

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AGLEPRİSTON VE AGLEPRİSTON+CABERGOLİN
KOMBİNASYONUyla KÖPEKTE ABORTUN
İNDÜKSİYONU**

OKAN ALİ AKSOY

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

**Danışman
Prof. Dr. Selim ASLAN**

2007-ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Doğum ve Jinekoloji Doktora Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

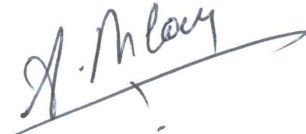
Tez Savunma Tarihi: 30 / 07 / 2007



Prof. Dr. Erol ALAÇAM
Ankara Üniversitesi
Juri Başkanı



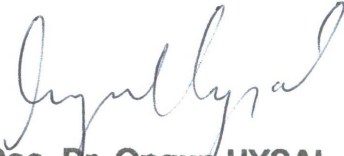
Prof. Dr. Şükrü KÜPLÜLÜ
Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Selim ASLAN
Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Armağan ÇOLAK
Atatürk Üniversitesi
Raportör



Doç. Dr. Oğun UYSAL
Ankara Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	ii
İçindekiler.....	iii
Önsöz.....	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	viii
Çizelgeler ve Tablolar	ix
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Köpeklerde Gebelik Endokrinolojisi.....	1
1.2. Progesteron.....	1
1.3. Prolaktin.....	3
1.4. Relaksin.....	4
1.5. Abort Amacıyla Uygulanan İlaçlar.....	5
1.5.1. PGF2- α (Prostaglandin- F2- α)	5
1.5.2. Progesteron Reseptör Blokörleri.....	10
1.5.2.1. Antiprogesteronlar- Progesteron Reseptör Blokörleri	10
1.5.2.2. Progesteron Reseptörleri.....	10
1.5.2.3. Antiprogesteronların Etkileri.....	12
1.5.2.4. Antiprogesteronların Reseptör Düzeyinde Etkileri	12
1.5.2.5. Antiprogesteronların Abort Oluşturma Etkileri.....	14
1.5.2.6. Antiprogesteronların Hormonlar , Gebeliğin Oluşması ve Devamlılığını Sağlayan Faktörler Üzerindeki Etkileri.....	16
1.5.3. Gebelik Sonlandırmada Dopamin Agonistlerinin Kullanılması.....	22
1.5.4. Köpeklerde Abort Amacıyla Uygulanan Diğer Yöntemler.....	24
1.5.5. Östrojenler.....	25
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
2.1. Hayvan Materyali	27
2.2. Hayvan Materyalinin Gruplandırılması ve Uygulama.....	27
2.2.1. Kan Alım Prosedürü ve Ultrasonografik Kontroller.....	28
2.3. Laboratuar Alet ve malzemeleri.....	29
2.4. Sarf Malzemeleri.....	29
2.5. İstatistiksel Analizler.....	30
3. BULGULAR.....	31
3.1. Grup I ve Grup II de Birinci Abort Uygulamaları.....	31

3.2. Grup I ve Grup II'de İkinci Abort Uygulamaları.....	32
3.3. Grup I ve Grup II'de Birinci ve İkinci Abort Sonuçlarının Kendi Arasında Karşılaştırılması.....	33
3.4. Grup I ve Grup II'de Birinci ve İkinci Abort Olgularında Akıntının Görünüşü...	34
3.5. Aglepriston Uygulamaları ile Birinci Gebelik Sonlandırmadaki P4 ve E2 Değerleri (Grup I).....	35
3.6. Aglepriston Uygulamaları ile İkinci Gebelik Sonlandırmadaki P4 ve E2 Değerleri (Grup I).....	38
3.7. Aglepriston ve Cabergolin Uygulamaları ile Birinci Gebelik Sonlandırmadaki P4 ve E2 Değerleri (Grup II).....	40
3.8. Aglepriston ve Cabergolin Uygulamaları ile İkinci Gebelik Sonlandırmadaki P4 ve E2 Değerleri (Grup II).....	43
3.9. Aglepriston ve Aglepriston+Cabergolin Kombine Uygulamaları ile İlk Gebeliğin Sonlandırılması Sürecinde Elde Edilen P4 ve E2 Değerlerinin Karşılaştırılması.....	45
3.10. Aglepriston ve Aglepriston+Cabergolin Kombine Uygulamaları ile İkinci Gebeliğin Sonlandırılması Sürecinde Elde Edilen P4 ve E2 Değerlerinin Karşılaştırılması.....	48
4. TARTIŞMA.....	51
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
ÖZET.....	63
SUMMARY.....	65
KAYNAKLAR.....	67
ÖZGEÇMİŞ.....	80

