

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK DOĞUM VE JİNEKOLOJİSİ ANA BİLİM DALI



**KEDİLERDE ORTA DÖNEM GEBELİKLERİN
SONLANDIRILMASINDA AGLEPRİSTON VE FARKLI
PROSTAGLANDİN (MİSOPROSTOL VE CLOPROSTENOL)
UYGULAMALARININ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Doktora Tezi

Gülşah SARAL

Danışman

Prof. Dr. Serhan Serhat AY

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.VET.1904.23.006 proje numarası ile desteklenmiştir.

SAMSUN
2023

TEZ KABUL VE ONAYI

Gülşah SARAL tarafından, Prof. Dr. Serhan Serhat AY danışmanlığında hazırlanan **KEDİLERDE ORTA DÖNEM GEBELİKLERİN SONLANDIRILMASINDA AGLEPRİSTON VE FARKLI PROSTAGLANDİN (MİSOPROSTOL VE CLOPROSTENOL) UYGULAMALARININ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI** başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 22.9.2023 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Murat FINDIK Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye	Prof. Dr. Duygu KAYA Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye	Prof. Dr. Mehmet CENGİZ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye	Prof. Dr. Serhan Serhat AY Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye	Doç. Dr. Murat SELÇUK Ondokuz Mayıs Üniversitesi Dölerme ve Suni Tohumlama Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Ahmet TABAK
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Doktora tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi ?

Evet (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır

19 / 10 / 2023
Gülşah SARAL

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı : KEDİLERDE ORTA DÖNEM GEBELİKLERİN SONLANDIRILMASINDA AGLEPRİSTON VE FARKLI PROSTAGLANDİN (MİSOPROSTOL VE CLOPROSTENOL) UYGULAMALARININ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 19.10.2023 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 9

Tek kaynak oranı : % 2 çıkmıştır.

19 / 10 / 2023
Prof. Dr. Serhan Serhat AY

ÖZET

KEDİLERDE ORTA DÖNEM GEBELİKLERİN SONLANDIRILMASINDA AGLEPRİSTON VE FARKLI PROSTAGLANDİN (MİSOPROSTOL VE CLOPROSTENOL) UYGULAMALARININ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Gülşah SARAL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı

Doktora, Eylül/2023

Danışman: Prof. Dr. Serhan Serhat AY

Kedide istenmeyen gebeliklerin sonlandırılmasında dopamin agonistleri, prostaglandin (PG)F₂α, PGE1 ve aglepriston (AGL) gibi çok sayıda ilaç/ajan kullanılmaktadır. Bu ilaçlarda tekrarlayan ve uzun süren uygulama zorunluluğu, yan etki oranlarının yüksek olması (PG), gebeliğin farklı dönemlerinde etki etmeleri gibi olumsuzlukları bulunmaktadır. Aglepriston diğer ilaçlara göre daha başarılı olmasına rağmen kedide gebelik ilerledikçe başarı oranı düşmektedir. Bu olumsuzlukları ortadan kaldırma amacıyla sunulan çalışmada, orta dönem gebeliklerde AGL sonrasında yapılan tek doz PG desteğinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada gebeliklerinin 30-38. günleri arasında bulunan, toplam 35 kedi beş gruba (n=7) eşit olarak dağıtılmıştır. Tüm gruplarda AGL aynı şekilde uygulanmıştır: (Alizin[®], Virbac, Fransa), 10 mg/kg dozda, deri altı 24 saat arayla iki uygulama. AGL'nin kombine edildiği PG gruplarında ise PGE1 analogu olan misoprostol (MİS; Cytotec[®], Piramal Health Care, İngiltere) 200 µg/kedi dozda, oral tek uygulama şeklinde yapılırken PGF₂α analogu olan cloprostenol (CLO; PGS[®], Alke İlaç, Türkiye) 5 µg/kg dozda, deri altı tek uygulama şeklinde yapıldı. Uygulamalar ilk AGL uygulamasından 24 ve 36 saat sonra yapıldı. Abortus tamamlanma oranı (ATO) AGL, AGL+MİS24/36 gruplarında %71,4; AGL+CLO24/36 gruplarında ise %100 olarak belirlendi (P=0,445). Abortusların başlama zamanı (AB) ve abortus sonlanma zamanı (AS) AGL+CLO24/36 AGL grubuna göre sırasıyla 55,9 ve 68,6 saat (P=0,005) ile 83,1 ve 96,0 saat (P=0,001 ve P=0,005) ile çok daha kısa bulundu. Tüm gruplarda abortusların %79,3'ünün 24. saatte tamamlandığı belirlendi. Uygulamaların klinik ve serum biyokimyasal (AST, ALT, Crea ve BUN) parametreler üzerine önemli bir değişikliğe yol açmadığı görüldü, burada AST ve ALT düzeyleri arasında istatistiksel fark çıkmasına rağmen değerlerin hepsi referans aralık düzeyinde seyrettiği ortaya konuldu. Uygulamaların grupların ortalama progesteron (P4) düzeylerini istatistiksel olarak değiştirmediği görüldü. Gruplarda P4 düzeylerinin abortuslar başladığında ve tamamlandığında bazal seviyenin üstünde seyrettiği belirlendi. Bulgularımız; ilk AGL uygulamasına 24 veya 36 saat sonra yapılan PG desteğinin ATO'yu artırdığı ve/veya AB/AS'yi önemli oranda kısalttığı belirlendi. Burada CLO hem ATO hem de AB/AS üzerine; MİS ise sadece AB/AS üzerine etki göstermiştir. Sonuçlarımız; AGL uygulamasından sonra yapılan CLO veya MİS desteği, kedide orta dönem gebelikleri sonlandırmada güvenli ve etkili bir yöntem olarak kullanılabilmesi ancak daha yüksek başarı oranı için AGL+CLO kombinasyonun tercih edilmesi gerektiğini göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Abortus, Aglepristone, Kedi, Orta dönem gebelik, Prostaglandin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF ADMINISTRATION AGLEPRISTONE AND APPLICATION OF DIFFERENT PROSTAGLANDIN (MISOPROSTOL AND CLOPROSTENOL) IN THE TERMINATION OF MID-TERM PREGNANCIES IN CATS

Gülşah SARAL

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Obstetrics and Gynecology

Ph.D., September/2023

Supervisor: Prof. Dr. Serhan Serhat AY

Many drugs/agents such as dopamine agonists, prostaglandin $PGF_{2\alpha}$, PGE_1 and aglepristone (AGL) are used to terminate unwanted pregnancies in cats. These drugs have disadvantages such as the necessity of repeated and prolonged administration, high rates of side effects (PG), and their effect at different periods of pregnancy. Although AGL is more successful than other drugs, the success rate decreases as the pregnancy progresses in the cat. In the present study, we aimed to investigate the effect of a single dose of PG treatment after AGL in mid-term pregnancies. In the study, a total of 35 cats between 30-38 days of gestation were equally distributed into five groups ($n=7$). AGL was administered in the same route in all groups: (Alizin[®], Virbac, France), at a dose of 10 mg/kg, subcutaneously, two applications 24 hours apart. In the PG groups in which AGL was combined with PG, misoprostol (MIS; Cytotec[®], Piramal Health Care, England), a PGE_1 analog, was administered orally at a dose of 200 μ g/cat, while cloprostenol (CLO; PGS[®], Alke İlaç, Turkey), a $PGF_{2\alpha}$ analog, was administered subcutaneously at a dose of 5 μ g/kg. Administrations were performed 24 and 36 hours after the first AGL application. Abortion completion rate (ACR) was 71.4% in AGL, AGL+MIS24/36 and 100% in AGL+CLO24/36 groups ($P=0.445$). Abortion beginning time (ABT) and abortion ending time (AET) were found to be much shorter in AGL+CLO24/36 compared to AGL group with 55.9 and 68.6 hours ($P=0.005$) and 83.1 and 96.0 hours ($P=0.001$ and $P=0.005$), respectively. In all groups, 79.3% of abortions were completed at 24 hours. The treatments did not cause any change in clinical and serum biochemical (AST, ALT, Crea and BUN) parameters, although there was a statistical difference between AST and ALT levels, the change was considered insignificant since all values were within the reference range. It was observed that the treatments did not statistically change the mean progesterone (P4) levels of the groups. It was determined that P4 levels in the groups were above the basal level when abortions started and completed. Our findings showed that PG supplementation 24 or 36 hours after the first AGL application increased ACR and/or significantly shortened ABT/AET. Here, CLO had an effect on both ACR and ABT/AET, whereas MIS had an effect only on AB/AS. Our results showed that CLO or MIS support after AGL application can be used as a safe and effective method for termination of mid-term pregnancies in cats, but AGL+CLO combination should be preferred for a higher success rate.

Keywords: Abortion, Aglepristone, Mid-term pregnancy, Queen, Prostaglandin

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca yardım ve desteğini esirgemeyen, doktora tez danışmanım Prof. Dr. Serhan Serhat AY, tez izleme komitesi üyeleri Prof. Dr. Murat FINDIK ve Doç. Dr. Murat SELÇUK'a (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı) şükranlarımı sunarım. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Nilgün GÜLTİKEN ve Doç. Dr. Hande GÜRLER'e, Arş. Gör. İpek İNAN, Arş. Gör. Fatih BÜYÜKBUDAK, Arş. Gör. Volkan FERAHOĞLU ve doktora öğrencisi Anıl Gürkan AKSU'ya, yüksek lisans eğitimimden beri desteğini hissettiğim Dr. Firdevs BİNLİ'ye teşekkürü borç bilirim. Doktora tez çalışmamın klinik aşamasında destek ve yardımlarından dolayı Vet. Hek. Ahmet GÜLER, Vet Tek. Zeynep DEMİR, Vet. Tek. Abdulkadir İÇLİ'ye çok teşekkür ederim. Tez sürecim boyunca yardımlarını esirgemeyen İç Hastalıkları doktora öğrencisi Seba RAUF ve Dr. Öğr. Üyesi Ümit ÖZCAN'a teşekkürü borç bilirim. Bu süreçte desteklerini esirgemeyen sevgili annem Songül SARAL'a ve doktora eğitimime başlamamı destekleyen ama şu anda yanımda olmasa da varlığını her an hissettiğim sevgili babam Süleyman Sırrı SARAL'a minnettarım. Ayrıca tez projeme verdikleri maddi desteklerinden dolayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Gülşah SARAL

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kedi Östrüs Siklusu	3
2.2. Kedide Gebelik Fizyolojisi ve Endokrinolojisi	9
2.3. Kedide Gebelik Tanısı	12
2.4. Kedilerde Gebeliklerin Sonlandırılmasında Kullanılan Hormonlar	16
2.4.1. Östrojenler	16
2.4.2. Prostaglandinler	17
2.4.3. Dopamin Agonistleri	19
2.4.4. Aglepriston	21
3. MATERYAL YÖNTEM.....	23
3.1. Hayvan Materyali	23
3.2. Yöntem	23
3.2.1. Çalışma Düzeni.....	23
3.2.2. Etik Çekinceler ve Çalışmanın Sınırlandırılması	23
3.2.3. Klinik Uygulamalar	23
3.3. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Klinik Bulgular	29
4.2. Vajinal Akıntı Bulguları	29
4.3. Abortus Oranlarına Ait Bulgular	30
4.4. Yan Etkilere Ait Bulgular	34
4.5. Serum Biyokimya Bulguları	34
4.6. Progesteron Bulguları	36
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR	70
EKLER	90
ÖZ GEÇMİŞ	91

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGL	: Aglepriston
ALT	: Alenin aminotransferans
AST	: Aspartat aminotransferans
AA	: Araşidonik asit
BPD	: Bipariyatel çap
BD	: Vücut çapı
BUN	: Kan üre nitrojen
BRM	: Bromokriptin
cAMP/PKA	: Siklik AMP/ Protein kinaz A
CREA	: Kreatinin
CRL	: Baş-kuyruk uzunluğu
CL	: Korpus luteum
CLO	: Kloprostenol
CBG	: Kabergolin
DA	: Deri Altı
E2	: Östrojen
EP	: Prostanoid
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GSD	: Gebelik kesesi iç çapı
HD	: Baş çapı
IL	: İnterlökin
KEH	: Kistik endometriyal hiperplazi
Kİ	: Kas içi
LH	: Lüteinleştirici hormon

MİS	: Misoprostol
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
OHE	: OvariyoHisterektomi
PRL	: Prolaktin
PGF _{2α}	: Prostaglandin F2 alfa
PG	: Prostaglandin
P4	: Progesteron
PGR	: Prostaglandin reseptörü
P5	: Pregnenolon
PO	: Oral
PGE1	: Prostaglandin E1
PGFM	: 13,14 Dihidro-15 keto prostaglandin F _{2α}
PGFS	: Lüteal PGF _{2α} sentetaz
PGHS-2	: Prostaglandin endoperoksit sentaz 2
PTGFR	: PGF _{2α} reseptörü
PTGS2	: Prostaglandin endoperoxidase-2
PR	: Progesteron reseptörü
RLX	: Relaksin
TNF- α	: Tumor nekrozu faktörü alfa
VEGF	: Vasküler endoteryal büyüme faktörü
3β-HSD	: 3β-Hidroksi steroid dehidrojenaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Muayenelerin yapıldığı ultrasonografi cihazı ile fetal stresin ve gebelik yaşının belirlenmesine dair ultrasonografi görüntüleri	24
Şekil 3.2. Çalışma zaman/uygulama çizelgesi	26
Şekil 4.1. Her bir grupta şekillenen abortus başlangıç saatleri	31
Şekil 4.2. Her bir grupta şekillenen abortus sonlanma süreleri.....	31
Şekil 4.3. Her bir grupta şekillenen abortus süreleri.....	32
Şekil 4.4. Çalışma gruplarında abort başlangıç saatleri/hayvan sayısı dağılımları....	33
Şekil 4.5. Çalışma gruplarında abortus sonlanma saatleri/hayvan sayısı dağılımları	33
Şekil 4.6. Çalışma gruplarında abort süresi/hayvan sayısı dağılımları	34
Şekil 4.7. Gruplar arası serum AST ve ALT düzeyleri.....	34
Şekil 4.8. Gruplar arası serum Kreatinin ve Kan Üre Nitrojen (BUN) düzeyleri.....	36
Şekil 4.9. Grupların saatlere göre progesteron düzeyleri.....	37
Şekil 4.10. Gruplara göre progesteron düzeyleri.....	37



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Ultrasonografik muayene ile gebelik yaş tayininde kullanılan referans formüller.....	15
Tablo 3.1. Fiziksel muayenelerde kullanılan parametreler ve referans/normal değerler	25
Tablo 3.2. Çalışma grupları ve ilaç uygulamaları.....	26
Tablo 4.1. Çalışmada kullanılan kedilerin gebelik yaşları (gün), yaşları (ay) ve vücut ağırlıkları (kg)	29
Tablo 4.2. Gruplarda abortusların uyarılma/tamamlanma oranları ile abortus başlama, sonlanma ve toplam abortus süreleri.....	31
Tablo 4.3. Karaciğer fonksiyon testi sonuçları	35
Tablo 4.4. Böbrek fonksiyon test sonuçları	35
Tablo 4.5. Grupların saatlik progesteron düzeyleri.....	36



1. GİRİŞ

Kedilerde istenmeyen gebeliklerle sıklıkla karşılaşmaktadır. Bir batında çok sayıda yavru doğurmaları, kontrolsüz üremeleri, sokaklarda kedi popülasyonunun artması ve artan popülasyonda gerek gıdaya ulaşamama gerekse bulaşıcı hastalıklar yüzünden ölümlerin çok fazla olması kedilerde üremenin kontrol altında tutulmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. İstenmeyen gebeliklerin önlenmesinde en çok tercih edilen yöntem kısırlaştırma fakat yöntemin geri dönüşümsüz olması ve operasyon risklerinin bulunması nedeniyle bazı hasta sahipleri bu riski almak istememektedir. Bu durumda medikal yöntemleri tercih ettirmektedir. Gebeliğin medikal yöntemlerle sonlandırılması üreme kontrolünde yaygın bir uygulamadır. Şimdiye kadar birçok yöntem denenmiş olmasına rağmen hala konu üzerinde çalışmalar devam etmektedir. İstenmeyen gebelikler genellikle ileri dönemde, karın şişkinliği, memelerde şişlik, hayvanın kızgınlık göstermemesi ve şekillenen davranış değişiklikleri ile fark edilir (Goericke-Pesch et al., 2010). Gebeliğin üçüncü trimesterinde sonlandırılması annenin hayatını tehlikeye atacak bir patoloji olmadığı sürece etik olmadığından dolayı tercih edilmemektedir. Gebeliğin sonlandırılması en geç ikinci trimesterde yapılmalıdır. Kedilerdeki gebeliğin devamı korpus luteum (CL) varlığında progesteronun (P4) salgılanması ile sağlanmaktadır. Gebeliğin sonlandırılması için CL'un kendisinin veya P4'ün etkisinin ortadan kaldırılması gerekmektedir.

Aglepriston (AGL) P4 reseptörleri seviyesinde -P4 ile yarışarak- antiprogesteron etki gösteren sentetik bir steroiddir. Gebe hayvanlarda 45. güne kadar abortusları uyarmak amacıyla kullanılır. Aglepriston P4 etkisini ortadan kaldırarak gebelikleri sonlandırmak amacıyla gerek köpek gerekse kedide çok sayıda çalışmada ve rutin uygulamalarda kullanılmıştır ve kullanılmaya devam etmektedir. Ancak kedide orta ve ileri dönem gebelikleri sonlandırmada köpekte elde edilen başarının yakalanamamış olması gibi temel bir sorunun yanında başarılı olan uygulamalarda gebeliklerin geniş bir aralıkta sonlanmaması gibi sonuçların elde edilmesi nedeniyle kombine uygulamalar gündeme gelmiştir. Bu kombinasyonlarda AGL, prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) ve kabergolin (CBG) ile birlikte kullanılmıştır. Ancak, bu yöntemde PGF_{2α} uygulamalarının yan etkileri yanında hem PGF_{2α}'nın hem de CBG'nin tekrarlayan uygulamalara ihtiyaç duyması sorun olmaktadır. Son yıllardaki bazı çalışmalarda bir sentetik prostaglandin E1 (PGE1) analogu olan misoprostol (MİS) tek

başına ve AGL ile kombine şekilde köpek ve kedilerde gebelikleri sonlandırmak amacıyla kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınabileceği vaat edilmiştir.

Gebelik sonlandırma çalışmaları günümüzde klinik bulgular yanında moleküler bulgular ile desteklenmeye başlamıştır. Bunun sonucunda insanda prostaglandin (PG) uygulamalarından önce reproduktif sistemin bir antiprogesteron'a (mifepriston; MİF) maruz bırakılmasının reproduktif sistem PG-reseptörlerinin (PGR) PG uygulamalarına karşı duyarlılığının arttığını belirlenmiştir.

Sunulan doktora tez çalışması bu anlamda planlanmış, AGL uygulamalarından 24 ve 36 saat sonra tek doz olarak uygulanan iki farklı sentetik PG analogunun AGL'nin klinik etkinliği üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kedi Östrüs Siklusu

Kediler mevsime bağı poliöstrik hayvanlardır. Ovülasyon, gebelik veya yalancı gebelik şekillenmedikçe, çiftleşme sezonu boyunca tekrarlayan östrüs siklusu göstermektedirler. Östrüs süresi ırk, beslenme, gün ışığı ve erkek kedi varlığına göre değişiklik göstermektedir. Seksüel siklusların başlamasında gün ışığının önemli rolü vardır, gün ışığının artmaya başladığı dönemler olan Şubat ve Mart östrüs aktivitesinin en yüksek olduğu aylardır (Griffin, 2001). Yani kediler gün ışığı süresinin artmasıyla östrüs başlar ve gün ışığını süresinin kısalmasıyla anöstrüsa girer (Kutzler, 2007; Shille et al., 1979). Gün ışığı süresinin mevsime bağı artmasında coğrafi konumunda etkisi vardır. Bundan dolayı ekvator bölgesindeki kediler yıl boyunca östrüs gösterebilirler.

Ekvatorдан uzaklaştıkça üreme dönemi kısalır, öyle ki kutuplardaki kediler 6 ay da bir üreme dönemine girerler (Hurni, 1981). Kuzey ılıman bölgelerde ise, kedi üreme mevsimi şubat ayında başlar, eylül ayında sona erer (Schmidt, 1986). Genel olarak, östrüs aktivitesinin ve çiftleşmenin olmadığı dönem Eylül ile Ocak ayları arasındaki dönemdir (Feldman et al., 2014). Yapay ışık doğal ışığa benzer şekilde normal ovaryum aktivitesini değiştirebilir. Evde beslenen ve günde 10 saat süreyle 100 watt'lık yapay bir ışığa maruz kalan kedilerin yıl boyunca östrüs gösterebildikleri gözlenmiştir (Kutzler, 2007; Shille et al., 1979).

Kedide seksüel siklus ortalama üç hafta sürer ve çiftleşme olup olmamasına veya çiftleşmenin fertil olup olmamasına göre bu süre değişiklik göstermektedir (Peters and McNatty, 1980).

Kedide östrüs siklusu proöstrüs, östrüs, diöstrüs, anöstrüs olmak üzere dört dönemden oluşmaktadır. Normal bir dişi kedide interöstrüs dönemi denilen beşinci bir süreç vardır (Thompson, 2004). Kedide pubertas doğum zamanından etkilenir; yılın çok erken zamanında doğan dişiler o yılın sonbaharında pubertasa erişirken, daha sonra doğanlar normalde bir sonraki ilkbahara kadar östrüs göstermezler (Evans et al., 1982). Safkan kedilerde ise pubertasın başlama zamanı çok daha değişkendir (Jemmett and Evans, 1977). Kedilerin büyük çoğunluğu ilk östrüslerini 2,3-2,5 kg vücut ağırlığına ulaştıklarında, ortalama 6-9 aylıkken gösterirler (Johnston et al., 2001).

Östrüs siklusu ovaryum üzerinde birkaç folikülün şekillenmesiyle başlar. Foliküllerin her biri bir adet oosit içeren küçük sıvı kesecikleri şeklindedir. Graf folikülünün patlaması sonucunda, sekonder oositin ovaryumdan atılmasına ovülasyon denir. Kediler provake ovüle hayvanlar olduklarından ovülasyon, diğer evcil hayvanlardan farklı olarak vajinal uyarımla gerçekleşir. Vajinal uyarım çiftleşme ile uyarılabileceği gibi, steril cam çubuk yardımıyla da uyarılabilir. Bununla birlikte görsel ve kokusal uyarımlarla da ovülasyonun gerçekleşebileceği ileri sürülmektedir (Feldman et al., 2014). Bunun yanında son yıllarda evcil kedilerde spontan ovülasyon şekillendiği belgelenmiştir (Binder et al., 2019) ve bu oranın %35 ile %87 arasında değiştiği belirtilmiştir. Bunda yaşın ileri olması, grup halinde yaşanması ve bir erkeğin çiftleşme olmasa dahi varlığı gibi faktörlerin etkili olabileceği bildirilmiştir. Fakat, tek yaşayan ve yanında erkek bulunmayan dişi kedilerde de spontan ovülasyon şekillendiği Vansandt (2022) tarafından gösterilmiştir.

Ovaryum, üreme ile ilgili fizyolojik fonksiyonları kontrol eden birçok farklılaşmış hücre tipini içermektedir. Ovaryum üzerinde bulunan folliküler yapıların her biri, oositin etrafını saran özelleşmiş hücrelerden oluşmaktadır. Her bir follikül ovüle olabilecek, sağlıklı bir oosit geliştirmeyi hedefler. Foliküller beyin, iskelet ve kardiovasküler sistemin normal fonksiyonları içinde gerekli olan steroidleri üreterek dişi üreme sisteminde önemli rol oynarlar (Bristol-Gould and Woodruff, 2006).

Ovaryum üzerinde meydana gelen değişimler, iki önemli dönem altında toplanmaktadır. Bunlardan ilki foliküler, ikincisi ise lüteal dönem olarak adlandırılmaktadır. Foliküler dönem proöstrüs ve östrüs dönemlerini, lüteal dönem ise diöstrüs dönemini kapsamaktadır. Foliküler dönem yaklaşık olarak östrüs siklusunun %20'sinde, lüteal dönem ise %80'inde aktiftir (Senger, 2012). Foliküler dönem, CL'un lize olmasından sonra başlar ve ovülasyona kadar sürer. Bu dönemde baskın olan ovaryum yapısı foliküler, baskın hormon ise östradioldür. Foliküler dönemde, primer foliküller gelişerek östradiol üreten dominant foliküllere dönüşür (Senger, 2012). Ovaryum tarafından üretilen başlıca östrojen (E2) 17 β -östradioldür (Noakes et al., 2018). Ovaryum üzerindeki foliküllerin farklılaşması ve büyümesi kompleks bir süreçtir. Bu süreç büyük oranda hipofiz bezinden salgılanan gonadotropin hormonlar olarak adlandırılan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormona (LH) bağlıdır (Hillier, 2001; Richards, 1994). Bu hormonların etkisiyle granüloza hücreleri tarafından E2, hem granüloza hem de teka hücreleri tarafından ise P4 sentezlenir.

Östrojen sentezi, hücrenin foliküler olgunluğa ulaştığını gösteren önemli bir işarettir (Drummond, 2006; Hsueh et al., 1984). Foliküller, üreme döneminde ovaryum üzerinde gelişen yapılardır. Her bir folikül, etrafı somatik granüloza hücreleri ile çevrilmiş oosit ve dıştaki teka hücre katmanından oluşmaktadır. Folikülün iki önemli fonksiyonu bulunmaktadır. Birincisi ovüle olabilecek sağlıklı bir oosit geliştirmek, ikincisi ise iskelet ve kardiovasküler sistemin normal fonksiyonları içinde gerekli olan steroid hormonları üretmektir (Bristol-Gould and Woodruff, 2006). Sekonder foliküllerin büyüklüğü, içerdiği çok katlı granüloza hücrelerinden dolayı 100-400 µm arasında değişmektedir. Bu foliküller, 40-75 µm çaplarında oositler içermektedirler. Sekonder foliküller, en az iki granüloza hücre tabakası ve granüloza hücre katmanının tabanında yerleşik olarak bulunan bir kat teka hücrelerinden oluşmaktadır (Bristol-Gould and Woodruff, 2006). Antral foliküller küçük antral foliküller, sekonder foliküller ile aynı büyüklükte (100-400 µm) olabileceği gibi, foliküler sıvının toplanması sonrasında çapları 1000 µm`ye kadar da ulaşabilir. Antral foliküller, 2-3 tabakadan oluşan teka hücreleri ile çevrilmiştir (Bristol-Gould and Woodruff, 2006). Büyük antral foliküllerin çapları 2-3 mm aralığında olup, intakt müral, kumulus granüloza, teka hücre tabakaları, antral boşluk ve bir oositten oluşmaktadır. Antral foliküllerdeki oositlerin çapları 85-100 µm arasında değişmekte olup, ovaryum periferine yakın olan korteks bölgesinde konumlanmışlardır (Bristol-Gould and Woodruff, 2006). Folikülogenezis, ovaryum üzerinde bulunan primordial foliküllerin olgunlaşma sürecidir. Her bir primordial folikül, etrafı granüloza hücreleri ile çevrilmiş bir adet oosit içerir. Oositin büyümesi ve etrafındaki hücrelerin farklılaşması ile birlikte folikülün yapısı değişmektedir. Bu değişim kedi, köpek ve tavşanlarda fetal gelişimin 3. veya 4. Haftasında başlamaktadır (Şimşek, 2012).

Kedilerdeki folikülün yapısı, diğer memeli türlerindeki foliküler yapı ile büyük benzerlik göstermektedir (Bristol-Gould and Woodruff, 2006; Peters and McNatty, 1980). Hipofiz bezinden salgılanan FSH ovaryumlarda folikül gelişimini uyarır. Foliküller gelişmenin başlaması ile birlikte granüloza hücreleri tarafından sentezlenen östradiolün serumdaki düzeyi artar. Östradiol artışı da vajinal kornifikasyonu ve östrüs davranışlarını (baş ve boyunlarını değişik objelere sürme, yerde yuvarlanma, bu döneme ait özel ses çıkarma ve sırtlarına dokunulduğunda lordozis pozisyonu alma) tetikler (Feldman et al., 1996; Shille et al., 1979). Östrüs davranışlarının başlaması ile birlikte foliküllerden 3-7 tanesi dominant olarak gelişir ve diğer gelişme aşamasındaki

foliküller ise atrofiye uğrar (Wildt et al., 1981). Primordial foliküller, içerisinde 20-30 µm çaplarında bir adet oosit içeren en küçük foliküllerdir. Yapılan çalışmalarla primordial folliküllerin üç kategoriye ayrılarak incelenmesi gerektiği ortaya konmuştur (Bristol-Gould and Woodruff, 2006). Bunlardan ilki, B sınıfı olarak adlandırılmakta olup oosit çevresinde, 1 ile 8 kat arasında yassı veya skuamöz pre-granüloza hücreleri içeren primordial foliküllerdir. İkincisi, B/C sınıfı olarak adlandırılan, oositi tek bir tabaka halinde saran, skuamöz ve kübik granüloza hücrelerini içeren geçici primordial foliküllerdir. Üçüncüsü ise C sınıfı olarak adlandırılmakta olup tek tabaka halinde kübik granüloza hücreleri ve 30-50 µm çaplarında bir adet oosit içeren foliküllerdir (Bristol-Gould and Woodruff, 2006).

Lüteal dönem, ovülasyonun gerçekleşmesinden CL regresyonuna kadar olan dönemi ifade eder. Lüteal dönemde, ovaryum üzerindeki dominant yapı CL, dominant etkili hormon ise P4'dür. Bununla birlikte, foliküller gelişmeye ve regrese olmaya devam ederler, fakat foliküler dönemdeki kadar yüksek düzeyde östradiol üretmezler (Senger, 2012).

Kedilerde ovülasyon, çiftleşmeden sonra oluşan nöro-hormonal etkileşimler ile meydana gelmektedir. Ovülasyon refleksi, çiftleşme sırasında erkek kedinin dikenli penisinden gelen vajinal uyarım (penisin serviksi uyarması), spinal sinir yoluyla dişi kedinin hipotalamusuna iletilir ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) etkisiyle hipofiz ön lobundan LH salınmasına neden olur (Michael, 1961). Bu hormonun dalgalanması çiftleşmeden 10 dk sonra ortaya çıkabilir ancak azami düzeye ulaşması çiftleşme sayısı ile ilişkilidir. Bir kez çiftleşen kedilerin sadece %50'sinde ovülasyon uyarılacak düzeyde LH salgılanabilmektedir (Concannon et al., 1980; Verstegen, 2004). Azami LH düzeyi 8-12 çiftleşmeden 4 saat sonra ortaya çıkar. Eğer dişi kedi sadece 4 defa çiftleşirse LH seviyesinin azami düzeyi oldukça düşük olur, 1 kere çiftleşirse daha da düşük olur (Concannon et al., 1980). Serum LH düzeyi, çiftleşme anına kadar düşük seyrederek. Çiftleşmeyle birlikte LH yükselmeye başlar ve 29-40 saat sonra ovülasyon şekillenir (Fontbonne and Malandain, 2006; Root et al., 1995). Bununla birlikte evde beslenen bazı dişi kedilerde, çiftleşme olmamasına rağmen, yüksek düzeyde serum P4 düzeyi ve aktif CL varlığı tespit edilmiştir. Bu da bazı dişi kedilerde çiftleşme harici diğer uyarıların etkisiyle de ovülasyonun şekillenebileceğini göstermektedir (Bristol and Woodruff, 2004; Gudermuth et al., 1997). Ovülasyon sonrası folikül içerisindeki teka ve granüloza hücreleri

lütinizasyona uğrar. Dolayısıyla lütinizasyon, ovaryum içerisindeki folikül hücrelerinin lüteal dokuya dönüşmesi sürecidir. Bu süreç, LH tarafından yönetilmektedir. Lüteal doku, büyük ve küçük lüteal hücrelerden meydana gelmektedir. Büyük lüteal hücreler granüloza hücrelerinin, küçük lüteal hücreler ise teka hücrelerinin farklılaşması ile oluşmaktadır. Hem büyük hem de küçük lüteal hücreler steroidojenik aktiviteye ve P4 üretim yeteneğine sahiptir (Senger, 2012). Çoğu memelide lüteal doku, endometriyumdan salgılanan $PGF_{2\alpha}$ tarafından lize edilir. Korpus luteumun lize olması sonucunda P4 düzeyi önemli miktarda azalır ve bu durum, hipotalamusu etkileyerek P4'ün GnRH üzerine olumsuz geri bildirim mekanizmasını ortadan kaldırır. Böylece FSH ve LH sentezini uyaran GnRH üretimi artar ve yeni bir foliküler dönem başlar (Senger, 2012).

Proöstrüs, erkek kedinin çiftleşmek için dişiye yanaştığı fakat kabul edilmediği dönem olarak tanımlanır. Bu dönem 0,5-2 gün arasında oldukça kısa sürdüğü için ve davranış değişikliği görülmediği için kedilerde çoğu zaman fark edilmez (Johnson, 2022). Kedilerde anöstrüs veya interöstrüs aralıktan doğrudan östrüs dönemine girmiş gibi görülür (Vansandt, 2022). Kedilerde, vajinal epitelyal hücrelerin morfolojik değişimiyle sonuçlanan vajinal kornifikasyon, genital kanalın çiftleşme ya da olası gebelik için hazırlık aşaması bu dönemde gerçekleşir (Alaçam, 2008). Bu aşamada folikül boyutunda artış ve yüksek E2 düzeyi gözlemlenmektedir. Foliküller yaklaşık 1 mm çapındadır. Proöstrüs başında 1 mm çapında olan foliküller östrüsün başında 1,5 mm çapa ulaşır aynı zamanda anöstrüs ve interöstrüs dönemindeki kedilerde 15 pg/ml'nin altında olan E2 düzeyi foliküler fazın başlangıcında 20 pg/ml'yi aşmaktadır (Johnston et al., 2001). Bu dönemde dişi kediler başını, boynunu nesnelere sürter ve sık sık bağırarak sırt üstü döner (Griffin, 2001). Bazen sürekli ilgi isteyen bir davranış şekli yalnız başına görülen bir belirti olarak kabul edilebilmektedir (Feldman, 2004).

Prosöstrüs dönemi dişi kedi erkeği kabul ettiği anda sona erer (Alaçam, 2008). Östrüs, kedinin çiftleşmeye izin vermesiyle başlayan dönemdir. Östrojen hormonu 15 pg/ml gibi bazal plazma seviyesinden hemen 20 pg/ml'ye yükselir ve ovaryum folikül çapları 2 mm'yi geçer (Vansandt, 2022). Tipik bir östrüs döngüsünde ovaryumunda iki ila yedi olgun folikül oluşmaktadır. Bu durum kedinin çiftleşme durumundan bağımsızdır (Wildt et al., 1981). Foliküler fazın ortalama uzunluğu 7-7,5 gündür ancak bireysel olarak 3-16 gün arasında değişebilir. Bu süre çiftleşme olması, ovülasyonun uyarılması veya çiftleşme olmamasıyla değişmez (Toydemir et al., 2012). Östrüs

sırasında vajinal sitolojide %75 kornifiye hücre gözlenir. Ancak diğer hücrelerde östrüs döneminde görülebilir fakat kedilerde köpeklerde olduğu gibi kornifiye hücre sayısı %100'e ulaşmaz (Johnson, 2022). Hücrelerin çekirdeği pinotik hale gelir fakat tamamen kaybolmaz. Vajinal sitolojide mukozal tahrişi olmadıkça eritrosit nadir görülür. Östrüs gösteren kedilerin yalnızca %8'i birinci günde östrüs hareketleri gösterirken (plazma E2 düzeyi 20 pg/ml) %80'i östrüs hareketlerini dördüncü günden itibaren göstermeye başlar (Shille et al., 1979). Erkeğin dişinin ensesini ısırması ya da veteriner hekimin veya sahibinin perineal bölgeyi okşaması sonucunda dişi lordoz duruşuna geçecektir. Bu dönemdeki diğer davranış değişiklikleri arasında vokalizasyon artışı (evde sık bağırma, miyavlama), daha sık idrara çıkma, huzursuzluk, uygunsuz eliminasyonu (kum kabının dışına idrar yapma) içerir (Andrews et al., 2022). Uzayan östrüs dönemi olgunlaşan foliküllerden salgılanan yüksek plazma E2 seviyesine bağlı olarak şekillenir (Griffin, 2001; Lawler et al., 1991)

İnteröstrüs, ovülasyon şekillenmediyse, östrüstan sonra gelen dönemdir. Kediden kediye değişiklik göstermekle beraber ortalama 8-9 gün sürer (Johnson, 2022). Olgun foliküller atreziye uğrar ve plazma E2 düzeyi 20 pg/ml'ye iner. Bu dönemde kedi normal davranışlarını sergiler, erkek kediye çekici gelmez ve çiftleşmek isteyen erkek kedi olursa izin vermez. Vajinal sitolojide kornifiye hücreler %50'nin altına iner, özellikle parabazal ve intermediyer hücreler görülmektedir (England and Heimendahl, 2010).

