Fertil Suppl* **39**:277–87.
- JACKSON, P. S., FURR, B. J. A., HUTCHINSON, F. G. (1982): A preliminary study of pregnancy termination in the bitch with slow-release formulations of prostaglandin analogues. *J. Small Anim. Pract.* **23**: 287-294.
- JOCHLE, W., TOMLINSON, R.V., ANDERSEN, A.C. (1973): Prostaglandin effects on plasma progesterone levels in the pregnant and cyclic dog (beagle). *Prostaglandins* **3**:209-215.
- JOCHLE, W., ARBEITER, K., POST, K., BALLABIO, R., DE AVER, A.S. (1989). Effects on pseudopregnancy, pregnancy and interoestrous intervals of pharmacological suppression of prolactin secretion in female dogs and cats. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, **39**: 199-207.
- JOHNSTON, S.D., KUSTRITZ, V.R., OLSON, P.N.S. (2001). Prevention and termination of canine pregnancy. In: *Canine and Feline Theriogenology.*, Philadelphia, WB Saunders Company, p.:168-192.
- JORDAN, V.C. (1992). The role of tamoxifen in the treatment and prevention of breast cancer. *Curr. Prob. Cancer*, **16**:129-176.
- JORDAN, C.L. (1997) Androgen receptor (AR) immunoreactivity in rat pudendal motoneurons: implications for accessory proteins. *Horm. Behav.* **32**:1–10.
- KANCA, H., WALTER, I., SCHÄFER-SOMI, S., BUDIK, S., AY, S.S., KUCUKASLAN, I., AGAOGLU, A.R., IZGUR, H., ASLAN, S. (2008) Induction of abortion with aglepristone significantly changed the expression of progesterone and estrogen receptors in canine endometrial stromal cells. *Theriogenology* **70**(9):1439-1448.
- KARTEN, M. J., RIVIER, J. E. (1986) Gonadotropin- releasing hormone analog design. Structurefunction studies toward the development of agonists and antagonists: Rationale and perspectives. *Endocrine Review* **7**: 44–66.
- KEISTER, D. M., KAISER, L. D., GENSBURG, L. J., D'VER, A. S., EHRHART, W. (1988) The use of epostane, a 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase Δ 4-5 isomerase enzyme

- inhibitor, in oil suspension as a mismating agent in the dog. *Theriogenology*, **30**: 497-506.
- KEISTER, D.M., GUTHEIL, R.F., KAISER, L.D., DE AVER, A.S. (1989). Efficacy of oral epostane administration to terminate pregnancy in mated laboratory bitches. *J. Reprod. Fert. Suppl.*, **39**: 241-249.
- KLONISCH, T., HOMBACH-KLONISCH, S., FROELICH, C., KAUFFOLD, J., STEGER, K., STEINETZ, B.G. (1999) Canine preprorelaxin: nucleic acid sequence and localization within the canine placenta. *Biol.Reprod* **60**:551–557.
- KOOISTRA, H.S., OKKENS, A.C. (2002) Secretion of growth hormone and prolactin during progression of the luteal phase in healthy dogs: a review. *Mol Cell Endoc* **197**:167–172.
- KOOISTRA, H.S., OKKENS, A.C. (2001) Secretion of prolactin and growth hormone in relation to ovarian activity in the dog. *Reprod Domest Anim* **36**:115–119.
- KOUBEK, K., STARÝ, J., KUMBEROVÁ, A., KLAMO VÁ, H., FILIPEC, M. (1999) Occurrence of cytokine receptors on different lymphoid leukaemic cells. *Eur J Haematol.* **63**(1):1-10.
- KOTWICA, J., SKARZYNSKI, D., MLYNARCZUK, J., REKAWIECKI, R. (2003) Role of prostaglandin E2 in basal and noradrenaline-induced progesterone secretion by the bovine corpus luteum. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **70**:351–359.
- KOWALEWSKI, M.P., SCHULER, G., TAUBERT, A., ENGEL, E., HOFFMANN, B. (2006a) Expression of cyclooxygenase 1 and 2 in the canine corpus luteum during diestrus. *Theriogenology* **66**:1430–1432.
- KOWALEWSKI, M.P., MASON, J.I., HOWIE, A.F., MORLEY, S.D., SCHULER, G., HOFFMANN, B., (2006b) Characterization of the canine 3 β hydroxysteroid dehydrogenase and its expression in the corpus luteum during diestrus. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **101** (4–5), 254–262.
- KOWALEWSKI, M.P., HOFFMANN, B. (2008) Molecular cloning and expression of StAR protein in the canine corpus luteum during dioestrus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **116**:158–161.
- KOWALEWSKI, M.P., MUTEMBEI, H.M., HOFFMANN, B. (2008a) Canine prostaglandin E2 synthase (PGES) and its receptors (EP2 and EP4): expression in the corpus luteum during dioestrus. *Anim. Reprod. Sci.* **109** (1–4), 319–329.
- KOWALEWSKI, M.P., MUTEMBEI, H.M., HOFFMANN, B. (2008b) Canine prostaglandin F2a receptor (FP) and prostaglandin F2a synthase (PGFS): molecular cloning and expression in the corpus luteum. *Anim. Reprod. Sci.* **107**: 161–175.
- KÖSTER, K. (1999): Dopplersonographische Untersuchung des Hundeovars im Zyklusverlauf. Hannover, Tierärztliche Hochschule, Diss.
- KÜPLÜLÜ, Ş., VURAL, R., KILIÇOĞLU, Ç., İZGÜR, H., KAYMAZ, M. (1992). Köpeklerde gebeliğin ikinci yarısında bromokriptinin abort oluşturma etkisi ve ultrasonografi ile izlenmesi. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **39**(1-2): 174-183