ÖNSÖZ

Köpeklerde istenmeyen gebeliklerin sonlandırılması üzerindeki araştırmalar, dünyanın Veteriner Hekimlik alanında belirli bir aşamaya gelmiş olan ülkelerinde pratikte uygulanacak basit ve güvenilir yöntemlerin bulunması amacıyla sürekli yapılmaktadır. Veteriner Hekimlik pratiğinde, küçük ırk köpeklerin, daha büyük bir ırkla çiftleşmesi sonucu oluşacak güç doğumların önlenmesi, aynı ırktan yavru alınmak istenen köpeğin kaçak çiftleşmesi gibi nedenlerden dolayı abort işlemine başvurulmaktadır.

Nidasyonun engellenmesi veya abort amacı ile östrojenler, antiprolaktinler, kortikosteroidler, PGF2 α gibi ilaçlar uygulanmış olmakla birlikte, bunlardan bazılarının yan etkileri, bazılarının da abort oluşturmadaki etkilerinin şüpheli olmasından dolayı günümüzde bu amaçla aglepriston (Alizin ®) güvenli bir şekilde uygulanmaktadır.

Bu doktora çalışmasında uterustaki progesteron reseptörleri üzerinde etkili olan aglepriston ve dopaminerjik etkisi nedeniyle ovaryum üzerine etkili olan cabergolin kombinasyonunun; tek başına yapılan aglepriston uygulamaları ile karşılaştırılarak hangi uygulamanın pratik için daha uygun olduğunun ortaya konulması amaçlanmıştır. Ayrıca aynı köpekte üst üste iki gebelikte yapılan abort uygulamalarının, hayvanların daha sonraki gebeliklerini nasıl etkileyeceği araştırılmıştır.

Bu çalışma süresince yardımlarını esirgemeyen doktora tez danışmanım Prof. Dr. Selim Aslan, tez izleme komite üyeleri Prof. Dr Şükrü KÜPLÜLÜ, Doç. Dr. Ongun UYSAL, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üye ve elemanlarına şükranlarımı sunarım. Ayrıca, Viyana Veteriner Üniversitesi Hayvan Yetiştiriciliği ve Reprodüksiyon Departmanı Doğum, Jinekoloji ve Androloji Kliniği öğretim üyesi Prof. Dr. Sabine Schafer-Somi'ye, Askeri Veteriner Okulu ve Eğitim

Merkezi Köpek Üretim ve Eğitim Taburu Komutanlarım Uzm. Vet. Hekim Yb. Göksel NURSOY, Dr. Vet. Hekim Yb. Fikret KİL'e teşekkürü borç bilirim. Doktora çalışmamın bu zor sürecinde benden manevi desteğini hiç esirgemeyen annem, babam ve nişanlım Ayşe METE'ye gösterdikleri bu sabır için sonsuz minnettarım.

SİMGELER ve KISALTMALAR

α	Alfa
β	Beta
%	Yüzde
<	Küçüktür
>	Büyüktür
$\leq$	Küçük Eşit
®	Registered Mark
™	Trade Mark
±	Artı Eksi
CEH	Kistik Endometrial Hiperplazi
DNA	Deoksiribonükleik Asit
E ₂	Östradiol
ECM	Ekstraselüler Matriks
EIA	Enzim İmmuno Assay
Endo	Endometriyum
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
GH	Büyüme Hormonu, Growth Hormone
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
i.m.	İntramuskuler
İÖD	İstatistiksel Önem Düzeyi
i.v.	İntravenöz
kg	Kilogram
L	Litre
LH	Luteinleştirici Hormon
M	Molar
mg	Miligram
MHC	Doku Uyuşum Kompleksi
mm	Milimetre
mmol	Milimol
MMP	Matriks Metalloproteinaz
Myo	Myometriyum
ng	Nanogram
°C	Santigrad derece
OHE	Ovariohisterektomi
P ₄	Progesteron
PCR	Polymerase Chain Reaction
p.o.	Peros
PGF ₂ α	Prostaglandin F ₂ α
PIF	Prolaktin İnhibe Edici Faktör, Prolactin Inhibiting Factor
PR	Progesteron Reseptörü
PRTS	Progesteron Reseptörü Toplam Skoru
PRL	Prolaktin
RNA	RibonükleikAsit
s.c.	Subkutan
X±S.D.	Ortalama Değer±Standart Sapma