Diöstrüs, ovülasyon şekillendikten sonra oluşan dönemdir. Bu dönemde dişi kedi erkeği kabul etmez. Veziküler ovaryum folikülleri (2,5-3,4 mm) çapında daha vaskülarize haldedir. Ovülasyondan sonraki 24-48 saat içinde oluşan CL, 10-16 gün sonra en yüksek çapına (3,6-4,5 mm) ulaşır. Mevcut CL serumda yüksek düzeyde bulunan P4'ün kaynağı olarak işlev görür. Diöstrüs gebe kedide yaklaşık 60 gün sürer. Kedi gebe kalmazsa P4 36-38 gün boyunca yüksek kalacaktır. Korpus luteum gebelik şekillenmezse kademeli olarak küçülecek ve ondan sonra 7-14 gün içinde yeni bir östrüs döngüsü başlayacaktır. Gebe olmayan kedide lüteal faz yaklaşık 40-50 gün, gebe olanda 60 gün sürer. Fakat kedide ovülasyon şekillenir ve fertilizasyon şekillenmezse 40 gün süren yalancı gebelik görülür. Bu dönem uzamış lüteal faz olarak kabul edilir. Vajinal sitolojide küçük, orta parabazal hücreler görülür (Johnson, 2022).

Anöstrüs, lüteal dönemden sonra gelen ve yeni bir siklus başlamadan önceki son dönemdir. Mevsim, fotoperiyod uzunluğu ve dolayısıyla coğrafi bölge etkiler. Plazma E2 ve P4 bazal seviyededir ve dişi erkeğin ilgisini çekmez, herhangi bir östrüs davranışı sergilemez. Vajinal sitolojide en çok parabazal hücreler, nadir olarak intermediyer ve süperfisiyal hücreler görülür. Bazal hücrelerin ise daha çok pubertas öncesi dönemde görüldüğü bildirilmiştir (Griffin, 2001; Mills et al., 1979).

2.2. Kedide Gebelik Fizyolojisi ve Endokrinolojisi

Evcil kedilerde ilk veya son çiftleşme tarihi baz alındığında gebelik süresi ortalama 63 gündür. Ancak tekrarlanan çiftleşmeler nedeniyle gebelik süresi 63-67 gün arasında değişebilir. Bu süre ırka ve vücut büyüklüğüne göre de değişebilir (Kustritz, 2006). Kedide hem gebelikte hem de yalancı gebelikte CL P4 salgılamaya devam eder. Yavru sayısı ırklara göre değişiklik göstermekle birlikte bir batında ortalama 4 (1-13 arasında) yavru doğar (Johnston et al., 2001). Evcil kedide ultrasonografi ile kalp atımlarının belirlenmesi gebeliğin 16. gününde, fetal morfolojinin 26. gününde ve fetal zarlar gebeliğin 21. gününde belirginleşirken ilk fetal hareket 28. günde fark edilir (Davidson et al., 1986). Kedide çiftleştikten sonra vajinaya bırakılan spermatozoonlar kısa sürede fertilizasyon bölgesine ulaşır. Ovülasyondan sonra tuba uterinada fertilizasyon şekillenir, fertilizasyon sonrasında ovumlar her 12 saatte bir bölünerek çiftleşmeden 4-5 gün sonra morula aşamasında kornu uteriye ulaşır (Gulvaane et al., 2014). İlerleyen günlerde blastosistin gelişimi, trofoblast hücrelerin oluşumu ve blastosistin uzaması gibi fizyolojik olaylar şekillenir ve bu sırada implantasyon tamamlanana kadar embriyolar kornular arasında göç ederek her iki kornuya (blastositin salgıladığı E2'den dolayı olduğu varsayılan) eşit bir biçimde dağılır (McGeady et al., 2017). Kornular arasında göç eden embriyolar endometriyal bezler tarafından salgılanan “uterus sütü” ile beslenirler (Concannon et al., 2001). Blastosistler 11. günde zona pelusidadan çıkar ve implantasyon gebeliğin 12-13. günlerinde gerçekleşir (Gulvaane et al., 2014).

İmplantasyondan sonra plasenta şekillenmeye başlar. Kedi, zoner villöz dağılıma sahip endotelyokoryal tip (yani anne kedi ve emriyo dolaşımı dört doku tabakasıyla ayrılır) ve şekil olarak zoner plasentaya sahiptir. Plasenta yolk kesesi ve koriyondan oluşur, gebeliğin 20. gününe kadar da bu şekilde kalır. Yolk kesesi (göbek kordonundan çıkan damarlar) tamamen vaskülarize olup belirginleşmiştir ve 24. günde embriyonun üç katı uzunluğuna ulaşır. Amniyon embriyoyu avasküler şekilde

tamamen sarar ve gebelik boyunca vaskülarizasyonu zayıf şekilde kalır. Amniyon, vitelin kanal ile yolk kesesine bağlanır, 20. günden itibaren allantois gelişir ve 22. günde yolk kesesinin iki katı büyüklüğüne ulaşır. Berrak sarı bir sıvı içerir; amniyonu ve dolayısıyla embriyo ve fetüsü tamamen sarar (Zambelli, 2012).

Endometriyum ile plasentanın teması allantoik kesenin orta kısmında, endotelyokoriyal olarak gerçekleşir. Allantoik kesenin koriyon ile kaynaşan ve endometrium ile temas halinde olan merkezi kısmı epitelyal koriyal zoner plasentayı oluşturur. Köpekte embriyoyu tamamen çevreler ancak kedide eksiktir (Noakes et al., 2018). Kedinin plasentası kısmen hemokoriyaldir (Hafez, 2017).

Endotelyokoriyal tipte olan zoner plasentanın kenarlarında hematoma vardır. Yaklaşık 22 ila 25 günde, plaseenta kuşağının kenarlarında görülebilirler, bu hematomun görevinin fetüse demir transferi sağlamak olduğu düşünülmektedir. Kedi plasentalarının çoğunda vizonlardaki gibi iyi gelişmiş ama görevi bilinmeyen bir fissür bulunmaktadır (Miglino et al., 2006). Kırk beşinci güne kadar fetüs yolk kesesi ile aynı boyuttadır, 53. günde fetüs tamamen allantois tarafından kaplanan amniyon kesesi içinde neredeyse tamamen gelişmiş halde bulunur (Miglino et al., 2006). Fetüse mekanik koruma ve beslenme görevi sağlayan amniyotik sıvı, fetal solunum sistemi, gastrointestinal sistem, deri ve ağız boşluğu salgılarından oluşur. Allantois sıvısı ise mezonefroz, metanefroz ve böbrek salgılarından meydana gelir ve bu hali ile fetal idrar bileşimine çok benzer bir yapıdadır. Organ oluşumu tamamlandıktan sonra sistemler oluşunca embriyonik yaşamdan fetal yaşama geçilir ki kedide bu olay gebeliğin 28. Gününde gerçekleşir (Knospe, 2002). Fetal vücut uzunluğu 9 cm'ye kadar olan yavru kedilerde, amniyon sıvısı kademeli olarak 10 ila 15 ml'ye kadar yükselir ardından bir miktar azalma olur, allantois sıvısı ise daha hızlı bir artışla ve orta dönemde 20 ml'ye ulaşır ancak gebeliğin sonlarına doğru yaklaşık 6 ml'ye iner (Noakes et al., 2018).

Kedide gebeliğin anne tarafından tanınmasında henüz belirli bir gebelik tanıma sinyaline dair kanıt bulunamamıştır (Bazer, 2015). Ancak, gebeliğin 10. ve 25. günleri arasında konseptus gelişiminde yer alan dört ana protein (Retinol Bağlayıcı Protein, Akut Faz Protein, albümin ve transferrin) salgılandığı, bu proteinlerin hiçbiri antiviral aktiviteye sahip değildir (Thatcher et al., 1991).

Çiftleşme sırasında zirveye ulaşan plazma E2 düzeyi, çiftleşmeden sonraki ilk 5 gün boyunca başlangıç düzeyine (8 ila 12 pg/ml) geriler ve gebeliğin 58- 62. günlerine kadar düşük seyreder (Verhage et al., 1976). Plazma P4 düzeyi ise ovülasyondan 1-2

gün sonra veya çiftleşmeden 2-3 gün sonra başlayarak bazal düzeyinden (<1,0 ng/ml) 2 ng/ml'nin üzerine çıkar (Tsutsui and Stabenfeldt, 1993). Gebe kedideki plazma P4 düzeyi daha sonra gebeliğin 25-30. gününde 15 ila 30 ng/ml'lik zirve düzeyine kadar artmaya devam eder ve ardından gebeliğin geri kalanında yavaşça azalır (Tsutsui and Stabenfeldt, 1993). Progesteron plazma düzeyi, implantasyon dönemine karşılık gelen 10-12. günlere kadar gebe ve yalancı gebe kedilerde benzer şekilde yükselir. Diğer bir ifade ile P4 düzeyi, erken lüteal fazda gebe olmayan ve gebe olan kedi de benzer seyrederek (England, 2010). Progesteron gebeliğin 21. gününde zirve düzeyine ulaşır - çiftleşme sonrası bildirilen değerler 11-60 ng/mL arasındadır- (Kustritz, 2006). Gebe kedide gebeliğin 47. gününe kadar P4 yüksek kalır ve bu dönemden sonra kademeli olarak azalır (García Mitacek et al., 2014). Köpekteki yalancı gebelikten farklı olarak yalancı gebe kedilerde ise 40- 45. günler arasında bazal seviyeye ulaşır (Johnston et al., 2001; Zschockelt et al., 2014).

Kedide, plasentanın P4 üretme kapasitesinin pregnenolonun dönüştürülmesi şeklinde olduğundan şüphelenilmektedir (Siemieniuch et al., 2012). Gebe kedide – özellikle gebeliğin 45. gününden sonrasında- ovariyektomi yapılması olguların çoğunda abortusu tetikler (Tsutsui et al., 2009). Araştırmacılar gebeliğin 40. gününden sonra kedilerin %50'sinin, ovaryumları çıkarıldıktan ve P4 düzeyi düştükten sonra dahi başarılı bir şekilde doğum yapmasından dolayı, gebeliğin bugünden sonraki yüksek P4 düzeyine bağlı olmadığını ya da plasentada lokal olarak sentezleyip salgıladığı için plazmada tespit edilemediği düşünmektedir. Braun et al. (2012), ovariyohisterektomili gebe kedi plasentasında steroid hormon sentezinin son adımını katalize eden enzimleri belirlemiş, P4 ve E2'nin lokal olarak sentezlendiğini göstermiştir. Bununla birlikte, bazı araştırmacılar, P4 ve E2 sentezinin orta basamağını katalize eden enzim gen ifadesinin çok düşük düzeyde olduğunu belirlenmiştir. Bu nedenle, bu ara maddelerin fetal bezler veya fetal ovaryum gibi diğer organlarda sentezlenebileceğini ve daha sonra P4 sentezinin son aşamasının gerçekleşeceği plasentaya iletilebileceğini öne sürmüşlerdir (Tuckey, 2005). Bu bulgulara dayanarak, araştırmacılar kedi plasentasının steroid hormon sentezleyebildiği sonucuna varmıştır (Siemieniuch et al., 2012).

Prolaktin (PRL), ön hipofizden salınan hormondur. Hipotalamusun ön hipofizinden salgılanan diğer hormonların aksine PRL spontan olarak laktotrofik hücrelerinden salınır. (Bouilly et al., 2012). Ovaryumlardan E2 ve P4 salınımını

destekleyerek meme bezlerinin gelişiminde rol oynar. Gebeliğin sonunda kan dolaşımındaki E2 ve P4 seviyesi azalır. Azalmasına bağlı olarak hipofizden PRL salınımı artar ve doğuma kadar artarak devam eder. Böylece PRL, P4 ve E2'nin tam tersine etki göstererek süt salınımını başlatır. Gebeliğin lüteotropik görevi nedeniyle 30-40. gününden sonra gebeliğin devam etmesinde elzem olan bir hormondur. Prolaktin kedide gebeliğin 20. gününden itibaren yükselmeye başlar ve doğumdan hemen önce yaklaşık 50. günde keskin bir şekilde yükselir, bu yükseliş laktasyon sırasında yeni doğanın emmesine bağlı olarak devam eder ve süttten kesilme sonrasındaki bir iki haftada bazal seviyesine geri döner (Johnston et al., 2001; Kustritz, 2006).

Kedilerde plasenta ve endometriyumdan $PGF_{2\alpha}$ salgılandığı bildirilmiştir. Plazma $PGF_{2\alpha}$ düzeyi yaklaşık 30. günde yükselmeye başlar, yaklaşık 45. günde bu artış hızla devam eder ve doğumdan hemen önce daha da artar (Tsutsui and Stabenfeldt, 1993). Prostaglandin $F_{2\alpha}$ lüteolizi indüklenmesiyle, P4'de bir düşüşe ve böylece P4 etkisinin azalmasına ve sonuç olarak gebeliğin sonlanıp, servikal dilatasyona neden olarak doğumu başlatır. Prostaglandinler ayrıca uterotoniktir ve uterus kasılmalarının artarak doğumun/abortun başlamasına neden olur (Wanke et al., 2002).

2.3. Kedide Gebelik Tanısı

Kedide gebeliğin ilk belirtisi çiftleşmeden 14 gün sonradan başlayan vücut ağırlığının doğrusal olarak artmasıdır. Diğer belirgin işaret ise gebeliğin 21. gününden sonra meme uçlarındaki büyüme ve kızarıklığıdır, gebeliğin son döneminde kolostrum sekresyonu görülebilir. Süt sekresyonunun nadiren olsa da yalancı gebelikte de görülebileceği unutulmamalıdır (Levy and England, 2010). Köpekte gebeliğe bağlı şekillenen davranış değişiklikleri kedide güvenilir bir gebelik bulgusu değildir. Spontan ovülasyon veya infertil çiftleşme bir sonraki östrüsü 40-45 gün öteleyebilecek bir yalancı gebeliğe yol açacağı için kedinin çiftleşmeden 21 gün sonra tekrar östrüs göstermemesi gebeliğe dair net bir kanıt olarak kabul edilmez (Roos and Fontbonne, 2022).

Gebe ve yalancı gebe hayvanların plazma P4 düzeyi arasında önemli bir fark bulunmamaktadır, dolayısıyla kan P4 düzeyi ölçümleri erken gebelik teşhisi için iyi bir gösterge değildir. Bu ölçüm sadece yalancı gebeliğin sonu olan 45. günden sonra kullanılabilir. Bundan dolayı P4 ölçümleri ile geç dönem gebeliklerin tanısı koyulabilir

ve bu değerlendirme fetüs canlılığı hakkında herhangi bir bilgi vermemektedir (Levy and England, 2010).

Relaxin (RLX) fetö-maternal yapı tarafından üretilen gebeliğe özgü peptid yapılı bir hormondur (Braun et al., 2012). İlk olarak gebe kobaylardan alınan serumda tanımlanan bir peptittir (Hisaw, 1926). Östrüsta, yalancı gebelikte ve doğumdan sonraki 24 saat sonra tespit edilemez. Bu nedenle, RLX kedilerde gebelik tansı amacıyla kullanılabilir tek hormon haline getirir (Johnston et al., 2001). Relaxin moleküllerin çeşitli hayvan ve insanlarda bildirilen spesifik üreme etkileri arasında implantasyon, uterus kasılması ve doğumun düzenlenmesi, doğum kanalının genişletilmesi, bağ doku yumuşaması, büyümenin teşvik edilmesi ve serviks uterusinin gevşemesi yer alır (Park et al., 2005). Kan serumunda ilk olarak gebeliğin 20. gününde belirlenmeye başlar, artarak 30-35. günlerde en yüksek düzeyine ulaşır, gebeliğin son 10-15 gününde azalma başlar, azalma doğum sonrası hızla devam eder (Johnston et al., 2001; Stewart and Stabenfeldt, 1985). Kan dışında gebeliği 21-28. günleri arasında idrarda da tespit edilebildiği bildirilmiştir (De Haas van Dorsser et al., 2007). Ancak test kitleri, kistik ovaryum olan ve gebe olmayan bir kedide pozitif sonuçlanabilir. Abortus meydana geldikten sonra testler belirsiz bir süre boyunca pozitif sonuç verebilir (Schatten and Constantinescu, 2008). Relaxin ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) ifadesini artırarak ve nitrik oksit aracılı bir mekanizma yoluyla ovaryum, kalp, böbrek ve karaciğer dokularında vazodilatasyona neden olarak yara iyileşmesini desteklediği görülmektedir (Park et al., 2005).

Abdominal palpasyon ile gebelik tansı gebeliğin dönemine bağlı olarak yapılabilir. En uygun zaman gebelik kesesinin yuvarlak ve gergin olduğu 20-35. günler arasındır. Yavru keseleri potansiyel olarak LH dalgalanmasından sonraki 19. günde palpe edilebilir (Johnston et al., 2001). Gebeliğin bu erken evresinde uterus sıkı ve ovaldir, 1-2 cm çapında koriyoallantoik şişlikler birbirinden ayrılır ve kolayca palpe edilir. En kaudal şişlikler palpe edilmesi en kolay olanlardır ancak özellikle kedilerde sert dışkıdan ayırt edilmelidirler (Schatten and Constantinescu, 2008). Palpasyon yapan hekim baskın elini -başparmağı ve parmaklarını- önce kornu uteri bulmak için kullanılmalıdır. Kornu uteri mesane ve rektum arasında, kaudodorsal karın boşluğunda serviksın hemen kranialinde bulunur. Bazı durumlarda, kedinin ön ayaklarının yükseltilmesi, kornu uterilerin ventral ve kaudal olarak gerilemesini sağlayarak, muhtemelen kaburgaların altında uzanan kornu uterilerin kranial bölümlerindeki bir

şişkinliğin hissedilmesini kolaylaştırır (Schatten and Constantinescu, 2008). Gebelik tanı yöntemlerinden biri olan elle palpasyon her zaman doğru sonuç vermez, özellikle tecrübesiz hekimlerde- piyometra gibi hastalıklarla karıştırılabilir (Gradil et al., 2000). Gebeliğin 35 ile 55 günleri arasında konseptuslar uzayıp genişler ve gerginliklerini kaybederek palpasyonla hissedilmesi zor hale gelir (Johnston et al., 2001; Levy and England, 2010). Palpasyonun yavru boyutunun değerlendirilmesinde yalnızca %12 doğruluk sağladığı bildirilmiştir, çünkü kısmen en kranialde bulunan konseptuslar göğüs kafesine yakınlıkları nedeniyle çoğunlukla gözden kaçmaktadır (Toal et al., 1986). Abdominal palpasyon ile yavru sayısı ve canlılığın belirlenmeye çalışılması ise yanlış bir yaklaşımdır olur (Schatten and Constantinescu, 2008).

Ultrasonografi (USG), gebeliğin erken dönemde belirlenmesi yanında embriyonal/fetal canlılık, fetal yaş tayini, tahmini doğum zamanının belirlenmesi gibi birçok sürecin takip edilmesi ve değerlendirilmesinde kullanılan en iyi yöntemdir. Gebeliğin teşhis ve takibinde altın standart artık gerçek zamanlı ultrasonografik değerlendirme olarak kabul edilmektedir. Ultrasonografi teknolojisi artık pratisyen hekim ve hasta için makul bir maliyetle kullanılmaktadır (Feldman, 2004). Çoğu USG uzmanı, daha doğru bir teşhis için LH dalgalanmasından sonra en az 21 ila 25 gün beklemeyi tercih eder (Kustritz, 2005). Ultrasonografi ile gebelik teşhisi ve takibinin ana avantajı, gerekirse gebelik boyunca fetal canlılığın izlenebilmesidir. Fetal kalp atışları, gebeliğin 22-29. günleri gibi erken zamanda tespit edilebilir (England et al., 2003). Normalde fetal nabız dakikada 200 ile 255 atış olmalıdır (Verstegen et al., 1993). Çiftleşmeden sonra üçüncü haftadan itibaren yavru keseleri görmeye başlanır. Bazı çalışmalarda tecrübeli bir veteriner hekimin, iyi bir USG ile çiftleşmeden 10 -12 gün sonra gebeliği belirleyebileceği bildirilmektedir (Topie et al., 2015; Zambelli et al., 2002). Gebeliğin 14. gününde keseler dairesel hiperekoik bir duvarla çevrili olduğu için tanı daha kolay olmaktadır, 16. günden itibaren kalp atışı gözlenmektedir, 20. günde keseler limon şeklini alır (Zambelli et al., 2002). Gebeliği riskli olan hayvanlarda veya zor doğumlar sırasında fetal stres, azalan fetal hareket ve nabız izlenerek değerlendirilebilir (Barr, 1988). Dakikada 180 atımdan düşük bir fetal nabız, fetal stresin şekillendiğini gösterir (England et al., 2003). Fetal ölüm, fetal kalp atımının olmaması ile kolayca belirlenebilir. Çalışmalarda gebelik ultrasonundan daha fazla bilgi elde etmek için sürekli olarak yeni formülleri değerlendirmektedir (Yeager et al., 1992). Birçok formül, USG ölçümlerine dayanarak fetüsün gebelik yaşını

belirlemeye çalışır. Gebelik yaşı, fetal yapıların varlığını değerlendirerek ve ayrıca gebelik kesesi çapı (GSD), baş-kuyruk uzunluğu (CRL), baş çapı (HD) ve vücut çaplarını (BD) ölçerek tahmin edilebilir. Fetal yapıların ortaya çıkış zaman çizelgesi ırklar arasında sabittir ve bu gözlemler her zaman gebelik yaşını en doğru şekilde tahmin etmek için alınan ölçümlerle birlikte kullanılmalıdır. Ölçü alınırken en az iki fetüs kullanılmalıdır. Gebeliğin son üç haftasında doğruluk oranı yaklaşık %50'ye düşer ve en güvenilir olduğu için baş çapı ölçümü kullanılmalıdır (Luther, 2008).

Tablo 2.1.Ultrasonografik muayene ile gebelik yaş tayininde kullanılan referans formüller Nyland and Mattoon, (2002) ve Kutzler et al., (2003)'den uyarlanmıştır.

Kullanılan parametreler	Detay	Formüller
Gebelik Kesesi Çapı (GSD)	Anekoik alan ölçülür 90 derecede alınan ortalama iki kese boyutu	
Baş-Kuyruk Sokumu Uzunluğu (CRL)	Toplam uzunluk 30. günden sonra kranialden kuyruk kadudaline kadar	30 günden önce; (ölçüm mm) (1.0901 x GSD) – 0.9372 (1.0099 x CRL) – 0.03378
		40. günden sonra; (ölçüm cm)
Biparietal Çap (HD)	30-35 gün CRL ile aynı	(25xHD)+3
	35. günden sonra iskeletin görünmesi ve biparietal çap	(11xBD)+21
Fetal Vücut Çapı (BD)	30. günden sonra karaciğer ve mide enine düzlemde alınan ortalama 2 boyut	

Radyografi, fetal kalsifikasyon şekillenmeden önce gebelik tanısında işe yaramamaktadır. Bununla birlikte bazı durumlarda 21. günden itibaren (bazı kedilerde 17. günden itibaren) yumuşak doku opasiteleri ve uterus küresel şişlikler (gebelik keseleri) görülebilir (Lopate, 2018). Ancak kesin tanı için güvenilir değildir ve dahası organogenezis öncesinde embriyoların radyasyona maruz kalması teratojeniteye yol açacağı için radyografinin erken gebelik tanısı amacıyla kullanılması önerilmez (Miles, 1995). Kedide fetal kalsifikasyon gebeliğin 39. gününde başlar. Fetal vertebral kolon tanımlanabilir ilk mineralizasyon alanıdır ve baş, kaburgalar ve pelvis tarafından takip edilir (Johnston et al., 2001). Fetal dişler -eğer görselleştirilebilirse- yalnızca gebeliğin son haftasında (58 ile 63. günler) saptanabilir hale gelir. Radyografi fetal

canlılık için bir bulgu vermez ancak ölen yavrularda kafatası kemiklerin ayrışması veya deformasyonu, uterus veya fetüslerin etrafında gaz varlığı gibi ölümün spesifik belirtileri varsa fetal ölüm hakkında bilgi verir (Lopate, 2018). Ancak doğumdan hemen önceki hafta yapıldığında yavru sayısı belirlemek için iyi bir gösterge olarak belirtilmesine rağmen anne, yavrular, veteriner hekim ve çevre sağlığı açısından radyografi mümkün olduğunda az kullanılması gereken bir tanı yöntemidir. Radyografi, güç doğum olduğunda veya gebe kedi doğum sırasında duraklıyor gibi görüldüğünde çok yaygın olarak kullanılır. Bu durumlarda, radyografi uterusu herhangi bir fetüsün kalıp kalmadığını rahatça belirler. Radyografi, doğumun tamamlandığının belirlenmesinde, uterusu fetüs olup olmadığının tespitinde kullanışlı olmaya devam etmektedir (Schatten and Constantinescu, 2008).

2.4. Kedilerde Gebeliklerin Sonlandırılmasında Kullanılan Hormonlar

Gebelik endokrinolojisi gebeliğin sağlıklı bir şekilde devam etmesini sağlayan hormonal düzeni ifade etmektedir. Bu konunun iyi bilinmesi gebeliğin önlenmesi veya sonlandırılması girişimlerine temel teşkil eder. Kedilerin gebelik endokrinolojisindeki farklılıklardan dolayı köpeklerde kullanılan gebelik sonlandırma yöntemlerinin hepsi kediler için geçerli değildir. Örneğin bir GnRH antagonisti olan asiklin köpeklerde başarılı sonuç verirken kedilerde vermemektedir. Kedide 13. günden önce uygulanan tedavi embriyonun implantasyonu önlemek amacıyla, 13. günden sonraki tedavi ise abortusu uyarmak amacıyla yapılmaktadır (Gobello, 2012).

2.4.1. Östrojenler

Östrojenler, nidasyonu engellemek amacıyla çiftleşmeyi takip eden ilk beş gün içinde uygulanmaktadır (Nöthling et al., 2003). Uterotubal birleşim yerini geçici olarak kapatıp, ovumun göçünü bozarak nidasyonu engelledikleri (Bowen et al., 1985) gibi embriyotoksik etkileri ile de embriyo canlılığını etkilemektedir (Concannon and Meyers-Wallen, 1991).

Gebeliğin engellenmesi amacıyla E2 kullanılması, aplastik anemi, lökopeni, trombositopeni gibi kan patolojilerine, endometritis, piyometra gibi uterus patolojilerine, ovaryumda folikül kist oluşumu ve östrüs belirtilerinin uzamasına neden oldukları için veteriner hekimlikte kullanılmaları önerilmemektedir (Wanke et al., 2002).

2.4.2. Prostaglandinler

Prostaglandinler, fosfolipid membranlarından serbest kalan araşidonik asidin (AA) metabolitleridir (Siemieniuch et al., 2013). Bunlar hormon değildir fakat etki mekanizmaları hormonlar gibidir, oluştukları dokularda depo edilmezler hemen salınırlar (Yılmaz, 1990). Prostaglandinler, yapı olarak lipofildir ancak yüklü anyonlar olarak içerir; sonuç olarak membranlardan zayıf bir şekilde difüze olurlar (Banu et al., 2003). Çözünen Taşıyıcı Organik Anyonun bir üyesi olan prostaglandin taşıyıcı (PGT), PG'nin hem dışarı akışına hem de içeri akışına aracılık eder. Bu PGT, PGE2 ve PGF₂α'yı diğer PG ve AA'dan daha kolay alacaktır. Prostaglandin F₂α'nın taşınması östrüs döngüsünün düzenlenmesi ve gebeliğin oluşması için öneme sahiptir (López-Gatiús et al., 2002).

Prostaglandin F₂α'nın fonksiyonel lüteolitik etkisi, lüteal hücreler üzerindeki gonadotropin etkisine müdahale etmesiyle oluşur. Buna bağlı olarak lüteal hücrelerin P4 sentezi için endojen kolesterolü harekete geçirme yeteneği bloke edilir (Clark and Myatt, 2008; Jonczyk et al., 2019). Özellikle PGF₂α, uzun süredir gebeliklerin sonlandırılmasında kullanılmaktadır. Son yıllarda köpek ve kedide PGE1 kullanılması da söz konusu olmuştur (Macun et al., 2006).

Doğal ve sentetik çok sayıda PGF₂α bulunmaktadır. Doğal PG'lerin sentetik olanlara göre etki süreleri daha kısadır ve yan etkileri daha çoktur. Bu nedenle sentetik analoglara ilgi artmıştır (Feldman et al., 1993).

Prostaglandin F₂α doğrudan lüteolitik özelliklere sahiptir ve aynı zamanda düz kas kasılmalarını da neden olmaktadır. Uterus kasılmalarının uyarılması içeriğin dışarı atılmasını sağlamaktadır. Düz kas üzerindeki etkileri üreme sistemine özgü olmaması nedeniyle yan etkilere yol açabilmektedir. Prostaglandinlerin vasküler, gastrointestinal (Gastrik asit sekresyonunun inhibisyonu, gastrik mukus sekresyonunun uyarılması), solunum, trombosit agregasyonu, lipoliz inhibisyonu, otonomik nörotransmisyonun artması, iyon taşınması ve üreme dokularının biyokimyasal aktivitesi üzerinde etkileri vardır (Chedrese, 2009; Lein et al., 1989). Kedide doza bağlı olarak inleme, taşipne, huzursuzluk, tenesmus, salivasyon, ishal, midriyazis, kusma, idrara çıkma ve lordoz gibi yan etkilere yol açabilir. Bu yan etkilerin insidensi yüksek dozlarda çok ve etkileri daha yoğun olmakla birlikte, genellikle PGF₂α enjeksiyonundan yaklaşık 30 saniye sonra başlar ve 60 dakikaya kadar sürer (Davidson et al., 1992; Nachreiner and Marple, 1974; Verstegen et al., 1993). Her ne kadar köpekler kadar duyarlı olmasalar da aşırı

dozları (5 mg/kg) (Wildt et al., 1979) kedilerde hayati risk oluşturduğu unutulmamalıdır (Sokolowski and Geng, 1977). Diğer yandan kedi CL'umu da köpeğe benzer şekilde PGF₂α'nın lüteolitik etkisine dirençlidir. Bu direnç özellikle gebeliğin 28. gününden sonra azalmaya başlar ve CL, PGF₂α etkisine açık hale gelir. Ayrıca, kedilerde solunum sistemi enfeksiyonu varsa PG kullanımını kontrendikedir. Genellikle doğal PGF₂α sentetik olanlardan daha az yan etkiye sahiptir. Dinoprost 20-50 µg/kg dozda, 5-10 gün boyunca her 12 saatte bir deri altı uygulandığında asgari düzeyde yan etkiler ile karşılaşmıştır (Günzel-Apel, 2016). Düşük doz ile başlayıp dozu yavaş yavaş azamiye çıkarma şeklinde ki uygulamalar da yan etki insidensi ve şiddeti azaltacaktır (Verstegen et al., 2008). Prostaglandinlerle abortusun üç farklı etki mekanizması vardır; vazokonstriksiyonu tetikleyerek, korpus luteuma kan akışını azaltarak ve hücrel dejenerasyona neden olarak; spesifik reseptörlere bağlanıp P4 sentezini azaltarak düz kas kasılmalarına neden olur böylece miyometriyuma etki eder. Miyometriyal kasılmalar sentetik analoglarla değil doğal PG'ler ile şekillenir (Feldman et al., 1993).

Son zamanlarda, dışkıda ölçülen PGF₂α inaktif metaboliti 13,14-dihidro-15-keto PGF₂α'nın (PGFM), gebeliğin son trimesterinde evcil kedi de dahil olmak üzere birçok kedi türünde kesin bir gebelik göstergesi olduğu gösterilmiştir (Dehnhard et al., 2012)

En çok kullanılan PGF₂α analoglarından bir tanesi olan kloprostenol (CLO), açık serviks piyometra ve gebelik sonlandırma gibi olgularda 5 µg/kg dozda kullanılmıştır (Karakas Alkan et al., 2020). Bu çalışmaların sonucunda CLO'nun açık serviks piyometrada ve düşük dozda kullanılması ile yan etkilerin azaldığı ortaya konulmuştur. Bunun yanında 1 µg/kg dozunda gebeliğin sonlandırılması için de etkili olduğu görülmüştür (García Mitacek et al., 2014).

Bir PGE1 analogu olan MİS, güçlü uterus kasılma etkilerine sahiptir ve köpeklerde P4 reseptörü (PR) antagonistleri ile birlikte istenmeyen gebeliğin sonlandırılması için kullanılmaktadır (Agaoglu et al., 2011; Kulasekar et al., 2006). Misoprostol gastrik ülserleri önlemek ve tedavi etmek için geliştirilmiş PGE1'in metil ester analogudur (Tang et al., 2007). Misoprostolün iki etkisi vardır uterusun kasılmasını arttırmak ve serviks gevşemesini sağlamak (Aronsson et al., 2005). Servikte kollajenaz aktivitesini artırır ve oldukça etkili bir uterotoniktir, hücre içi kalsiyum (Ca) seviyelerini artırır ve miyometriyal kasılmalara neden olur (Jyothi et

al., 2019). Misoprostol, kedi ve köpeklerde oral olarak kullanımından dolayı yavaş yavaş PGF₂ α bileşiklerinin yerini almaktadır, zira reçete edildiğinde sahibi tarafından evde uygulanabilir bir ilaçtır ve hiçbir yan etkisi yoktur (Agaoglu et al., 2011).

Prostaglandinler veya analogları beşeri hekimlikte nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımına bağlı oluşan ülserlerin önlenmesinde/tedavisinde ve ayrıca uterotonik ve servikal gevşeme etkileri nedeniyle jinekolojide önemli bir ilaç haline gelmiştir. Misoprostol servikal gevşeme, embriyonik veya fetal ölüm durumlarında abortus/doğumun başlatılması için kullanılmaktadır. İlaç doğum sonrası başlayan kanamayı durdurmakta veya tedavi etmektedir. Abortus etkisinden dolayı gebelikte kullanılması kontraedikedir (Goldberg et al., 2001). Misoprostolün 12 saatte bir 400 μ g/kedi dozunda oral uygulanmasının, gebeliğin 30-40. günlerindeki gebe kedilerin %57'sinde abortuslara neden olduğu ancak bu kedilerin hepsinde kusma gibi önemli yan etkiler görüldüğü belirlenmiştir Diğer yandan 12 saatte bir 200 μ g/kedi MİS uygulaması gebeliği sonlandırmamaktadır. Yetersiz etkinlik ve yan etki riskine dayanarak, kedilerde gebeliğin sonlandırılması için tek başına oral MİS önerilmemektedir (Ay et al., 2019). Misoprostol, köpeklerde ise gebeliğin sonlandırılmasında servikal gevşemeye neden olması için topikal olarak kullanılmıştır. Bir çalışmada, CBG ve bir PG ile kombinasyon tedavisinde gün aşırı 20 kg'dan az köpekler için 400 μ g dozunda topikal MİS kullanılmıştır. Servikal gevşeme MİS ile 3 gün içinde, MİS olmadan 5 gün içinde şekillenmiştir (Cetin et al., 2010). İkinci bir çalışmada AGL ile kombinasyon halinde daha düşük dozda topikal MİS kullanılmıştır: 20 kg'dan küçük köpeklere günde 200 μ g MİS verilmiş ve abortus tamamlama süresi önemli ölçüde azaltılmıştır (Agaoglu et al., 2014). Kedilerde servikal topikal MİS kullanımına ilişkin herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

2.4.3. Dopamin Agonistleri

Prolaktin, birincil lüteotropik hormon olduğundan, sentezinin ve salımının uyarılması, fonksiyonel lüteal dönemde ve P4 sekresyonunda azalmaya neden olur. Prolaktin sekresyonu öncelikle hipofiz bezindeki dopamin tarafından doğrudan ve hipotalamustaki serotonin tarafından ise dolaylı olarak kontrol edilir. Serotonin dopamin sekresyonunu inhibe eder. Dişilerde gebelik sırasında PRL'nin, LH artışından sonraki 25 ile 30. günlerde önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Bu dönemde, abortusu tetiklemek için dopamin agonistleri oral veya parenteral olarak verilebilir. Hem bromokriptin (BRM) hem de CBG dopamin agonistleridir. Hipofiz reseptörleri

üzerinde doğrudan etki ederek PRL sekresyonunu inhibe ederler. Methergoline, hipotalamusta dopamini inhibe edici özelliğini arttırarak PRL sekresyonunu inhibe eden serotonin antagonistidir (Onclin et al., 2000). Bu kapsamda metergolin, BRM ve CBG söz konusudur. Her üç etken madde de PRL sekresyonunu baskılayarak, PRL'nin CL'a verdiği lüteotropik desteğin ortadan kalkmasını sağlayarak gebelikleri sonlandırırlar.