- LEE, W.M., KOOISTRA, H.S., MOL, J.A., DIELEMAN, S.J., SCHAEFERS-OKKENS, A.C. (2006) Ovariectomy during the luteal phase influences secretion of prolactin, growth hormone, and insulin-like growth factor-I in the bitch. *Theriogenology* **66**:484–490.
- LEONHARDT, S.A., EDWARDS, D.P. (2002) Mechanism of action of progesterone antagonists. *Exp. Biol. Med.* **227**: 969-980.
- LI, Y., HUANG, C., KLINDT, J., ANDERSON, L.L. (1993) Stimulation of prolactin secretion in the pig: central effects of relaxin and the antiprogesterone RU 486. *Endocrinology* **133**:1205–1212.
- LIU, H. S., CHU, T.Y., CHANG, Y.K., YU, M.H., CHEN, W.H. (1999) : Intravaginal misoprostol as an effective method of labour induction at term. *Int. J. Obstet. Gynecol.*, **64**: 49-53.
- LINDE-FORSBERG, C., KINDAHL, H., MADEJ, A. (1992) Termination of mid- term pregnancy in the dog with oral RU 486. *J. Small Anim. Pract.* **33**: 331-336.
- LORIN, D. (1993) Zyklus In:Geburtshilfe bei haustieren Ed. Fischer, G., Gustav Fischer Verlag Jena, Stuttgart.
- LUVONI GC, GRIONI A. (2000). Determination of gestational age in medium and small size bitches using ultrasonographic fetal measurements. *J. Small Anim. Pract.*, **4**: 292-294
- LYE, S. (1994) The initiation and inhibition of labour toward a molecular understanding. *Semin Reprod Endocrinol* **12**:284-294.
- MACUN, H. C., CETIN, Y., BECERIKLISOY, H. B., ASLAN, S. (2006) Köpeklerde istenmeyen gebeliklerin alfaprostol, cabergolin ve misoprostol ile sonlandırılması II. Veteriner Jinekoloji Kongresi (Uluslar arası katılımlı) 2-5 Kasım, Belek/Antalya
- MCCARTHY, M. M., KOW, L. M., PFAFF, D. W. (1992) Speculations concerning the physiological significance of central oxytocin in maternal behavior. *Ann N Y Acad Sci* **652**:70–82
- MAHI-BROWN, C.A. (1991) Fertilization in dogs. In: A Comparative Overview of Mammalian Fertilization pp 281–297 Eds. DUNBAR, B. S., O’RAND, M. G. Plenum Press, New York.
- MARSH, J.M., LEMAIRE, W.J. (1974) Cyclic AMP accumulation and steroidogenesis in the human corpus luteum: effect of gonadotropins and prostaglandins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **38**: 99–106.
- MARTIN, N., HÖFTMANN, T., POLITT, E., HOPPEN, H. O., SOHR, M., TÄTZNER, S., GÜNZEL-APEL, A. R., EINSPANIER, A. (2009) Luteal changes after the application of aglepristone and cloprostenol in the ovary of pregnant bitches *Reproduction in Domestic Animals* **44**, Suppl. 1: 1-42.
- MIGLINO, M.A., AMBROSIO, C.E., DOS SANTOS MARTINS, D., WENCESLAU, C.V., PFARRER, C., LEISER, R. (2006). The carnivore pregnancy: The development of the embryo and fetal membranes. *Theriogenology*, **66**: 1699-1702.

- MIGNATTI, P., RIFFKIN, D.B. (1993) Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion. *Physiol. Revs.* **73**:161-195.
- MORISHIGE, W.K., ROTHCHILD, I. (1974) Temporal aspects of the regulation of corpus luteum function by LH, prolactin and placental luteotrophin during the first half of pregnancy in the rat. *Endocrinology* **95**:260-274.
- MOTE, P.A., BALLEINE, R.L., MCGOWAN, E.M., CLARKE, C.L. (1999) Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84**:2963-2971.
- NETT, T.M., AKBAR, A.M., PHEMISTER, R.D., HOLST, P.A., REICHERT, L.E., NISWENDER, G.D. (1975) Levels of luteinizing hormone, estradiol and progesterone in serum during the estrus cycle and pregnancy in the Beagle bitch. *Proc Soc Exp Biol Med* **148**:134-139.
- NISHIYAMA, T., TSUMAGARI, S., ITO, M., KIMURA, J., WATANABE, G., TAYA, K. (1999) Immunohistochemical study of steroidogenic enzymes in the ovary and placenta during pregnancy in the dog. *Anatom Histol Embryol* **28**:125-129.
- NOHR, B., HOFFMANN, B., STEINETZ, B.E. (1993) Investigation of the endocrine control of parturition in the dog by application of an antigestagen. *J Reprod Fertil* **47**(suppl.): 542-543.
- NOTHLING, J.O., GERBER, D., GERSTENBERG, C., KAISER, C., DOBELI, M. (2003). Abortifacient and endocrine effects of metergoline in beagle bitches during the second half of gestation. *Theriogenology*, **59**: 1929-1940.
- NUUTILA, M., TOIVONEN, J., YLIKORKOLA, O., HALMESMAKI, E. (1997) : A comparison between two doses of intravaginal misoprostol and gemeprost for induction of second - trimester abortion. *Obstet. and Gynecol.*, **90**(6): 896-900.
- OETTLE, E.E. (1982) Clinical experience with prostaglandin F₂αTHAM as a luteolytic agent in pregnant and nonpregnant bitches. *J. South Afr. Vet. Assoc.* **53**:239-242.
- OETTLE, E. E., BERTSCHINGER, H.J., BOTHA, A. E., MARAIS, A. (1988) Luteolysis in early diestrous beagle bitches. *Theriogenology* **29**(3):757-63.
- OKKENS, A.C., DIELEMAN, S.J., BEVERS, M.M., LUBBERINK, A.A.M.F., WILLEMSE, A.H. (1986) Influence of hypophysectomy on the lifespan of the corpus luteum in the cyclic dog. *J Reprod Fertil* **77**:187-92.
- OKKENS, A.C., BEVERS, M.M., DIELEMAN, S.J., WILLEMSE, A.H. (1990). Evidence for prolactin as the main luteotropic factor in the cycling dog. *Vet. Quart.*, **12**:193-201.
- OKKENS, A.C., HEKERMAN, T.W.M., DE VOGEL, J.W.A. (1993). Influence of litter size and breed on variation in length of gestation in the dog. *Vet. Quart.*, **15**: 160-161.
- OKKENS, A.C., TEUNISSEN, J.M., VAN OSCH, W., VAN DEN BROM, W.E., DIELEMAN, S.J., KOOISTRA, H.S. (2001). Influence of litter size and breed on the duration of gestation in dogs. *J.Reprod. Fertil. Suppl.*, **57**: 193-197.