ŞEKİLLER

Şekil 3.1.	Aglepriston ilk uygulama sonrası progesteron değerleri.	36
Şekil 3.2.	Aglepriston ilk uygulama sonrası östrojen değerleri.	37
Şekil 3.3.	Aglepriston tekrarlayan ikinci uygulama sonrası progesteron değerleri.	39
Şekil 3.4.	Aglepriston tekrarlayan ikinci uygulama sonrası östrojen değerleri.	40
Şekil 3.5.	Aglepriston Cabergolin kombinasyonlarının ilk uygulama progesteron değerlerinin günlere göre değişimi.	41
Şekil 3.6.	Aglepriston Cabergolin kombinasyonlarının ilk uygulama östrojen değerlerinin günlere göre değişimi.	42
Şekil 3.7.	Aglepriston Cabergolin kombinasyonlarının ikinci uygulama progesteron değerlerinin günlere göre değişimi.	44
Şekil 3.8.	Aglepriston Cabergolin kombinasyonlarının ikinci uygulama östrojen değerlerinin günlere göre değişimi.	45
Şekil 3.9.	Aglepriston ve Aglepriston Cabergolin kombinasyonlarının ilk uygulama progesteron değerlerinin karşılaştırması.	46
Şekil 3.10.	Aglepriston ve Aglepriston Cabergolin kombinasyonlarının ilk uygulama östrojen değerlerinin karşılaştırması.	47
Şekil 3.11.	Aglepriston ve Aglepriston Cabergolin kombinasyonlarının ikinci uygulama progesteron değerlerinin karşılaştırması.	49
Şekil 3.12.	Aglepriston ve Aglepriston Cabergolin kombinasyonlarının ikinci uygulama östrojen değerlerinin karşılaştırması.	50

TABLOLAR

Tablo 3.1.	Birinci abort uygulamasında grup I ve grup II'de elde edilen değerler	32
Tablo 3.2.	İkinci abort uygulamasında grup I ve grup II'de elde edilen değerler	33
Tablo 3.3.	Grup I ve grup II'de 1. ve 2. abort sonuçlarının kendi arasında karşılaştırılması	34
Tablo 3.4.	Grup I'de birinci abortta alınan kan örneklerinin günlere göre progesteron değerleri (n=5)	35
Tablo 3.5.	Grup I'de birinci abortta alınan kan örneklerinin günlere göre östrojen değerleri	37
Tablo 3.6.	Grup I'de ikinci abortta alınan kan örneklerinin günlere göre progesteron değerleri	38
Tablo 3.7.	Grup I'de ikinci abortta alınan kan örneklerinin günlere göre östrojen değerleri (n=4)	39
Tablo 3.8.	Grup II'de birinci abortta alınan kan örneklerinin günlere göre progesteron değerleri (n=5)	41
Tablo 3.9.	Grup II'de birinci abortta alınan kan örneklerinin günlere göre östrojen değerleri (n=5)	42
Tablo 3.10.	Grup II'de ikinci abortta alınan kan örneklerinin günlere göre progesteron değerleri	43
Tablo 3.11.	Grup II'de ikinci abortta alınan kan örneklerinin günlere göre östrojen değerleri	44
Tablo 3.12.	Uygulama grupları arasındaki ilk abort kan progesteron değerlerinin karşılaştırması	46
Tablo 3.13.	Uygulama grupları arasındaki ilk abort kan östrojen değerlerinin karşılaştırması	47
Tablo 3.14.	Uygulama grupları arasındaki ikinci abort kan progesteron değerlerinin karşılaştırması	48
Tablo 3.15.	Uygulama grupları arasındaki ikinci abort kan östrojen değerlerinin karşılaştırması	49

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1.	Gruplardaki uygulama günleri ve şekilleri	28
---------------------	---	----