Bromokriptin, başta hiperprolaktinemi tedavisin olmak üzere insanlarda kullanılan ticari bir ilaç olarak temin edilebilen bir ergot alkaloididir (Webster et al., 1994). Bromokriptinin gebeliğin 30. günden önce etki göstermediği ancak 35. gününden sonra abortus etkisi olduğu bilinmektedir (Concannon et al., 1987). Genellikle iştahsızlık, kusma ve depresyon gibi yan etkileri vardır. Ayrıca yan etkiler PG'lerle tedavi edilen hayvanlarda görülenlerden daha şiddetli ve kalıcı olduğundan ilaç yaygın olarak kullanılmamıştır (Feldman and Nelson, 2003).

Kabergolin, BRM gibi sentetik bir ergot türevidir, uzun etkili dopamin reseptör agonisti ve PRL inhibitörüdür. Oral veya parenteral olarak uygulanan oldukça güçlü ve etkili bir ilaçtır. Tablet formunda (0,5 mg) mevcuttur, fakat pahalı olabilir. Günde bir kez bir hafta boyunca verilen 5 ug/kg doz, serum PRL düzeyinde ani bir düşüşe neden olur ve bariz bir yan etki göstermeden hayvanlarda abortusa yol açar (Jöchle et al., 1989). İlaç -beşeri hekimlikte hiperprolaktinemi tedavisi gören kadınlarda- BRM'den daha etkili ve daha iyi tolere edilir olarak bildirilmiştir (Webster et al., 1994).

Kabergolin gebeliğin 28. ve 42. günleri arasında oral uygulandığında 3-4 gün içinde P4 düzeyini düşürür, 4-6 gün içinde de abortus görülür (Verstegen et al., 1993). Gebeliğin 42. gününden sonra plasental P4 düzeyi gebeliği sürdürmeye yeteceği için PRL'nin lüteotropik desteğinin kesilmesi abortus ile sonuçlanmayabilir. Buna rağmen kullanılırsa, kolostrum üretimini, emzirme ve normal annelik davranışını önleyerek yavruların anne tarafından reddedilmesine yol açılabilir. Bir hafta boyunca günde bir kez CBG (5 µg/kg) ve PGF_{2α}'nın birlikte kullanılması gebeliğin sonlandırılmasının etkinliğini artırmak için kombine bir ilaç protokolü oluşturulmuştur (Erünel-Maral et al., 2004). Bu protokol Dinoprost (20-50 µg/kg, günde bir kez, DA) veya CLO (1 µg/kg, gün aşırı, DA) olarak oluşturulmuştur. Bu kombine ilaç protokolü -hem CBG hem de PGF_{2α}'nın kullanılması gereken dozun azaltılmasıyla- yan etkilerin daha az şekillenmesini sağlar, PG'ler doğrudan P4 sentezini baskılar ve ayrıca dopamin agonisti hipofizden PRL salınımını engelleyip gebeliği sonlandırır.

Metergoline, PRL salınımını engellediği gösterilen başka bir ergot türevidir. Kabergolin ve BRM gibi, dopaminerjik bir etkiye sahiptir, ancak esas olarak merkezi sinir sistemindeki serotonin (5-hidroksitriptamin) reseptörlerini bloke ederek etkisini gösterir (Okkens et al., 1997). Yarı ömrü kısa olduğu için günde iki kere 500 µg/kg dozunda oral olarak kullanılır. Metergolin serotonin antagonisti olmasından dolayı iştahta azalma saldırganlık, depresyon, ani tepkiler gibi yan etkileri ve bazen kusma da görülebilir (Romagnoli, 2017).

2.4.4. Aglepriston

Progesteron reseptör blokörü olarak bilinen üç farklı madde bulunmaktadır. Bunlar: mifepriston (MİF; RU38486), aglepriston (RU46534) ve onapriston (ZK98299) dur (Wiebe and Howard, 2009). Veteriner hekimlikte kullanılan sadece AGL'dir. Beşeri hekimlikte kullanılan MİF'e benzer moleküler yapıya sahip bir antiprogestindir (Maenhoudt and Fontbonne, 2021). Bir AGL bileşiği olan Alizin® (Virbac, Fransa) Avrupa'da köpekler için deri altı (DA) enjeksiyon olarak onaylanmıştır. Ayrıca Avustralya, Yeni Zelanda, Kanada ve ABD'de kontrollü kullanım reçetesi altında mevcuttur (Maenhoudt and Fontbonne, 2021). Aglepriston kedi ve köpeklerde istenmeyen gebelikleri sonlandırmak, doğumu uyarmak ve piyometranın medikal tedavisi gibi amaçlarla kullanılmaktadır. Diğer yandan keçilerde ve ineklerde de doğumun uyarılması ve fetal zarların atılma mekanizmasının araştırıldığı birkaç araştırma amaçlı çalışmada da AGL kullanılmış olmasına rağmen çiftlik hayvanlarında rutinde kullanılmamaktadır (Batista et al., 2011; Shenavai et al., 2012).

Aglepriston, kedilerde P4'den dokuz kat daha yüksek afinite ile PR'ye bağlanır. Aglepriston, PR'ye bağlandığında normalde oluşan hücrel sinyali engeller. Progesteronun hedef dokular üzerindeki "etkileri" engellenerek uterus kasılmasında ve servikal gevşemede artış olur. Aglepriston şu anda kedilerde nidasyonu önlemek ve gebeliği sonlandırmak için en etkili ve en güvenli seçenektir. Gebe kedilerde ciddi bir yan etki bildirilmemiştir ve AGL tedavisi sonrası fertilitate olumsuz etkilemez (Georgiev et al., 2010; Goericke-Pesch et al., 2010). Ancak, AGL şu anda ABD'de mevcut değildir ve Avrupa'da da köpeklerde gebelik sonlandırılmasında ruhsatlandırılmıştır ancak kedilerde ruhsat dışı kullanım söz konusudur. Çiftleşmeden sonraki 5. ve 6. günlerde AGL'nin uygulanması gebeliğin önlenmesinde %100 etkinlikle sonuçlanmıştır (Goericke-Pesch et al., 2010). Çiftleşmeden 25-26 veya 33,3

± 4,2 gün sonra (Georgiev and Wehrend (2006) gebeliğin sonlandırılmadaki etkinliği %87-88,5 oranındadır. Çiftleşmeden sonraki 45. ve 46. günlerde ise gebeliğin sonlandırılmasında etkinliği %67'ye düzeyindedir (Georgiev et al., 2010). Bu sonuçlar, erken dönemde daha yüksek başarı oranı elde edildiğini göstermektedir. Ayrıca, abortusun uyarılması durumunda, abortusun tamamlandığından emin olmak için ilk AGL enjeksiyonundan 6-7 gün sonra USG muayenesi yapılmalıdır. Abortusun tamamlanmamış/başlamamış olduğu belirlenirse, üçüncü bir uygulama yapılmalı ve bundan 4-7 gün sonra USG muayenesi tekrarlanmalıdır.

Aglepriston tek başına, PGF₂α ile birlikte, PRL inhibitörleri ile birlikte veya PGE1 ile birlikte istenmeyen gebeliklerin engellenmesi veya sonlandırılması amacıyla kullanılmaktadır (Agaoglu et al., 2014). Kediye ise AGL ile MİS birlikte kullanılarak gebelik sonlandırılma etkinliğinin artırılması amacıyla oluşturulan kombine protokolde gebelik sonlandırılmada başarı oranı %100 olarak her bir ilacın tek başına kullanılmasından daha etkili olduğu belirlenmiştir (Ay et al., 2019).

3. MATERYAL YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Çalışmanın hayvan materyali istenmeyen gebelik şikayeti bulunan, gebeliklerinin 30-38. günleri arasında olan, sağlıklı, farklı ırk, yaş ve kiloda olan 35 kediden oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen kedilerin ortalama yaşları 23,06 ay (aralık: 12 - 36 ay) ve vücut ağırlıkları 3,62 kg (aralık: 2,78 - 4,75 kg); ırk dağılımları ise 33 melez, 2 Russian Blue şeklinde idi.

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışma Düzeni

Hasta sahipleri tarafından kaçak çiftleşme ve istenmeyen gebelik şikayeti ile getirilen ve USG muayenesinde gebeliklerinin 30-38. günleri arasında oldukları belirlenen kedilerin anamnezleri alınarak genel sağlık kontrolleri yapıldı ve uygun olanlar çalışma gruplarına rastgele olarak dahil edildi. Çalışma süresince tüm hayvanlar hospitalize edilerek gözlem altında tutuldu.

3.2.2. Etik Çekinceler ve Çalışmanın Sınırlandırılması

Sunulan doktora tez çalışmasına dair T.C. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun vermiş olduğu rapor Ek 1'de sunulmuştur. Tüm dünyada Veteriner Doğum ve Jinekoloji uygulamalarının etik gereği ve rutin uygulamamızın bir parçası olarak kedi ve köpeklerde -annede bir sağlık sorunu olmadığı sürece- gebeliğin 45. gününden sonra gebelikler sonlandırılmamaktadır. Bu bağlamda sunulan çalışmada, ilaçların etki gösterme süresi yedi tam gün olarak belirlenmiş ve ilk uygulamadan sonraki sekizinci gün sabahında abortusları başlamayan hayvanlar abortus şekillenmedi olarak kabul edilerek ovariyohisterektomi ile gebelikleri sonlandırılmıştır. Bu nedenle çalışmaya dahil edilecek hayvanlarda gebelik yaşı üst sınırı 38. gün olarak kabul edilmiştir ve bu sayede abortus yapmayan hayvanlara müdahale edilebilecek son gün olan 45. gebelik günü geçirilmemiştir.

3.2.3. Klinik Uygulamalar

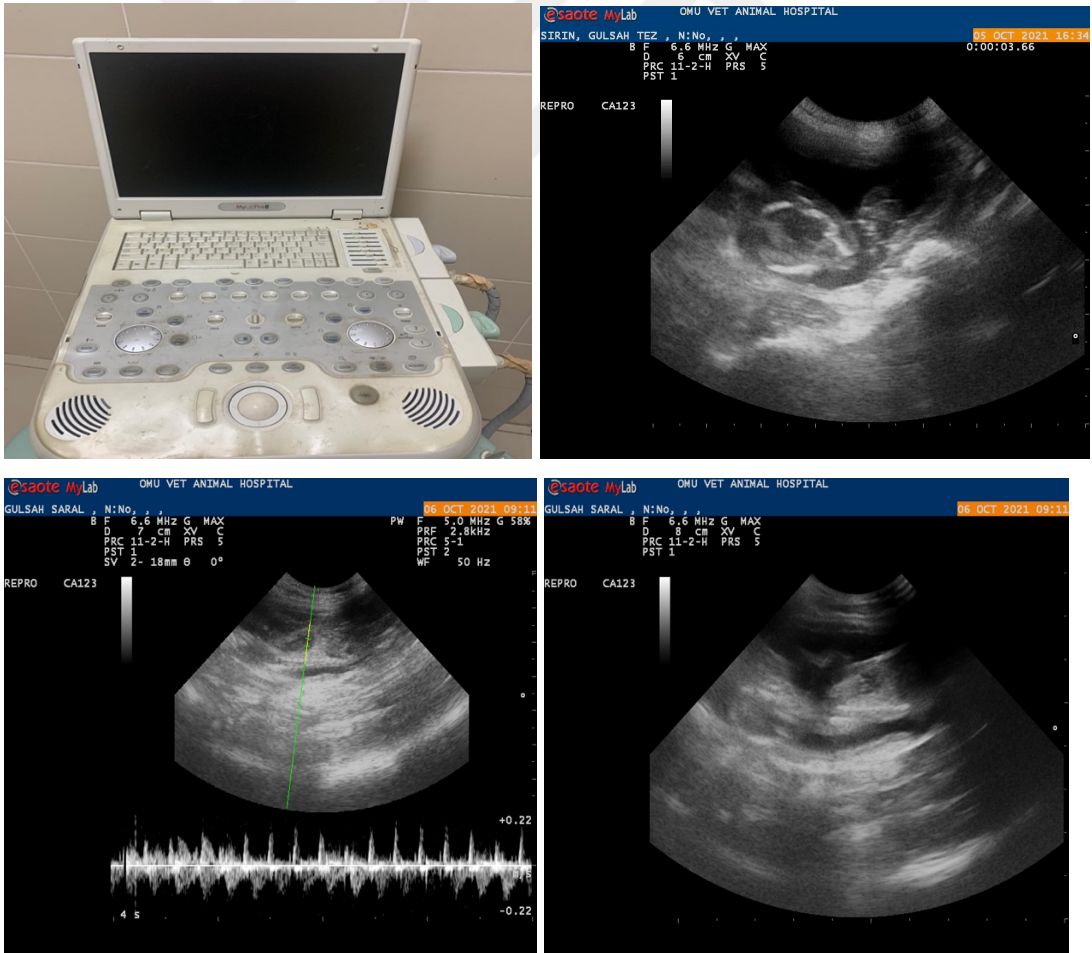
İstenmeyen gebelik şikayeti ile başvuru yapıldığı için öncelikle kedinin gebe olup olmadığı belirlendi. Daha sonra gebeliğinin 30-38. günleri arasında olduğu belirlenen kedilere rutin klinik/fiziksel muayeneleri yapıldı.

Gebelik Yaşının Belirlenmesi

Kedilerin gebelik muayenesi ve fetal yaş tayini USG (5-7,5 MHz prob: MyLab MFive VET, Esaote) ile gerçekleştirildi.

Gebeliği belirlenen kedilerde fetal yaş tayini USG cihazının kendi yazılımı ve Nyland ve Mattoon, (2002) ve Kutzler et al., (2003) tarafından belirlenen referans formüller (Tablo 2.1) kullanılarak yapıldı. İki hesaplama arasında fark çıktığı durumlarda ortalama değer alınarak fetal yaş tayini yapıldı.

Muayeneler sırasında fetal nabız ve fetal keselerin durumu da değerlendirildi. Fetal nabız, fetal stresin ve fetal sağlığın belirlenmesinde kullanıldı. Benzer şekilde fetal keselerin yapısı gebeliğin sağlıklı seyredip seyretmediğinin belirlenmesinde göz önünde bulunduruldu. Fetal nabız < 200 olanlar ve/veya fetal kese yapısında bozulma olan hayvanlar çalışmaya dahil edilmedi.



Şekil 3.1. Muayenelerin yapıldığı ultrasonografi cihazı ile fetal stresin ve gebelik yaşının belirlenmesine dair ultrasonografi görüntüleri

Klinik Muayeneler

Kedilerin genel sağlık muayeneleri rutin klinik muayeneler ile gerçekleştirildi. Bu muayenelerde solunum ve nabız sayıları, müköz membran durumu, kapillar dolum zamanı, vücut sıcaklığı, ana lenf yumrularının durumu ve hidrasyon durumu kontrol edildi. Tablo 3.1’de fiziksel muayenelerde kullanılan parametreler ve referans değerler gösterilmektedir.

Tablo 3.1. Fiziksel muayenelerde kullanılan parametreler ve referans/normal değerler

Parametre	Referans/Normal Değer
Solunum Sayısı	15 – 40 nefes/dk
Nabız Sayısı:	100 - 160 atım/dk
Mukoz Membralar:	Açık pembe
Kapillar Dolum Zamanı (CPR)	1,5 - 2,5 saniye
Vücut Sıcaklığı:	37 - 38,4°C
Lenf Yumruları	Normal
Dehidrasyon:	%5-7

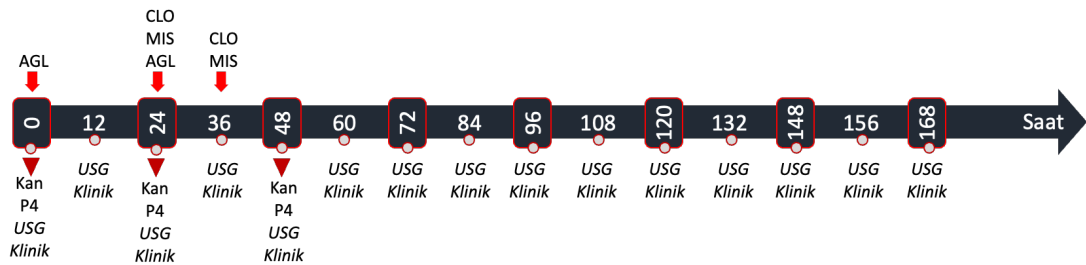
Grupların Oluşturulması ve Abortusların Uyarılması

Yapılan USG ve klinik muayeneler sonucunda çalışmaya uygun bulunan kediler gruplara dahil edildi. Sunulan alışma 35 kedinin eşit ve rastgele olarak dağıtıldığı beş grupta gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan doz ve uygulama yöntemleri önceki çalışmada belirlenen doz ve yollarda yapıldı (Ay et al., 2019; Garcıa Mitacek et al., 2014).

Tüm gruplara AGL (Alizin[®], Virbac, Fransa) uygulamaları 10 mg/kg dozda, 24 saat arayla iki defa deri altı yolla yapıldı. Prostaglandin uygulanan gruplarda ise iki farklı seriye ait iki analog kullanıldı: PGE1 analogu olan MİS (Cytotec[®], Piramal Health Care, İngiltere) oral yolla, 200 µg/kedi dozunda tek sefer ve bir PGF₂α analogu olan CLO (PGS[®], Alke, Türkiye) deri altı yolla, 5 µg/kg dozda tek sefer uygulandı. Prostaglandin uygulamaları ilk AGL uygulamasından 24 ve 36 saat sonra olacak şekilde iki farklı şekilde yapıldı. Oluşturulan gruplar, ilaçların dozları ile uygulama yolları ile çalışma dizaynı tablo 3.2 ile şekil 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Çalışma grupları ve ilaç uygulamaları. AGL: Aglepriston, CLO: Kloprostenol, MİS : Misoprostol, DA: Deri altı

Grup	Etken Madde ve Ticari Preperat İsmi	Uygulama Dozu ve Şekli*
AGL (n=7)	Aglepriston, Alizin® (Virbac, Fransa)	AGL: 10 mg/kg, 24 saat arayla, iki doz, DA
AGL+MİS24 (n=7)	Aglepriston, Alizin® (Virbac, Fransa) + Misoprostol, Cytotec® (Piramal Health Care, İngiltere)	AGL: 10 mg/kg, 24 saat arayla, iki doz, DA MİS: 24. saatte 200 µg/keci, tek doz, Oral
AGL+MİS36 (n=7)	Aglepriston, Alizin® (Virbac, Fransa) + Misoprostol, Cytotec® (Piramal Health Care, İngiltere)	AGL: 10 mg/kg, 24 saat arayla, iki doz, DA MİS: 36. saatte 200 µg/keci, tek doz, Oral
AGL+CLO24 (n=7)	Aglepriston, Alizin® (Virbac, Fransa) + Kloprostenol, PGS® (Alke, Türkiye)	AGL: 10 mg/kg, 24 saat arayla, iki doz, DA CLO: 24. saatte 5 µg/kg, tek doz, DA
AGL+CLO36 (n=7)	Aglepriston, Alizin® (Virbac, Fransa) + Kloprostenol, PGS® (Alke, Türkiye)	AGL: 10 mg/kg, 24 saat arayla, iki doz, DA CLO: 36. saatte 5 µg/kg, tek doz, DA



Şekil 3.2. Çalışma zaman/uygulama çizelgesi

Çalışma sürecince tüm kediler hospitalize edildi, profesyonel kuru mama ile beslendi ve ad-libitum su verildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hayvanlar gözlem, klinik muayeneler, USG muayeneleri ile çalışma sonuna kadar kontrol edilerek bulgular kaydedildi. Bu muayenelerde uygulamaların ve/veya abortus sürecinin kedilerde davranış değişikliklerine, ağrıya, mama ve su tüketimi değişikliklerine, gastrointestinal sistemde klinik bozukluğa (kusma ve ishal), enjeksiyon bölgesi reaksiyonuna yol açıp açmadığı takip edilerek not alındı ve bunların yanında uygulamalar sonucunda abortus oranları (ATO), abortusların başlama zamanı (AB; saat), abortusların sonlanma zamanı (AS; saat) ve abortus süresi (ASÜ; saat) belirlendi.

Yeşil-kahve rengi vaginal akıntının görülmesi abortus başlangıcı olarak kabul edilirken USG'de fetüs/fetüsa ait yapıların görülmemesi abortus sonu olarak kabul edildi (Ay et al., 2019). Herhangi bir vaginal akıntısı olmayan ve USG'de fetal canlılığı sağlıklı bir şekilde devam eden kediler abortus yapmadı olarak kabul edildi.

Hospitaslizasyon süresince kediler -klinik ve USG muayenelerine denk gelmeyen saatlerde- günde en az üç defa 15 dakika süre ile davranış değişiklikleri ve vaginal akıntı varlığı yönünden, kedilere rahatsızlık verilmeyecek bir mesafeden gözlemlendi.

Gözlem yanında 12 saatlik aralıklar ile USG ile fetal canlılık ve abortus bulguları belirlenmeye çalışıldı. Ultrasonografi muayenesinde abortus bulgusu olarak fetal nabzın azalması, fetal keselerin yapısının bozulması ya da fetüs/fetal yapıların belirlenmeye devam etmesi değerlendirildi. Tüm kediler 24 saat aralıkla rutin fiziksel muayeneden geçirildi.

Kan Örnekleme Yaptırılması ve Ölçümlerin Gerçekleştirilmesi

Çalışma sürecince tüm kedilerden 0. saat (ilk uygulama yapılmadan hemen önce), 24. saat; 48. saat; abortus başlangıcı (AB) ve operasyon öncesi (OHE günü) V. cephalica antebrahi'den 10 ml'lik kan serumu tüplerine (BD serum biyokimya tüpü) kan örnekleri alındı. Toplanan örnekler 10 dakika süreyle 5000 devir/dakika'da (Nüve NF 200 santrifüj cihazı) santrifüj yapılarak serum örnekleri çıkarılarak P4 ölçümleri yapılmaya kadar -20°C'de saklandı. Bu örneklerden 0. saat ve OHE günü kan örnekleme sırasında serumların bir kısmından -uygulamaların böbrek ve karaciğer

üzerindeki etkilerinin belirlenmesi için- ALT, AST CREA ve BUN ölçümleri yapıldı (Monaco, Randox Otoanalizör).

Progesteron düzeyi ölçümleri Cobas Moduler E170 tam otomatik analizatör cihazında electrochemiluminescence immunoassay yöntemi ile uluslararası akreditasyonu (TÜRKAK, TS EN ISO/IEC 17025:2005) bulunan özel bir laboratuvarında (Düzen Laboratuvarlar Grubu, Ankara, Türkiye) yapıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS 25,0 paket programı ile gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro Wilk Testi ile belirlendi. Gebelik yaşı, yaş, vücut ağırlıkları, abortus başlama (AB), abortus sonlanma (AS) ve abortus sürelerinin (ASÜ) gruplar arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi uygulandı. Yüzde olarak ifade edilen abortus uyarılma oranı (AUO) ve abortus tamamlanma oranının (ATO) gruplar arasındaki karşılaştırılmada Fisher Exact Test ile bakıldı. Grupların AST, ALT, CREA ve BUN düzeylerinin grup içi (0. gün ile OHE günü) karşılaştırılması Wilcoxon Sıra Sayıları İşaret Testi ile; gruplar arası karşılaştırma ise Kruskal Wallis Testi ile yapıldı. Tüm grupların P4 düzeylerinin grup içinde (0. saatten OHE gününe kadar) karşılaştırılmasında Friedman Testi; tüm günlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi yapıldı. $P < 0,05$ düzeyi istatistiksel yönden önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Tez çalışmasında kullanılan kedilerin gebelik yaşları (gün), yaşları (ay) ve vücut ağırlıkları (kg) arasında istatistiksel yönden önemli bir fark ($P > 0,05$) bulunamadı (Tablo 4.1). Bunun yanında çalışma süresince tüm gruplarda 12 saat aralıklarla yapılan fiziksel muayenelerde herhangi bir farklılık belirlenmedi.

Tablo 4.1. Çalışmada kullanılan kedilerin gebelik yaşları (gün), yaşları (ay) ve vücut ağırlıkları (kg)

Grup	n	Gebelik yaşı (Gün; $x \pm SD$)	Yaş (Ay; $x \pm SD$)	Vücut Ağırlığı (kg; $x \pm SD$)
AGL	7	34,4 \pm 3,6 (aralık: 30-38)	21,3 \pm 9,4 (aralık: 12-36)	3,53 \pm 0,39 (aralık: 3,1-4,2)
AGL+MİS24	7	34,9 \pm 2,9 (aralık: 30-38)	22,3 \pm 7,7 (aralık: 12-36)	3,9 \pm 0,6 (aralık: 3,0 - 4,8)
AGL+MİS36	7	33,4 \pm 2,8 (aralık: 30-38)	22,6 \pm 7,8 (aralık: 12-36)	3,4 \pm 0,5 (aralık: 2,8-4,2)
AGL+CLO24	7	35,1 \pm 3,2 (aralık: 30-38)	25,1 \pm 8,3 (aralık: 15-36)	3,6 \pm 0,5 (aralık: 3,2-4,4)
AGL+CLO36	7	33,4 \pm 3,1 (aralık: 30-38)	23,0 \pm 7,2 (aralık: 15-36)	3,6 \pm 0,6 (aralık: 3,1-4,7)
<i>P değeri</i>		0,691	0,899	0,366

AGL: Aglepriston, CLO: Kloprostenol, MİS: Misoprostol

4.2. Vajinal Akıntı Bulguları

Hospitalizasyon sırasında 12 saat aralıklarla yapılan muayenelerde, tüm gruplarda, abortusları başarı ile uyarılan kedilerde kırmızı ve koyu kahverengi renkte vaginal akıntı görüldü. Tüm gruplar değerlendirildiğinde kedilerin %51,7 (15/29)'sinde kırmızı, %48,3 (14/29)'ünde ise koyu kahverengi akıntı görüldüğü belirlendi.

Gruplara göre vaginal akıntı rengi değerlendirildiğinde: AGL ve AGL+MİS24 gruplarında kedilerin %40 (2/5)'inde kırmızı renkte, %60 (3/5)'inde koyu kahverenginde vaginal akıntı görüldü. Prostaglandin $F_2\alpha$ uygulanan gruplarda ise vaginal akıntı renkleri ve oranları birbirleri ile aynı olarak belirlendi: her iki grup için kırmızı renkli vaginal akıntı kedilerin %57,1 (4/7)'inde koyu kahverengi akıntı ise %42,9 (3/7)'unda görüldü. AGL+MİS36 grubunda ise kedilerin %60 (3/5)'inde

kırmızı, %40 (2/5)'inde ise koyu kahverenkli akıntı görüldü. Tüm gruplar için koyu kahve renkli akıntılar zaman içinde kırmızı akıntıya döndü.

Vajinal akıntı renkleri bu tez çalışmasında vajinal akıntının görülme zamanı abortus başlangıcı olarak kabul edildiğinden tablo 4.2'de belirtilen abortus başlangıç zamanları aynı zamanda vaginal akıntının görülmeye başladığı zaman olarak değerlendirildi.

4.3. Abortus Oranlarına Ait Bulgular

Abortusların uyarılması sonucunda AGL grubunun %71,4 (5/7)'ünde, AGL+CLO24 ile AGL+CLO36 gruplarının %100 (7/7)'ünde ve AGL+MİS24 grubunun %71,4 (5/7)'ünde abortuslar başarı ile uyarılmış ve uyarılan abortusların hepsinde gebelik sonlandırılmıştır. Ancak, AGL+MİS36 grubunun %85,7 (6/7)'inde abortuslar uyarılmasına rağmen beş hayvanda gebelik sonlanırken birinde sonlanmamıştır. Dolayısıyla AGL+MİS36 grubunda gebelik sonlanma oranı %71,4 (5/7) olmuştur (Tablo 4.2).

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, AGL'nin PGF₂α analogu ile kombine edildiği, AGL+CLO24 ve AGL+CLO36 gruplarında abortusların diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde erken başladığı belirlenmiştir (P =0,005 ve 0,01; Tablo 4.2; Şekil 4.1).

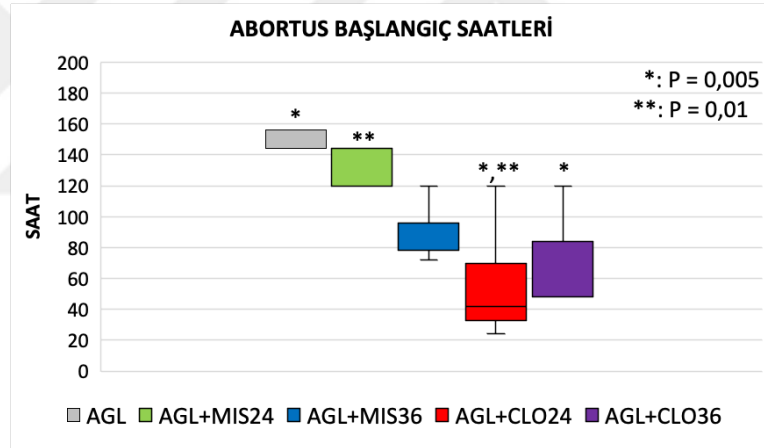
Abortus başlama süresine benzer şekilde AGL+CLO24 ve AGL+CLO36 gruplarında diğer gruplardan, istatistiksel olarak önemli olan kısa sürede abortusların sonlandığı bulunmuştur (P =0,001; P =0,005 ve P =0,03; Tablo 4.2; Şekil 4.2).

Abortusların başlama ve sonlanma zamanını arasındaki farkı ifade eden abortus süresinin, gruplar arasında önemli farklılık göstermediği belirlenmiştir. Tüm gruplarda abortuslar 12 ile 48 saat arasında tamamlanmıştır (Tablo 4.2; Şekil 4.3).

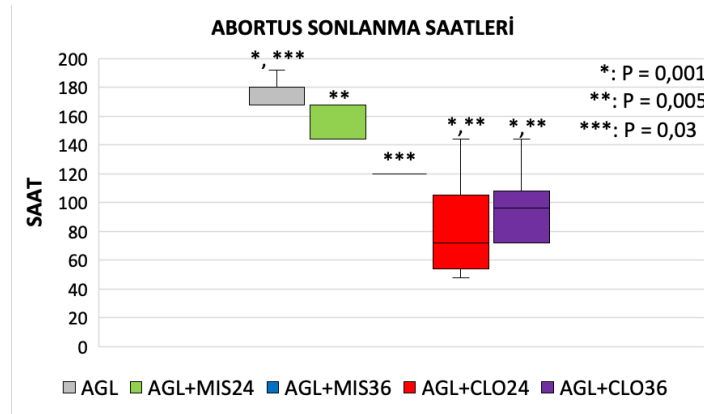
Tablo 4.2. Gruplarda abortusların uyarılma/tamamlanma oranları ile abortus başlama, sonlanma ve toplam abortus süreleri

Grup	n	AUO (%)	ATO (%)	AB (Saat; x±SD)	AS (Saat; x±SD)	ASÜ (Saat; x±SD)
AGL	7	71,4	71,4	134,7 ± 28,7 ^a (aralık: 93 - 156)	161,4±28,8 ^{a,c} (aralık: 121 - 192)	26,5±8,2 (aralık: 12 - 36)
AGL+MİS24	7	71,4	71,4	115,8 ± 29,8 ^b (aralık: 72 - 144)	140,9 ± 28,9 ^b (aralık: 96 - 168)	24,8 ± 1,4 (aralık: 24 - 27)
AGL+MİS36	7	85,7	71,4	92,2 ± 16,5 ^a (aralık: 72 - 150)	123,7 ± 8,9 ^c (aralık: 120 - 144)	28,2 ± 8,8 (aralık: 24 - 48)
AGL+CLO24	7	100	100	55,9 ± 36,9 ^{a,b} (aralık: 24 - 120)	83,1 ± 37,1 ^{a,b} (aralık: 48 - 144)	27,3 ± 9,7 (aralık: 18 - 48)
AGL+CLO36	7	100	100	68,6 ± 29,2 ^a (aralık: 48 - 120)	96,0 ± 27,7 ^{a,b} (aralık: 72 - 144)	27,4 ± 9,1 (aralık: 24 - 48)
P değeri		0,445	0,445	^a 0,005; ^b 0,01	^a 0,001; ^b 0,005; ^c 0,03	0,963

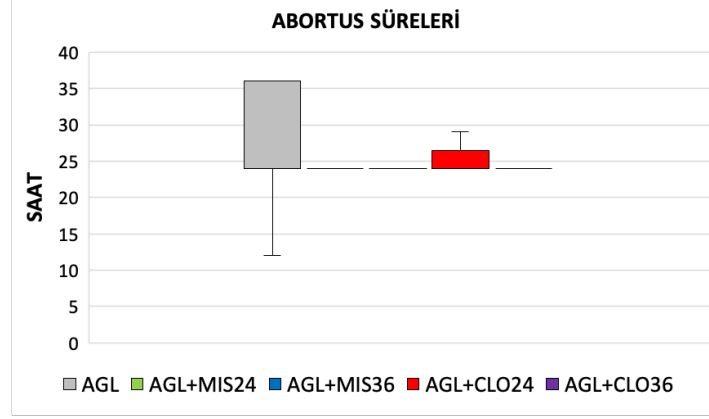
AUO: Abortusların uyarılma oranı, ATO: Abortusların tamamlanma oranı, AB: Abortusların başlama zamanı, AS: Abortusların sonlanma zamanı, ASÜ: Abortus süresi.



Şekil 4.1. Her bir grupta şekillenen abortus başlangıç saatleri



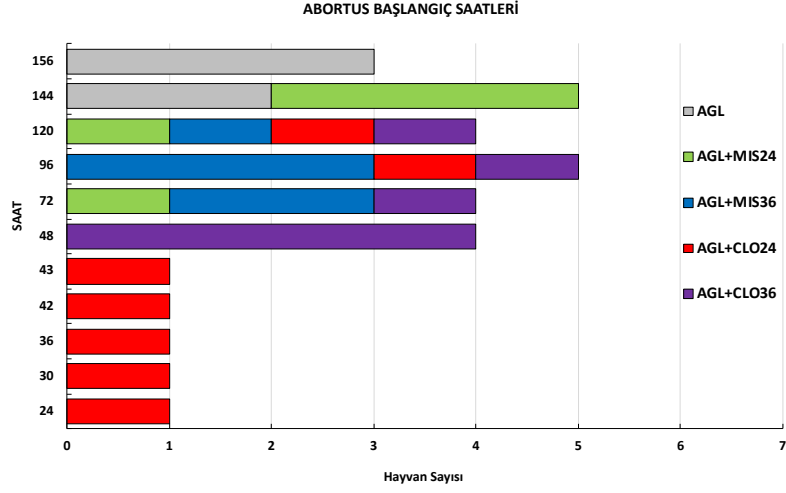
Şekil 4.2. Her bir grupta şekillenen abortus sonlanma süreleri



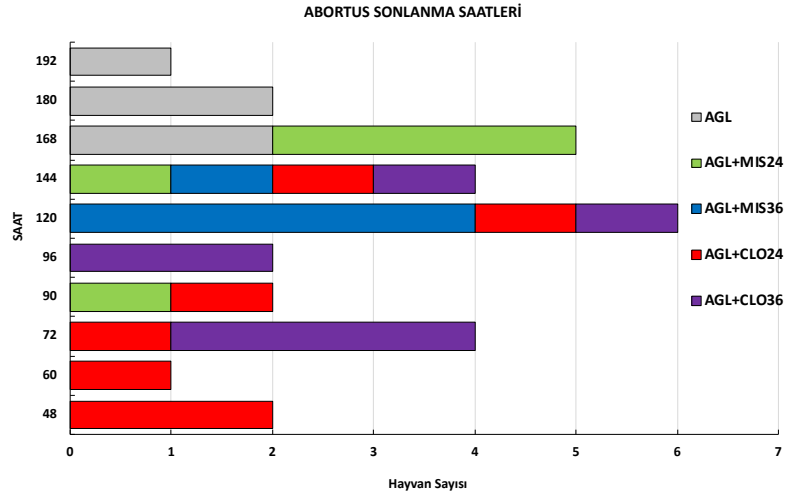
Şekil 4.3. Her bir grupta şekillenen abortus süreleri

Abortusların başlama saatleri bireysel olarak incelendiğinde; AGL+CLO24 uygulamasını takip eden 43 saat içinde kedilerin %71,4 (5/7)'ünde, AGL+CLO36 uygulamasını takip eden 48 içinde ise kedilerin %57,1 (4/7)'inde abortusların başladığı belirlenmiştir (Şekil 4.1). Bu bulguya paralel olarak AGL+CLO24 ve AGL+CLO36 gruplarında ilk uygulamadan sonraki, sırasıyla 90. ve 96. saatlerde abortusların %71,4 (5/7)'ü tamamlanmıştır (Şekil 4.4).