- OLSON, P. N., JOHNSTON, S. D. (1993). Animal welfare forum: Overpopulation of unwanted dogs and cats. New developments in small animal population control. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **202**(6): 904-909.
- OLSON, P. N., NETT, T. M. (1986) Reproductive endocrinology and physiology of the bitch. In: Current therapy in theriogenology. Ed.: MORROW, D. A., W. B. Saunders Company, West Washington Square, Philadelphia, PA.
- ONCLIN, K., VERSTEGEN, J., SILVA, L. D. M., CONCANNON, P. (1995) Patterns of circulating prolactin, LH and FSH during dopamine agonist-induced termination of anestrus in beagle dogs. *Biology of Reproduction Supplement* **52**:314.
- ONCLIN, K., SILVA, L.D., DONNAY, I., VERSTEGEN, J.P. (1993). Luteotrophic action of prolactin in dogs and the effects of a dopamine agonist, cabergoline. *J Reprod Fertil Suppl.*, **47**: 403-409.
- ONCLIN, K., VERSTEGEN, J.P. (1997a). In vivo investigation of luteal function in dogs: effects of cabergoline, a dopamine agonist, and prolactin on progesterone secretion during mid pregnancy and -diestrus. *Dom. Anim. Endocrinol.*, **14**: 25-38
- ONCLIN, K., VERSTEGEN, J.P. (1997b) Secretion patterns of plasma prolactin and progesterone in pregnant compared with nonpregnant dioestrous beagle bitches. *J Reprod Fertil* **51**:203–208.
- ONCLIN, K., VERSTEGEN, J. (1999): Comparisons of different combinations of analogues of PGF₂α and dopamine agonists for the termination of pregnancy in dogs. *Vet. Rec.;* **144**: 416–419.
- ONCLIN-VERSTEGEN, K., VERSTEGEN, J. (2008) Endocrinology of pregnancy in the dog: review. *Theriogenology* **70**: 291-299.
- ORAL, H. (2003): Ultrasonografi ile Gebe Olduğu Belirlenen Köpeklerde Kan Relaksin Hormonu ve Fibrinojen Düzeylerin Belirlenmesi. Doktora Tezi, *Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü*.
- ÖZTÜRKA, Y., ESINLER, İ. (2005) İkinci trimester gebelik sonlandırmalarında sublingual, vajinal ve oral misoprostol kullanımının karşılaştırılması. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* **2** (3): 172-177.
- PARADIS, M., POST, K., MAPLETOFT, R.J. (1983): Effects of prostaglandin F₂α on corpora lutea formation and function in mated bitches. *Can. Vet. J.* **24**:239-242.
- PERUSQUIA, M., KUBLI-GARFIAS, C. (1992) External calcium dependence of the uterine contraction induced by prostaglandins E₂ and F₂α and its antagonism with natural progestins. *Prostaglandins* **43**(5):445-455.
- PICCINNI, M.P., GIUDIZI, M.G., BIAGIOTTI, R., BELONI, L., GIANNARINI, L., SAMPOGNARO, S., PARRONCHI, P., MANETTI, R., ANNUNZIATO, F., LIVI, C. (1995) Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th₂-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th₁ cell clones. *J Immunol* **155**: 128–133.