1. GİRİŞ

1.1. Köpeklerde Gebelik Endokrinolojisi

Gebelik genel anlamıyla çiftleşme-tohumlama sonrası konsepsiyonun oluşup gelişmesi ve doğum arasındaki süre olarak tanımlanmaktadır. Klinik tanı bakımından gebeliğin başlangıcı ya çiftleşme-tohumlamanın yapıldığı gün veya ovulasyon zamanı temel alınarak hesaplanmaktadır (Günzel-Apel ve Dieterich, 2001). Gebeliğin başlangıcı çiftleşme zamanı temel alındığında gebelik süresi bakımından farklılıklar meydana gelebilmektedir. Çünkü ovulasyondan 7 gün önce oluşan bir çiftleşme sonucunda da anne köpek gebe kalabilmektedir (Concannon ve ark., 1989). Bu nedenle endokrinolojik parametreler doğrultusunda gebelik zamanını belirlemek daha gerçekçi bir yaklaşım olmaktadır (Günzel-Apel ve Dieterich, 2001). LH piki ve doğum arasındaki süre 64-66 gün olurken, ovulasyon ve doğum arasındaki sürenin ise 62-64 gün olabileceği belirlenmiştir (Concannon ve ark., 1989).

1.2. Progesteron

Ovaryumlar üzerlerinde yer alan korpus luteumun gelişimi ile gebeliğin devamını üstlenirler. Şu var ki gebe köpeklerin plasentasında düşük miktarlarda da olsa progesteron sentez ettiği bilinmektedir (Sokolowski ve ark., 1973; Feldman ve Nelson, 1987; Kiso ve Yamauchi, 1984).

Dişi köpekte ovulasyon yaklaşık olarak P4 kan serumunda 5–8 ng/ml düzeyinde olduğunda gerçekleşir (15,9–25,4 nmol/L) ve gebeliğin 10–30. günleri arasında 15–85 ng/ml (47,7- 270,3 nmol/L) düzeyine yükselir. Gebeliğin son üçte birlik bölümünde serum progesteron değerleri 4–16 ng/ml (12,27–50,88

nmol/L) düzeyine düşer ve yaklaşık iki hafta bu değerlerde kalır (Smith ve McDonald, 1974; Concannon, 1986).

Gebe ve gebe olmayan köpeklerde luteal dönem yaklaşık olarak LH pikinden sonraki 60. güne kadar aynıdır. Gebe olan köpeklerde doğumdan önce P4 değerleri 2 ng/ml'nin altına kısa bir sürede düşerken, gebe olmayanlarda bu düşme 90., bazı kez 120–150. günde meydana gelmektedir (Jeffcoate ve Lindsay, 1989; Concannon, 1986).

Doğumdan kısa bir süre önce gebe köpekte fötöplasental uterustan salınan PGF2 α luteoliz oluşturarak birdenbire progesteronun bazal değerlere düşmesine neden olur (Feldman ve Nelson, 1987; Linde-Forsberg ve Eneroth, 1998).

Köpeklerde ovulasyondan sonraki ilk dönemlerde korpus luteum'un otonom fonksiyon gösterdiği ortaya konulmuş (Okkens ve ark. 1986) ve artan progesteron değerlerinin hipotalamusta GnRH pulzasyon frekansını düşürdüğü, buna karşılık pulzasyon yüksekliğini arttırdığı saptanmıştır (Hoppen, 1990).

Östradiol-17 β erken luteal dönemde gebe olmayan köpeklerde genellikle 10 pg/ml'nin altında bazal düzeyde kalır (Olson ve ark., 1982, Concannon, 1986). Concannon ve ark. (1975) gebe olan köpeklerde LH pikinden 36 gün sonra östradiol değerlerinde çok yüksek olmayan bir artış saptarken, diğer araştırmacılar (Chakraborty, 1987; Feldman ve Nelson, 1987) 20–30 pg/ml değerlerine doğumun sonuna kadar yükseldiğini ortaya koymuşlardır.

Doğuma kadar östradiol değerleri yüksek düzeyde kalırlar ve daha sonra hızla düşerler. Östradiol-17 β ve tüm progesteron değerleri bakımından gebe ve gebe olmayan köpekler arasında luteal dönemin ikinci yarısında herhangi bir farklılık olmadığı ortaya konulmuştur (Reimers ve ark., 1978). Bu dönemde her iki durumda da östradiol düzeylerinin 10-15 pg/ml olduğu belirtilmiştir (Austad ve ark., 1976).