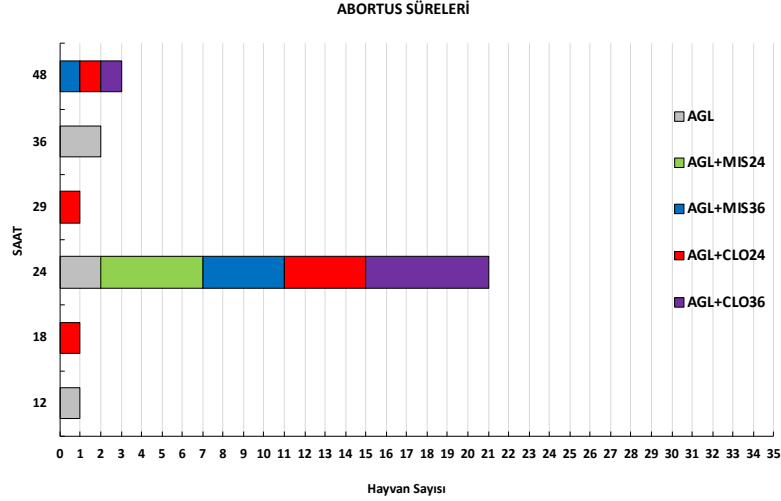
Abortus tamamlanma süreleri bütün gruplar birlikte incelendiğinde, tüm gruplarda abortusların %79,3 (23/29)'ünün 24 saat içinde tamamlandığı belirlenmiştir. AGL+CLO24 grubunda abortusların 18 ile 48 arasında tamamlandığı ancak yoğunluğun %57,1 (4/7) ile 24 saat içinde olduğu görülmüştür. Aglepriston+CLO36 grubunda ise abortuslar %85,7 (6/7) oranında 24. saatte tamamlanırken sadece bir hayvanda 48. saatte tamamlanmıştır. Bu veri ile AGL+MIS36 verileri benzer iken AGL+MIS24de abortusların hepsi (%100; 5/5) 24. saate tamamlanmıştır (Şekil 4.5; Şekil 4.6).



Şekil 4.4. Çalışma gruplarında abort başlangıç saatleri/hayvan sayısı dağılımları



Şekil 4.5. Çalışma gruplarında abortus sonlanma saatleri/hayvan sayısı dağılımları



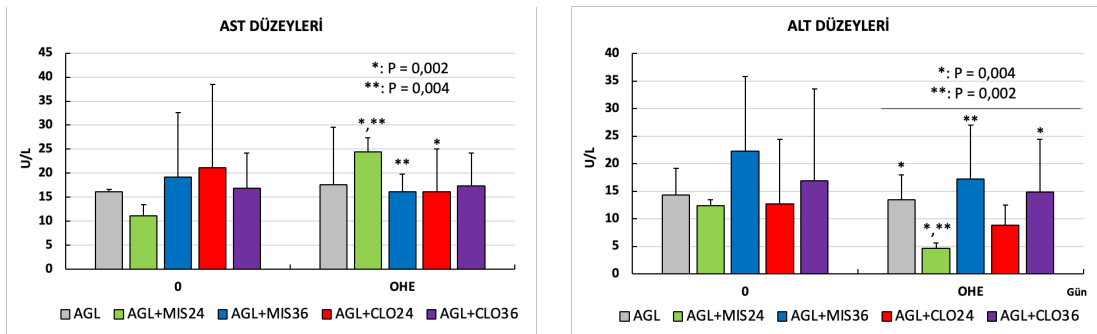
Şekil 4.6. Çalışma gruplarında abort süresi/hayvan sayısı dağılımları

4.4. Yan Etkilere Ait Bulgular

Uygulama ve kontroller süresince hiçbir hayvanda yan etki belirlenmemiştir.

4.5. Serum Biyokimya Bulguları

Karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde, AST düzeylerinin 0. saatte ve OHE yapılmadan hemen önce alınan örneklerin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel önem belirlenemez iken grup içi değerlendirmede sadece AGL+MIS24 grubunda istatistiksel önemi olan bir yükselme belirlenmiştir ($P = 0,018$; Tablo 4.3; Şekil 4.7). Sıfırıncı saatte ALT düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılmasında istatistiksel bir fark belirlenemez iken OHE gününde önem olduğu belirlenmiştir ($P = 0,008$). Yine ALT'nin grup içi değerlendirilmesinde bir önem belirlenmemiştir (Tablo 4.3; Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Gruplar arası serum AST ve ALT düzeyleri

Tablo 4.3. Karaciğer fonksiyon testi sonuçları

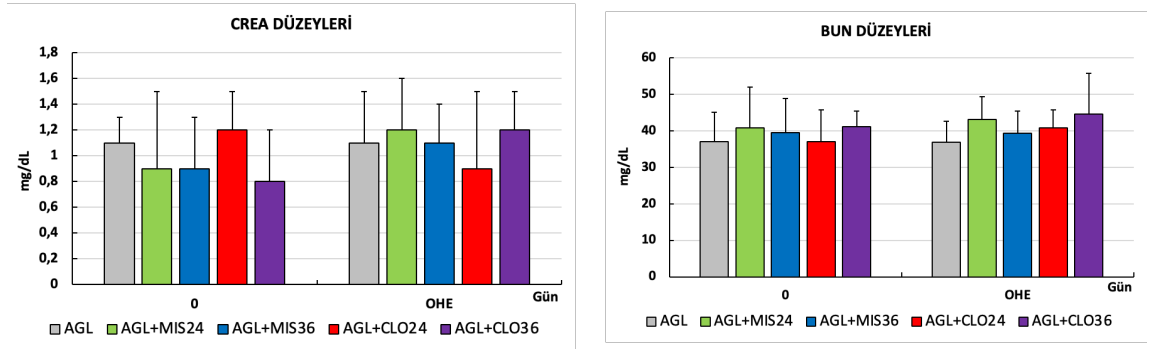
Grup	AST (U/l; x±SD)			ALT (U/l; x±SD)		
	0. Saat	OHE	P değeri	0. Saat	OHE	P değeri
AGL	16,6 ± 0,5 (15,8 - 17,1)	17,6 ± 1,2 (15,9 - 19,3)	0,091	14,3 ± 4,9 (10,2 - 24,2)	13,4 ± 4,6 ^b (7,3 - 21,8)	0,866
AGL+MİS24	11,1 ± 2,4 (8,9 - 16,2)	24,4 ± 3,0 ^{a,b} (21,3 - 30,6)	0,018	12,4 ± 12,2 (4,0 - 37,4)	4,6 ± 1,5 ^{a,b} (1,6 - 6,3)	0,063
AGL+MİS36	19,2 ± 13,4 (9,4 - 49,1)	16,1 ± 3,7 ^b (11,3 - 21,4)	0,866	22,3 ± 13,5 (9,6 - 51,3)	17,2 ± 9,8 ^a (4,9 - 31,9)	0,176
AGL+CLO24	21,1 ± 17,4 (7,5 - 59,0)	16,1 ± 9,0 ^a (8,2 - 34,5)	0,735	12,7 ± 11,7 (1,2 - 31,2)	8,8 ± 3,7 (4,5 - 14,0)	0,735
AGL+CLO36	16,9 ± 7,3 (6,6 - 27,0)	17,3 ± 6,9 (8,0 - 28,4)	1,000	16,9 ± 16,7 (1,6 - 52,2)	14,9 ± 9,5 ^b (0,7 - 25,7)	0,612
P değeri	0,109	^a0,002; ^b0,004		0,251	^a0,002; ^b0,004	

Aynı sütundaki (OHE) aynı harfler^(a,b) ile gösterilen değerler arasında istatistiksel önem vardır (^aP=0,002 ve ^bP= 0,004).

Böbrek fonksiyonları değerlendirildiğinde ise CREA ve BUN düzeyleri arasında gerek grup içi gerekse gruplar arası karşılaştırılmasında herhangi bir istatistiksel önem bulunamamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Böbrek fonksiyon test sonuçları

Grup	CREA (mg/dl; x±SD)			BUN (mg/dl; x±SD)		
	0. Saat	OHE	P değeri	0. Saat	OHE	P değeri
AGL	1,1 ± 0,2 (0,8 - 1,4)	1,1 ± 0,4 (0,1 - 1,4)	0,344	37,0 ± 8,1 (24,2 - 46,4)	36,9 ± 5,8 (27,1 - 45,2)	0,866
AGL+MİS24	0,9 ± 0,6 (0,1 - 1,6)	1,2 ± 0,4 (0,3 - 1,6)	0,498	40,9 ± 11,1 (30,4 - 58,5)	43,2 ± 6,1 (35,4 - 50,6)	0,612
AGL+MİS36	0,9 ± 0,4 (0,3 - 1,5)	1,1 ± 0,3 (0,5 - 1,4)	0,293	39,5 ± 9,4 (28,3 - 55,4)	39,4 ± 6,1 (28,3 - 47,4)	1,000
AGL+CLO24	1,2 ± 0,3 (0,9 - 1,5)	0,9 ± 0,6 (0,1 - 1,4)	0,498	37,0 ± 8,7 (24,2 - 47,4)	40,8 ± 4,9 (33,2 - 48,0)	0,310
AGL+CLO36	0,8 ± 0,4 (0,1 - 1,5)	1,2 ± 0,3 (0,6 - 1,6)	0,116	41,1 ± 4,4 (32,7 - 47,0)	44,6 ± 11,1 (33,8 - 66,1)	0,310
P değeri	0,332	0,850		0,792	0,363	



Şekil 4.8. Gruplar arası serum Kreatinin ve Kan Üre Nitrojen (BUN) düzeyleri

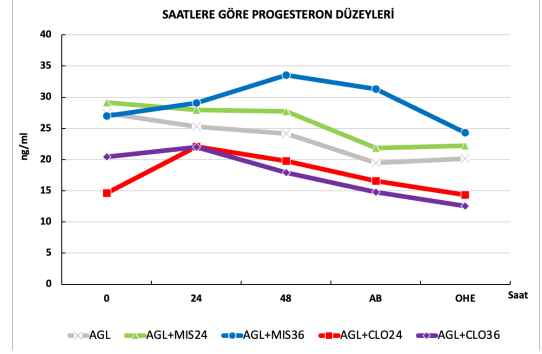
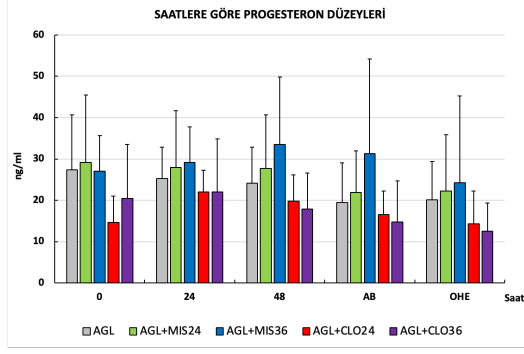
4.6. Progesteron Bulguları

Progesteron düzeyleri karşılaştırıldığında, örneklemelerin yapıldığı tüm saatlerde (0., 24., 48., AB günü ve OHE günü) gruplar arasında istatistiksel önem belirlenmemiştir (Tablo 4.5; Şekil 4.9 ve 4.10). Buna karşın, grup içi değerlendirmede sadece AGL+CLO24 grubunda istatistiksel bir önem belirlenmiştir (P =0,016; Tablo 4.5; Şekil 4.10)

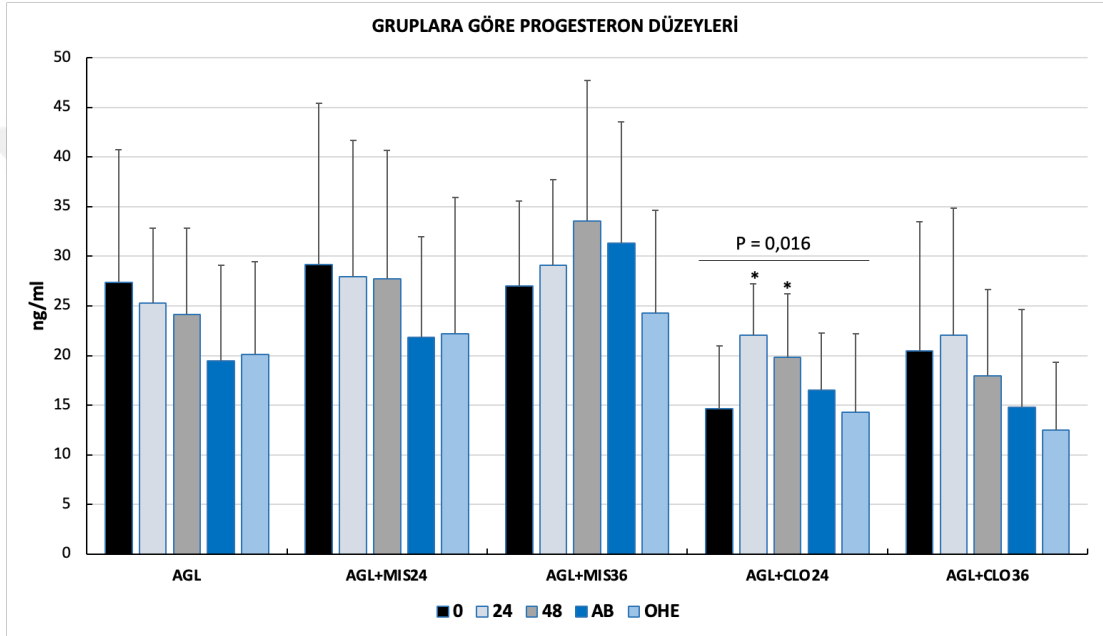
Tablo 4.5. Grupların saatlik progesteron düzeyleri

Progesteron (ng/ml; x±SD)						
Grup	0. Saat	24. saat	48. saat	AB günü	OHE günü	P değeri
AGL	27,4 ± 13,3	25,3 ± 7,6	24,3 ± 8,7	19,5 ± 9,6	20,1 ± 9,3	0,284
AGL+MİS24	29,1 ± 16,3	27,9 ± 13,7	27,8 ± 12,9	21,8 ± 10,1	22,2 ± 13,7	0,105
AGL+MİS36	27,0 ± 8,6	29,1 ± 8,6	33,5 ± 16,3	31,3 ± 22,9	24,3 ± 20,9	0,391
AGL+CLO24	14,7 ± 6,3	22,5 ± 5,2 ^a	19,8 ± 6,4 ^a	16,5 ± 5,7	14,3 ± 7,9	0,016
AGL+CLO36	20,5 ± 13,0	22,0 ± 12,8	17,9 ± 8,7	14,8 ± 9,9	12,5 ± 6,8	0,08
P değeri	0,113	0,598	0,156	0,195	0,354	

AB günü: Abortus başlangıç günü; OHE günü: Ovariyohisterektominin yapıldığı gün. Aynı satırdaki harf ^(a) ile gösterilen değerler ile diğerleri arasında istatistiksel önem vardır (^aP =0,016).



Şekil 4.9. Grupların saatlere göre progesteron düzeyleri



Şekil 4.10. Gruplara göre progesteron düzeyleri. AB günü: Abortus başlangıç günü; OHE: Ovariyohisterektominin yapıldığı gün. * aynı gruptaki diğer günlerden istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunduğunu göstermektedir (P =0,016).

5. TARTIŞMA

Günümüzde sokak hayvanları sahipsiz evcil hayvan olarak değerlendirilmekte ve bu kavramda ilk akla gelenler köpek ve kedi olmaktadır (Sandøe et al., 2019). Bu hayvanlar genellikle bağımsız olarak yaşayıp kontrolsüz olarak ürerler. Aşırı üreme, kötü beslenme ve hayvan refahının bozulması gibi birçok neden yanında halk sağlığı ve çevre güvenliği/sağlığı açısından çok ciddi sorunlara yol açar (Voslářová et al., 2012). Günümüzde sokak hayvanı popülasyonuna yılda yaklaşık olarak 7,6 milyon hayvan yeni katılmaktadır. Bu sayının yaklaşık 3,4 milyonunu ise kediler oluşturmaktadır (Coalition, 2020). Bu sayılar köpek ve kedide kontrolsüz üremenin önüne geçilmesinin önemini vurgulamaktadır. Bu amaçla cerrahi kısırlaştırma en sık ve yaygın kullanılan yöntemdir ve oldukça etkilidir. Uzun süreli kısırlaştırma uygulamalarının sokak hayvanı popülasyonu azalttığı ve hayvan refahını artırdığı bilinmektedir (Kreisler et al., 2019). Ancak yöntemin eksiklikleri bulunmaktadır ve tek başına yeterli değildir. Hayvanların evden kaçmaları, kaçak çiftleşmeler, yarı serbest bakılan hayvanlar, kısırlaştırma karşıtı hayvan sahipleri, ekonomik olarak uygun olmayan ya da zamansızlık nedeni ile hayvanını kısırlaştıramayan hayvan sahipleri vb. birçok faktör kısırlaştırma seferberliklerinin istenilen düzeyde etkili olmamasına yol açmaktadır. Bu noktada medikal abortus seçeneği devreye girmektedir ve bu yönü ile özellikle de plansız üremenin önüne geçilmesi amacıyla abortus önerilmektedir (Holst, 2022).

Özellikle hayvan sahibinin gözünden kaçan çiftleşmeler sonucunda şekillenen gebelik kedide abdominal bölge şişmeye başladığı zaman dikkat çekmektedir. Bu dönem ise genellikle gebeliğin ikinci trimesterinde/orta döneminde gerçekleşir. Bu dönem bazı tecrübesiz veteriner hekimler tarafından da gebelik tanısı koyabilmek amacıyla tercih edilmektedir. Zira, fetal gelişim nedeni ile gebelik tanısının da daha rahat koyulduğu bu dönemde veteriner hekimlerin hata yapma oranı düşmektedir.

Ancak bu dönem kedide gebeliğin devam etmesi için gerekli olan çok önemli hormonal değişikliklerin şekillendiği dönemdir. Örneğin 30-35. günden sonra lüteotrof destek için PRL devreye girmektedir (Kowalewski, 2017; Papanikolaou, 2016), veya plasentadan P4 salgılanması başlamakta ve gebeliğin lüteal P4'e olan bağlılığı azaltmaktadır (Niswender et al., 2000). Gebelik endokrinolojisinin keskin şekilde farklılaştığı bu dönem abortusları uyarmak için PGF_{2α}, CBG, AGL, MİS gibi

ajanlar tek başlarına ve kombine olarak denenmiş ve farklı sonuçlar alınmıştır (Ay et al., 2019; Erüenal-Maral et al., 2004; Georgiev and Wehrend, 2006; Onclin and Verstegen, 1997). Bu uygulamalar düşük abortus oranları, uygulama zorlukları içeren ama yüksek başarı oranları, farklı yan etkiler, süreç nedeniyle uzun süreli takip gerekliliği gibi nedenlerle farklı şekillerde sonuçlanmıştır (Ay et al., 2019; Georgiev and Wehrend, 2006).

Aglepriston ve MİF, PR antagonisti olarak sırasıyla köpek ve kadında gebeliklerin sonlandırılmasında ve hatta engellenmesinde etkili şekilde kullanılmaktadır (Pettersson and Tidholm, 2009; Spitz et al., 1998). Köpekte çiftleşmenin şekillendiği günden itibaren kullanılmaya başlayan AGL doğumun uyarılmasında dahi güvenle kullanılabilir. Ancak kedide, AGL gebeliklerin sonlandırılmasında köpektaki kadar etkili değildir. Gebelik dönemi ilerledikçe başarı oranı düşmektedir (Georgiev et al., 2010; Pettersson and Tidholm, 2009).

Beşeri hekimlikte yapılan çalışmalar PG öncesinde uygulanan PR antagonistlerinin PGR'lerini duyarlı hale getirdiğini ve bunun gebelik sonlandırmalarda daha etkili olduğunu bildirmiştir (Silvestre et al., 1990). Bu bilgiler ışığında, sunulan doktora tez çalışmasında, kedilerde orta dönem gebeliklerin sonlandırılmasında, başarı oranı yüksek, yan etki oranı düşük ve kısa sürede sonuç veren yeni bir yöntem arayışı içinde, AGL uygulamasının 24. veya 36. saatlerde iki farklı PG analogu ile kombine edilmesinin klinik ve hormonal etkisinin araştırılması amaçlandı.

Vaginal Akıntı

Seksüel siklusun çeşitli dönemlerinde köpeklerdeki proöstrüs ile ineklerdeki metöstrüs kanamaları gibi türe özgü olan ve doğum ile başlayıp sonrasında bir süre daha devam eden vaginal akıntılar fizyolojik olarak kabul edilirler. Bu dönemler dışında şekillenen vaginal akıntılar ise genellikle patolojiktir (Noakes et al., 2018).

Gebeliklerin sonlanması sırasında vaginal akıntı görülmesi genellikle gebeliğin dönemi ile ilişkilidir. Gebeliğin ilk 1/3'lük döneminde -embriyonik dönem- gebelikler resorpsiyon ile sonuçlanırken geri kalan dönemlerinde -fetal dönemde- abortus ile sonuçlanır. Dolayısıyla ilk dönemde vaginal akıntı görülmemesi normal iken sonraki dönemlerde görülmesi normaldir (Gogny and Fiéni, 2016; Johnston et al., 2001).

Köpeklerde yapılan çalışmalarda servikal açılma ile değerlendirilen vaginal akıntı (Binli et al., 2022; Kaya et al., 2014) kedilerde servikal açıklık muayenesinin yapılmasının imkansızlığı nedeni ile tek başına vaginal akıntı olarak değerlendirilmek durumundadır. Bu bağlamda her ne kadar gebelik sonlanırken şekillenen vaginal akıntıyı yan etki olarak kabul eden yazarlar (Galac et al., 2000; Pettersson and Tidholm, 2009) olsa da sunulan çalışmada olduğu gibi gebeliğin orta döneminde olan ve abortusları uyarılan hayvanlarda şekillenen vaginal akıntıyı bir yan etki değil sürecin doğal bir parçası olarak görmekteyiz. Zira, gerek köpek gerek kedi de vaginal akıntı başladıktan sonra fetal atılımın şekillendiği görülmektedir (Ay et al., 2018; Binli et al., 2022; Galac et al., 2000).

Abortusları başarı ile uyarılan köpek ve kedilerde vaginal akıntı rengi, karakteri ve süreleri farklılık gösterebilmektedir. Köpeklerde sarı-yeşil veya kahverengi (Kaya et al., 2014), koyu kahverengi mukoid Galac et al. (2000) olarak görülebilen kedilerde kanlı ve/veya koyu kahve renkte mukoid tarzda görülebilmektedir. Kedi ve köpeklerde vaginal akıntı farklılığının nedeni plasental yapılarından ya da özellikle AGL'nin placentaya üzerindeki etkisinden kaynaklanabilir. Zira, AGL'ye maruz kalan plasentanın histolojik incelenmesinde; kedide AGL'nin maternal venüllerde hasara yol açarak endometriyum, servikal intesitisyumlar ve uterus lümeninde kanın damar dışına çıkmasını sağladığı (Georgiev et al., 2008) ancak AGL'nin köpek plasentasında böyle bir etki yapmadığı (Gogny and Fiéni, 2016) belirlenmiştir. Bu bulgu çalışmamızda elde ettiğimiz %51,72'lik kanlı vaginal akıntının nedenini açıklayabilir. Vaginal akıntı bulgularımız gebeliğin sonlandırılmasında kahverengi ve hemorajik vajinal akıntı rengi görüldüğünü bildiren önceki yazarlar (Ay et al., 2019; Fieni, 2006; Verstegen et al., 2008) ile benzerlik göstermektedir.

Abortusların Uyarılma Oranı ve Gebelik Sonlanma Oranı

Aglepriston kediler için lisanslı bir ürün olmamakla birlikte -prospektüs dışı olarak- farklı gebelik dönemlerinde gebeliklerin sonlandırılması amacıyla kullanılmıştır (Ay et al., 2019; Ay et al., 2018; Fieni, 2006; García Mitacek et al., 2012; Georgiev et al., 2010; Georgiev and Wehrend, 2006; Georgiev et al., 2008; Goericke-Pesch et al., 2010) ve kullanılmaya devam etmektedir.

İmpantasyonun engellenmesi amacıyla çiftleşme sonrası 5. ve 6. günlerde uygulanan AGL'nin gebelik şekillenmesini %100 oranında engellediği (Goericke-Pesch et al., 2010) 21 gün sonra uygulandığında gebelikleri %66,7 ile %100 oranında

sonlandırdığı (Fieni, 2006; García Mitacek et al., 2012; Georgiev et al., 2010; Georgiev and Wehrend, 2006) 26 gün sonra uygulandığında %87 (Georgiev and Wehrend, 2006), 30-38 gün sonra uygulandığında %50 ile %88,5 (Ay et al., 2019; Ay et al., 2018; García Mitacek et al., 2012) ve 45-46. günde uygulandığında ise %66,7 oranında gebelikleri sonlandırdığı görülmektedir.

Bu tez çalışmasının gerçekleştirildiği orta dönem gebeliklerin sonlandırıldığı çalışmalara bakılacak olursa %50 (Ay et al., 2018), %71,4 (Ay et al., 2019), %80 (Karakas Alkan et al., 2020), %87 (Georgiev and Wehrend, 2006) ve %88,5 (Fieni, 2006) sonuçlarının elde edildiği görülmektedir.

Köpeklerde yapılan çalışmalara bakıldığında ise AGL'nin gebelikleri engelleme ve erken dönem sonlandırma başarılarının kediler ile benzer olduğu görülmektedir. Buna göre köpekte AGL ile 0-25 gün gebeliklerin engellenmesi/sonlanması başarıları %100'dür. Kedilerden farklı olarak bu yüksek başarı orta ve geç dönem gebeliklerde de benzer düzeyde seyretmektedir. Gebeliğin 26-45. günler arasında AGL ile sonlandırılma başarıları ise %96 (Fieni et al., 2001) ile %95,7 (Fieni et al., 1996) arasındadır.

Sonuçlar değerlendirildiğinde; kedilerde gebelik süresi ilerledikçe AGL'nin başarı oranının düştüğü görülmektedir (Ay et al., 2019; Ay et al., 2018; Gogny and Fiéni, 2016; Karakas Alkan et al., 2020). Bu sonuçlar aynı gebelik dönemindeki köpekler ile karşılaştırıldığında da geçerli olmakta ve köpeklere göre daha düşük başarı oranı elde edilmektedir. Burada kedi gebelik endokrinoloji ile ilgili iki faktör söz konusu olabilir. Birincisi PRL'nin 30-35. günden sonra devreye girerek lüetrotrofik etki göstermesi, ikincisi ise kedi plasentasının P4 salgılamaya başlamasıdır (Ay et al., 2019; Ay et al., 2018; Georgiev et al., 2010). Ancak PRL'nin devreye girmesi köpek gebelik endokrinolojisi içinde geçerli olan fizyolojik bir süreçtir. Dolayısıyla, bizim görüşümüz, düşük başarı oranının PRL'den daha ziyade kedide plasental P4 salgısının varlığına bağlı olarak şekillenmektedir. Zira köpekte plasental P4'ü söz konusu değildir (Kowalewski et al., 2020).

Herhangi bir PGF₂ α analogunun tek başına kullanıldığı çalışmalar incelendiğinde erken dönem gebelikleri sonlandırmada başarı elde edilmediği görülmektedir. Erken lüteal dönemde -11 ile 13. günler civarında- yapılan uygulamada başarı oranı sıfırdır (Shille et al., 1979). Gebeliğin 21-22. gününde 5 μ g/kg dozda üç gün süreyle CLO uygulandığında da sıfır başarı sağlanmıştır (García Mitacek et al.,

2012). Gebeliğin 30. gününde %25 (1/4) (Baldwin et al., 2000), 33. gününde %100 (4/4) (Verstegen et al., 1993) gebelik sonlanma başarısı elde edilmiştir. Birbirine çok yakın gebelik süreleri olan bu iki çalışmadaki farkın uygulanan PGF₂α doz farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. (Baldwin et al., 2000) 0,2 mg/kg/gün dozunda uygulama yaparken (Verstegen et al., 1993) 2 mg/keci gibi çok yüksek bir doz uygulamıştır. Zira (García Mitacek et al., 2012) gebeliğin 35-38. günlerinde üç günlük 5 µg/kg doz uygulaması sonucunda %14 (1/7) başarı sağlamıştır. Gebeliğin yaklaşık 45. gününde ise uygulama yapılan hayvanların %75 (3/4)'inde abortus şekillenmiştir (Baldwin et al., 2000).

Beşeri hekimlikte yine bir PGE1 analogu olan gemeprost ile MİS karşılaştırıldığında gemeprostun etkili olduğu ancak MİS ile karşılaştırıldığında yan etkilerinin daha yoğun olduğu ve uygulama-abortus aralığının daha uzun olduğu görülmüştür (Lalithkumar et al., 2007). Gemeprostta gebelik sonlandırma başarısı %88 ile %96,5 arasında rapor edilmiştir (Armatage and Luckas, 1996; Cameron et al., 1987; Nuutila et al., 1997; Thong et al., 1992; Thong and Baird, 1992; Wong et al., 1998).

Misoprostol kadında oral, vaginal ve intraservikal gibi farklı yollarda ve kullanılmaktadır (Jain and Mishell Jr, 1994; Nuutila et al., 1997; Wong et al., 2000). Vaginal uygulamaların diğer yollara göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (Tang et al., 2004). Her ne kadar optimal bir doz belirlenmemiş olsa da insan çalışmalarında genellikle 100 ile 800 µg dozda kullanılmaktadır. Bununla birlikte yüksek dozları düşük dozlardan daha etkilidir (Borgatta and Kapp, 2011). Yani MİS'de etki doz bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır (Lalithkumar et al., 2007). İnsanda erken gebelikte 200 µg, 400 µg (Rabe et al., 1987), 600 µg (Velazco et al., 2000), 800 µg ve 1000 µg (Carbonell et al., 2001; Carbonell et al., 2003) uygulamalarda gebeliklerin sırasıyla %9, %11, %64, %88 ve %93 gebelik sonlanma oranı elde edilmiştir. Başarı oranını etkileyen bir diğer faktör ise ilacın uygulama sıklığıdır ve sık uygulandığında daha etkili sonuçlar elde edilmektedir. Üç saatte bir yapılan uygulamaların altı saate göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (Wing et al., 2002).

Kedide MİS'in gebelik sonlandırmadaki etkisi -tek bir çalışmada- orta dönem gebeliklerin sonlandırılmasında kullanılmıştır (Ay et al., 2019). Bu çalışmada MİS 12 saat arayla 200 µg/keci ve 400 µg/keci dozlarında oral uygulandığında, sırasıyla kedilerin %0 (0/7) ve %57,1 (4/7)'inde abortuslara yol açmıştır.

Sunulan doktora tez çalışması AGL'nin PG'ler ile kombine edildiği bir çalışmadır. Veriler incelendiğinde çalışmamızdaki tüm gruplarda abortus uyarılma ve tamamlanma oranları arasında istatistiksel bir önem bulunamamıştır ($P = 0,445$). Ancak en yüksek oranlar, tüm hayvanların gebeliklerinin sonlandığı, AGL'nin CLO ile kombine edildiği gruplarda bulunmuştur. İstatistiksel yönden önemli olmasa dahi bu farkın klinik açıdan önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Köpekte AGL+CLO kombinasyonunun 25-35 günlük gebelikleri sonlandırma etkili olduğu ancak tek başına AGL uygulana gruba göre abortusların başlama ya da tamamlanma süresini değiştirmedeği belirlenmiştir (Agaoglu et al., 2011).

Onclin and Verstegen (1997) 30 günlük gebe kedilerde CBG'yi iki defa 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ dozda uygulanan CLO ile kombinasyonun güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu ancak abortusların 8-10 gün arasında tamamlandığını belirtmiştir. Aynı ekip 28-32 gün gebeliklerde aynı kombinasyonu CLO dozunu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ olacak şekilde denemiş ve yine aynı başarıyı elde etmiştir (Onclin and Verstegen, 1997). Benzer şekilde Erüenal-Maral et al. (2004) CBG'yi alfaprostol ile kombine ettiklerinde 25-42 günlük gebelikleri sonlandırmada başarılı sonuçlar elde edildiğini belirtmiştir.

Abortus tamamlanma oranı ile ilgili olarak elde ettiğimiz verilerimiz beşeri ve veteriner literatür ile uyumludur.

Gebeliklerin 22 ile 40. günleri arasındaki köpeklerde CBG ve alfaprostol kombinasyonuna gün aşırı uygulanan MİS takviyesinin, abortus yapma oranında istatistiksel açıdan önemli olmayan bir yükselmeye neden olduğunu ve tüm hayvanlarda (7/7) gebelikleri sonlandırdığını, ayrıca servikal açılma süresini istatistiksel yönden önemli düzeyde öne çektiği belirlenmiştir (Cetin et al., 2010).

Kadınlarda orta dönem gebeliklerin sonlandırılmasında MİS'in tek başına yeterli olmasına rağmen MİF ile kombine kullanıldığında daha etkili olduğu ve uygulama-abortus başlama aralığını önemli oranda kısalttığı bildirilmiştir (Kapp et al., 2007; Wildschut et al., 2011).

Beşeri hekimlikteki bu kullanıma paralel olarak (Agaoglu et al., 2014; Agaoglu et al., 2011) iki farklı çalışmada köpeklerde antiprogestin ve PG kombinasyonlarını gebelik sonlandırma amacıyla kullanmıştır. İlk çalışmalarında, AGL'yi MİS ve CLO ile kombine ettiklerinde tüm gruplarda köpeklerin %100'ünde gebeliklerin

sonlandığını, MİS'in etkisini başarı oranında değil abortusların istatistiksel olarak daha kısa sürede başlamasının sağlayarak gösterdiğini belirlemişlerdir (Agaoglu et al., 2011). İkinci çalışmalarında, köpeklerde MİS'i vaginal ve oral olarak AGL ile birlikte uyguladıklarında tüm gruplarda %100 abortus oranı elde etmişler, vaginal MİS desteğinin abortusları tek başına kullanılan AGL'ye göre istatistiksel yönden daha kısa başlattığını belirtmişlerdir.

Ay et al. (2019) 30-38 günlük gebe kedilerde AGL+MİS kombinasyonu uyguladıkları grupta hayvanların tümünde (7/7) gebeliklerin sonlandığını belirlemiştir. Bu oran tek başına AGL uygulanan gruptan istatistiksel açıdan önemsiz ama oransal olarak yüksek bulunmuştur. Tek başına MİS uygulanan gruplardan ise istatistiksel olarak da yüksektir.

İlaçların başarısı endikasyonlarındaki başarı oranları kadar etki gösterme süreleri ile de ilişkilidir. Sunulan çalışmada abortus uyarma/tamamlama oranları arasında istatistiksel bir fark belirlenememesine rağmen CLO ile kombine edilen gruplarda başarı oranının yükseldiği görülmüştür. Bu sonucumuz kombine uygulamaların istatistiksel veya sayısal olarak gebelik sonlandırma başarı oranını artırdığını söyleyen önceki yayınlar ile benzerdir (Ay et al., 2019; Ay et al., 2018; Cetin et al., 2010). Ancak çalışmanın abortus kısmı ile ilgili sonuçlar değerlendirildiğinde asıl önemli etkinin abortus başlama/sonlanma süreleri arasında şekillendiği belirlenmiştir. Buna göre PG desteği abortus başlama/sonlanma sürelerini sayısal ve istatistiksel olarak erkene çekmektedir ki bu verimiz önceki çalışmalar ile uyumludur. (Kapp et al., 2007; Kaya et al., 2014) orta dönem gebe köpeklerde kullandıkları CLO desteğinin abortus oranı ve abortusların başlama/sonlanma zamanları üzerinde etkisi olmadığını belirlemiştir. Bunun nedeni çalışmalarında gebeliklerin 25-32. gününde olan köpeklerin kullanılması ve/veya CLO enjeksiyonunun 1 µg/kg gibi düşük bir dozda uygulanması olabilir. Anılan süreler, abortus başlaması/sonlanması, CLO desteğinde MİS desteğine göre çok daha belirgin ve istatistiksel yönden önemli düzeyde kısalmaktadır. Grupların abortus süreleri (abortus başlama ve sonlanma arasındaki süre) arasında ise istatistiksel bir fark yoktur. Elde ettiğimiz bu veriler yukarıda bahsedilen literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda abortus başlama/sonlanma ve süresi ile ilgili dikkat çekici bir nokta söz konusudur. Grupların abortus süreleri arasında bir fark olmamasına rağmen

hem 24. hem de 36. saatte yapılan MİS takviyesi tek başına AGL grubuna göre abortus başlamasını sadece sayısal olarak erkene çekmiş ancak abortus sonlanma süresini MİS36 grubunda istatistiksel olarak da kısaltmış olmasıdır. Bunun nedeni başlangıç ve sonlanma saatleri arasında görülmeyen ancak abortus süresi arasında ortaya çıkan bireysel farklılıkların dağılıma yansımaları olabilir.