- PLAYFORD, R. J., BATTEN, J. J., FREEMAN, T. C., BEARDSHALL, K., VESEY, D., FENN, G. C., BARON, J. H., CALAM, J. (1991) Gastric output of pancreatic secretory trypsin inhibitor is increased by misoprostol. *Gut* **32**:1396-1400.
- POST, K., EVANS L.E., JOCHLE, W., (1988): Effects of prolactin suppression with cabergoline on the pregnancy of the bitch. *Theriogenology*, **29**: 1233–1243.
- PURCELL, T.L., GIVEN, R., CHWALISZ, K., GARFIELD, R.E. (1999) Nitric oxide synthase distribution during implantation in the Mouse. *Mol. Hum. Reprod.* **5**:467-475.
- RAI, J., SCHREIBER, J. R. (2008) Cervical Ripening
http://www.emedicine.com/med/topic3282.htm#section~author_information (son erişim tarihi:22.09.2009)
- RAJKUMAR, K., MALINEK, J., MURPHY, B.D. (1985) Effect of lipoproteins and luteotrophins on progesterone accumulation by luteal cells from the pregnant pig. *Steroids* **45**:119–134.
- RIEDE, U. N. (1995) Letale Zellschädigung. In: RIEDE, U. N., H. E. SCHAEFER (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, S. 135-143.
- RISEK, B., GILULA, N.B. (1996) Gap junction regulation during preterm labor in the rat: multiple effects of the antiprogesterone RU486. *Biology of Reproduction* **55**:525-535.
- ROMAGNOLI, S. E. (2006) Two common causes of infertility in the male dog World congress WSAVA/FECAVA/CSAVA 686-690
- ROMAGNOLI, S.E., CELA, M., CAMILLO, F. (1991) Use of prostaglandin F2 α for early pregnancy termination in the mismated bitch. *Vet. Clin. North Am., Small Anim. Pract.* **21**: 487-499.
- ROMAGNOLI, S.E., CAMILLO, F., CELA, M., JOHNSTON, S.D, GRASSI, F., FERDEGHINI, M., ARIA, G. (1993): Clinical use of natural prostaglandin F2 α to induce early abortion in the mismated bitch: serum progesterone, treatment outcome and interval of subsequent estrus. *J. Reprod. Fertil., Suppl.* **47**:425-431.
- ROTCHILD, I. (1981) The regulation of the mammalian corpus luteum. *Rec Prog Horm Res* **37**:183–283
- SARANI, S.A., GHAFARI-NOVIN, M., WARREN, M.A., DOCKERY, P., COOKE, I.D. (1999). Morphological evidence for the 'implantation window' in human luminal endometrium. *Hum. Reprod.* **14**: 3101-3106.
- SCHÄFER-SOMI, S., BECERIKLISOY, H.B., BUDIK, S., KANCA, H., AKSOY, O.A., POLAT, B., CETIN, Y., AY, S.S., ASLAN, S. (2008) Expression of genes in the canine preimplantation uterus and embryoimplications for an active role of the embryo before and during invasion. *Reprod Domest Anim* **43**: 656–663.

- SCHÄFER-SOMI, S., KLEIN, D., BECERIKLISOY, H.B., SABITZER, S., AY, S.S., AGAOGLU, A.R., KUCUKASLAN, I., KAYA, D., AKSOY, O.A., ASLAN, S. (2009a) Cytokines, growth factors and prostaglandin synthesis in the uterus of pregnant and non-pregnant bitches. *Reprod. Dom Anim Suppl* **44**(2): 115-119.
- SCHÄFER-SOMI, S., AKSOY, O.A., BECERIKLISOY, H.B., EINSPANIER, A., HOPPEN, H.O., ASLAN, S. (2007) Repeated induction of abortion in bitches and the effect on plasma concentrations of relaxin, progesterone and estradiol-17 β *Theriogenology* **68**: 889–895.
- SHILLE, V.M., DORSEY, D., THATCHER, M.J. (1984): Induction of abortion in the bitch with a synthetic prostaglandin analogue. *Am. J. Vet. Res.* **45**: 1295-1298.
- SHIMIZU, T., TSUTSUI, T., MURAO I., ORIMA H. (1990). Incidence for transuterine migration of embryos in the dog. *Japanese Journal of Veterinary Science*, **52**: 1273-1275.
- SMITH, M.S., MCDONALD, L.E. (1974) Serum levels of luteinizing hormone and progesterone during the estrous cycle, pseudopregnancy and pregnancy in the dog. *Endocrinology* **94**: 404-412.
- STEINETZ, B.G., GOLDSMITH, L.T., HASAN, S.H., LUST, G. (1990) Diurnal variation of serum progesterone, but not relaxin, prolactin, or estradiol-17b in the pregnant bitch. *Endocrinology* **127**:1057–1063.
- SUTTON, D.J., GEARY, M.R., BERGMAN, J.G. (1997). Prevention of pregnancy in bitches following unwanted mating: a clinical trial using low dose oestradiol benzoate. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, **51**:239-243.
- SYNDER, B.W., BEECHAM, G.D., SCHANE, H.P. (1984). Inhibition of ovulation in rats with epostane, an inhibitor of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **176**: 238-242 .
- SYNDER, B.W., SCHANE, H.P. (1985). Inhibition of luteal phase progesterone levels in the rhesus monkey by epostane. *Contraception*, **31**: 479-486.
- TASAL, I., ALAN, M., SABAN, E., CETIN, Y. (2001) : Koyunlarda doğumun misoprostol ile uyandırılması. *Hay. Araş. Derg.*, **11**(1):16-19.
- TAYLOR, M.J. (1987a) Concentrations of progesterone and oestradiol-17 β after administration of a 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor to sheep in late pregnancy. *J. Endocr.*, **113**: 97-101.
- TAYLOR, M.J. (1987b). Inhibition of progesterone secretion by a 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor in pregnant goats. *J. Endocr.*, **113**: 489-493.
- TELLERIA, C.M., STOCCO, C.O., DEIS, R.P. (1995) Luteolytic action of RU 486: modulation of luteal 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and 20 alpha-hydroxysteroid dehydrogenase activities in late pregnant rats. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* **52**: 567-573.