Cabergolin'in, PGF2 α analogu olan aglepriston ile birlikte (aglepriston düşük dozda ve her iki günde bir) gebeliğin 25. gününden başlayarak uygulandığı bir çalışmada (Aslan ve ark., 2001) uygulamadan sonraki 3. günde progesteron değerlerinde belirgin bir düşme olduğu fakat yine de 11,6 nmol/L düzeylerinde seyrettiği, aborttan 2 gün önce 2,1 nmol/L değerleri elde edilmesine karşın, abortun 2 veya 3 günlük devam eden uygulamalar sonucu oluştuğu saptanmıştır. Cabergolin uygulamaları sırasında, genellikle bir en fazla iki kez kusma görülmekte ve kusma oranı %20 ve altında olmaktadır (Arbeiter ve Flatscher 1996; Aslan ve ark., 1999).

1.3. Prolaktin

Prolaktin'in (PRL) ön hipofiz lobunda sentezlenmesi bir prolaktin inhibitör faktör (PIF) aracılığı ile olmaktadır. Salınımı ise dopaminerjik tonositenin hipotalamusta nörotransmitter serotonin tarafından durdurulmasıyla gerçekleşmektedir. Prolaktin'in yapısı gelişme hormonuna benzer, polipeptid karakterdedir ve 200 amino asit içermektedir. Hem gebelik, hem de yalancı gebeliğin yaklaşık 28–35. günlerinden başlayarak, plazma PRL değerleri artmaya başlar. Buna karşılık P4 değerlerinde belirli ölçüde düşme gözlenir. Köpeklerde progesteronun gebelikte yükselmesi yaklaşık 35. güne kadar LH hormonu, devamı ise bugünden sonra PRL hormonuna bağlıdır (Onclin ve ark., 1993).

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

Prolaktin'in Bromokriptin ve Cabergolin gibi dopamin agonistleri kullanılarak 4-5 gün süreyle baskılanması sonucu büyük bir ölçüde P4 değerlerinde düşme olur. Aynı zamanda kendini laktasyona hazırlamakta olan memelerde de gerilemeler baş gösterir (Post ve ark., 1988; Onclin ve ark., 1993).

1.4. Relaksin

Relaksin insulin benzeri olan peptid yapıda bir hormondur. Köpek relaksin molekülü başka türlerin relaksin molekülü ile daha az homolog bir karakter göstermekte olup, tek tırnaklı moleküllerinden daha büyüktür (Stewart ve ark., 1992).

Serum relaksin konsantrasyonu yalnızca gebe olan köpeklerde gebeliğin ikinci yarısında artış göstermektedir (Steinetz ve ark., 1996). Relaksin köpekte insanların ve diğer türlerin aksine korpus luteumdan az ölçüde salınır. Asıl üretildiği yer plasenta olmakla birlikte, sinziotrofoblast primer üretim yeri olarak saptanmıştır (Stewart ve ark., 1992; Klonisch ve ark., 1999). Relaksin'in değerleri tek olarak göz önünde bulundurulduğu zaman, büyük bireysel farklılıklar gösterdikleri gözlenmiştir (Einspanier ve ark., 2002).

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

Abort amacıyla yapılan PGF2 α uygulamalarından sonra bazı yavruların atılmadığı durumlarda, devam eden gebeliğin 58 ve 61. günlerinde yapılan relaksin ölçümlerinde, normal gebelikteki sonuçlar elde edilmiştir (Einspanier ve ark., 2002). PGF2 α ile yapılan uygulamalarda birkaç yavrunun ölmesine karşın, diğer yavrular yaşadığında relaksin değerlerinin normal fizyolojik yükseklikte devam ettiği ortaya konulmuştur. İmplantasyon aşaması bozulmuş olan köpeklerde ise relaksin düzeyindeki artmanın durduğu gözlenmiştir. Relaksin endometriyumdaki stroma hücrelerinde desidia oluşumuna katılmakta ve böylelikle implantasyonda da görev üstlenmektedir (Zhu ve ark., 1990; Chen ve ark., 1998). Relaksin angiogenezin gelişimi için gerekli olan yapıların oluşumuna ve enzimlerin yapımına katılmaktadır (Einspanier ve ark., 2001).

1.5. Abort amacıyla uygulanan ilaçlar

1.5.1. Prostaglandin F2 α

Östrojenler özellikle çiftleşmenin ilk beş gününde nidasyonu engellemek amacıyla uygulanmakla birlikte, yan etkilerinden dolayı köpeklerdeki kullanımlarından son yıllarda kaçınılmaktadır (Notling ve ark., 2003).