Uygulamaların abortus oranı ve abortusların başlaması/ sonlanması ile ilgili elde ettiğimiz bulgularımız değerlendirildiğinde, elde ettiğimiz sonuç “AGL uygulamasından 24-36 saat sonra yapılan PG desteğinin AGL’nin abortus yapıcı etkisini artırdığı” şeklinde tek cümle ile özetlenebilir. Kloprostenol bu etkisini hem abortus oranı hem de süresi üzerinde gösterirken MİS sadece abortus süresi üzerinde göstermektedir. Yukarıda da bahsedildiği üzere; bu sonucumuz kadında (Blum et al., 2007) ve hayvanlarda da (Agaoglu et al., 2014; Ay et al., 2019; Cetin et al., 2010; Erüenal-Maral et al., 2004) daha önce ortaya koyulanlar ile benzerdir. Ancak bu çalışmada önceki çalışmalardan farklı olarak hem CLO hem de MİS tek uygulama ve düşük doz olarak uygulanmıştır. Sonuçlarımızın önemini vurgulayan hususlardan bir tanesi de bu noktadır. Bu başarıyı sağlayan etkenler CLO ve MİS’in sahip oldukları farmakolojik, biyolojik gibi özellikleri yanında ilgili gebelik fizyolojisinde şekillenen reseptör ve moleküler düzeydeki değişikliklerin olduğunu söyleyebiliriz.

Bahsi geçen bu bilgiler yanında kadında PG uygulamasından 36-48 saat önce yapılan antiprogesteron (MİF) uygulamasının abortus başarı oranını artırdığı, süresini kısalttığı da gösterilmiştir (Ho et al., 1995; Thong et al., 1992). Bu verilerin -AGL ile ön uyarım yapıldıktan sonra- hem tek doz uygulanan CLO ile tek uygulamada düşük doz yapılan MİS desteğinin sağladığı başarıyı açıklamada etkili olabileceği kanaatindeyiz. Zira, daha önce açıklandığı üzere MİS’in abortus başarı oranı doz bağımlıdır (Agaoglu et al., 2014), hem insan hem de hayvanda yüksek dozda (Ho et al., 2007) ve/veya mümkünse sık aralıklarla tekrarlayan uygulamalar ile başarı oranı artmaktadır (Ay et al., 2019). Bunun yanında, hem insan hem de köpekte MİS vaginal olarak uygulandığında başarı oranının daha da arttığı bilinmektedir (Ho et al., 2007; Ho et al., 1995). Bu ilacın farmokinetik yapısı ile ilgilidir. Ancak cüssesi ve anatomik yapısı kedide vaginal MİS uygulamasını imkansız hale getirdiği için bu tip bir karşılaştırma yapılamamaktadır. Diğer taraftan, Ay et al. (2019) kedide oral olarak yüksek doz MİS’i tek başına uyguladıklarında düşük doza göre daha yüksek başarı

oranları elde etmiştir. Ancak en yüksek başarıyı AGL+MİS (düşük doz) uygulamasında elde ettiklerini ve kedide yüksek doz MİS uygulamasını -çok ciddi yan etkilere yol açtığı içi önermemişlerdir.

Bu tez çalışmasında elde ettiğimiz abortus başlama/tamamlanma oranları ile abortusların başlama/sonlanma süreleri AGL'nin PG'ler ile kombine edilmesinin daha başarılı sonuçlar sağladığını ortaya konulmuştur.

Çeşitli olguların patofizyolojisinin veya fizyolojik süreçlerin daha ayrıntılı olarak belirlenebilmesi veteriner/beşeri hekimlerin tedavi anlayışında da değişiklikler yapmasına yol açmıştır. Buna bağlı olarak tedavi başarı oranının artırılması, tedaviye direnç gelişmesinin engellenmesi/en aza indirilmesi ya da gelişmiş olan direncin kırılması, ilaçların olumsuz etkilerinin en aza indirilmesi/kaldırılması amacıyla kombine ilaç uygulamalarının yapıldığı tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir (Approval and Guidance, 2012).

Farklı etki kategorileri olmasına rağmen kombine ilaç uygulamaları a) farklı yollardaki hedefler üzerinden, b) aynı yoldaki farklı hedefler üzerinden ve c) farklı yollar vasıtasıyla aynı hedef üzerinden etkilerini gösterirler (Fischbach, 2011). Ayrıca, kombine uygulamalarında ilaçlar arasında farmakokinetik ve farmakodinamik olmak üzere iki ana etkileşim söz konusudur. Farmakokinetikte ilaçların birbirlerinin biyoyararlanımı, dağılım hacmi, zirve düzeyi, klirens ve yarı ömrü gibi bir çok farklı parametre etkilenebilir. Bu tür değişiklikler ise ilacın plazma düzeylerinde değişikliklere yol açarak yan etki insidensini/riskini artırabilir ya da birinin veya birbirlerinin etkinliğini azaltabilir. Farmakodinamikte ise ilacın plazma düzeylerinde herhangi bir değişiklik şekillenmez ancak ilaçlar sinerjik olarak ($1+1=3$), biri diğerinin etkisine katkı sağlayarak ($1+1=2$) ya da diğerinin etkisini güçlendirerek ($1+0=2$) çalışırlar. Tabi burada antagonizm ($1+1=0$ ya da $0,5$) etme özellikleri de söz konusudur (Karaman, 2015) ancak uygun ilaçlar seçildiğinde antagonizm özelliği söz konusu olmayacaktır.

Elde ettiğimiz sonuçların değerlendirilmesinde kullandığımız ilaçların serum plazma düzeyleri ölçülmedi. Ancak ister farmakokinetik ister farmakodinamik etkileşim üzerinden olsun, AGL+PG uygulamalarındaki başarılarımız, bu yöntemlerin - yukarıda bahsi geçen- kombine ilaç tedavisi prensiplerini başarı ile sağladığını göstermektedir. Eilts (2002) 'nin bildirdiği gibi, çabuk etki göstermesi ve yan etkisinin

olmaması ilacın etkisini belirleyen faktörler arasındadır. Dolayısıyla uygulamış olduğumuz AGL+PG yöntemin başarısına dair daha kesin bir ifade kullanmak için yan etkilerin ve serum biyokimya sonuçlarının da değerlendirilmesi de gereklidir. Zira, yan etkilerin olmaması ya da en aza indirilmesi kombine ilaç uygulamasının temel noktalarından bir tanesidir (Approval and Guidance, 2012).

Yan Etki İnsidensi

Bir şeyi yan etki olarak değerlendirmek için gerçekleşmesi gereken iki koşul söz konusudur. Birincisi belirlenen yan etkinin amaçlanmamış olması gerekir ki bunu belirlemek için müdahalenin ne için yapıldığının ya da başka bir ifade ile müdahaleden ne beklendiğinin bilinmesi gerektirir. İkincisi müdahale sonrasında şekillenen olaylardan hangilerinin müdahale nedeniyle geliştiğinin belirlenmesini gerektirir (Due, 2023).

Yapılan uygulamalarda/tedavilerde yan etki türü ve sıklıklarının tahmin edilmesi ya da bilinmesi kullanılacak ilacın fayda-zarar değerlendirilmesinde çok önemlidir. Bunun için uzun süren ar-ge çalışmaları, laboratuvar deneyleri ve randomize kontrollü çalışmalar yapılmakta ve gözlenen yan etkiler prospektüslere yazılmaktadır. Ancak buna rağmen bir çok ilacın yan etkileri ilaç ticarileşip piyasaya çıktıktan sonra daha iyi belirlenebilmektedir (Galeano et al., 2020).

Aglepriston da kedi için böyledir. Normalde kedi için lisansı olmayan bu ajan sahada prospektüs dışı olarak kullanılmaya başlanmıştır ki ilaçların prospektüs dışı kullanıldığı bazı durumların söz konusu olduğu bilinmektedir (Woodward, 2005). Kedide AGL'nin kullanıldığı durumlardan bazıları gebelikleri önleme/sonlandırma (Gogny and Fiéni, 2016) ve meme hiperplazisi (Görlinger et al., 2002) olgularıdır ve endike oldukları durumlardaki yan etkileri -klinik saha çalışmalarına ait literatür sayesinde- neredeyse tam olarak belirlenmiştir. Tüm çalışmalar dikkate alındığında AGL kediler için güvenli olarak değerlendirilmektedir (Georgiev and Wehrend, 2006).

Gebelikleri AGL ile sonlandırılan hayvanların %10'undan daha azında enjeksiyon bölgesinde ağrı ve orta derece lokal reaksiyon dışında hafif düzeyde yan etki görülür (García Mitacek et al., 2012; Georgiev and Wehrend, 2006). Fieni et al. (2006) fetal atılım hemen öncesinde kedilerin %9,3'ünde geçici depresyon ve anoreksi görüldüğünü bildirmiştir. Goericke-Pesch et al. (2010) ise yan etki olarak hayvanların yaklaşık %18,2'sinde sadece enjeksiyon bölgesinde kaşıntı şekillendiğini rapor

etmiştir. Bu oranlar Karakas Alkan et al. (2020) tarafından iştahsızlık/depresyon %50, enjeksiyon yerinde ağrı %30 olarak diğer çalışmalardan daha yüksek belirlenmiş ancak bu yan etkilerin kendiliğinden sonlandığı ve iyi tolere edildiği bildirmiştir. Ay et al. (2019) ise AGL uyguladıkları kedilerin %7,1'inde abdominal genişleme ve ağrı görüldüğünü bildirmiştir.

Kediye benzer şekilde köpekte de AGL uygulamaları sonrasında enjeksiyon bölgesinde ağrı/ şişkinlik, anoreksi, depresyon (Fieni et al., 2006; Galac et al., 2000; Pettersson and Tidholm, 2009) subdermal tabakada kalınlaşma (Baan et al., 2008), uterusu KEH ile uyumlu değişimler (Galac et al., 2000) gibi çeşitli yan etkiler rapor edilmiştir. Ancak hem kedi hem köpek için görülen yan etkilerin hafif seyrettiği, kendiliğinden sonlandığı ve hayvanlar tarafından iyi tolere edildiği tüm araştırmacılar tarafından bildirilmektedir. Bu yönden değerlendirildiğinde; sunulan çalışmada AGL uygulamasına bağlı bir yan etki görülmemesi normal olarak düşünülmektedir. Zira, sayılan bu yan etki ve oranlardan farklı olarak AGL'nin kedide (Ay et al., 2018) ve köpekte (Agaoglu et al., 2011; Binli et al., 2022; Polisca et al., 2010) herhangi bir yan etkiye yol açmadığını ve yapılan uygulamanın kedinin gelecek dönem fertilitasını ve gebelik oranını etkilemediğini (Goericke-Pesch et al., 2010) bildiren çalışmalarda söz konusudur.

Prostaglandinler, üreme sürecinde içinde olduğu çok sayıda fonksiyonda görev alan, endojen olarak üretilen asidik lipid grubudur (Clark and Myatt, 2008). Diğer PG serilerinin etkileri olsa da üreme sürecinde/sisteminde en çok etkisi olan F ve E serileridir (Wildschut et al., 2011). Prostaglandinler epitelyumdan üretilen moleküllerdir ve diğer epitelyum kökenli nitrik oksit, ATP ve endotelin gibi moleküllerle birlikte kas gevşemesi/kasılmasında görev almaktadır. Yapılan çalışmalar PG'ler diğer epitel kökenli moleküllerden çok daha önemli olduğunu ve düz kas kasılmalarının en önemli nedeni olduğunu göstermektedir (Ruan et al., 2011). Bu etkilerini kalsiyum kanallarıyla birleşmiş spesifik reseptörler yoluyla hücreye Ca^{2+} girmesi artışını teşvik ederek gerçekleştirirler (Arrowsmith et al., 2010) veya miyenterik nöronları etkileyerek (Grasa et al., 2006; Kunikata et al., 2002; Okada et al., 2000) gösterirler. Dolayısıyla PG'ler -epitelden üretilen bir ajan olarak- düz kasların görev aldığı solunum, sindirim, ürünasyon, sperm nakli ve doğum gibi bir dizi fizyolojik süreçte düz kas tonuslarını düzenlemekte görev alır (Ruan et al., 2011).

Bu bilgiler ışığında kedi ve köpeklerde $PGF_{2\alpha}$ 'ya bağlı olarak ortaya çıkan bitkinlik, salivasyon, taşipne, taşikardi, kusma ve/veya ishal (Johnston et al., 2001) gibi yan etkilerin beklenmesi normaldir. Bu yan etkilerin şiddeti, görülme oranı ve süresi doza ve uygulama sıklığına bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle hafif orta şiddette seyreder, uygulamadan 5-10 dakika sonra başlar ve 60 dakika içinde sonlanır (Johnston et al., 2001; Špoljarić et al., 2020).

Sunulan tez çalışmasında $PGF_{2\alpha}$ 'ya bağlı herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Bunun nedeni uygulamalar sırasında CLO'nun literatür dozunda kullanılması, tek uygulama yapılması ve -özellikle- uygulama sırasında hesaplanan CLO dozunun 1:1 oranında serum fizyolojik ile sulandırılması olduğunu düşünmekteyiz. Bilindiği üzere uygulama öncesinde atropin uygulamaları ya da enjeksiyon sonrası hayvanın 10-40 dk süreyle dolaştırılması gibi bazı uygulamalar $PGF_{2\alpha}$ 'nın yan etkileri azaltmaktadır (Johnston et al., 2001). Ancak bunlar yanında -klinik tecrübemiz olarak- hesaplanan dozun serum fizyolojik ile sulandırılmasının da yan etkileri önemli oranda azalttığını söyleyebiliriz. Hesaplanan dozun uygun şekilde sulandırılması hekimlikte sıklıkla yapılan bir uygulamadır. Bu sayede ilacın etken maddesi azaltılmadan konsantrasyonun azaltılması ve buna bağlı olarak uygulama sırası ve sonrasındaki rahatsızlıkların ortadan kaldırılması/azaltılabilmesi, küçük miktarların daha kolay doze edilmesi gibi faydalar sağlanabilir (Grissinger, 2017).

Prostaglandin E1 beşeri hekimlikte sıklıkla mide koruyucu ve abortus yaptırıcı ajan olarak kullanıldığından kadındaki yan etkileri köpek ve kedilerden daha iyi ortaya koyulmuştur. Kadında en sık karşılaşılan yan etkiler genellikle hafif/orta şiddette seyreden titreme, ishal, karın ağrısı, hipertermi, bulantı, kusma, şişkinlik, kabızlık, hazımsızlık, baş ağrısı, ani kanama ve adet düzensizliğidir (Krug and Maani, 2019). Tabi bu yan etkiler doza, uygulama sıklığına ve uygulama yoluna bağlıdır (Marwah et al., 2016) zira kadında abortus amacıyla oral, buccal, vaginal, servikal yolla kullanılmaktadır (Giuliano et al., 2000).

Köpekte abortusu desteklemek amacıyla PGE1 analogu MİS Agaoglu et al. (2014) tarafından kullanıldığında AGL ile komnine edilen vaginal, oral ve vaginal+oral uygulamalar sonucunda yan etki ile karşılaşılmemiştir.

Kedide ise MİS ile abortusları indükledikleri çalışmalarında Ay et al. (2018), MİS dozu arttıkça yan etki şiddetinin arttığını belirlemiştir. Misoprostol uygulamasında kedilerde en yüksek ve şiddetli oranda görülen yan etkinin kusma

olduğu belirlenmiştir. Misoprostol dozu arttıkça AGL+MİS kombinasyonunda %1,2 düzeyinde görülen kusma tek başına uygulanan MİS'in dozu iki katına çıkartılınca %11,2'ye doz dört katına çıkartılınca ise %56,7'ye yükselmektedir. Benzer şekilde abdominal gerginlik, ağrı, ishal ve dehidrasyon durumlarında önemli oranda bir yükselme şekillendiği belirlenmiştir (Ay et al., 2018).

Bu tez çalışmasında MİS kaynaklı herhangi bir yan etki görülmemiştir. Bu veri istediğimiz bir durumdur ancak şaşırtıcı değildir. Yukarıdaki literatür dikkate alındığında kadında (Elati and Weeks, 2009) ve köpekte (Verstegen et al., 2008) düşük doz MİS uygulamalarının yan etkiye yol açmadığı, doz ve uygulama sıklığı artırıldıkça yan etkilerin ortaya çıkamadığı görülmektedir (Chong et al., 2004). Kediler için de benzer bulgu Ay et al. (2018) tarafından bildirilmiştir ve mide koruyucu etkisi olan MİS'in yüksek dozda uygulandığında ilacın kümülatif etkisine bağlı olarak kusma ve diğer yan etkilerin şekillendiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada MİS tek uygulama, düşük doz ve oral olarak uygulandığı için yan etki görülmemiştir.

Ancak yukarıda da değinildiği gibi bir çok memeli dokusunda PGR bulunmaktadır ve dokularda farklı PG türlerine ait farklı sayıda reseptör bulunur (Sugimoto and Narumiya, 2007). Örneğin solunum sisteminde F serisinden daha ziyade E serisi etki eder (Bozyk and Moore, 2011). Bir diğer nokta olarak, fizyolojik ve patolojik süreçlerde farklı reseptörlerin ortaya çıkabileceği ya da hastaların bunlara verdiği cevabın bireysel olarak farklı olabileceği unutulmamalıdır (Ruan et al., 2011).

Yukarıda anılan faktörler yanında, kedilerin çalışma boyunca ayrı ayrı hospitalize edildiği ve bu nedenle en azından davranış üzerine -olası- yan etkilerinin kediler tarafından saklanmış/gizlenmiş olabileceğininide bir başka faktör olarak göz önünde bulundurmaktayız. Bu çalışmada kedi glaskow ağrı skalası ile yapılan uygulamaların ağrıya yol açıp açmadığı değerlendirildi. Ağrı -kaba bir tarifledinin/hayvanın içine kapanmasının bir açıklamasıdır ve ağrı değerlendirmeleri genellikle kedilerin sosyal stresini, farklı mizaçlarını ve ağrı ile ilgili olmayan davranış değişikliklerini dikkate almamaktadır. Dolayısıyla bunların ayrı ayrı değerlendirilmesinde fayda bulunmaktadır (Zeiler et al., 2014). Yine kedilerin günlük yaşam döngüsü incelendiğinde sabah ve akşam farklı davranışlar sergiledikleri görülür. Sunulan çalışmada kedilerin yeterli sıklıkta gözlemlendiğini düşünmekteyiz. Ancak -gözlemlerin bir kısmının uzaktan yapılmış olmasına rağmen- 12 saat aralıklarla yapılan klinik muayeneler ve abortusların oluşturduğu stres nedeniyle

kedilerin sosyal davranış değişikliklerini gizlemiş olabileceklerini söylemek yanlış olmayacaktır. Zira stres ağrıya neden olmasa da davranış değişikliklerine yol açabilir (Zeiler et al., 2014).

Serum Biyokimya Parametleri

Yapılan uygulamaların karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine olan etkileri uygulama günü (0. gün) ve OHE günü yapılan ölçümlerle belirlendi. Buna göre uygulamalar bazı grupların karaciğer fonksiyon test sonuçlarında istatistiksel yönden önemli değişikliklere yol açmıştır. Ancak bu önemli değişikliklere rağmen ALT ve ALP değerleri referans sınırlar (25-97 U/l ve 0-45 U/l) dahilinde kalmıştır. Diğer yandan böbrek fonksiyon testlerinde 0. günden OHE gününe kadar önemsiz sayısal değişiklikler şekillenmiştir. Dolayısıyla yaptığımız uygulamaların karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerinde -en azından bu çalışmada değerlendirilen parametrelerde- yaptığı değişikliklerin klinik açıdan önemsiz olduğunu düşünmekteyiz.

Bilindiği ve aşağıdaki örneklerde desteklendiği üzere gebelik biyokimyasal parametrelerin çoğunda gebelik öncesi döneme göre farklılıkların şekillenmesine yol açmaktadır. Irka ve gebelik dönemine göre testlerin düzeylerinde artış ve azalışlar şekillenebilmekte (Paltrinieri et al., 2014; Şimşek et al., 2015) ve hatta bu biyokimyasal değerler fizyolojik süreç içerisinde dahi beslenme, obezite, hidrasyon durumu gibi çeşitli faktörlerden de etkilenmektedir (Baral et al., 2014; Martins et al., 2023; Paltrinieri et al., 2014). Örneğin gebe köpekte BUN'da orta düzeyde bir yükselme, CREA'da ise düşme gözlemlenmektedir; gebeliğin 30. gününden itibaren ALP düzeyinde iki katından yüksek bir artış şekillenirken ALT düzeyinde düşüş şekillenir; gebe köpekte BUN düzeyi 2-3 mmol/l seviyesine kadar yükselebilirken CREA seviyesinde kademeli azalma şekillenir (Kimura and Kotani, 2018); Ankara kedilerinde ALT düzeyleri gebeliğin geç dönemlerinde azalma eğilimindedir (Macun et al., 2010); AST düzeyleri gebe olmayan kedilere benzer şekilde devam eder (Turgut, 2000).

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgu başka araştırmalarda benzer şekilde elde edilmiştir (Eren and Yenilmez, 2019; Jurka and Max, 2009); Buna göre AGL kedide (Eren and Yenilmez, 2019) ve köpekte abortus (Binli, 2020) ile fibroadenomatosis (Jurka and Max, 2009) tedavisinde kullanıldığında kedilerin hematolojik ve biyokimyasal değerleri değişmemektedir veya artmasına rağmen referans değerler arasında kalmaya devam etmektedir (Eren and Yenilmez, 2019; Jurka and Max, 2009).

Sunulan çalışmada AST ve ALT düzeylerinde OHE gününde elde edilen istatistiksel fark AGL+MİS24 grubunda AST aktivitesinin artışından ALT aktivitesinin ise azalışından kaynaklanmaktadır. Tabii bu farkın neden kaynaklandığını belirlemek oldukça zordur ve bu nedenle açıklanması konusunda net bir ifade söylenememektedir (Gürgöze et al., 2009), ancak gebelik sırasında enzimatik mekanizma değişmesi bu konuda açıklayıcı bir faktör olabilir. Bilindiği üzere transaminaz enzimleri gebeliğin normal olarak devam etmesinde önemli role sahiptir (Hafez et al., 1983). Orta dönem gebe kadınlarda ALP aktivitesinde hepatik ALP izoenzimlerinden kaynaklan bir artış görülmektedir ki bu aslında plasental fonksiyon kaynaklı ALP izoenzim aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Kadında olandan farklı olarak gebe köpeklerde ALP aktivitesindeki artış fetal hepatik hematojenezisten kaynaklanmaktadır (Kimura and Kotani, 2018).

Diğer yandan MİS'in sahip olduğu antiapoptotik, sitoprotektif ve antioksidan özellikleri nedeniyle dokuların iyileşmesinde rol oynama özelliği söz konusudur (Bilgic and Ozgocmen, 2019; Lee et al., 2011; Salam et al., 2009; Wilson, 1988). Yapılan çalışmalarda MİS'in karaciğer, kalp ve böbrek dokularında ilaç tedavisinde ortaya çıkan yan etkileri aza indirdiği ve iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Bilgic and Ozgocmen, 2019).

Sonuç olarak; gebelik, doğum/abortus sırasında fizyolojide şekillenen değişiklikler, maruz kalınan ağır metabolik yük nedeniyle şekillenen biyokimyasal değişikliklerin kaynağının/kaynaklarının ortaya koyulması oldukça zor olmaktadır. Önemli olan nokta, bu çalışmada kullanılan yöntem ve ilaçların serum biyokimyasal parametrelerde yol açtığı değişikliklerin klinik ve bireysel hayvan sağlığı açısından önemli olmaması, diğer bir deyişle kullandığımız yöntemin bu açıdan güvenli olduğunu göstermesidir. Ancak bilimsel açıdan bu değişiklikleri yorumlamak -en azından yorumlamaya çalışmak- doğru olacaktır. Yukarıda belirtildiği üzere anılan parametrelerin yaş, beslenme, stres, çevresel faktörler, kas aktivitesi ve hastalıklar gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Meyer and Harvey, 2004). Sunulan çalışmada sağlıklı, gebeliğin aynı döneminde bulunan, benzer vücut ağırlıklı, benzer yaşlı kedilerde abortuslar yaptırılmaya çalışılmış, çalışma boyunca hepsi aynı ortamda hospitalize edilmiş, aynı şekilde beslenmiş ve aynı süreçlerden geçirilmiştir. Dolayısıyla bu faktörlerin baktığımız parametreleri etkileme olasılığını oldukça düşük görmekteyiz. Diğer yandan Paltrinieri et al. (2014) aynı koşullarda barındırılan, yaşları, beslenme farklılıkları olmayan kedilerde ırka bağlı değişiklikler olduğunu

belirlemiştir. Sunulan çalışmada hayvan materyalinin çoğunluğunu melez ırk oluşturmaktadır. Dolayısıyla bu hayvanlara özel bir referans aralıktan bahsetmekte zordur ve bu nedenle bizim sonuçlarımızı etkileme olasılığını düşük görmekteyiz.

Tüm bu bilgiler ışığında elde ettiğimiz değişikliklerin abortus sırasında şekillenen ağır metabolik yükten ve fizyolojik değişikliklerden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bilindiği üzere abortus sırasında fetoplental yapı bozulmaktadır. Bizim görüşümüze göre bu bozulma yukarıda bahsedilen fetal hepatik hematojenezis kaynaklı değişimlere yol açarak karaciğer fonksiyonlarını içeren enzimatik süreci etkilemektedir. Ancak, abortus süreci çok uzun bir süreç olmadığı için -%79,3'ü 24 saatte tamamlanıyor- fonksiyon testleri yükselmekle birlikte referans sınırlar arasında kalmaya devam etmektedir.

Progesteron Düzeyleri

Üreme, gebeliğin anne tarafından tanınması için, periimplantasyon döneminde konseptus ile uterus arasında şekillenen - uterusun epiteli ve stroması tarafından gen ifadesinin düzenlenmesi amacıyla iletişimin kurulduğu - oldukça karışık moleküler ve histolojik değişikliklerin olduğu bir süreçtir (Bazer et al., 2018). Burada en önemli noktalardan bir tanesi antilüteolitik faktörlerin salgılanarak CL'un devamlılığını temin etmektir (Thatcher, 2017). Maternal kabul başarılı bir şekilde sağlandığında lüteal P4, plasental hormonlar, lüteotropik mekanizmalar ile gebeliğin devam etmesi ve doğumun gerçekleşmesi sağlanabilir (Bazer et al., 2018). Burada da hayati olan konu P4'ün devamlılığını sağlamaktır, zira P4 sadece gebeliğin devam etmesinde değil aynı zamanda maternal tanıma aşamasında da görev alır: a) uterus tarafından embriyonun kabul edilme sürecini başlatır, b) uterus sekresyonunu sağlayarak konseptusun büyüme ve gelişmesini sağlar, c) implantasyonun gerçekleşmesi ve abortusların engellemek için uterus kasılmalarını önler ve d) embriyoyu annenin immün sisteminden korur (Lewis, 2003; Soloff et al., 2011).

Almış olduğu bu görevler gebelik sonlandırma çalışmaları ve girişimlerinde P4'ü ana hedef haline getirmiştir. Kedi ve köpekte bunun için yapılan girişimler üç başlık altında toplanabilir: a) P4 kaynağını doğrudan hedef almak: bu yöntemde genellikle PGF₂α'nın lüteolizis özelliğinden yararlanır, b) P4 kaynağını dolaylı hedef

almak: bu yöntemle genellikle lüteotrofik etki gösteren PRL'nin etkisinin CBG, BRM gibi antidopaminerjik ilaçlarla ortadan kaldırılmasından yararlanır, c) P4 kaynağına dokunmadan P4'ün etkisini ortadan kaldırmak: bu yöntemde ise AGL gibi PR antagonistlerinden yararlanır. Gebelik endokrinolojisi gereği bu yöntemler farklı gebelik süreçlerinde farklı şekillerde ve başarı oranlarında etki gösterirler. Sunulan doktora tez çalışmasında AGL ile PR'leri, PG'ler ile de lüteal doku miyometriyum ve serviks hedeflenerek P4'ün kaynağı ve/veya uterus üzerindeki etkisi ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır zira abortus esnasında şekillenen endokrinolojik, histolojik ve anatomik değişikliklerin kaba hatları ile normal doğum süreci sırasında olanlar ile benzerlik göstermesi beklenmektedir. Bilindiği gibi doğum/abortus süreci lüteal desteğin azalması/sonlanması, miyometriyal kasılmaların başlaması ve yavru çıkışı/atılışı şeklinde seyreder.

Lüteal desteğin azalması/sonlanması serum P4 düzeyinin ortadan kalkması anlamına gelir ki bu durumda normal olarak ilk akla gelen P4 düzeyinin azalarak bazal düzeyine gerilemesidir. Ancak bu tez çalışmasında yapılan uygulamaların P4 düzeyinde önemli değişikliklere yol açmadığı belirlenmiştir. Bilindiği üzere kedilerde P4 ilk çiftleşmeden 2-3 gün sonra başlayan yükselme ile gebelik boyunca 11-60 ng/ml düzeyinde seyreder ve çoğu kedide doğumdan hemen önce serum P4 düzeyi 1 ng/ml veya altına iner ki bu düşüş köpekte zorunlu iken kedide değildir. Progesteron >1 ng/ml düzeyinde olsa dahi kedinin aktif bir doğum sürecinde olduğu da görülebilir (Johnston et al., 2001; Kustritz, 2006). Sunulan çalışmada AB gününde herhangi bir grup ve kedinin P4 düzeyi bazal seviyeye gerilememiş olması bu bilgi dikkate alındığında şaşırtıcı bir bulgu değildir. Buna yol açan faktörlerin kedilere has endokrinolojik özellikleri yanında kullandığımız ilaçlardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Sunulan çalışma gebelik sonlandırmaya yönelik olduğundan sonuçların daha iyi anlaşılması için lüteal işleve bir göz atmak gerektiği kanaatindeyiz.

Lüteal fonksiyonun devam etmesi lüteotrofik ve lüteolitik mekanizmalar ile sağlanır (Kowalewski, 2017). Bu iki mekanizmanın düzenlenmesinde PG'ler önemli rol oynar. Birçok memeli türünde lüteal dokuda PG'lerin mevcudiyeti ve luteal işlevdeki otokrin/parakrin rolleri belirlenmiştir (Olofsson and Leung, 1994). PG'ler lüteal işlevin devam etmesinde (Kowalewski, 2017) gebelik, doğuma hazırlık, doğum ve postpartum dönemde önemli rol oynarlar (Wildschut et al., 2011). Özellikle lüteal

hücreler tarafından üretilen PG'ler CL şekillenmesi ve P4 üretimine yardım eder ancak bu yardım lüteolizis için geçerli değildir (Kowalewski, 2017).

Bilindiği üzere köpek ve kedilerde LH, PRL ve P4'ün kendisi lüteotrofik etki gösterir (Kowalewski et al., 2020). Ancak yapılan çalışmalar, sığır koyun, insan ve köpekte PG'lerin lüteotrofik etkileri olduğunu bunun da muhtemelen PGE2 aktivitesine bağlı olarak şekillendiği göstermiştir (Christenson et al., 1994; Harris et al., 2001; Kowalewski et al., 2013; Weems et al., 1997). Daha açık söylemek gerekirse, PGE2 köpek CL'si için lüteotrofik özelliktedir (Kowalewski, 2017). Prostaglandin E2 bu etkisini iki yol ile gösterir: a) lüteal reseptörlerin bağlama kapasitesini artırarak ve b) lüteal P4 üretimini artırarak ki bunu cAMP/PKA yoluyla gerçekleştirir (Kowalewski et al., 2013; Weems et al., 2010). İnekte ise başka iki farklı mekanizmanın söz konusu olabileceği bildirilmiştir: a) PGE1 lüteal doku üzerindeki etkisini tamamıyla PGF₂α'nın transkriptomik etkisini baskılaması, b) PGE1'in PGF₂α'nın ovaryum arterine ve ardından lüteal dokuya taşınmasını tamamen engellemesidir (Ochoa et al., 2018). Ayrıca PGE2 köpek lüteal dokusunda -P4 sentezinde çok önemli rolü olan- StAR üretimini de uyarmaktadır (Kowalewski et al., 2013). Burada PGE1'inde gerek in-vitro gerekse in-vivo ortamda P4 sekresyonunun artırıldığını vurgulamak gerekir (Weems et al., 2010). Prostaglandin E1 etkisini PGE2 ile ortak mekanizma ile gerçekleştirir: her ikisi de vasodilatatördür, her ikisinde in vitro ortamda lüteotrofik in-vivo ortamda antilüteolitik etki gösterir (Fitz et al., 1984; Reynolds et al., 1981). Örneğin, bu iki PG koyunlarda tekrarlayan şekillerde verildiğinde östradiol-17B ve PGF₂α tarafından uyarılan spontan veya erken lüteolizise karşı koruma sağlamaktadır (Weems et al., 2010). Diğer taraftan PGE1'in lüteotrofik ve antilüteolitik etkileri PGE2'den daha kuvvetlidir ve PGE2'ye göre koyunda lüteal ve karunkular dokuda LH reseptörleri üzerinde fazladan etkisi vardır (Weems et al., 2010). Bu nedenle PGE1 uygulamasından sonra dolaşımdaki P4 düzeyi PGE2 uygulamasına göre daha uzun süre yüksek seyretmektedir (Weems et al., 1985), bu etkisi ineklerde tek bir kas içi PGE1 enjeksiyonunun 72 saat süreyle P4 düzeyinin yüksek seyretmesini sağlaması ile de desteklenmiştir (Kimball and Lauderdale, 1975). Benzer şekilde MİS uygulamasının P4 düzeyinde artışlara yol açtığını gösteren yayınlarda söz konusudur (Honkanen et al., 2004). Ancak bunun tersini söyleyen sonuçlarda bulunmaktadır. Bu yayınlarda göre MİS uygulamasından sonra köpeklerde P4 düzeyinde önemli düzeyde azalma şekillenmektedir (Agaoglu et al., 2014; Ay et

al., 2019). Kedilerde düşük doz MİS uygulanmasının P4 düzeyini değiştirmez iken yüksek doz uygulanmasının P4 düzeyini önemli ölçüde düşürdüğünü belirlenmiştir (Ay et al., 2019). Bu literatür bilgi değerlendirildiğinde çalışmamızda elde ettiğimiz P4 sonuçlarında değişiklik şekillenmemesinin -özellikle MİS'in tek ve düşük doz uygulandığı göz önünde bulundurulduğunda- normal bir bulgu olduğunu düşünmekteyiz.

Bilindiği gibi AGL bir PR antagonisti olarak etkisini reseptör düzeyinde göstermektedir ve AGL ile abortusları uyarılan kedi (Ay et al., 2019; Ay et al., 2018; Fieni, 2006; Georgiev and Wehrend, 2006), köpek (Agaoglu et al., 2014; Agaoglu et al., 2011; Fieni et al., 2001; Galac et al., 2000; Kaya et al., 2014; Witte and Schäfer-Somi, 2007), tavşan (Özalp et al., 2008) ve ratta (Oguejiofor et al., 2013) serum P4 düzeyi yüksek seyretmektedir. Hatta bu yüksek düzey abortus tamamlandıktan sonra dahi köpekte düşmemektedir (Galac et al., 2000; Witte and Schäfer-Somi, 2007). Dolayısıyla, sunulan çalışmada AGL uygulanmasının P4 düzeylerinde bir azalmaya yol açsa dahi istatistiksel bir fark yaratmadığını belirlenmesi literatür ile uyumludur. Bu bilgilere bakıldığında AGL'nin P4'ün kendisini değil biyolojik etkisini ortadan kaldırarak etki ettiğini ve dolayısıyla AGL'nin lüteal işlev üzerine etkisi bulunmadığı düşünülmektedir (Galac et al., 2000).