- THATCHER, M. J. D., SHILLE, V. M., BUHI, W. C., ALVAREZ, I. M., CONCANNON P. W., THIBEAULT, D. (1994). Canine conceptus appearance and de novo protein synthesis in relation to the time of implantation. *Theriogenology*, **41**: 1679-1692.
- TSUTSUI, T (1975) Studies on the reproduction in the dog. V. On cleavage and transport of fertilized ova in the oviduct. *Japanese Journal of Animal Reproduction* **21**: 70–75.
- TSUTSUI, T. (1989). Gamete physiology and timing of ovulation and fertilization in dogs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, **39**: 269-275.
- VALIENTE, C., CORRADA, Y., DE LA SOTA, P.E., GALASSI GEREZ, P., GOBELLO, C. (2007) Effect of the GnRH antagonist, acyline, on canine testicular characteristics. *Theriogenology* **68**:687–692.
- VALIENTE, C., HERMO, G., ZUGAK, K., GARCÍA, P., CORRADA, Y., GOBELLO, C. (2008) A combination of a GnRH agonist and an antagonist at two different time points in anestrus bitches. *Reprod Domest Anim* **43**:127–128 [abstract].
- VALIENTE, C., GARCÍA ROMERO, G., CORRADA, Y., DE LA SOTA, P.E., HERMO, G., GOBELLO, C. (2009) Estrous cycle interruption with a low and a high dose of the GnRH antagonist, acyline, in bitches. *Theriogenology* **79**:408–11.
- VAN LOOK, P.F.A., BYGDEMAN, M. (1989) Antiprogestational steroids: a new dimension in human fertility regulation. In: Milhigan, S. (ed), *Oxford Reviews of Reproductive Biology*, Oxford: Oxford University Press 1-26.
- VARGAS-VILLAVICENCIO, J.A., MORALES-MONTOR, J. (2007) Pregnancy, acquired immunity and parasitic diseases: main mechanisms associated to resistance or susceptibility. *Rev. Invest. Clin.* **59**: 298-305.
- VEENSTRA VAN NIEUWENHOVEN, A.L., HEINEMAN, M.J., FAAS, M.M. (2003b) The immunology of successful pregnancy. *Hum Reprod Update* **9**:347–357.
- VERSTEGEN-ONCLIN, K., VERSTEGEN, J. (2008) Endocrinology of pregnancy in the dog: A review. *Theriogenology* **70**:291–299.
- VICKERY, B.H., NESTOR, J.J. (1987) LHRH analogues, development and mechanism of action. *Sem. Reprod. Endocrinol.* **5**:353–370.
- VICKERY, B.H., MC RAE, G.I., GOODPASTURE, J.C., SANDERS, L.M. (1989) Use of potent LHRH analogues for chronic contraception and pregnancy termination. *J. Reprod. Fertil.* **39**:175–187.
- VOLKMANN, D. H., BERTSCHINGER, H. J., SCHULMAN, M. L. (1995) The effect of prostaglandin E2 on the cervix of dioestrus and prepartum mares *Reprod. Dom. Anim* **30**:240-244.
- WANG, H., CRITCHLEY, H.O., KELLY, R.W., SHEN, D., BAIRD, D.T. (1998) Progesterone receptor subtype B is differentially regulated in human endometrial stroma. *Mol. Hum. Reprod.*, **4**: 407–412.

- WANKE, M.M., ROMAGNOLI, S., VERSTEGEN, J., CONCANNON, P.W. (2002). Pharmacological approaches to pregnancy termination in dogs and cats including the use of prostaglandins, dopamine agonists, and dexamethasone. In: *Recent Advances in Small Animal Reproduction*, Eds.: P.W. Concannon, G. England, J. Verstegen and C. Linde-Forsberg, International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA.
- WANKE, M., LOZA, M., MONACHESI, N. (1997): Clinical use of dexmethesone for Termination of unwanted pregnancy in dogs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* **51**: 233–238.
- WEEKS, A., FAUNDES, A. (2007) Misoprostol in obstetrics and gynecology *International journal of gynecology and obstetrics* **99**:156-159.
- WEISS, D.J., KLAUSNER, J.S. (1990). Drug-associated aplastic anemia in dogs: eight cases (1984-1988). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **196**: 472-475.
- WELTER, H., WOLLENHAUPT, K., TIEMANN, U., EINSPANIER, R. (2003) Regulation of the VEGF-System in the Endometrium during Steroid-Replacement and Early Pregnancy of Pigs. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* **111**: 33-40.
- W.H.O. (1997) CD antigens 1996: updated nomenclature for clusters of differentiation on human cells. *Bulletin of the world health organisation* **75** (4): 385-387.
- WICHTEL, J. J., WHITACRE, M. D., YATES, D. J., VAN CAMP, S. D. (1990) Comparison of the effects of Prostaglandin F2a and bromocriptine in pregnant beagle bitches. *Theriogenology* **33**:829–836.
- WILTBank, M.C., OTTOBRE, J.S. (2003) Regulation of intraluteal production of prostaglandins. *Reproductive Biology and Endocrinology* **1**:91
- WIMSATT, W.A. (1975) Some comparative aspects of implantation. *Biol Reprod* **12**:1–40.
- WYNN R.M., CORBETT, J.R. (1969). Ultrastructure of the canine placenta and amnion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **103**: 878-887.
- YANAGIMACHI, R. (1994) Mammalian Fertilization. In: *The physiology of reproduction*. ed. Knobil, E., Neill J. D., Second Edition. New York: Raven Press Ltd. p 189-317.
- YEAGER, A.E., MOHAMMED, H.O., MEYERS-WALLEN, V., VANNERSON, L., CONCANNON, P.W. (1992). Ultrasonographic appearance of the uterus, placenta, fetus, and fetal membranes throughout accurately timed pregnancy in beagles. *Am. J. Vet. Res.*, **53**: 342-351
- ZERVOU, S., KLENTZERIS, L.D., OLD, R.W. (1999) Nitric oxide synthase expression and steroid regulation in the uterus of women with menorrhagia. *Mol. Hum. Reprod.* **5**:1048-1054.
- ZOLA, H., SWART, B., NICHOLSON, I., AASTED, B., BENSUSSAN, A., BOUMSELL, L., BUCKLEY, C., CLARK, G., DRBAL, K., ENGEL, P., HART, D., HOREJSI, V., ISACKE, C., MACARDLE, P., MALAVASI, F., MASON, D., OLIVE, D., SAALMUELLER, A., SCHLOSSMAN, S. F., SCHWARTZ-ALBIEZ, R., SIMMONS, P., TEDDER, T. F.,