PGF2 α 'nın ise gebeliğin ilk yarısında etkisinin tartışılır olması; bunun yanında diare, salivasyon artışı, kusma gibi yan etkilere sahip olması ve bu

etkilerin köpek üzerinde sarsıcı olması, tek başına uygulamasından kaçınılmasına yol açmıştır. Düşük dozlarla iki gün arayla antiprolaktinlerle kombine edilerek abort amacı ile uygulanmaktadır (Lein ve ark., 1989). Eğer yeterli sıklıkta ve uzun bir süreçte uygulanırsa PGF2 α östrus döneminin bitiminden bir hafta sonrasında başlayarak gebelik sonlandırmasında kullanılabilir (Lein ve ark., 1989, Lange ve ark., 1997).

Abortu uyandırabilmesi için, PGF2 α 'nın 4-6 gün veya daha uzun süreyle, günde 2-3 kez, derialtı (S.C.) uygulanması gerekmektedir. PGF2 α , gebeliğin orta döneminde (yaklaşık 30. gün) abort amacıyla uygulanırsa başarılı olabilir ancak; enjeksiyon en az günde iki kez yapılmalıdır (Concannon ve Hansel, 1977, Feldman ve ark., 1993).

Köpeklerde gebeliği destekleyen progesteron gebelik boyunca korpora lutea'dan salgılanır. PGF2 α , luteolizise neden olarak, progesteron düzeyini gebeliğin 25-30. günlerinden sonra bazal düzeye kadar düşürür. Gebeliğin 1-15. günlerinde ise yetersiz luteolizise neden olur. Gebeliğin ileri dönemlerinde PGF2 α uygulandığı zaman kolay ve hızlı luteolizis sağlanabilir (Concannon ve Hansel, 1977, Feldman ve ark., 1993).

PGF2 α 'nın yarılanma süreci sadece saniyelerdir ve kas içi (i.m.) enjeksiyonu takiben sadece birkaç dakika kan dolaşımında kalır, deri altına enjekte edildiğinde ise etkisi daha uzun süre devam eder. Gebeliğin sonlanması için, ultrason takibi yapılarak abort sonlanana kadar sağaltıma devam edilmelidir. Eğer tedavi erken kesilirse yavruların ancak bir kısmının abortu gerçekleşir. Beş, yedi günlük uygulama genellikle yeterli olsa da bazı gebelikleri sonlandırmak için dokuz ya da daha fazla gün gerekebilir (Fieni ve ark., 1997)

Prostaglandinler tüm dokulardan salınmaktadırlar ve mediatör grubuna dahildirler (hormon ve nörotransmitterlerle ilgili olan kimyasal yapılardır). Prostaglandinler siklooksigenaz enziminin aktivitesiyle oluşan arakidonik asit fosfolipitlerden her türlü hücre membran yıkımından sonra, membranda bulunan fosfolipaz A₂ tarafından salınırlar. PGF₂α doğal bulunan bir prostaglandindir (McCracken ve ark., 1999). Hayvan türüne göre kan basıncını düşürebileceği gibi (Tavşan, Kedi) arttırabildiği de (Rat, Köpek, Maymun, İnsan) saptanmıştır (Giertz ve Flohe, 1992). Köpekte PGF₂α damar direncinde hafif bir artışa neden olur (Nakano, 1972) ve kan akımında fazla değişiklik oluşturmada intra-ovarial kan akışkanlığını arttırmaktadır. Akciğer damarları üzerinde PGF₂α daraltıcı bir etki oluşturmaktadır (Giertz ve Floke, 1992), gastrointestinal sistemdeki kapillalarda ise kontraksiyon oluşturmada ve sekresyonu da arttırmaktadır. Mide-barsak üzerindeki etkisinden dolayı diare ve karın kaslarında kontraksiyonlar oluşmaktadır (Moncada ve ark., 1985).

Concannon ve ark. (1988) gebe köpekte prepartal luteolizisin maternal PGF₂α'nın artışına bağlı olarak gerçekleştiğini ortaya koymuşlardır. Memelilerin birçoğunda (sığır, at, koyun, tavşan, gerbil, rat, fare, hamster) tam anlamıyla luteolizise PGF₂α uygulamasıyla ulaşılmaktadır. Köpek korpus luteumu ise PGF₂α'nın luteolitik etkisine karşı bir direnç göstermekte ve geçici, geri dönüşümlü bir progesteron düşüşü ile yanıt vermektedir (Jöchle ve ark., 1973). Bu yüzden köpeklerde diğer hayvanlardan farklı olarak ancak yinelenen PGF₂α uygulamaları sonucunda tam anlamıyla luteolizis oluşmaktadır (Concannon ve Meyers-Wallen, 1991; Salpigtidou, 1998).