Ancak burada -yukarıdaki paragrafta bahsi geçen yayınlarda- aslında AGL'nin P4 düzeyinde bir düşmeye yol açtığını ancak bunun istatistiksel yönden önemli olmadığını rapor edildiğini vurgulamak gerekir. Progesteron düzeyindeki bu düşüş sunulan çalışma yanında önceki kedi (Ay et al., 2019; Ay et al., 2018) ve köpek (Agaoglu et al., 2014; Agaoglu et al., 2011; Binli et al., 2022; Georgiev and Wehrend, 2006; Witte and Schäfer-Somi, 2007) çalışmalarında olduğu gibi uygulama sonrası sürekli bir azalma şeklinde gerçekleşebilirken önce belirgin bir şekilde arttıktan sonra da azalmaya başlayabilir (Galac et al., 2000; Kaya et al., 2014) Bu veriler ise (Galac et al., 2000)'un bildirdiğinin tersine AGL'nin lüteal işlevi etkileyebileceğini düşündürmektedir ki bu görüş moleküler çalışmalar tarafından da desteklenmektedir. Aşağıdaki literatür ışığında bu konuda ki görüşümüz -her ne kadar bu çalışmada moleküler bir değerlendirme yapılamamış olsa da- AGL'nin serum P4 düzeyinde yol açtığı düşüşün lüteal işlevleri etkilemesinden kaynaklandığını yönündedir. (Polisca et al., 2010) ovaryumdaki tüm yapılarda, beyinde, hipotalamusta ve hipofizde PR'lerinin

olması nedeniyle antigestagenlerin dolaylı olarak ovaryum işlevlerini etkilediği görüşündedir. Bunun yanında antigestagenlerin doğrudan etkileri de söz konusudur. Doğumları AGL ile uyarılan köpeklerde lüteal dokuda StAR ve 3 β -HSD ifadesi azalmaktadır (Kowalewski et al., 2011; Papa and Hoffmann, 2011). Benzer bulgu, (Binli et al., 2022) tarafından AGL ile orta dönem gebelikleri sonlandırılan köpeklerde de belirlenmiştir. Zatta et al. (2017) antigestagenlerin gen ifadesini, hücre infiltrasyon ve yangısal cevabın baskılanması ile oluşan kümülatif etkinin P4'ün kendi lüteotrofik etkisinin ortadan kalmasını sağlayarak lüteolizise neden yol açabileceğini bildirmiştir. Ayrıca, AGL'nin PR'lerine bağlanmasının fizyolojik doğum öncesi lüteolizis esnasında, lüteal ve plasental PG sistemde şekillenen değişikliklere benzeyen endokrinolojik değişiklikleri tetiklediği de (Kowalewski et al., 2010) tarafından belirlenmiş ve tam olmayan prepartal lüteolizis olarak ifade edilmiştir.

Lüteolizis mekanizması oldukça karmaşık bir süreçtir ve en önemli rolü PGF $_2\alpha$ oynamaktadır. Lüteolizis türlere göre farklı şekillenir: örneğin, primat olmayan birçok memelide CL'un siklik gerilemesi uterusun salgılanan PGF $_2\alpha$ ile başlatılır (McCracken et al., 1999). Bu başlangıç lüteal PGF $_2\alpha$ üretimini tetikler (Arosh et al., 2004; Shaw-Jenq and Milo, 1997) ve bu üretim tam bir yapısal gerileme için önemlidir (Diaz et al., 2002; Hayashi et al., 2003). Primatlarda ise lüteal regresyonun şekillenmesi uterusun salgılanan ziyade lüteal dokudan salınan PGF $_2\alpha$ ile ilişkilidir (Nagle et al., 2005). Konu -üzerinde daha çok çalışılmış olmasına rağmen- henüz köpekte bile tam aydınlatılmış değildir ve bu süreç hakkındaki bilgilerimiz kedide çok daha azdır. Her iki türde de lüteolizis mekanizması gebelik ve yalancı gebelik durumlarına göre dahi farklılık göstermektedir. Ancak veriler -her ne kadar üreme süreci ve endokrinolojik farklılıkları olsa da- kedide gebelik sırasında lüteolizis sürecinin köpeğinkine benzer olduğu göstermektedir (Kowalewski, 2017).

Köpeğe bakıldığında lüteal PGF $_2\alpha$ sentetaz (PGFS) enziminin ya çok düşük olduğu ya da olmadığı görülmektedir (Gram et al., 2013; Kowalewski et al., 2008). Diğer yandan, köpekte lüteal dönem boyunca CL'de PGF $_2\alpha$ reseptörleri (PTGFR) mevcuttur (Gram et al., 2013; Kowalewski et al., 2009; Kowalewski et al., 2008) ve PGF $_2\alpha$ 'nın tek hedefi bu reseptörler gibi görünmektedir (Kowalewski et al., 2008). Dolayısıyla eksojen PGF $_2\alpha$ 'nın köpekte her dönemde lüteolitik etki göstermektedir (Romagnoli et al., 1996; Romagnoli et al., 1991). Kedide ise lüteal PGF $_2\alpha$ düzeyi ve

PTGFR varlığı lüteal yaşam boyunca değişmemektedir (Zschockelt et al., 2016). Gebe ve gebe olmayan kedi lüteal dokusunda PG'ler yeni baştan üretilmektedir. Her ne kadar bu üretim $PGF_{2\alpha}$ 'dan ziyade PGE2 lehine olsa da kedi CL'u lüteal içi ve dışı PGE2 ve $PGF_{2\alpha}$ sinyallerinin alıcısıdır. Bulgular lüteal dokudaki lüteotrofik PGE2 ve lüteolitik $PGF_{2\alpha}$ oranının çok önemli işlevi olduğu yönündedir. Bu bulgular kedide lüteal gerilemenin/lüteolizisin tetiklenmesi için lüteal dışı $PGF_{2\alpha}$ kaynağına ihtiyaç olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (Wiltbank and Ottobre, 2003). Bu kaynak gebe köpek ve kedide plasentadır ve sentezlemesi için -muhtemelen- substrat olarak PGE2 kullanılır (Gram et al., 2013; Gram et al., 2014; Kowalewski et al., 2010). Ancak, kedide lüteal dışı $PGF_{2\alpha}$ gereksinimi eksojen $PGF_{2\alpha}$ uygulamasına olan başarısına yansımamaktadır zira gebelik dönemine göre elde edilen başarı oranı değişmektedir. Gebeliğin ilk yarısında yapılan eksojen $PGF_{2\alpha}$ uygulamalarından sonuç alınamamaktadır (Hoffmann et al., 2004; Papa and Hoffmann, 2011). Gebeliğin neredeyse tam orta döneminde ise -gebeliğin 30-38. günleri arasında- yapılan uygulamalara cevap alınmadığını (Agudelo, 2005) söyleyen kaynaklar olduğu gibi alındığını bildirilen raporlarda (Kanca et al., 2008) söz konusudur. Gebeliğin 40. gününde ise $PGF_{2\alpha}$ uygulamaları başarılı sonuç vermektedir (Baldwin et al., 2000; Georgiev et al., 2008). Bu veriler nedeniyle kedilerde $PGF_{2\alpha}$ 'nın lüteolitik etkisini gebeliğin ikinci yarısında gösterdiği genel kabul gören bir görüş olmuştur (Siemieniuch et al., 2014). Ancak, gebeliğin ikinci yarısında da olsa kedi CL'u eksojen $PGF_{2\alpha}$ 'ya dirençlidir (Tsutsui and Stabenfeldt, 1993) ve tekrarlayan uygulamalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kedide eksojen $PGF_{2\alpha}$ etkisinin 40. günden sonra ortaya çıkması/artması endokrin mekanizma ile açıklanabilir. Kedide gebeliğin 25-30. gününde P4 düzeyinin zirve yaptığı ve daha sonra azalmaya başladığı görülmektedir (Johnston et al., 2001). Bu dönem kedide CL'nin gerilemeye başladığına dair ilk histolojik işaretlerin görüldüğü 28. gün civarına denk gelmektedir (Jewgenow et al., 2012). Anılan bu gerileme başlangıcı plasentanın $PGF_{2\alpha}$ üretmeye başladığı dönemle eş zamanlı gözükmemektedir. Kedide plasentanın $PGF_{2\alpha}$ üretimi köpektan farklı olarak zamana bağlıdır. Köpekte CL oluşmaya başladığı andan itibaren bir üretim söz konusu iken kedide üretim implantasyon sırasında yok ya da çok düşük düzeydedir ve gebeliğin ikinci döneminin başında artmaya başlayarak (Siemieniuch et al., 2014; Tsutsui and Stabenfeldt, 1993) son haftasına kadar yüksek seyretmektedir (Siemieniuch et al.,

2014). Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 'nın yarı ömrü kısadır ve hızla PGFM'ye dönüşür. Bu bilgi Plazma PGFM seviyesinin, periferik olarak etkin/plasental $PGF_{2\alpha}$ düzeyini yansıttığını göstermektedir (Siemieniuch et al., 2014; Van der Weyden et al., 1989) ki bu artışın nihai amacı doğumu başlatmaktır (Van der Weyden et al., 1989). Gebeliğin son 1/3'lük döneminde fekal PGFM önemli düzeyde artmaktadır ki bu plasental $PGF_{2\alpha}$ 'nın lüteal işlev üzerine etkisini gösterir (Kowalewski et al., 2006). Fekal PGFM'deki ölçülebilir ilk artış, doğumdan dört hafta önce şekillenir ve bu artış aslında P4 düzeyindeki azalma ve belirgin hücrel bozulmanın ortaya çıktığı gebeliğin 38. ve 39. günlerine denk gelmektedir (Amelkina et al., 2015; Baldwin and Edelman, 2013; Dehnhard et al., 2014).

Kısaca PGFM düzeyindeki artış doğumun/abortusun başladığının göstergelerinden birisidir. Ancak bu noktada köpek ve kedi arasında fark bulunmaktadır. Köpekte PGFM doğumdan 24-48 saat önce belirgin şekilde artarken kedide bu artma doğumdan bir hafta önce şekillenir (Siemieniuch et al., 2014). Ancak abortusların uyarılması kedilerde PGFM düzeyinin bir hafta değil de daha kısa sürede artmasına neden olabilir. Köpekte gerek AGL gerekse $PGF_{2\alpha}$ uygulaması PGFM düzeyini artırmaktadır (Fieni et al., 2001). Benzer şekilde AGL uygulaması kedide de PGFM düzeyini abortus başlamadan 42 saat önce artırmaktadır (Fieni, 2006). Bu raporlara benzer olarak (Karakas Alkan et al., 2020) orta dönem gebe kedilerde AGL ve AGL+CLO kombinasyonlarının her iki grupta da fetal atılımdan yaklaşık 48 saat önce, PGFM düzeyinde önemli artış şekillendirdiğini bildirmiş ancak $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonun PGFM düzeyinde bir farklılığa yol açmadığını belirlemiştir. Bu tez çalışmasında PGFM düzeyleri ölçülmemiştir ancak yukarıdaki literatür dikkate alındığında özellikle benzer uygulama yapılan (Karakas Alkan et al., 2020) sonucundan çok farklı çıkmayacağını düşünmek yanlış olmaz.

Normal bir doğumda PGFM düzeyi hızla artarken P4 düzeyi de hızla azalmaktadır (Baan et al., 2008). Ancak yukarıda anlatıldığı üzere AGL ile abortusları uyarılan kedi ve köpeklerde P4 düzeyinin istatistiksel olarak değişmediği (Agaoglu et al., 2014; Agaoglu et al., 2011; Ay et al., 2019; Ay et al., 2018; Fieni, 2006; Fieni et al., 2001; Galac et al., 2000; Georgiev and Wehrend, 2006; Kaya et al., 2014; Witte and Schäfer-Somi, 2007) fakat PGFM düzeyinin arttığını (Fieni, 2006; Fieni et al., 2001; Karakas Alkan et al., 2020), tek doz $PGF_{2\alpha}$ 'nın PGFM düzeyini etkilemediği

(Karakas Alkan et al., 2020) göz önünde bulundurulduğunda tek doz $PGF_{2\alpha}$ 'nın lüteolitik mekanizmaya -en azından klinik yansıma olarak bakıldığında- etki etmediğini düşünmekteyiz. Tabi bu konu üzerinde kesin bir söylemde bulunabilmek için histolojik ve moleküler araştırma sonuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kısaca; elde ettiğimiz AGL uygulamasına verilen PGE1 ve $PGF_{2\alpha}$ desteğinin P4 düzeyleri üzerine etki göstermemesinin üç ana nedenin birlikte etki etmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu nedenler: a) AGL'nin serum düzeyini değiştirmeden yapmış olduğu P4 etkisini ortadan kaldırma özelliği, b) PG'lerin tek ve düşük dozda uygulanması ve c) endojen PGE1 ve PGE2'nin olarak lüteotrofik etkiye sahip olmasıdır. Diğer taraftan uygulamalar özellikle PG desteği yapılan gruplarda daha başarılı sonuçlar elde edildiğini göstermiştir. Dolayısıyla yaptığımız uygulamaların serum P4 düzeyini etkilemeden P4'ün etkisini ortadan kaldırdığını ve moleküler değişimler ile abortusları sağladığını söyleyebiliriz. Yapılan uygulamalar ve PG'lerin lüteal işlev üzerine etkisinden yukarıda bahsedildi. Ancak elde edilen bu başarının daha iyi anlaşılabilmesi için miyometriyal kasılmalar ve serviksin olgunlaşması/açılmasının da incelenmesinde fayda bulunmaktadır.

Bilindiği gibi gebelik sırasında P4'ün görevlerinden bir tanesi miyometriyal kasılmaları baskılamaktır (Ruddock et al., 2008). Doğum öncesinde miyometriyumun yeniden aktive olup kasılmalara başlaması gerekir ve bu P4 düzeyinin düşerken kasılmalara yol açan proteinlerin miyometriyumdaki ifadesinde artış şekillenmesi ile eş zamanlı olur (Rempel et al., 2021). Literatür incelendiğinde prostaglandin endoperoxidase-2 (PTGS2), PTGFR gibi PGR'ler, oksitosin (OXT) reseptörü, gap junction proteinleri ve iyon kanallarını kodlayan proteinlerin miyometriyal kasılmalar üzerinde etkisi olan proteinler olduğu görülmektedir (Rempel et al., 2021). Buradan da anlaşılacağı gibi $PGF_{2\alpha}$ 'nın lüteolitik özelliği yanında uterokinetik özelliği de bulunmaktadır (Papa and Kowalewski, 2020). Uterokinetik etki, burada miyometriyal kasılmaların kademeli olarak artışı sağlması şeklindedir (Van der Weyden et al., 1989) ve bu etkisini Ca iyonoforları gibi hareket ederek ve gap junction oluşumu ile elektrik iletkenliğinin artırılması yoluyla gösterir (Egarter and Husslein, 1992). Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 'nın miyometriyal kasılmalar üzerine olan etkisinden, başta çiftlik hayvanları olmak üzere birçok hayvan türünde yararlanılmaktadır (Papa and Kowalewski, 2020).

Yapılan çalışmalar kadın miyometriyumunda PGR'lerinin daima mevcut olduğunu (Wildschut et al., 2011) ve hatta gebelik süresince de varlıklarının devam ettiğini (Mitchell, 1987) göstermiştir. Ayrıca gebelik ilerledikçe uterusun PG'lere olan duyarlılığı da artmaktadır. Bu nedenle, kadında ileri dönem gebeliklerin sonlandırılmasında daha düşük dozda ve uzun aralıklarla PG uygulamasının yapılabileceği bildirilmiştir (Ho et al., 2007). Bazı farklıklar olsa da benzer veriler köpek ve kedide de gösterilmiştir. Yukarıda bahsedildiği üzere PGF_{2α} köpekte implantasyon aşamasında dahi varken kedide gebeliğin ikinci yarısından itibaren görülmeye başlar ve gebelikle ilerledikçe düzeyi/ifadesi artar (Siemieniuch et al., 2014; Tsutsui and Stabenfeldt, 1993) ve kedide bunun klinik yansıması PGF_{2α} ile etkili sonuçların >40 günlük gebeliklerde elde edilmesi şeklindedir (Eilts, 2002).

Hatırlanacağı üzere Kowalewski et al. (2010) AGL'nin plasental PG sistemde şekillenen değişikliklere benzeyen endokrinolojik değişiklikleri tetiklediğini göstermişti. Tam olmayan prepartal lütolizis olarak ifade ettikleri bu süreçte AGL'nin miyometriyal kasılmalar üzerine olan etkisi incelenmemiştir ve bu konu ile ilgili görüşler tartışmalıdır.

İmmünohistokimyasal çalışmalar ratlarda ovaryum steroidlerinin PGR'lerinin düzenlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir (Blesson et al., 2012). Progesterona uzun süreli maruz kalınması, koyunlarda PGF_{2α} öncüllerini artırarak (Boshier et al., 1987) ve prostaglandin sentetaz enzimlerinin aktivitesini artırarak PGF_{2α} salgılanmasını uyarır (Homanics and Silvia, 1988; McCracken et al., 1981); ratlarda gebelik sonunda miyometriyum kasılmaların sağlayan işlevsel değişiklikler ile birlikte miyometriyumda PTGFR'lerinin artmasını sağlar (Arthur et al., 2008), buna benzer bulgu kadında da bildirilmiştir (Bernal, 2001).

Miyometriyal kasılma üzerinde en büyük etki PGF_{2α} tarafından yapılıyor olsa da (Pharriss and Shaw, 1974) bu mekanizmada OXT ve E2'nin rollerinin önemli olduğu unutulmamalıdır. Oksitosin köpek ve diğer türlerde miyometriyal kasılmaları sağladığı bilinmektedir (Gimpl and Fahrenholz, 2001). Ancak (Gogny et al., 2010) OXT reseptörlerinin köpekte hem anöstrüs hem de diöstrüs dönemindeki uterusu belirlebilmesi nedeniyle OXT reseptörlerine ait gen ifadesindeki artmanın P4 düzeyi ile ilişkili olmadığını belirlemiştir. Diğer yandan E2 bu konuda etkili gibi gözükmektedir. Zira, gebeliğin sonunda E2:P4 oranının E2 lehine dönmesi söz

konusudur (Johnston et al., 2001) ve anöstrüstaki köpek uterusunda E2 reseptörlerinin -özellikle miyometriyumun derin tabakasında- varlığı söz konusudur (De Cock et al., 1997). Ayrıca östradiol-17 β 'nin koyun (Hixon and Flint, 1987), tavşan (Nissenson et al., 1978) ve rat (Soloff, 1975) uterusunda OXT için spesifik bağlanma bölgelerinin sayısını arttırdığı, OXT'ye yanıt olarak uterustan PGF $_2\alpha$ 'nın salgılanmasını da artırdığı uzun yıllardan bu yana bilinmektedir (Sharma and Fitzpatrick, 1974). Çalışmalar kadında onapriston (Bigsby and Young, 1994) ve MİF (Dibbs et al., 1995) gibi antiprogestinlerin kısmi östrojenik işlev gösterdiğini bildirmektedir.

Diğer yandan -yukarıdaki literatür bilgiden anlaşılacağı üzere- P4 bir yandan miyometriyal kasılmaları engellerken diğer yandan gebeliğin sonunda, doğumda ihtiyaç duyulacak olan bu kasılmaların şekillenmesi için moleküler düzeyde değişikliklere yol açmaktadır. Buradan yola çıkarak, Gogny et al. (2010) AGL'nin miyometriyal kasılmaları artırabileceği hipotezi ile aynı görüşte olduğumuzu söyleyebiliriz. Basitçe söylemek gerekirse; gebelikte miyometriyal kasılmaların başlaması için P4'ün ortadan kalması gereklidir ve AGL uterusu P4 düzeyini azaltarak miyometriyal kasılmaların geri kazanılmasına yol açmaktadır (Attard et al., 2022).

Diğer yandan AGL'nin abortus/doğumu uyarmada başarılı olduğu ancak fetal atılımda aynı başarı oranını yakalamadığını bildiren yayınlar söz konusudur (Pettersson and Tidholm, 2009). Baan et al. (2008)'a göre AGL'nin köpekte miyometriyal kasılmalar üzerine etkisi yoktur. Aglepristonun beşeri hekimlikteki muadili olan MİF, kadınların %60'ında miyometriyal kasımlara yol açarken (Frydman and al., 1991) köpekte etkisiz kalmaktadır (Nohr and al., 1993). Ayrıca -ister doğal şekillensin isterse PGF $_2\alpha$ ile uyarılsın- köpekte erken ve geç diöstrüs döneminde miyometriyal kasılmaların azaldığını belirlemiştir (Wheaton et al., 1988). Burada -miyometriyal kasılmaların şekillenmemesinde- yüksek P4 düzeyinden olduğunu düşünmek yanlış olmayacaktır. Buradan yola çıkarak Gogny et al. (2010) antiprogestinlerin, OXT ve PG aracılığı ile miyometriyal kasılmaları artırmasının beklenebileceği hipotezini geliştirmiştir. Ayrıca AGL'nin neden olduğu miyometriyal kasılmaların istenen düzeyde olamayabileceği ve uterotonik ajanlarla birlikte kullanıldığında sonucun daha başarılı olabileceği düşünülmektedir (Update, 2010).

Gogny et al. (2010) yaptıkları çalışmada diöstrustaki köpeklere AGL ile ön uyarım sonrasında yapılan PGF $_2\alpha$ enjeksiyonunun önemli düzeyde daha kuvvetli

miyometriyal kasılmalara yol açtığını belirlemiştir. Benzer bulgu hamile kadınlarda da elde edilmiştir (Ohia and Jumblatt, 1991). Karakas Alkan et al. (2020) elde ettikleri AGL+CLO kombinasyon başarısının nedeni bu olabilir. Zira, beşeri ve veteriner hekimliğe ait literatürler P4'in biyolojik etkisinin AGL ile sonlandırılmasının PGF_{2α}'nın etkinliğini arttırdığı şeklinde yorumlanabilir.

Piyometralı kedi ve köpeklerde AGL enjeksiyondan sonra uterus içeriğinin boşalması (Romagnoli, 2017) AGL'nin miyometriyal kasılmaları uyarabildiğine dair bir başka kanıt olarak sunulabilir. Ancak burada önemli olan AGL'nin kapalı serviks piyometra olgularında da aynı etkiyi göstermesidir (Fieni et al., 2014; Ros et al., 2014) ki servikal açılma uterus içeriğinin boşaltılması ve abortus/doğum'un gerçekleşebilmesi için gerekli olan bir diğer şarttır. Serviks ağırlıklı olarak hücre dışı matris proteinleri, kollajen, elastin ve glikozaminoglikanlardan oluşan benzersiz bir organdır. Gebelik ve doğum sırasında metabolik olarak aktiftir ve bu metabolizma üreme hormonlarının kontrolü altında olup oldukça karmaşıktır (Leppert, 1995). Doğum esnasında kedi, köpek ve hatta -konunun daha çok çalışıldığı- insanda dahi henüz servikal olgunlaşma/açılmayı başlatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir (Hertelendy and Zakár, 2004).

Genel olarak bakıldığında memelilerde servikal olgunlaşma/açılma sürecinde -serviksin histolojik katmanlarında- PG'lerin, E2'nin ve P4'ün yol açtığı karmaşık moleküler değişikliklerin şekillendiği görülmektedir. Servikal olgunlaşma/açılma kollajen ve proteoglikan düzeylerinin azaldığı, su içeriğinin arttığı ve serviks bağ dokusunun yeniden şekillendiği, kollajen fibrillerin doğuma izin vermek amacıyla dilatasyona uğrayarak yumuşadığı, yavrunun kolayca geçebilmesine izin veren bir hal aldığı süreçtir (Andersson et al., 2008). Serviksin yeniden şekillenmesi (eski haline dönmesi) ise kollajenaz, elastaz, metaloproteinazlar ve sitokin düzeylerinde artışın olduğu bir süreçtir (Word et al., 2007). Servikal olgunlaşma, servikal epitel ve stroma arasındaki karmaşık ilişki yoluyla E2 ve P4 metabolizmasının lokal olarak düzenlenmesiyle ilişkilidir (Andersson et al., 2008). Daha önce de bahsedildiği üzere uterus başta PG, E2 ve P4'e duyarlı genler/reseptörler gebeliğin dönemi ve doğum anında yeniden düzenlenmekte/ifade edilmektedir ki bu değişimler gebeliğin şekillenmesi ve doğumla sonuçlanması için şarttır. Burada P4, gebelik sırasında servikal bütünlüğün korunmasında önemli rol oynarken E2 onu antagonize eden bir

role sahiptir (Havelock et al., 2005). Diğer bir ifade ile P4 servikte kollagen yıkımını engellerken E2 kollagen yıkımını uyarmaktadır (Rajabi et al., 1991). Bu bilgidan antiprogestinlerin (MIF) P4'ün etkisini ortadan kaldırarak servikal olgunlaşma/açılma üzerine etkisi olabileceği görüşü çıkmaktadır ki kadınlarda bu etki gösterilmiştir (Andersson et al., 2008; Neilson, 2000).

Benzer şekilde -mekanizması henüz çalışılmamış/bilinmiyor olsa da- yapılan çalışmalar incelendiğinde kedi (Ay et al., 2019; Ay et al., 2018) ve köpekte (Agaoglu et al., 2014) tek başına uygulanan AGL'nin abortus üzerine başarılı olması, AGL'nin bu türlerde servikal olgunlaşma/açılma üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. Bu görüşümüz kapalı serviks piyometralı kedi ve köpeklerde ilk AGL uygulamasından 12-72 saat sonra serviksini açılarak uterus içeriğinin boşalmaya başladığını söyleyen yayınlarla desteklenmektedir (Blendinger et al., 1997; Bretkopf et al., 1997; Fieni et al., 1998). Bilindiği üzere köpekte P4 sekresyonundaki azalma -P4 düzeyinin < 2 ng/ml altında 24 saatten uzun süre kalması- miyometriyal kasılmaları artırmakta ve serviksini gevşemesini sağlamaktadır (Concannon and Hansel, 1977; Kowalewski, 2012). Progesteron reseptör blokörü olan AGL'nin servikal açılma üzerine olan etkisini, P4'ün miyometriyal kasılmaları üzerindeki baskısının ortadan kalkmasını ve PGF₂α salınımını artırması sonucunda plasental ayrılmanın ve ardından şekillenen Ferguson's refleksinin etkisiyle sağladığı söylenebilir. Ancak bu görüşümüz piyometra olgularındaki AGL'nin sağladığı servikal açılmayı açıklamada yetersiz kalmaktadır zira yavru/yavru zarları gibi gebeliğe ait oluşumlar yerine irinli uterusun içeriğinin bulunması Ferguson's refleksinin şekillenmemesine yol açabilir. Bundan dolayı, AGL'nin servikal açılma üzerindeki etkisini -miyometriyal kasılmaları sağlaması yanında- P4'ün biyolojik ve moleküler düzeydeki etkisini ortadan kaldırarak E2:P4 oranını E2 lehine bozarak miyometriyum ve servikte E2 aktivitesinde artışa yol açmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu artış miyometriyal kasımlara ya da servikal olgunlaşma/açılmalara yol açan PG'ler gibi E2 bağımlı moleküllerin üretiminde artışa yol açmaktadır.

Yukarıda serviks olgunlaşması/açılması ile ilgili bahsedilen kollegenaz aktivitesindeki değişiklikler aslında immünolojik değişimin bir yansımasıdır. Diğer bir ifade ile serviks olgunlaşması/açılması sürecinde dahil olan immünolojik faktörlerin işlevleri sonucunda servikal dokunun mimarisi değişmektedir. Servikal

olgunlaşma/açılma için servikse yangı hücrelerin akışında artış, yangısal sitokinlerin gen ifadesinde ve matriks metalloproteinlerin (MMP) üretiminde artış şekillenir (Bakker et al., 2017; Kelly, 2002; Yamanokuchi et al., 2022). Anahtar yangı mediyatörleri arasında interlöykin (IL) -8, IL-1, Tümör nekrozis faktör (TNF) α ve prostaglandin endoperoxide-H synthase (PGHS)-2 sayılabilir (Li et al., 2010). Bu mediyatörler sırasında ise özellikle IL-8 diğerlerine göre ön plana çıkmaktadır ki nötrofil aktivasyonu ve göçü ile degranülasyon ve kollajenaz salınımı olmak üzere iki önemli görevi bulunur (Cowan and Calder, 2004; Winkler, 2003). Doğum sırasında IL-8 servikal mukusta yüksek düzeyde bulunur ve servikal mukustaki granulosit sayısı arasında pozitif bir ilişki söz konusudur (Luo et al., 2000). Benzer bulgu Hertelendy and Zakár (2004) tarafından ineklerde servikste polimorfnükleer lökosit (PMN)'lerin artmaya başlamasının servikal olgunlaşma ile eş zamanlı olduğunun belirlenmesiyle gösterilmiştir. Prostaglandin E2'nin bu noktada hayati rolü bulunmaktadır zira PGE2 bahsi geçen immünolojik fonksiyonları aktive etmekte ya da etkisini artırmaktadır (Kelly, 1994). Nitekim, PGE2 ile doğumları uyarılan kadınlarda kollajenaz aktivitesinin kendiliğinden doğum yapanlara göre çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Ekman et al., 1986).

Doğum sırasında rol oynayan PG'lerin kaynağı miyometriyum, serviks, trofoblast, desidua ve fetal membranlardır. Bu kaynaklar aynı zamanda -genellikle- PGR'lerinin de bulunduğu yerlerdir, yani PG'lerin hedefleridir (Bakker et al., 2017; Breyer et al., 2003; Smith et al., 2001). Her bir PG'in kendisine ait bağlandıkları reseptörü veya reseptörleri vardır: PGE prostanooid (EP) ailesine ait reseptörlere bağlanırken PGF₂ α doğrudan reseptörlerine bağlanarak etki gösterir (Breyer et al., 2003). Prostanooid reseptör ailesi G protein-coupled reseptörleridir (Olson and Ammann, 2007). Bu ailede EP1, EP2, EP3 ve EP4 olmak üzere dört alt tip reseptör bulunur ve hepsinin farklı görevleri olmakla birlikte (Sugimoto and Narumiya, 2007) asıl olarak düz kasların kasılıp gevşemesinde rol oynarlar (Olson and Ammann, 2007). Beşeri jinekolojide PGE1 ve PGE2 sıklıkla kullanılan iki PG'dir. Bu yüzden moleküler çalışmalar çoğunlukla insanda ve genellikle PGE2 üzerine yapıldığı için PGE1'e ait bilgilerimiz oldukça azdır. Veteriner Jinekoloji alanında ise tersi bir durum söz konusudur ve klinikte PGE1 daha çok kullanılmıştır. Bu iki PG her ne kadar aynı aileden olsa da farklı etki gösterebilmektedir.

Bunun nedeni bağımlı gen ifadesi olarak isimlendirebileceğimiz bir tanımlama ile reseptörlerin görevleri, gen ifade bölgeleri, ifade düzeyleri ve ifade zamanları gebeliğin olup olmamasına, gebeliğin süresine, doğum öncesi/sırasına, öncesinde maruz kalınan hormonlara ve başka faktörlere göre değişkenlik gösterebilmesi olabilir. İmmunohistokimyasal çalışmalar PGR'lerinin hücre spesifik olarak ovaryum steroidleri tarafından düzenlendiğini göstermiştir. Tüm uterus dokusunda EP2 ve EP3 özellikle E2 tarafından düzenlenirken EP1 ve EP2 gen ifadesindeki artış E2 ve P4 kombinasyonu ile düzenlenir. Daha net olarak söylemek gerekirse, EP ailesini ve FP'nin dokuda mRNA ve protein düzeyindeki ifadesi E2 ve P4 kombinasyonuna bağlıdır (Blesson et al., 2012). Bu da aynı aileye ait olan EP reseptörlerinden EP1 ve EP3 düz kaslarda kasılmalara yol açarken EP2 ve EP4 gevşemelere yol açmasının nedenidir (Bakker et al., 2017).

Bu tez çalışmasında PGE1 kullanılarak miyometriyal kasılmalar ile kollejenaz, elastaz, glikozaminoglikan ve hiyaluronik asit aktivitelerini artırarak servikal olgunlaşma/açılmayı üzerine olan etkisinden yararlanmak amaçlanmıştır (Alfirevic and Weeks, 2006; Aronsson et al., 2004; Tang et al., 2007). Eksojen uygulandığında sergilediği bu etkiler daha önce kadında (Kondo et al., 1983), köpekte (Agaoglu et al., 2014; Agaoglu et al., 2011) ve kedide (Ay et al., 2019) gösterilmiştir. Ancak, endojen PGE1'in doğum sırasındaki rolü hala gizemini korumaktadır (Bakker et al., 2017). Ratta yapılan çalışmada MİS'in servikte değil miyometriyumda EP3 gen ifadesinde artışa yol açtığı belirlenmiştir (Lyons et al., 2003). Domuzlarda kasılmaları sağlayan EP3 ve FP'nin kornu uteride servikse göre daha çok, gevşetici olan EP2'nin ise tersi şekilde servikte kornu uteriye göre daha çok olduğu belirlenmiştir. Aynı ekip, önceki çalışmalarında OXT ve muskarinik M3 ve alfa2-adrenoseptor gibi miyometriyal kasılmalarda rol oynayan reseptörlerin de kornu uteride diğer bölgelerden daha yüksek ifade edildiğini belirlemiştir. Bunun nedenini -yani reseptörlerin yerleşimi ile ilgi bölgesel farkların- uterus içeriğinin hareketinin kornu uteriden servikse doğru azalan bir şekilde olmasını sağlamak şeklinde yorumlamışlardır (Cao et al., 2005). Doğumlarının PGE2 ile uyarılmasında olumsuz sonuç alınan kadınlarda servikte EP3 ifadesinin arttığı EP4'ün ise azaldığı belirlenmiştir (Roos et al., 2014).

Genel olarak bakıldığında da PGE1 daha çok EP1 ve EP3 üzerinden PGE2 ise EP2 ve EP4 üzerinden etki gösterdiği söylenebilir. Buda PGE1'in servikal

olgunlaşma/açılmadan daha ziyade miyometriyal kasılmalarda artışa yol açtığını göstermektedir ki bu etkisi PGE2'nin etkisinden daha yüksektir (Bakker et al., 2017). Prostaglandin E1 ve E2'nin etkiledikleri EP'lerin uterustaki bölgesel dağılımları göz önüne alındığında bunun beklenen bir sonuç olduğunu söyleyebiliriz.

Diğer yandan şimdiye kadar verilen bilgilerden aynı aileden olan PG'lerin sadece kendilerine ait alt tür reseptörleri üzerine etki gösterdikleri anlamı çıkarılmamalı, diğer alt reseptörleri de uyarabileceği hatırlanmalıdır. Örneğin, normalde güçlü bir EP1 agonisti olan PGE1, EP2 reseptörüne de affinite gösterebilir ki MİS'in miyometriyumda ve servikste PGE2 sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Lyons et al., 2003). Bilindiği üzere PGE2'de PGF₂α sentezinde önemli bir substrat olarak görev almaktadır (Kowalewski, 2014). Buradan yola çıkarak uyguladığımız PGE1'in AGL'nin etki mekanizmasını artırmasında bazı spekülasyonlarda bulunabiliriz ki bunlar dolaylı ve doğrudan etki şeklinde gruplandırılabilir. Doğrudan etkisini uterus kasılmalarının artmasını sağlayarak göstermektedir. Dolaylı etkisini ise serviksin olgunlaşması/açılması üzerinde PGE2 düzeyini artırarak göstermektedir ki burada da PGE2'nin kendisi de dolaylı olarak PGF₂α ve PGFM'yi artırarak luteolizis ve miyometriyal kasılmalar üzerine etki göstermektedir (Kowalewski, 2014; Kowalewski et al., 2010).