UGUCCIONI, M., WARREN, H. (2005) CD molecules 2005: human cell differentiation molecules. *Blood*, **106** (9): 3123-3126.

ZONE, M., WANKE, M., REBUELTO, M. (1995) Termination of pregnancy in dogs by oral administration of dexamethesone. *Theriogenology*, **43**: 487-494.

EKLER

Ek-1: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurul Kararı

ANKARA ÜNİVERSİTESİ VETERİNER FAKÜLTESİ
Etik Kurul Kararları

Karar Sayısı: 2007/15

Karar Tarihi: 30 Nisan 2007

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kuruluna Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalından gönderilen "Dişi Köpeklerde Gebeliğin, Aglepriston'un Tek Başına ve Misoprostol ve/veya Cabergolin ile Kombinasyonları Kullanılarak Sonlandırılması ve Etkilerinin Karşılaştırılması" başlıklı proje değerlendirilmiştir.

Çalışma, gebeliklerinin 25 - 35. günleri arasında bulunan toplam 15 köpek üzerinde gerçekleştirilecektir.

Klinik olgularda gerçekleştirileceği için, çalışmanın 6 Temmuz 2006 tarihli Çevre ve Orman Bakanlığı tarafından hazırlanan ve 06/07/2006 tarih ve 26220 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik hükümlerine uygun olduğuna karar verilmiştir.

Çankaya 50.Yıl Lisesi/Ankara: 1993-1995

Manik Kemal Ortaokulu/Ankara: 1991-1992

Gözükköy Ortaokulu/Gözükköy, Kocaeli: 1989-1990

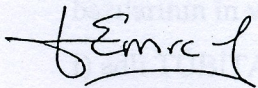
Yabancı Dil: İngilizce

III. Üyeleri

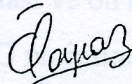
Velâhikâ Rektör

IV. Mesleki Deneyimleri

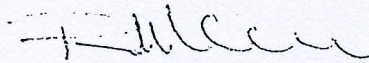
• 15.03.07 tarihinden itibaren Türkiye yurtiçi hayvan genetik kaynaklarından



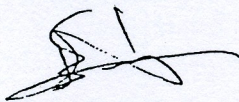
Prof.Dr. Bahri Emre
Başkan



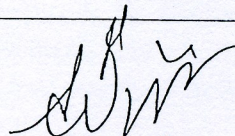
Prof.Dr. Öznur Poyraz
Başkan Yardımcısı



Prof.Dr. Bahattin Koç
Üye



Prof.Dr. Ender Yarsan
Üye



Yrd.Doç.Dr. Atilla Özgür
Raportör

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı	Ali Reha
Soyadı	AĞAOĞLU
Doğum Yeri ve Tarihi	İstanbul/Cerrahpaşa, 18.04.1979
Uyruğu	T.C.
Medeni Durumu	Evli
Askerlik Durumu	Tecilli
İletişim Adresi	A.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji A.D., Ankara
Telefon	0312 3170315/470

II. Eğitimi

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi/Ankara: 1998-2004

Çankaya 50.Yıl Lisesi/Ankara: 1993-1996

Namık Kemal Ortaokulu/Ankara: 1991-1992

Gölcük Ortaokulu/Gölcük, Kocaeli: 1989-1990

Yabancı Dili: İngilizce

III. Ünvanları

Veteriner Hekim

IV. Mesleki Deneyimleri

- 15.03.07 tarihinden itibaren “Türkiye yerli hayvan genetik kaynaklarından bazılarının in vitro korunması ve ön moleküler tanımlanması-I” (Türkhaygen-I) adlı TÜBİTAK-KAMAG projesinde bursiyer.
- 01.02.09-01.06.09 tarihleri arasında “Ankyra Hayvan Hastanesi”nde nöbetçi hekim.

V. Üye olduğu kuruluşlar

- Türk Veteriner Jinekoloji Derneği
- A.Ü. Mezunlar Derneği
- Biyoteknoloji Derneği

VI. Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

1. Kanca, H., Walter, I., Schäfer-Somi, S., Budik, S., Ay, S. S., Kucukaslan, I., **Agaoglu, A. R.**, Izgur, H., Aslan, S. (2008) Induction of abortion with aglepristone significantly changed the expression of progesterone and estrogen receptors in canine endometrial stromal cells. *Theriogenology* **70**(9):1439-48.
2. Schäfer-Somi, S., Beceriklisoy, H.B., Walter, I., Sabitzer, S., Klein, D., Kanca, H., Kaya, D., **Agaoglu, A.R.**, İzgür, H., Aslan, S. (2009) Expression of MHC-I and -II in Uterine Tissue from Early Pregnant Bitches *Reproduction in Domestic Animals* **44**(s2):103-108
3. Schäfer-Somi, S., Klein, D., Beceriklisoy, H.B., Sabitzer, S., Ay, S.S., **Agaoglu, A.R.**, Küçükcaslan, I., Kaya, D., Aksoy, O.A., Aslan, S. (2009) Uterine Progesterone Receptor and Leukaemia Inhibitory Factor mRNA Expression in Canine Pregnancy *Reproduction in Domestic Animals* **44**(s2): 109-114
4. Beceriklisoy, H.B., Schäfer-Somi, S., Küçükcaslan, I., **Agaoglu, R.**, Gültiken, N., Ay, S.S., Kaya, D., Aslan, S. (2009) Cytokines, Growth Factors and Prostaglandin Synthesis in the Uterus of Pregnant and Non-pregnant Bitches: The Features of Placental Sites *Reproduction in Domestic Animals* **44**(s2):115-119
5. Beceriklisoy, H. B., Ay, S. S., Kaya, D., **Ağaoğlu, A. R.**, Küçükcaslan, İ., Aksoy, O. A., Erünal-Maral, N., Findık, M., Aslan, S. (2009) Treatment of hypersexuality and benign prostatic hypertrophy with delmadinone acetate in intact male dogs *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, (Baskıda)
6. Kowalewski, M. P., Beceriklisoy, H. B., Aslan, S., **Agaoglu, A. R.**, Hoffmann, B. (2009) Time related changes in luteal prostaglandin synthesis and steroidogenic capacity during pregnancy, normal and antiprogesterin induced luteolysis in the bitch *Animal Reproduction Science* **116**:129-138.

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

1. Ay, S.S., Beceriklisoy, H.B., Kaya, D., **Ağaoğlu, A.R.**, Küçükaslan, İ., Mülazımoğlu, B., Aslan, S. (2006) Köpeklerde uterus patolojilerinde parenteral PGF2 α ; ve intrauterin antibiyotik sağaltım yöntemlerinin kombinasyonu. II. Veteriner Jinekoloji Kongresi (Uluslar arası katılımlı), 2-5 Kasım, Belek, Antalya
2. Kaya, D., Ay, S.S., Beceriklisoy, H.B., **Ağaoğlu, A.R.**, Küçükaslan, İ., Çelik, O., Özyurtlu, N., Aslan, S. (2006) Sütçü ineklerde postpartum dönemde profilaktik amaçlı ceftiofur ve oksitosin uygulamalarının fertilitite parametreleri üzerine etkisi. II. Veteriner Jinekoloji Kongresi (Uluslar arası katılımlı), 2-5 Kasım, Belek, Antalya
3. Beceriklisoy, H.B., Küçükaslan, İ., Ay, S.S., **Ağaoğlu, A.R.**, Aksoy, O.A., Erüenal-Maral, N., Fındık, M., Aslan, S. (2006) Erkek köpeklerde delmadinon asetat (Tardax ® veya Tardastrex ®) ile hiperseksüalite ve prostat hipertrofisi olgularının sağaltımı. III. Ulusal Küçük Hayvan Hekimliği Kongresi, 18-21 Mayıs, Bursa.
4. Kowalewski, M.P., Beceriklisoy, H.B., Pfarrer Ch., **Ağaoğlu, A.R.**, Aslan, S., Hofmann, B. (2007) Expression and localization of prostaglandin E2 synthase (PGES) and its receptors (EP2 and EP4) in the canine utero/placental unit at the normal and antiprogestin induced parturition. 40th Annual Conference of Physiology and Pathology of Reproduction and 32nd Mutual Conference on Veterinary and Human Reproductive Medicine Berlin, Almanya (22-24 Şubat 2007), *Reproduction in Domestic Animals*, **42** (Suppl. 1)17.
5. Kaya, D., Ay, S.S., Beceriklisoy, H.B., **Ağaoğlu, A.R.**, Küçükaslan, İ., Çelik, O., Aslan, S. (2007) Metaphylactic effect of ceftiofur HCl, oxytocin and PGF2 α applications on fertility parameters in dairy cows during postpartum period. 40th Annual Conference of Physiology and Pathology of Reproduction and 32nd Mutual Conference on Veterinary and Human Reproductive Medicine Berlin, Almanya (22-24 Şubat 2007), *Reproduction in Domestic Animals*, **42** (Suppl. 1)14.
6. Kaya, D., Ay, S. S., **Ağaoğlu, A.R.**, Beceriklisoy, H. B., Küçükaslan, İ., Çelik, O., Aslan, S. (2007) Sütçü ineklerde β -karoten destekli yapılan

prostaglandin F2 α uygulamaları ile östrus senkronizasyonu ve fertilité parametreleri üzerindeki etkisi. IV. Ulusal Reprodüksiyon ve Suni Tohumlama Kongresi, 25-28 Ekim 2007, Manavgat/Antalya