Sonuç olarak, sunulan doktora tez çalışması açıkça AGL uygulamasına yapılan tek doz PG desteği -klinik yan etkiye ve serum biyokimyasal parametrelerde değişiklik yapmadan- abortus oranlarını artırmakta ve abortus başlama/tamamlanma sürelerini kısaltmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kedide orta dönem gebeliklerin sonlandırılmasında AGL tek başına yetersiz kalabilmektedir. Tek başına AGL uygulanan grupta gebeliklerin %71,4 (5/7)'ü sonlanmıştır.
2. Aglepriston tek doz MİS ile desteklendiğinde gebelik sonlanma oranı değişmemekte %71,4 (5/7)'de kalmaktadır. Bu oran hem 24. saate hem 36. saat uygulamaları için geçerlidir.
3. Aglepriston tek doz CLO ile desteklendiğinde gebelik sonlanma oranı %100'e ulaşmaktadır. Bu oran hem 24. saate hem 36. saat uygulamaları için geçerlidir.
4. Aglepriston'un 24. ve 36. saatte CLO ile desteklenmesi AB süresini önemli düzeyde kısaltmaktadır: AGL uygulamasıyla elde edilen $134,7 \pm 28,7$ saat CLO24 ve CLO36 desteği ile sırasıyla $55,9 \pm 36,9$ ve $68,6 \pm 29,2$ saate düşürülmüştür ($P = 0,005$).
5. Klorprostonol24 desteği yapılan kedilerin %71,4 (5/7)'ünde abortuslar 43 saat içinde; CLO36 desteği yapılanların %57,1 (4/7)'sinde abortuslar 48 içinde başlamıştır.
6. Aglepriston'un 24. ve 36. saatte MİS ve CLO ile desteklenmesi AS süresini önemi düzeyde kısaltmaktadır: AGL uygulamasıyla elde edilen $161,4 \pm 28,8$ saat, MİS36, CLO24 ve CLO36 desteği ile sırasıyla $123,7 \pm 8,9$; $83,1 \pm 37,1$ ile $96,0 \pm 27,7$ saate düşürülmüştür ($P = 0,001$ ve $P = 0,03$).
7. Grupların abortus süreleri arasında bir fark bulunamamıştır. Tüm gruplarda gebelikler 12 ile 48 saat arasında sonlanmıştır ve bunun %79,3 (23/29)'ünün 24 saat içinde gerçekleşmiştir.
8. Uygulamalar ve kontroller sırasında yapılan klinik değerlendirilmelerde hiçbir kedide yan etki görülmemiştir.
9. İlaçların karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına etkileri incelendiğinde ise AST ve ALT düzeylerinde 0. günden OHE gününe kadar istatistiksel artışlar olduğu, ancak bu artışların referans değerler arasında kaldığı belirlendi. Aynı günlerde CREA ve BUN düzeylerinin de referans değerler arasında kaldığı ve uygulamalar nedeni ile herhangi bir istatistiksel fark şekillenmediği görüldü.
10. Progesteron düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması sonucunda; grupların 0. saat, 24. saat, 48. saat, AB günü ve OHE günlerine ait P4 düzeyleri arasında istatistiksel fark bulunamadı. Aynı günler baz alınarak yapılan grup içi değerlendirmede ise sadece CLO24 desteği verilen grupta 24. saate 0. saate göre

önemli bir artış olduğu belirlenmiştir (P =0,016). Benzer bir artış CLO36 grubunda da görülmesine rağmen istatistiksel bir fark belirlenmedi.

11. Tüm grupların P4 düzeylerinin 0. saatten AB gününe ve OHE gününe kadar düştüğü ancak bu düşüşün önemsiz olduğu ve abortusları başlatması beklenen 1-2 ng/ml düzeyinden çok daha yüksekte seyretmeye devam ettiği görüldü.
12. Sunulan doktora tez çalışması iki farklı PG türünün AGL ile farklı saatlerde kombine edilerek kullanıldığı ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Elde ettiğimiz klinik sonuçlarımız PG öncesinde uygulanan AGL'nin miyometriyumu PG'ler için daha duyarlı hale getirerek abortus oranlarında ve sürelerinde belirgin iyileşmelere yol açtığını göstermektedir. Bu yöntemde önceden uygulanan AGL PR'leri doldurup P4'ün miyometriyal kasılmaları baskılayıcı etkisini ortadan kaldırmakta ve bu sayede yapılan tek doz PGF_{2α} ile başarı oranı artırılmaktadır. Verilen PG desteklerin etkileri düşünüldüğünde, CLO gruplarında P4 düzeyinin düşmemesi PGF_{2α}'nın etkisini CL üzerinde değil miyometriyal kasılmalar üzerinde gösterdiği şeklinde yorumlamaktayız. Benzer vurguyu MİS içinde yapabiliriz: MİS'in serviks üzerine olan gevşetici etkisinin bu başarıda etkili olduğunu düşünmekteyiz. Bu görüşlerimiz klinik olarak elde ettiğimiz verilere dayanmakta ve bir miktarda olsa spekülasyon içermektedir. Bu spekülasyonumuz konu ile ilgili moleküler düzeyde çalışmalar yapılarak test edilmelidir.
13. Sonuç olarak; kedilerde orta dönem (30-38 gün) gebeliklerin sonlandırılmasında AGL uygulandıktan 24 ve 36 saat sonra yapılan PG desteğinin güvenli ve etkili bir yöntem olduğu belirlenmiştir. Tüm istatistiksel ve oransal sonuçlar incelendiğinde; yüksek ve hızlı başarı isteniyorsa CLO'nun tercih edilmesinin gerektiği, uygulama kolaylığı sağlaması ve sonuçların sayısal olarak daha iyi olması nedeniyle de AGL uygulamasından 24 saat sonra bu desteğin verilmesinin daha doğru olacağı kanaatindeyiz. Bu sonucumuz AGL+CLO24 yönteminin klinik açıdan güvenle kullanılabileceğini bildirmesinin yanında daha farklı kombinasyonlar ile daha kısa sürede sonuç veren yeni gebelik sonlandırma yöntemlerinin geliştirilebileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Agaoglu, A., Aslan, S., Emre, B., Korkmaz, Ö., Salci, E. Ö., Kocamuftuoglu, M., Seyrek-Intas, K., Schäfer-Somi, S. (2014). Clinical evaluation of different applications of misoprostol and aglepristone for induction of abortion in bitches. *Theriogenology*, 81 (7). 947-951.
- Agaoglu, A., Schäfer-Somi, S., Kaya, D., Kucukaslan, I., Emre, B., Gultiken, N., Mulazımoğlu, B., Colak, A., Aslan, S. (2011). The intravaginal application of misoprostol improves induction of abortion with aglepristone. *Theriogenology*, 76 (1). 74-82.
- Agudelo, C. (2005). Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in cats. A review. *Veterinary quarterly*, 27 (4). 173-182.
- Alaçam, E. (2008). Köpek ve Kedilerde Üreme Süreci ve Sorunları. *Medisan, Ankara*.
- Alfirevic, Z., Weeks, A. (2006). Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2).
- Amelkina, O., Braun, B. C., Dehnhard, M., Jewgenow, K. (2015). The corpus luteum of the domestic cat: Histologic classification and intraluteal hormone profile. *Theriogenology*, 83 (4). 711-720.
- Andersson, S., Minjarez, D., Yost, N. P., Word, R. A. (2008). Estrogen and progesterone metabolism in the cervix during pregnancy and parturition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93 (6). 2366-2374.
- Andrews, C. J., Potter, M. A., Yapura, J., Thomas, D. G. (2022). Accelerometry and infrared thermography show potential for assessing ovarian activity in domestic cats (*Felis catus*). *Theriogenology*, 179 237-244.
- Approval, G. f. I. P. C. R. i. N. T. o. H.-R. E.-S. B. C. U. a. a. E. t. S. A., Guidance, D. (2012). US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).
- Armatage, R., Luckas, M. (1996). A randomized trial of 2 regimens for the administration of vaginal prostaglandins (gemeprost) for the induction of midtrimester abortion. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 36 (3). 296-299.
- 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.
- Aronsson, A., Ulfgren, A.-K., Ståbi, B., Stavreus-Evers, A., Gemzell-Danielsson, K. (2005). The effect of orally and vaginally administered misoprostol on inflammatory mediators and cervical ripening during early pregnancy. *Contraception*, 72 (1). 33-39.
- Arosh, J., Banu, S., Chapdelaine, P., Madore, E., Sirois, J., Fortier, M. (2004). Prostaglandin biosynthesis, transport, and signaling in corpus luteum: a basis for autoregulation of luteal function. *Endocrinology*, 145 (5). 2551-2560.
- Arrowsmith, S., Kendrick, A., Wray, S. (2010). Drugs acting on the pregnant uterus. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 20 (8). 241-247.
- Arthur, P., Taggart, M. J., Zielnik, B., Wong, S., Mitchell, B. F. (2008). Relationship between gene expression and function of uterotonic systems in the rat during gestation, uterine activation and both term and preterm labour. *The Journal of physiology*, 586 (24). 6063-6076.
- Attard, S., Bucci, R., Parrillo, S., Pisu, M. C. (2022). Effectiveness of a Modified Administration Protocol for the Medical Treatment of Feline Pyometra. *Veterinary Sciences*, 9 (10). 517.

- Ay, S. S., Aslan, S., Önyay, F., Kaya, D., Koldaş, E., Arslan, S., Findik, M. (2019). Effect of oral misoprostol, alone or in combination with aglepristone, on mid-term pregnancy termination in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21 (8). 714-722.
- Ay, S. S., Önyay, F., Saral, G., Duygu, K., Aslan, S., Findik, M. (2018). The efficacy of alone or combined treatment of aglepristone and cabergoline on termination of mid-term pregnancy in cats. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi dergisi*, 24 (4).
- Baan, M., Taverne, M., De Gier, J., Kooistra, H., Kindahl, H., Dieleman, S., Okkens, A. (2008). Hormonal changes in spontaneous and aglepristone-induced parturition in dogs. *Theriogenology*, 69 (4). 399-407.
- Bakker, R., Pierce, S., Myers, D. (2017). The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. *Archives of gynecology and obstetrics*, 296 167-179.
- Baldwin, C., Evans, L., Peter, A. (2000). Evaluation of natural prostaglandin therapy for pregnancy termination in the domestic cat. *Feline Practice*, 28 (3). 16-21.
- Baldwin, M. K., Edelman, A. B. (2013). The effect of long-acting reversible contraception on rapid repeat pregnancy in adolescents: a review. *Journal of adolescent health*, 52 (4). S47-S53.
- Banu, S. K., Arosh, J. A., Chapdelaine, P., Fortier, M. A. (2003). Molecular cloning and spatio-temporal expression of the prostaglandin transporter: a basis for the action of prostaglandins in the bovine reproductive system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100 (20). 11747-11752.
- Baral, R. M., Dhand, N. K., Freeman, K. P., Krockenberger, M. B., Govendir, M. (2014). Biological variation and reference change values of feline plasma biochemistry analytes. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16 (4). 317-325.
- Barr, F. (1988). Pregnancy diagnosis and assessment of fetal viability in the dog: a review. *Journal of Small Animal Practice*, 29 (10). 647-656.
- Batista, M., Reyes, R., Santana, M., Alamo, D., Vilar, J., Gonzalez, F., Cabrera, F., Gracia, A. (2011). Induction of parturition with aglepristone in the Majorera goat. *Reproduction in Domestic Animals*, 46 (5). 882-888.
- Bazer, F. W. (2015). History of maternal recognition of pregnancy. *Regulation of Implantation and Establishment of Pregnancy in Mammals: Tribute to 45 Year Anniversary of Roger V. Short's "Maternal Recognition of Pregnancy"* 5-25.
- Bazer, F. W., Wu, G., Johnson, G. A. (2018). Pregnancy recognition signals in mammals: the roles of interferons and estrogens. *Animal Reproduction (AR)*, 14 (1). 7-29.
- Bernal, A. L. (2001). Overview of current research in parturition. *Experimental Physiology*, 86 (2). 213-222.
- Bigsby, R. M., Young, P. C. (1994). Estrogenic effects of the antiprogesterin onapristone (ZK98. 299) in the rodent uterus. *American journal of obstetrics and gynecology*, 171 (1). 188-194.
- Bilgic, S., Ozgocmen, M. (2019). The protective effect of misoprostol against doxorubicin induced liver injury. *Biotechnic & Histochemistry*, 94 (8). 583-591.
- Binder, C., Aurich, C., Reifinger, M., Aurich, J. (2019). Spontaneous ovulation in cats—Uterine findings and correlations with animal weight and age. *Animal reproduction science*, 209 106167.

- Binli, F. (2020). *Köpeklerde Orta Dönem Gebeliklerin Sonlandırılmasında 3 β -Hidroksisteroit Dehidrojenaz İnhibitörünün Etkinliği* Ondokuz Mayıs Üniversitesi]. Samsun.
- Binli, F., İnan, İ., Büyükbudak, F., Gram, A., Kaya, D., Liman, N., Aslan, S., Fındık, M., Ay, S. S. (2022). The Efficacy of a 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Inhibitor for the Termination of Mid-Term Pregnancies in Dogs. *Animals*, 12 (18). 2475.
- Blendinger, K., Bostedt, H., Hoffmann, B. (1997). Hormonal state and effects of the use of an antiprogestin in bitches with pyometra. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 51 317-325.
- Blesson, C. S., Büttner, E., Masironi, B., Sahlin, L. (2012). Prostaglandin receptors EP and FP are regulated by estradiol and progesterone in the uterus of ovariectomized rats. *Reproductive biology and endocrinology*, 10 (1). 1-10.
- Blum, J., Winikoff, B., Gemzell-Danielsson, K., Ho, P., Schiavon, R., Weeks, A. (2007). Treatment of incomplete abortion and miscarriage with misoprostol. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 99 S186-S189.
- Borgatta, L., Kapp, N. (2011). Labor induction abortion in the second trimester. *Contraception*, 84 (1). 4-18.
- Boshier, D., Fairclough, R., Holloway, H. (1987). Assessment of sheep blastocyst effects on neutral lipids in the uterine caruncular epithelium. *Reproduction*, 79 (2). 569-573.
- Bouilly, J., Sonigo, C., Auffret, J., Gibori, G., Binart, N. (2012). Prolactin signaling mechanisms in ovary. *Molecular and cellular endocrinology*, 356 (1-2). 80-87.
- Bowen, R., Olson, P., Behrendt, M., Wheeler, S., Husted, P., Nett, T. (1985). Efficacy and toxicity of estrogens commonly used to terminate canine pregnancy. *Journal of the american veterinary medical association*, 186 (8). 783-788.
- Bozyk, P. D., Moore, B. B. (2011). Prostaglandin E2 and the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 45 (3). 445-452.
- Braun, B. C., Zschockelt, L., Dehnhard, M., Jewgenow, K. (2012). Progesterone and estradiol in cat placenta—biosynthesis and tissue concentration. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 132 (3-5). 295-302.
- Breitkopf, M., Hoffmann, B., Bostedt, H. (1997). Treatment of pyometra (cystic endometrial hyperplasia) in bitches with an antiprogestin. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 51 327-331.
- Breyer, M. D., Hébert, R. L., Breyer, R. M. (2003). Prostanoid receptors and the urogenital tract. *Current Opinion in Investigational Drugs (London, England: 2000)*, 4 (11). 1343-1353.
- Bristol, S. K., Woodruff, T. K. (2004). Follicle-restricted compartmentalization of transforming growth factor β superfamily ligands in the feline ovary. *Biology of Reproduction*, 70 (3). 846-859.
- Bristol-Gould, S., Woodruff, T. K. (2006). Folliculogenesis in the domestic cat (*Felis catus*). *Theriogenology*, 66 (1). 5-13.
- Cameron, I., Michie, A. F., Baird, D. (1987). Prostaglandin-induced pregnancy termination: Further studies using gemeprost (16, 16 dimethyl-trans- Δ^2 -PGE1 methyl ester vaginal pessaries in the early second trimester. *Prostaglandins*, 34 (1). 111-117.
- Cao, J., Yosida, M., Kitazawa, T., Taneike, T. (2005). Uterine region-dependent differences in responsiveness to prostaglandins in the non-pregnant porcine myometrium. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 75 (1-4). 105-122.

- Carbonell, J., Rodriguez, J., Aragon, S., Velazco, A., Tanda, R., Sanchez, C., Barambio, S., Chami, S., Valero, F. (2001). Vaginal misoprostol 1000 µg for early abortion. *Contraception*, 63 (3). 131-136.
- Carbonell, J., Rodriguez, J., Velazco, A., Tanda, R., Sanchez, C., Barambio, S., Chami, S., Valero, F., Mari, J., de Vargas, F. (2003). Oral and vaginal misoprostol 800 µg every 8 h for early abortion. *Contraception*, 67 (6). 457-462.
- Cetin, Y., Macun, H. C., Beceriklisoy, H. B., Schaefer-Somi, S., Aslan, S. (2010). Intravaginal application of misoprostol improves pregnancy termination with cabergoline and alfaprostol in dogs. *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*, 123 (5-6). 236-242.
- Chedrese, P. J. (2009). *Reproductive endocrinology: a molecular approach*. Springer Science & Business Media.
- Chong, Y.-S., Chua, S., Shen, L., Arulkumaran, S. (2004). Does the route of administration of misoprostol make a difference? The uterotonic effect and side effects of misoprostol given by different routes after vaginal delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 113 (2). 191-198.
- Christenson, L., Anderson, L., Ford, S., Farley, D. (1994). Luteal maintenance during early pregnancy in the pig: role for prostaglandin E2. *Prostaglandins*, 47 (1). 61-75.
- Clark, K., Myatt, L. (2008). Prostaglandins and the reproductive cycle. *Glob. Libr. Womens Med* 17566-17512.
- Coalition, S. N. K. (2020). <https://kittencoalition.org/news-events/statistics/>
- Concannon, P., Hodgson, B., Lein, D. (1980). Reflex LH release in estrous cats following single and multiple copulations. *Biology of Reproduction*, 23 (1). 111-117.
- Concannon, P., Meyers-Wallen, V. (1991). Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 198 (7). 1214-1225.
- Concannon, P., Tsutsui, T., Shille, V. (2001). Embryo development, hormonal requirements and maternal responses during canine pregnancy. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 57 169-179.
- Concannon, P., Weinstein, P., Whaley, S., Frank, D. (1987). Suppression of luteal function in dogs by luteinizing hormone antiserum and by bromocriptine. *Reproduction*, 81 (1). 175-180.
- Concannon, P. W., Hansel, W. (1977). Prostaglandin F2α induced luteolysis, hypothermia, and abortions in beagle bitches. *Prostaglandins*, 13 (3). 533-542.
- Cowan, S., Calder, A. (2004). Parturition and the clinical interruption of pregnancy. *The Eicosanoids* 559-568.
- Davidson, A., Feldman, E., Nelson, R. (1992). Treatment of pyometra in cats, using prostaglandin F2 alpha: 21 cases (1982-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200 (6). 825-828.
- Davidson, A. P., Nyland, T. G., Tsutsui, T. (1986). Pregnancy diagnosis with ultrasound in the domestic cat. *Veterinary radiology*, 27 (4). 109-114.
- De Cock, H., Vermeirsch, H., Ducatelle, R., De Schepper, J. (1997). Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in cystic-endometritis-pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*, 48 (6). 1035-1047.

- De Haas van Dorsser, F., Lasano, S., Steinetz, B. (2007). Pregnancy diagnosis in cats using a rapid, bench-top kit to detect relaxin in urine. *Reproduction in Domestic Animals*, 42 (1). 111-112.
- Dehnhard, M., Finkenwirth, C., Crosier, A., Penfold, L., Ringleb, J., Jewgenow, K. (2012). Using PGFM (13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin F2 α) as a non-invasive pregnancy marker for felids. *Theriogenology*, 77 (6). 1088-1099.
- Dehnhard, M., Naidenko, S., Jewgenow, K. (2014). Comparative metabolism of PGFM (13, 14-dihydro-15-keto-PGF2 α) in feces of felids. *Theriogenology*, 81 (5). 733-743.
- Diaz, F., Anderson, L. E., Wu, Y.-L., Rabot, A., Tsai, S.-J., Wiltbank, M. C. (2002). Regulation of progesterone and prostaglandin F2 α production in the CL. *Molecular and cellular endocrinology*, 191 (1). 65-80.
- Dibbs, K. I., Sadovsky, Y., Li, X.-J., Koide, S. S., Adler, S., Fuchs, A.-R. (1995). Estrogenic activity of RU 486 (mifepristone) in rat uterus and cultured uterine myocytes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 173 (1). 134-140.
- Drummond, A. E. (2006). The role of steroids in follicular growth. *Reproductive biology and endocrinology*, 4 1-11.
- Due, A. (2023). What are side effects? *European Journal for Philosophy of Science*, 13 (1). 16.
- Egarter, C., Husslein, P. (1992). 4 Biochemistry of myometrial contractility. *Baillière's clinical obstetrics and gynaecology*, 6 (4). 755-769.
- Eilts, B. E. (2002). Pregnancy termination in the bitch and queen. *Clinical techniques in small animal practice*, 17 (3). 116-123.
- Ekman, G., Malmström, A., Ulbjerg, N., Ulmsten, U. (1986). Cervical collagen: an important regulator of cervical function in term labor. *Obstetrics and Gynecology*, 67 (5). 633-636.
- Elati, A., Weeks, A. (2009). The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 116 61-69.
- England, G., Yeager, A., Concannon, P. (2003). Ultrasound imaging of the reproductive tract of the bitch. *Concannon PW, England G, Verstegen III J, Linde-Forsberg C. Recent advances in small animal reproduction. Ithaca: International Veterinary Information Service.*
- England, G. C. (2010). Physiology and endocrinology of the female. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology* (pp. 1-12). BSAVA Library.
- England, G. C., Heimendahl, A. v. (2010). *BSAVA manual of canine and feline reproduction and neonatology*. British Small Animal Veterinary Association.
- Eren, N., Yenilmez, K. (2019). The Effect of Aglepriston on Some Hematological and Biochemical Parameters Used in Termination of Unwanted Pregnancies in Cats. *Van Veterinary Journal*, 30 (1).
- Erünal-Maral, N., Aslan, S., Findik, M., Yüksel, N., Handler, J., Arbeiter, K. (2004). Induction of abortion in queens by administration of cabergoline (Galastop™) solely or in combination with the PGF2 α analogue Alfaprostol (Gabbrostim™). *Theriogenology*, 61 (7-8). 1471-1475.
- Evans, R., Jones, D., Jones, T. G. (1982). Essential thrombocythaemia in the dog and cat: a report of four cases. *Journal of Small Animal Practice*, 23 (8). 457-467.
- Feldman, E. (2004). Canine diabetes mellitus. *Canine and feline endocrinology and reproduction* 486-538.

- Feldman, E., Davidson, A., Nelson, R., Nyland, T., Munro, C. (1993). Prostaglandin induction of abortion in pregnant bitches after misalliance. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202 (11). 1855-1858.
- Feldman, E., Nelson, R., Feldman, M. (1996). Use of low-and high-dose dexamethasone tests for distinguishing pituitary-dependent from adrenal tumor hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209 (4). 772-775.
- Feldman, E. C., Nelson, R. W., Reusch, C., Scott-Moncrieff, J. C. (2014). *Canine and feline endocrinology-e-book*. Elsevier health sciences.
- Fieni, F. (2006). Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in bitches. *Theriogenology*, 66 (6-7). 1550-1556.
- Fieni, F., Battut, I., Bruyas, J., Tainturier, D. (1998). "Evaluation of the Reproductive function after termination of pregnancy in the bitches by use of aglepristone". Proceeding of the First Congress Europ Vet Soc Small Anim Reprod, Clin Reprod,
- Fieni, F., Martal, J., Marnet, P. G., Siliart, B., Bernard, F., Riou, M., Bruyas, J. F., Tainturier, D. (2001). Hormonal variation in bitches after early or mid-pregnancy termination with aglepristone (RU534). *J Reprod Fertil Suppl*, 57 243-248.
- Fieni, F., Martal, J., Marnet, P. G., Siliart, B., Guittot, F. (2006). Clinical, biological and hormonal study of mid-pregnancy termination in cats with aglepristone. *Theriogenology*, 66 (6-7). 1721-1728.
- Fieni, F., Tainturier, D., Bruyas, J., Badinand, F., Berthelot, X., Ronsin, P., Rachail, M., Lefay, M. (1996). Etude clinique d'une anti-hormone pour provoquer l'avortement chez la chienne: l'aglepristone. *Recueil de médecine vétérinaire*, 172 (7-8). 359-367.
- Fieni, F., Topie, E., Gogny, A. (2014). Medical treatment for pyometra in dogs. *Reproduction in domestic animals*, 49 28-32.
- Fischbach, M. A. (2011). Combination therapies for combating antimicrobial resistance. *Current opinion in microbiology*, 14 (5). 519-523.
- Fitz, T., Hoyer, P., Niswender, G. (1984). Interactions of prostaglandins with subpopulations of ovine luteal cells. I. Stimulatory effects of prostaglandins E1, E2 and I21. *Prostaglandins*, 28 (1). 119-126.
- Fontbonne, A., Malandain, E. (2006). Ovarian ultrasonography and follow-up of estrus in the bitch and queen. *Waltham Focus*, 16 (2). 22-29.
- Galac, S., Kooistra, H., Butinar, J., Bevers, M., Dieleman, S., Voorhout, G., Okkens, A. (2000). Termination of mid-gestation pregnancy in bitches with aglepristone, a progesterone receptor antagonist. *Theriogenology*, 53 (4). 941-950.
- Galeano, D., Li, S., Gerstein, M., Paccanaro, A. (2020). Predicting the frequencies of drug side effects. *Nature communications*, 11 (1). 4575.
- García Mitacek, M. C., Stornelli, M. C., Praderio, R., Stornelli, M. A., de la Sota, R. L. (2012). Efficacy of cloprostenol or aglepristone at 21–22 and 35–38 days of gestation for pregnancy termination in queens. *Reproduction in domestic animals*, 47 200-203.
- García Mitacek, M. C., Stornelli, M. C., Tittarelli, C. M., Nuñez Favre, R., de la Sota, R. L., Stornelli, M. A. (2014). Cloprostenol treatment of feline open-cervix pyometra. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16 (2). 177-179.

- Georgiev, P., Bostedt, H., Goericke-Pesch, S., Dimitrov, M., Petkov, P., Stojanthev, K., Tsoneva, V., Wehrend, A. (2010). Induction of abortion with aglepristone in cats on day 45 and 46 after mating. *Reproduction in Domestic Animals*, 45 (5). e161-e167.
- Georgiev, P., Wehrend, A. (2006). Mid-gestation pregnancy termination by the progesterone antagonist aglepristone in queens. *Theriogenology*, 65 (7). 1401-1406.
- Georgiev, P., Wehrend, A., Penchev, G., Vodenicharov, A., Kauffold, J., Leiser, R. (2008). Histological changes of the feline cervix, endometrium and placenta after mid-gestational termination of pregnancy with aglepristone. *Reproduction in domestic animals*, 43 (4). 409-414.
- Gimpl, G., Fahrenholz, F. (2001). The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiological reviews*, 81 (2). 629-683.
- Giuliano, F., Montorsi, F., Mirone, V., Rossi, D., Sweeney, M. (2000). Switching from intracavernous prostaglandin E1 injections to oral sildenafil citrate in patients with erectile dysfunction: results of a multicenter European study. *The Journal of Urology*, 164 (3). 708-711.
- Gobello, C. (2012). Effects of GnRH Antagonists vs Agonists in Domestic Carnivores, a Review. *Reproduction in domestic animals*, 47 373-376.
- Goericke-Pesch, S., Georgiev, P., Wehrend, A. (2010). Prevention of pregnancy in cats using aglepristone on days 5 and 6 after mating. *Theriogenology*, 74 (2). 304-310.
- Gogny, A., Fiéni, F. (2016). Aglepristone: A review on its clinical use in animals. *Theriogenology*, 85 (4). 555-566.
- Gogny, A., Mallem, Y., Destrumelle, S., Thorin, C., Desfontis, J.-C., Gogny, M., Fiéni, F. (2010). In vitro comparison of myometrial contractility induced by aglepristone-oxytocin and aglepristone-PGF₂α combinations at different stages of the estrus cycle in the bitch. *Theriogenology*, 74 (9). 1531-1538.
- Goldberg, A. B., Greenberg, M. B., Darney, P. D. (2001). Misoprostol and pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 344 (1). 38-47.
- Görlinger, S., Kooistra, H., Van den Broek, A., Okkens, A. (2002). Treatment of fibroadenomatous hyperplasia in cats with aglepristone. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16 (6). 710-713.
- Gradil, C., Yeager, A., Concannon, P. (2000). Pregnancy diagnosis in the bitch. *Kirk's current veterinary therapy XIII: small animal practice*. 918-923.
- Gram, A., Büchler, U., Boos, A., Hoffmann, B., Kowalewski, M. P. (2013). Biosynthesis and degradation of canine placental prostaglandins: parturition changes in expression and function of prostaglandin F₂α-synthase (PGFS, AKR1C3) and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGD). *Biology of Reproduction*, 89 (1). 2, 1-12.
- Gram, A., Fox, B., Büchler, U., Boos, A., Hoffmann, B., Kowalewski, M. P. (2014). Canine placental prostaglandin E₂ synthase: expression, localization, and biological functions in providing substrates for parturition PGF₂α synthesis. *Biology of Reproduction*, 91 (6). 154, 151-114.
- Grasa, L., Arruebo, M. P., Plaza, M. A., Murillo, M. D. (2006). PGE₂ receptors and their intracellular mechanisms in rabbit small intestine. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 79 (3-4). 206-217.
- Griffin, B. (2001). Prolific cats: the estrous cycle. *Compendium*, 23 (12). 1049-1057.
- Grissinger, M. (2017). Some IV medications are diluted unnecessarily in patient-care areas, creating undue risk. *Pharmacy and Therapeutics*, 42 (8). 490.

- Gudermuth, D., Newton, L., Daels, P., Concannon, P. (1997). Incidence of spontaneous ovulation in young, group-housed cats based on serum and faecal concentrations of progesterone. *Journal of reproduction and fertility. Supplement, 51* 177-184.
- Gulvaane, S., Rangnekar, M., Bakshi, S., Chaudhari, R., Thakur, P. (2014). Ultrasonographic Pregnancy Diagnosis And Landmarks in Domestic Cats. *Indian Journal Of Canine Practice, 6* (1). 33.
- Günzel-Apel, A.-R. (2016). *Reproduktionsmedizin und Neonatologie von Hund und Katze*. Schattauer Verlag.
- Gürgöze, S., Zonturlu, AK, , Özyurtlu, N., Icen, H. (2009). Investigation of some biochemical parameters and mineral substance during pregnancy and postpartum period in Awassi ewes. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 15* (6).
- Hafez, A., Ibrahim, H., Gomaa, A., Farrag, A., Salem, I. (1983). Enzymatic and haematological studies on buffaloes at periparturient periods. *Assiut Veterinary Medical Journal, 11* (21). 171-175.
- Hafez, S. (2017). Comparative placental anatomy: divergent structures serving a common purpose. *Progress in molecular biology and translational science, 145* 1-28.
- Harris, T. E., Squires, P. E., Michael, A. E., Bernal, A. L., Abayasekara, D. R. (2001). Human granulosa-lutein cells express functional EP1 and EP2 prostaglandin receptors. *Biochemical and Biophysical Research Communications, 285* (5). 1089-1094.
- Havelock, J. C., Keller, P., Muleba, N., Mayhew, B. A., Casey, B. M., Rainey, W. E., Word, R. A. (2005). Human myometrial gene expression before and during parturition. *Biology of Reproduction, 72* (3). 707-719.
- Hayashi, K., Acosta, T. J., Berisha, B., Kobayashi, S.-i., Ohtani, M., Schams, D., Miyamoto, A. (2003). Changes in prostaglandin secretion by the regressing bovine corpus luteum. *Prostaglandins & other lipid mediators, 70* (3-4). 339-349.
- Hertelendy, F., Zakár, T. (2004). Prostaglandins and the myometrium and cervix. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids, 70* (2). 207-222.
- Hillier, S. (2001). Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Molecular and cellular endocrinology, 179* (1-2). 39-46.
- Hisaw, F. L. (1926). Experimental relaxation of the pubic ligament of the guinea pig. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 23* (8). 661-663.
- Hixon, J., Flint, A. (1987). Effects of a luteolytic dose of oestradiol benzoate on uterine oxytocin receptor concentrations, phosphoinositide turnover and prostaglandin F-2 α secretion in sheep. *Reproduction, 79* (2). 457-467.
- Ho, P., Blumenthal, P., Gemzell-Danielsson, K., Gómez Ponce de León, R., Mittal, S., Tang, O. (2007). Misoprostol for the termination of pregnancy with a live fetus at 13 to 26 weeks. *International Journal of Gynecology & Obstetrics, 99* S178-S181.
- Ho, P., Tsang, S., Ma, H. (1995). Reducing the induction to abortion interval in termination of second trimester pregnancies: a comparison of mifepristone with laminaria tent. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 102* (8). 648-651.

- Hoffmann, B., Büsges, F., Engel, E., Kowalewski, M., Papa, P. (2004). Regulation of corpus luteum-function in the bitch. *Reproduction in domestic animals*, 39 (4). 232-240.
- Holst, B. S. (2022). Feline breeding and pregnancy management: What is normal and when to intervene. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24 (3). 221-231.
- Homanics, G. E., Silvia, W. J. (1988). Effects of progesterone and estradiol-17 β on uterine secretion of prostaglandin F2 α in response to oxytocin in ovariectomized ewes. *Biology of Reproduction*, 38 (4). 804-811.
- Honkanen, H., Piaggio, G., von Hertzen, H., Bártfai, G., Erdenetungalag, R., Gemzell-Danielsson, K., Gopalan, S., Horga, M., Jerve, F., Mittal, S. (2004). WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. II: Side effects and women's perceptions. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 111 (7). 715-725.
- Hsueh, A. J., Adashi, E., Jones, P. B., Welsh Jr, T. H. (1984). Hormonal regulation of the differentiation of cultured ovarian granulosa cells. *Endocrine reviews*, 5 (1). 76-127.
- Hurni, H. (1981). Daylength and breeding in the domestic cat. *Laboratory animals*, 15 (3). 229-233.
- Jain, J. K., Mishell Jr, D. R. (1994). A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second-trimester pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 331 (5). 290-293.
- Jemmett, J., Evans, J. (1977). A survey of sexual behaviour and reproduction of female cats. *Journal of Small Animal Practice*, 18 (1). 31-37.
- Jewgenow, K., Amelkina, O., Painer, J., Göritz, F., Dehnhard, M. (2012). Life cycle of feline corpora lutea: histological and intraluteal hormone analysis. *Reproduction in domestic animals*, 47 25-29.
- Johnson, A. K. (2022). Normal feline reproduction: The queen. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24 (3). 204-211.
- Johnston, S. D., Root Kustritz, M. V., Olson, P. S. (2001). *Canine and feline theriogenology*. Saunders.
- Jonczyk, A. W., Piotrowska-Tomala, K. K., Skarzynski, D. J. (2019). Effects of prostaglandin F2 α (PGF2 α) on cell-death pathways in the bovine corpus luteum (CL). *BMC veterinary research*, 15 (1). 1-16.
- Jöchle, W., Arbeiter, K., Post, K., Ballabio, R., D'ver, A. (1989). Effects on pseudopregnancy, pregnancy and interoestrous intervals of pharmacological suppression of prolactin secretion in female dogs and cats. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 39 199-207.
- Jurka, P., Max, A. (2009). Treatment of fibroadenomatosis in 14 cats with aglepristone—changes in blood parameters and follow-up. *Veterinary Record*, 165 (22). 657-660.
- Jyothi, K., Balamurugan, B., Reddy, Y. P. (2019). Termination of pregnancy in two non-descript female dogs by using mifepristone and misoprostol. *Indian Journal of Canine Practice*, 11 (2). 155-157.
- Kanca, H., Walter, I., Schäfer-Somi, S., Budik, S., Ay, S., Kucukaslan, I., Agaoglu, A., 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.
- Kapp, N., Borgatta, L., Stubblefield, P., Vragovic, O., Moreno, N. (2007). Mifepristone in second-trimester medical abortion: a randomized controlled trial. *Obstetrics & gynecology*, 110 (6). 1304-1310.