7. Kanca, H., Walter, I., Schafer-Somi, S., Budik, S., Ay, S. S., Küçükaslan, İ., **Ağaoğlu, A. R.**, İzgür, H., Aslan, S. (2008) Köpeklerde aglepriston uygulaması ile gebeliklerin sonlandırılmasında, endometriyal stromal hücrelerde, progesteron ve östrojen reseptörlerinin ekspresyon değişimleri, III. Veteriner Jinekoloji Kongresi, uluslar arası katılımlı, 23-26 Ekim 2008, Antalya
8. Mülazımoğlu, B., Kaya, D., **Ağaoğlu, A. R.**, Emre, B., Bal, Y., Küçükaslan, İ., İzgür, H., Aslan, S. (2008) Köpeklerde değişik siklus dönemlerinde hücrelerin alan büyüklükleri ve RGB değerlerinin siklus tayini amacıyla dijital ortamda geliştirilen bir yazılımla değerlendirilmesi, III. Veteriner Jinekoloji Kongresi, uluslar arası katılımlı, 23-26 Ekim 2008, Antalya
9. Kaymaz, M., **Ağaoğlu, A. R.** (2008) Karayaka ırkı koyunlarda süperovulasyon uygulaması için kullanılan FSH'nin ovaryum yanıtına etkileri, III. Veteriner Jinekoloji Kongresi, uluslar arası katılımlı, 23-26 Ekim 2008, Antalya
10. Beceriklisoy, H. B., Schäfer-Somi S., Küçükaslan, İ., **Ağaoğlu, A. R.**, Gültiken, N., Ay, S. S., Kaya, D., Korkmaz, Ö., Aslan, S. (2008) Gebe Köpeklerin Uterusunda; Plasental Bölgelerin Özelliklerine Moleküler Bakış, 7. Ankara Biyoteknoloji Günleri, Veteriner Bilimlerinde Biyoteknoloji, 13-14 Kasım 2008, A. Ü. Rektörlük 100. Yıl Salonu, Ankara
11. Kaya, D., Ay, S. S., Kucukaslan, I, **Agaoglu, A. R.**, Salmanoglu, M. R., Aslan, S. (2008) Effect of Repeated Intrauterine and PGF2a Treatments on Reproductive Performance in Cows with Chronic Endometritis 43 (s5): 103
12. **Ağaoğlu, A.R.**, Kaya, D., Emre, B., Küçükaslan, İ., Mülazımoğlu, B., Ay, S. S., Aslan, S. (2009) The effect of beta-carotene in combination with PGF2 α +GnRH treatment on ovarian cysts in cows. 42. Jahrestagung Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung (der DVG), gleichzeitig 34. Veterinär-Humanmedizinische Gemeinschaftstagung am 26. und 27. Februar 2009 in Leipzig), *Reproduction in Domestic Animals*, **44** (Suppl. 1)3.

13. Schäfer- Somi, S., Kanca, H., Walter, I., Küçükaslan, I., Ay, S. S., **Agaoglu, A. R.**, Beceriklisoy, H. B., **Korkmaz, Ö.**, İzgür, H., Aslan, S. (2009). The expression and activity of MMP-2 and MMP-9 in the uterus of pregnant bitches after spontaneous and induced abortion 42. Jahrestagung Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung (der DVG), gleichzeitig 34. Veterinär-Humanmedizinische Gemeinschaftstagung am 26. und 27. Februar 2009 in Leipzig), *Reproduction in Domestic Animals* 44 (Suppl. 1, 1-42) 31.

VII. Diğer Bilgiler

Katıldığı Bilimsel Toplantı, Seminer ve Kurslar:

- Veteriner Ultrasonografi Kursu, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Bursa (2-4 Mart 2005)
- II. Veteriner Jinekoloji Kongresi (Uluslar Arası Katılımlı), Antalya, (2-5 Kasım 2006).
- 40th Annual Conference of Physiology and Pathology of Reproduction and 32nd Mutual Conference on Veterinary and Human Reproductive Medicine Berlin, Almanya (22-24 Şubat 2007).
- "Türkiye Yerli Evcil Hayvan Genetik Kaynaklarından Bazılarının In Vitro Korunması ve Ön Moleküler Tanımlanması" (TÜRKHAYGEN-1) Projesi, açılış toplantısı, Tübitak MAM, GMBE, Gebze (15-16 Mart 2007).
- TÜBİTAK TÜRKHAYGEN-1 Projesi Tür ve Irkların DNA İşaretleri ile Moleküler Tanımlanması Çalışma Paketi, I. Çalıştay, ODTÜ, Ankara (2-3 Nisan 2007).
- TAGEM: Çiftlik Hayvanlarının Karakteristik Özelliklerinin Tanıtılması, Ankara (17 NİSAN 2007).
- TÜBİTAK TÜRKHAYGEN-1 Projesi kapsamında 16-20 Temmuz 2007 tarihlerinde İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Sun'i Tohumlama A.D.'de "*Koyunlarda In Vitro Embriyo Üretimi*" konusunda eğitim.

- TÜBİTAK TÜRKHAYGEN-1 Projesi kapsamında 13-16 Ekim 2008 tarihlerinde Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji A.D.'de, Prof. Dr. Sergio Ledda rehberliğinde, "*Embryo collection and manipulation in sheep*" konusunda çalıştay.
- III. Veteriner Jinekoloji Kongresi, uluslar arası katılımlı, 23-26 Ekim 2008, Antalya
- 7. Ankara Biyoteknoloji Günleri, 13-14 Kasım 2008
- 41th Annual Conference of Physiology and Pathology of Reproduction and 33nd Mutual Conference on Veterinary and Human Reproductive Medicine Leipzig, Almanya (28-29 Şubat 2009).
- TÜBİTAK TÜRKHAYGEN-1 Projesi kapsamında T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı LHMAE'de, Dr. Kei Imai'nin katılımıyla düzenlenen; "Sığırlarda Embriyo Toplanması ve Dondurulması" isimli çalıştay (25-29 Mayıs 2009).