- Karakas Alkan, K., Alkan, H., Tez, G., Kanca, H. (2020). Aglepristone and cloprostenol combination in the termination of late-term pregnancy in queens. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22 (10). 907-915.
- Karaman, R. (2015). *Commonly Used Drugs-Uses, Side Effects, Bioavailability and Approaches to Improve It: Uses, Side Effects, Bioavailability & Approaches to Improve It*. Nova Science Publishers, Incorporated.
- Kaya, D., Küçükaslan, I., Ağaoğlu, A., Ay, S., Schäfer-Somi, S., Emre, B., Bal, Y., Einspanier, A., Gürcan, I., Gültiken, N. (2014). The effects of aglepristone alone and in combination with cloprostenol on hormonal values during termination of mid-term pregnancy in bitches. *Animal reproduction science*, 146 (3-4). 210-217.
- Kelly, R. W. (1994). Pregnancy maintenance and parturition: the role of prostaglandin in manipulating the immune and inflammatory response. *Endocrine reviews*, 15 (5). 684-706.
- Kelly, R. W. (2002). Inflammatory mediators and cervical ripening. *Journal of reproductive immunology*, 57 (1-2). 217-224.
- Kimball, F. A., Lauderdale, J. W. (1975). Prostaglandin E1 and F2 α specific binding in bovine corpora lutea: Comparison with luteolytic effects. *Prostaglandins*, 10 (4). 313-331.
- Kimura, T., Kotani, K. (2018). Perinatal veterinary medicine-related evaluation in hematological and serum biochemical profiles of experimental beagles throughout pregnancy and parturition. *Animal Model Exp Med*, 1 (4). 282-294.
- Knospe, C. (2002). Periods and stages of the prenatal development of the domestic cat. *Anatomia, histologia, embryologia*, 31 (1). 37-51.
- Kondo, A., Kobayashi, M., Takita, T., Narita, H. (1983). Effect of prostaglandin on urethral resistance and micturition. *Urological Research*, 11 19-22.
- Kowalewski, M. (2012). Endocrine and molecular control of luteal and placental function in dogs: a review. *Reproduction in domestic animals*, 47 19-24.
- Kowalewski, M., Pereira, M. T., Kazemian, A. (2020). Canine conceptus-maternal communication during maintenance and termination of pregnancy, including the role of species-specific decidualization. *Theriogenology*, 150 329-338.
- Kowalewski, M. P. (2014). Luteal regression vs. prepartum luteolysis: regulatory mechanisms governing canine corpus luteum function. *Reproductive Biology*, 14 (2). 89-102.
- Kowalewski, M. P. (2017). Regulation of corpus luteum function in the domestic dog (*canis familiaris*) and comparative aspects of luteal function in the domestic cat (*Felis catus*). *The life cycle of the corpus luteum* 133-157.
- 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 (1-2). 129-138.
- Kowalewski, M. P., Beceriklisoy, H. B., Pfarrer, C., Aslan, S., Kindahl, H., Küçükaslan, I., Hoffmann, B. (2010). Canine placenta: a source of prepartal prostaglandins during normal and antiprogesterin-induced parturition. *Reproduction*, 139 (3). 655-664.
- Kowalewski, M. P., Fox, B., Gram, A., Boos, A., Reichler, I. (2013). Prostaglandin E2 functions as a luteotrophic factor in the dog. *Reproduction*, 145 (3). 213-226.
- Kowalewski, M. P., Meyer, A., Hoffmann, B., Aslan, S., Boos, A. (2011). Expression and functional implications of Peroxisome Proliferator—Activated Receptor Gamma (PPAR γ) in canine reproductive tissues during normal pregnancy and

- parturition and at antiprogesterin induced abortion. *Theriogenology*, 75 (5). 877-886.
- Kowalewski, M. P., Mutembei, H. M. I., Hoffmann, B. (2008). Canine prostaglandin F2 α receptor (FP) and prostaglandin F2 α synthase (PGFS): molecular cloning and expression in the corpus luteum. *Animal reproduction science*, 107 (1-2). 161-175.
- Kowalewski, M. P., Schuler, G., Taubert, A., Engel, E., Hoffmann, B. (2006). Expression of cyclooxygenase 1 and 2 in the canine corpus luteum during diestrus. *Theriogenology*, 66 (6-7). 1423-1430.
- Kreisler, R. E., Cornell, H. N., Levy, J. K. (2019). Decrease in population and increase in welfare of community cats in a twenty-three year trap-neuter-return program in Key Largo, FL: The ORCAT program. *Frontiers in veterinary science*, 6 7.
- Krugh, M., Maani, C. V. (2019). Misoprostol.
- Kulasekar, K., Joseph, C., Rangasamy, S. (2006). Medical termination of pregnancy in bitches using progesterone receptor blocker. *The Indian Journal of Animal Reproduction*, 27 (1). 62-63.
- Kunikata, T., Tanaka, A., Miyazawa, T., Kato, S., Takeuchi, K. (2002). 16, 16-Dimethyl prostaglandin E2 inhibits indomethacin-induced small intestinal lesions through EP3 and EP4 receptors. *Digestive diseases and sciences*, 47 894-904.
- Kustritz, M. V. R. (2005). Pregnancy diagnosis and abnormalities of pregnancy in the dog. *Theriogenology*, 64 (3). 755-765.
- Kustritz, M. V. R. (2006). Clinical management of pregnancy in cats. *Theriogenology*, 66 (1). 145-150.
- Kutzler M. Contraception and pregnancy termination. In: Kustritz, MVR. (Ed.) *Small Animal Theriogenology*, St. Louis, Missouri, Elsevier, 2003; 125-164.
- Kutzler, M. (2007). Estrus induction and synchronization in canids and felids. *Theriogenology*, 68 (3). 354-374.
- Lalithkumar, S., Bygdeman, M., Gemzell-Danielsson, K. (2007). Mid-trimester induced abortion: a review. *Human Reproduction Update*, 13 (1). 37-52.
- Lawler, D., Evans, R., Reimers, T., Colby, E., Monti, K. (1991). Histopathologic features, environmental factors, and serum estrogen, progesterone, and prolactin values associated with ovarian phase and inflammatory uterine disease in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 52 (10). 1747-1753.
- Lee, K. N., Lee, O. Y., Choi, M.-G., Choi, S. R., Lee, D. H., Lee, Y. C., Kim, T. N., Choi, S. C., Rew, J. S., Seol, S.-Y. (2011). Prevention of NSAID-associated gastroduodenal injury in healthy volunteers-a randomized, double-blind, multicenter study comparing DA-9601 with misoprostol. *Journal of Korean medical science*, 26 (8). 1074-1080.
- Lein, D., Concannon, P., Hornbuckle, W., Gilbert, R., Glendening, J., Dunlap, H. (1989). Termination of pregnancy in bitches by administration of prostaglandin F-2 alpha. *Journal of reproduction and fertility: Supplement*.
- Leppert, P. C. (1995). Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clinical obstetrics and gynecology*, 38 (2). 267-279.
- Levy, X., England, G. C. (2010). Pregnancy diagnosis, normal pregnancy and parturition in the queen. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology* (pp. 98-105). BSAVA Library.
- Lewis, G. (2003). Role of ovarian progesterone and potential role of prostaglandin F2 α and prostaglandin E2 in modulating the uterine response to infectious bacteria in postpartum ewes. *Journal of animal science*, 81 (1). 285-293.

- Li, X.-H., Kishore, A. H., Dao, D., Zheng, W., Roman, C. A., Word, R. A. (2010). A novel isoform of microphthalmia-associated transcription factor inhibits IL-8 gene expression in human cervical stromal cells. *Molecular Endocrinology*, 24 (8). 1512-1528.
- Lopate, C. (2018). Gestational aging and determination of parturition date in the bitch and queen using ultrasonography and radiography. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 48 (4). 617-638.
- López-Gatius, F., Santolaria, P., Yaniz, J., Rutllant, J., López-Béjar, M. (2002). Factors affecting pregnancy loss from gestation day 38 to 90 in lactating dairy cows from a single herd. *Theriogenology*, 57 (4). 1251-1261.
- Luo, L., Ibaragi, T., Maeda, M., Nozawa, M., Kasahara, T., Sakai, M., Sasaki, Y., Tanebe, K., Saito, S. (2000). Interleukin-8 levels and granulocyte counts in cervical mucus during pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 43 (2). 78-84.
- Lyons, C., Beharry, K., Akmal, Y., Attenello, F., Nageotte, M. P. (2003). In vitro response of prostaglandin E2 receptor (EP3) in the term pregnant rat uterus and cervix to misoprostol. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 70 (3-4). 317-329.
- Macun, H., Çeetin, Y., Beceriklisoy, H., Aslan, S. (2006). Köpeklerde istenmeyen gebeliklerin alfaprostol, cabergolin ve misoprostol ile sonlandırılması. *Veteriner Jinekoloji Kongresi (Uluslararası katılımı)* 2-5.
- Macun, H., Çınar, M., Erat, S., Arıkan, Ş. (2010). Ankara ve Van kedilerinin gebelik ve laktasyon dönemlerine ait bazı biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 7 (2). 99-108.
- Maenhoudt, C., Fontbonne, A. (2021). Antiprogestin use in Europe. *Clinical Theriogenology*, 13 (3). 159-160.
- Martins, T. d. O., Ramos, R. C., Possidonio, G., Bosculo, M. R. M., Oliveira, P. L., Costa, L. R., Zamboni, V. A. G., Marques, M. G., de Almeida, B. F. M. (2023). Feline obesity causes hematological and biochemical changes and oxidative stress—a pilot study. *Veterinary Research Communications*, 47 (1). 167-177.
- Marwah, S., Gupta, S., Batra, N. P., Bhasin, V., Sarna, V., Kaur, N. (2016). A comparative study to evaluate the efficacy of vaginal vs oral prostaglandin E1 analogue (misoprostol) in management of first trimester missed abortion. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10 (5). QC14.
- McCracken, J., Schramm, W., Barcikowski, B., Wilson Jr, L. (1981). The identification of prostaglandin F2 alpha as a uterine luteolytic hormone and the hormonal control of its synthesis. *Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum*, 77 71-88.
- McCracken, J. A., Custer, E. E., Lamsa, J. C. (1999). Luteolysis: a neuroendocrine-mediated event. *Physiological reviews*, 79 (2). 263-323.
- McGeady, T. A., Quinn, P. J., Fitzpatrick, E. S., Ryan, M. T., Kilroy, D., Lonergan, P. (2017). *Veterinary embryology*. John Wiley & Sons.
- Meyer, D. J., Harvey, J. W. (2004). *Veterinary laboratory medicine: interpretation & diagnosis. (No Title)*.
- Michael, R. P. (1961). Observations upon the sexual behaviour of the domestic cat (*Felis catus* L.) under laboratory conditions. *Behaviour*, 18 (1-2). 1-24.
- Miglino, M. A., Ambrósio, 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 (6-7). 1699-1702.

- Miles, K. (1995). Imaging pregnant dogs and cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 17 (10). 1217-1220.
- Mills, J. N., Valli, V., Lumsden, J. (1979). Cyclical changes of vaginal cytology in the cat. *The Canadian Veterinary Journal*, 20 (4). 95.
- Mitchell, M. (1987). Regulation of eicosanoid biosynthesis during pregnancy and parturition. *Eicosanoids and Reproduction* 108-127.
- Nachreiner, R., Marple, D. (1974). Termination of pregnancy in cats with prostaglandin F2 α . *Prostaglandins*, 7 (4). 303-308.
- Nagle, C. A., Mendizábal, A. F., Lahoz, M. M., Porta, M. M., Torres, M. I. (2005). Transfer pathways between the ovaries and the uterus in the cebus monkeys (*Cebus apella*). *General and comparative endocrinology*, 144 (3). 248-256.
- Neilson, J. (2000). Mifepristone for induction of labour. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (4). CD002865-CD002865.
- Nissenson, R., Flouret, G., Hechter, O. (1978). Opposing effects of estradiol and progesterone on oxytocin receptors in rabbit uterus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 75 (4). 2044-2048.
- Niswender, G. D., Juengel, J. L., Silva, P. J., Rollyson, M. K., McIntush, E. W. (2000). Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiological reviews*, 80 (1). 1-29.
- Noakes, D. E., Parkinson, T. J., England, G. C. (2018). *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Nöthling, J. O., Gerber, D., Gerstenberg, C., Kaiser, C., Döbeli, M. (2003). Abortifacient and endocrine effects of metergoline in beagle bitches during the second half of gestation. *Theriogenology*, 59 (9). 1929-1940.
- Nuutila, M., Toivonen, J., Ylikorkala, O., Halmesmäki, E. (1997). A comparison between two doses of intravaginal misoprostol and gemeprost for induction of second-trimester abortion. *Obstetrics & gynecology*, 90 (6). 896-900.
- Ochoa, J. C., Penagaricano, F., Baez, G. M., Melo, L. F., Motta, J. C., Garcia-Guerra, A., Meidan, R., Pinheiro Ferreira, J. C., Sartori, R., Wiltbank, M. C. (2018). Mechanisms for rescue of corpus luteum during pregnancy: gene expression in bovine corpus luteum following intrauterine pulses of prostaglandins E1 and F2 α . *Biology of Reproduction*, 98 (4). 465-479.
- Oguejiofor, C. F., Ochiogu, I. S., Uchendu, C. N. (2013). Changes in peripheral hormone levels after mid-gestation termination of pregnancy with aglepristone in rats. *Veterinarski arhiv*, 83 (1). 81-91.
- Ohia, S. E., Jumblatt, J. E. (1991). Prejunctional prostaglandin receptors in the human iris-ciliary body. *Current eye research*, 10 (10). 967-975.
- Okada, Y., Hara, A., Ma, H., Xiao, C. Y., Takahata, O., Kohgo, Y., Narumiya, S., Ushikubi, F. (2000). Characterization of prostanoid receptors mediating contraction of the gastric fundus and ileum: studies using mice deficient in prostanoid receptors. *British journal of pharmacology*, 131 (4). 745-755.
- Okkens, A., Dieleman, S., Kooistra, H., Bevers, M. (1997). Plasma concentrations of prolactin in overtly pseudopregnant Afghan hounds and the effect of metergoline. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 51 295-301.
- Olofsson, J., Leung, P. C. (1994). Auto/paracrine role of prostaglandins in corpus luteum function. *Molecular and cellular endocrinology*, 100 (1-2). 87-91.
- Olson, D. M., Ammann, C. (2007). Role of the prostaglandins in labour and prostaglandin receptor inhibitors in the prevention of preterm labour. *Front Biosci*, 12 (1). 1329-1343.

- Onclin, K., Verstegen, J. (1997). Termination of pregnancy in cats using a combination of cabergoline, a new dopamine agonist, and a synthetic PGF2 alpha, cloprostenol. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 51 259-263.
- Onclin, K., Verstegen, J., Concannon, P. (2000). Time-related changes in canine luteal regulation: in vivo effects of LH on progesterone and prolactin during pregnancy. *Journal of reproduction and fertility*, 118 (2). 417.
- Özalp, G., Seyrek-İntaş, K., Çalışkan, Ç., Wehrend, A. (2008). Mid-gestation pregnancy termination in rabbits by the progesterone antagonist aglepristone. *Theriogenology*, 69 (9). 1056-1060.
- Paltrinieri, S., Ibba, F., Rossi, G. (2014). Haematological and biochemical reference intervals of four feline breeds. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16 (2). 125-136.
- Papa, P. C., Kowalewski, M. P. (2020). Factors affecting the fate of the canine corpus luteum: Potential contributors to pregnancy and non-pregnancy. *Theriogenology*, 150 339-346.
- Papa, P. d. C., Hoffmann, B. (2011). The corpus luteum of the dog: source and target of steroid hormones? *Reproduction in domestic animals*, 46 (4). 750-756.
- Papanikolaou, A. A. (2016). *Pseudopregnancy of the bitch in connection to prolactin*
- Park, J.-I., Chang, C. L., Hsu, S. Y. T. (2005). New Insights into biological roles of relaxin and relaxin-related peptides. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 6 (4). 291-296.
- Peters, H., McNatty, K. P. (1980). *The ovary: A correlation of structure and function in mammals*. Univ of California Press.
- Pettersson, C., Tidholm, A. (2009). Safety and efficacy of mid-term pregnancy termination using aglepristone in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 50 (3). 120-123.
- Pharriss, B., Shaw, J. E. (1974). Prostaglandins in reproduction. *Annual Review of Physiology*, 36 (1). 391-412.
- Polisca, A., Scotti, L., Orlandi, R., Brecchia, G., Maranesi, M., Zerani, M., Boiti, C. (2010). Aglepristone (RU534) administration to non-pregnant bitches in the mid-luteal phase induces early luteal regression. *Theriogenology*, 74 (4). 672-681.
- Rabe, T., Basse, H., Thuro, H., Kiesel, L., Runnebaum, B. (1987). Effect of the PGE1 methyl analog misoprostol on the pregnant uterus in the first trimester. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 47 (5). 324-331.
- Rajabi, M., Solomon, S., Poole, A. R. (1991). Hormonal regulation of interstitial collagenase in the uterine cervix of the pregnant guinea pig. *Endocrinology*, 128 (2). 863-871.
- Rempel, L. M., Lillevang, K. T. A., Straten, A.-K. t., Friðriksdóttir, S. B., Körber, H., Wehrend, A., Kowalewski, M. P., Reichler, I. M., Balogh, O., Goericke-Pesch, S. (2021). Do uterine PTGS2, PGFS, and PTGFR expression play a role in canine uterine inertia? *Cell and tissue research*, 385 251-264.
- Reynolds, L., Stigler, J., Hoyer, G., Magness, R., Huie, J., Huecksteadt, T., Whysong, G., Behrman, H., Weems, C. (1981). Effect of PGE1 or PGE2 on PGF2 α -induced luteolysis in nonbred ewes. *Prostaglandins*, 21 (6). 957-972.
- Richards, J. S. (1994). Hormonal control of gene expression in the ovary. *Endocrine reviews*, 15 (6). 725-751.
- Romagnoli, S. (2017). Practical use of hormones in small animal reproduction. *Rev Bras Reprod Anim, Belo Horizonte*, 41 (1). 59-67.

- Romagnoli, S., Camillo, F., Novellini, S., Johnston, S., Cela, M. (1996). Luteolytic effects of prostaglandin F2 α on day 8 to 19 corpora lutea in the bitch. *Theriogenology*, 45 (2). 397-403.
- Romagnoli, S. E., Cela, M., Camillo, F. (1991). Use of prostaglandin F2 α for early pregnancy termination in the mismated bitch. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 21 (3). 487-499.
- Roos, J., Fontbonne, A. (2022). Pregnancy Diagnosis and Management. In *Feline Reproduction* (pp. 56-73). CABI GB.
- Roos, N., Blesson, C. S., Stephansson, O., Masironi, B., Vlado Stjernholm, Y., Ekman-Ordeberg, G., Sahlin, L. (2014). The expression of prostaglandin receptors EP 3 and EP 4 in human cervix in post-term pregnancy differs between failed and successful labor induction. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 93 (2). 159-167.
- Root, M. V., Johnston, S. D., Olson, P. N. (1995). Estrous length, pregnancy rate, gestation and parturition lengths, litter size, and juvenile mortality in the domestic cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 31 (5). 429-433.
- Ros, L., Holst, B. S., Hagman, R. (2014). A retrospective study of bitches with pyometra, medically treated with aglepristone. *Theriogenology*, 82 (9). 1281-1286.
- Ruan, Y. C., Zhou, W., Chan, H. C. (2011). Regulation of smooth muscle contraction by the epithelium: role of prostaglandins. *Physiology*, 26 (3). 156-170.
- Ruddock, N. K., Shi, S.-Q., Jain, S., Moore, G., Hankins, G. D., Romero, R., Garfield, R. E. (2008). Progesterone, but not 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate, inhibits human myometrial contractions. *American journal of obstetrics and gynecology*, 199 (4). 391. e391-391. e397.
- Salam, O. M. A., Sleem, A. A., Omara, E. A., Hassan, N. S. (2009). Hepatoprotective effects of misoprostol and silymarin on carbon tetrachloride-induced hepatic damage in rats. *Fundamental & clinical pharmacology*, 23 (2). 179-188.
- Sandøe, P., Jensen, J. B., Jensen, F., Nielsen, S. S. (2019). Shelters reflect but cannot solve underlying problems with relinquished and stray animals—A retrospective study of dogs and cats entering and leaving shelters in Denmark from 2004 to 2017. *Animals*, 9 (10). 765.
- Schatten, H., Constantinescu, G. M. (2008). *Comparative reproductive biology*. John Wiley & Sons.
- Schmidt, P. M. (1986). Feline breeding management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 16 (3). 435-451.
- Senger, P. (2012). Pathways to pregnancy and parturition 3rd edition. Redmond, OR: Current Conceptions, Inc.
- Sharma, S., Fitzpatrick, R. (1974). Effect of oestradiol—17 β and oxytocin treatment on prostaglandin F alpha release in the anoestrous ewe. *Prostaglandins*, 6 (2). 97-105.
- Shaw-Jenq, T., Milo, C. W. (1997). Prostaglandin F2 α Induces Expression of Prostaglandin G/H Synthase-2 in the Ovine Corpus Luteum: A Potential Positive Feedback Loop during Luteolysis1. *Biology of Reproduction*, 57 (5). 1016-1022.
- Shenavai, S., Preissing, S., Hoffmann, B., Dilly, M., Pfarrer, C., Schuler, G. (2012). Investigations into the mechanisms controlling parturition in cattle.
- Shille, V., Lundström, K. E., Stabenfeldt, G. (1979). Follicular function in the domestic cat as determined by estradiol-17 β concentrations in plasma: relation to estrous

- behavior and cornification of exfoliated vaginal epithelium. *Biology of Reproduction*, 21 (4). 953-963.
- Siemieniuch, M., Jursza, E., Kowalewski, M., Majewska, M., Skarzynski, D. (2013). Prostaglandin endoperoxide synthase 2 (PTGS2) and prostaglandins F2 α and E2 synthases (PGFS and PGES) expression and prostaglandin F2 α and E2 secretion following oestrogen and/or progesterone stimulation of the feline endometrium. *Reproduction in Domestic Animals*, 48 (1). 72-78.
- Siemieniuch, M. J., Jursza, E., Szostek, A. Z., Skarzynski, D. J., Boos, A., Kowalewski, M. P. (2012). Steroidogenic capacity of the placenta as a supplemental source of progesterone during pregnancy in domestic cats. *Reproductive biology and endocrinology*, 10 (1). 1-10.
- Siemieniuch, M. J., Jursza, E., Szóstek, A. Z., Zschockelt, L., Boos, A., Kowalewski, M. P. (2014). Placental Origin of Prostaglandin F 2 α in the Domestic Cat. *Mediators of inflammation*, 2014.
- Silvestre, L., Dubois, C., Renault, M., Rezvani, Y., Baulieu, E.-E., Ulmann, A. (1990). Voluntary interruption of pregnancy with mifepristone (RU 486) and a prostaglandin analogue: a large-scale French experience. *New England Journal of Medicine*, 322 (10). 645-648.
- Smith, G., Wu, W., Nathanielsz, P. (2001). Expression of prostanoid receptor genes in baboon chorion and decidua during pregnancy and parturition. *Journal of endocrinology*, 168 (2). 263-272.
- Sokolowski, J., Geng, S. (1977). Effect of prostaglandin F2 α -THAM in the bitch. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 170 (5). 536-537.
- Soloff, M. S. (1975). Uterine receptor for oxytocin: effects of estrogen. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 65 (1). 205-212.
- Soloff, M. S., Jeng, Y.-J., Izban, M. G., Sinha, M., Luxon, B. A., Stamnes, S. J., England, S. K. (2011). Effects of progesterone treatment on expression of genes involved in uterine quiescence. *Reproductive Sciences*, 18 (8). 781-797.
- Spitz, I. M., Bardin, C. W., Benton, L., Robbins, A. (1998). Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *New England Journal of Medicine*, 338 (18). 1241-1247.
- Špoljarić, B., Svoboda, D., Gereš, D., Vince, S., Špoljarić, D., Popović, M., Žubčić, D., Butković, I., Šavorić, J., Grizelj, J. (2020). Combination of dopamine agonist and prostaglandin administration for pregnancy termination in bitches—a novel approach. *Journal of applied animal research*, 48 (1). 402-405.
- Stewart, D., Stabenfeldt, G. (1985). Relaxin activity in the pregnant cat. *Biology of Reproduction*, 32 (4). 848-854.
- Sugimoto, Y., Narumiya, S. (2007). Prostaglandin E receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 282 (16). 11613-11617.
- Şimşek, Ö. (2012). Kedilerde Ovaryum Fizyolojisi. *Kocatepe Veterinary Journal*, 5 (2). 43-47.
- Şimşek, Ö., Arıkan, Ş., Cinar, M. (2015). Reference values for selected hematological and biochemical blood parameters from prepregnancy to advanced gestation in Angora cats. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 39 (1). 29-33.
- Tang, O., Gemzell-Danielsson, K., Ho, P. (2007). Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 99 S160-S167.
- Tang, O. S., Lau, W. N. T., Chan, C. C. W., Ho, P. C. (2004). A prospective randomised comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester

- termination of pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *111* (9). 1001-1005.
- Thatcher, M.-J. D., Shille, V. M., Fliss, M. F., Bazer, F. W., Sisum, W., Randal, S. (1991). Characterization of feline conceptus proteins during pregnancy. *Biology of Reproduction*, *44* (1). 108-120.
- Thatcher, W. W. (2017). A 100-Year Review: Historical development of female reproductive physiology in dairy cattle. *Journal of dairy science*, *100* (12). 10272-10291.
- Thompson, F. (2004). Female reproduction in mammals. *Dukes' physiology of domestic animals* (Ed. 12). 692-719.
- Thong, K., Robertson, A., Baird, D. (1992). A retrospective study of 932 second trimester terminations using gemeprost (16, 16 dimethyl-trans Δ^2 PGE1 methyl ester). *Prostaglandins*, *44* (1). 65-74.
- Thong, K. J., Baird, D. T. (1992). An open study comparing two regimens of gemeprost for the termination of pregnancy in the second trimester. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, *71* (3). 191-196.
- Toal, R. L., Walker, M. A., Henry, G. A. (1986). A comparison of real-time ultrasound, palpation and radiography in pregnancy detection and litter size determination in the bitch. *Veterinary radiology*, *27* (4). 102-108.
- Topie, E., Bencharif, D., Briand, L., Tainturier, D. (2015). Early pregnancy diagnosis and monitoring in the queen using ultrasonography with a 12.5 MHz probe. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *17* (2). 87-93.
- Toydemir, T., Kılıçarslan, M., Olgaç, V. (2012). Effects of the GnRH analogue deslorelin implants on reproduction in female domestic cats. *Theriogenology*, *77* (3). 662-674.
- Tsutsui, T., Stabenfeldt, G. (1993). Biology of ovarian cycles, pregnancy and pseudopregnancy in the domestic cat. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, *47* 29-35.
- Tsutsui, T., Suzuki, Y., Toyonaga, M., Oba, H., Mizutani, T., Hori, T. (2009). The role of the ovary for the maintenance of pregnancy in cats. *Reproduction in domestic animals*, *44* 120-124.
- Tuckey, R. C. (2005). Progesterone synthesis by the human placenta. *Placenta*, *26* (4). 273-281.
- Turgut, K. (2000). Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. 2. baskı. *Bahçivanlar Basım Sanayi AŞ, Konya*.
- Update, A. S. (2010). <https://es.virbac.com/files/live/sites/virbac-es/files/Elementos%20páginas/amvac/Archivos/Aglepristone%20Scientific%20update.pdf>
- Van der Weyden, G., Taverne, M., Dieleman, S., Wurth, Y., Bevers, M., van Oord, H. (1989). Physiological aspects of pregnancy and parturition in dogs. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, *39* 211-224.
- Vansandt, L. M. (2022). Feline Estrous Cycle. In *Feline Reproduction* (pp. 11-22). CABI GB.
- Velazco, A., Varela, L., Tanda, R., Sánchez, C., Barambio, S., Chami, S., Valero, F., Aragón, S., Marí, J., Carbonell, J. (2000). Misoprostol for abortion up to 9 weeks' gestation in adolescents. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, *5* (4). 227-233.

- Verhage, H., Beamer, N., Brenner, R. (1976). Plasma levels of estradiol and progesterone in the cat during polyestrus, pregnancy and pseudopregnancy. *Biology of Reproduction*, 14 (5). 579-585.
- Verstegen, J. (2004). Manual of small animal reproduction and neonatology. *British Small Anim Assoc. pp*, 11 17.
- Verstegen, J., Dhaliwal, G., Verstegen-Onclin, K. (2008). Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*, 70 (3). 364-374.
- Verstegen, J., Onclin, K., Silva, L., Donnay, I. (1993). Abortion induction in the cat using prostaglandin F2 alpha and a new anti-prolactinic agent, cabergoline. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 47 411-417.
- Verstegen, J., Silva, L., Onclin, K., Donnay, I. (1993). Echocardiographic study of heart rate in dog and cat fetuses in utero. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 47 175-180.
- Voslářová, E., Pištěková, V., Bedáňová, I., Večerek, V. (2012). Minimum standards for the protection of farm animals-enforcement in practice. *Veterinářství*, 62 (7). 427-429.
- Wanke, M., Romagnoli, S., Verstegen, J., Concannon, P. (2002). Pharmacological approaches to pregnancy termination in dogs and cats including the use of prostaglandins, dopamine agonists, and dexamethasone. *Recent Advances in Small Animal Reproduction. International Veterinary Information Service (www. ivis. org), Ithaca, New York, USA*.
- Webster, J., Piscitelli, G., Polli, A., Ferrari, C. I., Ismail, I., Scanlon, M. F. (1994). A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *New England Journal of Medicine*, 331 (14). 904-909.
- Weems, C., Reynolds, L., Huie, J., Hoyer, G., Behrman, H. (1985). Effects of prostaglandin E1 or E2 (PGE1; PGE2) on luteal function and binding of luteinizing hormone in nonpregnant ewes. *Prostaglandins*, 29 (2). 161-173.
- Weems, Y., Bridges, P., Tanaka, Y., Sasser, R., LeaMaster, B., Vincent, D., Weems, C. (1997). PGE1 or PGE2 not LH regulates secretion of progesterone in vitro by the 88-90 day ovine corpus luteum of pregnancy. *Prostaglandins*, 53 (5). 337-353.
- Weems, Y., Nett, T., Rispoli, L., Davis, T., Johnson, D., Uchima, T., Raney, A., Lennon, E., Pang, J., Harbert, T. (2010). Prostaglandin E1 (PGE1), but not prostaglandin E2 (PGE2), alters luteal and endometrial luteinizing hormone (LH) occupied and unoccupied LH receptors and mRNA for LH receptors in ovine luteal tissue to prevent luteolysis. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 91 (1-2). 42-50.
- Wheaton, L., Pijanowski, G., Weston, P., Burke, T. J. (1988). Uterine motility during the estrous cycle: studies in healthy bitches. *American Journal of Veterinary Research*, 49 (1). 82-86.
- Wiebe, V. J., Howard, J. P. (2009). Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. *Topics in companion animal medicine*, 24 (2). 71-99.
- Wildschut, H., Both, M. I., Medema, S., Thomee, E., Wildhagen, M. F., Kapp, N. (2011). Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1).
- Wildt, D., Chan, S., Seager, S., Chakraborty, P. (1981). Ovarian activity, circulating hormones, and sexual behavior in the cat. I. Relationships during the coitus-induced luteal phase and the estrous period without mating. *Biology of Reproduction*, 25 (1). 15-28.

- Wildt, D., Panko, W., Seager, S. (1979). Effect of prostaglandin F2 α on endocrine-ovarian function in the domestic cat. *Prostaglandins*, 18 (6). 883-892.
- Wilson, D. (1988). Misoprostol and gastroduodenal mucosal protection (cytoprotection). *Postgraduate Medical Journal*, 64 7-11.
- Wiltbank, M. C., Ottobre, J. S. (2003). Regulation of intraluteal production of prostaglandins. *Reproductive biology and endocrinology*, 1 (1). 1-11.
- Wing, D. A., Tran, S., Paul, R. H. (2002). Factors affecting the likelihood of successful induction after intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction. *American journal of obstetrics and gynecology*, 186 (6). 1237-1243.
- Winkler, M. (2003). Role of cytokines and other inflammatory mediators. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 110 118-123.
- Witte, T. S., Schäfer-Somi, S. (2007). Involvement of cholesterol, calcium and progesterone in the induction of capacitation and acrosome reaction of mammalian spermatozoa. *Animal reproduction science*, 102 (3-4). 181-193.
- Wong, K., Ngai, C., Wong, A., Tang, L., Ho, P. (1998). Vaginal misoprostol compared with vaginal gemeprost in termination of second trimester pregnancy: a randomized trial. *Contraception*, 58 (4). 207-210.
- Wong, K., Ngai, C., Yeo, E., Tang, L., Ho, P. (2000). A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy: a randomized comparative trial. *Human Reproduction*, 15 (3). 709-712.
- Woodward, K. (2005). Veterinary pharmacovigilance. Part 1. The legal basis in the European Union. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28 (2). 131-147.
- Word, R. A., Li, X.-H., Hnat, M., Carrick, K. (2007). "Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts". *Seminars in reproductive medicine*,
- Yamanokuchi, E., Kitahara, G., Kanemaru, K., Hemmi, K., Kobayashi, I., Yamaguchi, R., Osawa, T. (2022). Inflammatory changes and composition of collagen during cervical ripening in cows. *Animals*, 12 (19). 2646.
- Yeager, A., Mohammed, H., Meyers-Wallen, V., Vannerson, L., Concannon, P. (1992). Ultrasonographic appearance of the uterus, placenta, fetus, and fetal membranes throughout accurately timed pregnancy in beagles. *American Journal of Veterinary Research*, 53 (3). 342-351.
- Yılmaz, B. (1990). Prostaglandinler. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 37 (03).
- Zambelli, D. (2012). Reproductive physiology of feline pregnancy and parturition and conditions of the periparturient period. *Management of Pregnant and Neonatal Dogs, Cats, and Exotic Pets* 43-54.
- Zambelli, D., Caneppele, B., Bassi, S., Paladini, C. (2002). Ultrasound aspects of fetal and extrafetal structures in pregnant cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4 (2). 95-106.
- Zatta, S., Rehrauer, H., Gram, A., Boos, A., Kowalewski, M. P. (2017). Transcriptome analysis reveals differences in mechanisms regulating cessation of luteal function in pregnant and non-pregnant dogs. *BMC genomics*, 18 (1). 1-18.
- Zeiler, G. E., Fosgate, G. T., Van Vollenhoven, E., Rioja, E. (2014). Assessment of behavioural changes in domestic cats during short-term hospitalisation. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16 (6). 499-503.
- Zschockelt, L., Amelkina, O., Siemieniuch, M. J., Koster, S., Jewgenow, K., Braun, B. C. (2014). Corpora lutea of pregnant and pseudopregnant domestic cats reveal

similar steroidogenic capacities during the luteal life span. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 144 373-381.

Zschockelt, L., Amelkina, O., Siemieniuch, M. J., Kowalewski, M. P., Dehnhard, M., Jewgenow, K., Braun, B. C. (2016). Synthesis and reception of prostaglandins in corpora lutea of domestic cat and lynx. *Reproduction*, 152 (2). 111-126.



EKLER

EK-1



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 68489742-604.02.99-E.12816
Konu : HADYЕК izin onayı gerekmediği hk.

28/07/2020

PROF.DR.SERHAN SERHAT AY
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

Sahipli Hayvanlar üzerinde Araştırma amaçlı çalışma yapmak üzere başvuran Prof. Dr. Serhan Serhat AY'ın 2020/31 Kabul nolu "Kedilerde orta dönem gebeliklerin sonlandırılmasında Aglepriston tedavisinin farklı dönemlerinde yapılan prostaglandin (misoprostol ve cloprostenol) uygulamalarının etkisinin araştırılması" başlıklı projesi 14.07.2020 tarihli Kurul toplantısında OMU- HADYЕК'in yönergesi kapsamında değerlendirilmiş ve Teşhis ve tedaviye yönelik olarak kliniğe başvuran hayvanlarda yapılacak çalışmalar için HADYЕК kapsamında izin gerekmemektedir.
Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ
HADYЕК Başkanı

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü

Telefon: Faks:

Elektronik Ağ: <http://>



Kep Adresi:

Ali ÖZTÜRK
Dahili Tel:2782

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiştir.
Evrak teyidi <https://ebysorgu.omu.edu.tr> adresinden 86AR-5EOS-02UO kodu ile yapılabilir.

ÖZ GEÇMİŞ

Gülşah Saral Trabzon'da doğdu. Trabzon Yunus Emre Lisesi'ni bitirdikten sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden 2013 yılında mezun oldu. 2017 yılında OMÜ LEE Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı doktora programına başladı. Mezuniyetinden bu yana Veteriner Hekim olarak görev yapan Gülşah SARAL iyi/orta derecede İngilizce bilmektedir.

İletişim Bilgileri

ORCID ID: 0000-0002-5584-3991

Yayınlar:

1. Ay SS, Önyay F, **Saral G**, Kaya D, Aslan S, Fındık M: The efficacy of alone or combined treatment of aglepristone and cabergoline on termination of mid-term pregnancy in cats. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 24 (4): 491-496, 2018. DOI: 10.9775/kvfd.2018.19416
2. Binli F, Ay SS, **Saral G**, Ürkmez SS, Karaca E, Ahmed I, Fındık M: Ovarian metastatic transmissible venereal tumour in a bitch – a case report and review. *Animal Health Prod and Hyg*, 10 (1): 27-32, 2021.
3. **Saral G**, Binli F, Ay SS: Ovaryohistektomi sırasında monitörizasyon parametrelerinin köpeklerin ağırlıklarına göre değerlendirilmesi. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*, 15(1): 25-30, 2022.
4. Ay SS, Önyay F, **Saral G**, Kaya D, Aslan S, Fındık M: Kedilerde aglepriston-cabergolin kombinasyonunun orta dönem gebelikleri sonlandırmadaki klinik etkinliği. *Türk Veteriner Jinekoloji Derneği VII. Ulusal ve I. Uluslararası Kongresi, Antalya-Türkiye 12-15.10. 2017.*
5. **Saral G**, Binli F: Sütçü ineklerde enfeksiyöz etkenlere bağlı abortuslar. 5. *International Food, Agriculture and Veterinary Science Congress, Kafkas University, Kars-Turkey 17-19 March 2023*