Gebe köpeklerde LH pikinden sonraki 25. ve 58. günler arasında günde üç kez düşük dozda doğal PGF₂α verilerek (20–30 µg/kg) abort uyarılabilmektedir. Bir çalışmada (Concannon ve Hansel, 1977) LH pikinden sonra gebeliğin 30. günü ve ileriki günlerde bulunan köpeklerde progesteron

değerleri 0,6–1,4 ng/ml arasında ise abortların oluştuğu, buna karşın 2 ng/ml 'nin üzerinde progesteron değeri saptanan köpeklerde abortun oluşmadığı ortaya konmuştur.

Oettle (1982) doğal PGF2 α 'nın gebeliğin yaklaşık 35. gününden başlayarak köpeklerde luteolitik etkili olduğunu ortaya koymuştur. Paradis ve ark. (1983) beş köpekte yaptıkları çalışmada gebeliğin 31. ve 35. günleri arasında günde iki kez 250 μ g/kg doğal PGF2 α uygulayarak gebeliği sonlandırabilmişlerdir.

Abortun doğal PGF2 α (Jöchle ve ark., 1973, Concannon ve Hansel, 1977) ve sentetik PGF2 α (Feldman ve ark., 1993) ile oluşturulabileceği birçok yayında ortaya konulmuştur. Tam anlamıyla gebeliğin sonlandırılabilmesi için gebeliğin ikinci yarısı dahil, günde en az iki kez PGF2 α uygulaması yapılmalıdır (Concannon ve Hansel, 1977; Paradis ve ark., 1983).

Yüksek dozda ama bazı durumlarda normal dozda uygulanan doğal veya sentetik PGF2 α preparatlarının hipersalivasyon, defekasyon, urinasyon, emezis, lokal kaşıntı ve taşikardi gibi yan etkileri görülmektedir. Bu semptomların biri veya birkaçı yaklaşık ilk 20 dakika içerisinde gözlenir ve gözlendikten 10 dakika ile 3 saat içerisinde ortadan kalkarlar (Paradis ve ark., 1983, Romagnoli ve ark., 1993; Feldman ve ark., 1993). 250 μ g/kg dozun üzerindeki doğal PGF2 α uygulamaları ataksi ve depresyon gibi nörolojik semptomlara neden olmaktadır (Paradis ve ark., 1983). Ortalama doğal PGF2 α letal dozu (LD₅₀) köpekte 5000 μ g/kg sınırındadır (Paradis ve ark., 1983). Bu yan etkilerin büyük çoğunluğu PGF2 α 'nın düz kaslar üzerindeki etkisine bağlı olarak gelişmektedir (Paradis ve ark., 1983, Feldman ve ark., 1993).

Sentetik PGF2 α analoglarının düz kaslar üzerinde düşük ve çok hissedilmeyen etkileri olmasına karşın, yüksek etkili olan potenzlerinin bulunması avantaj oluşturmaktadır. Bu yüzden doğal PGF2 α analoglarının dozları düşürülerek yan etkileri de azaltılabilmektedir (Vickery ve McRae.,1980; Jackson ve ark., 1982; Lein ve ark., 1989). Sentetik PGF2 α analogu olan Cloprostenol'ün düz uterus kası üzerindeki etkisi aynı kaldığı halde luteolitik etkisinin doğal moleküle göre 200 kez daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Dozu 1-10 μ g/kg arasında uygulanmaktadır (Fieni ve ark.,1989).

PGF2 α 'nın luteolitik mekanizması tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır. PGF2 α 'nın doğrudan luteal LH reseptörleri üzerindeki anti-LH etki ile korpus luteumlardan progesteron sentezini engellediği veya PGF2 α 'nın etkisi altında luteal hücrelerin Ca⁺⁺ kanallarının açıldığı ve Ca⁺⁺ düzeyinin artışı ile korpus luteumların apoptozisinin oluşmasına bağlı olarak luteolitik mekanizmanın başladığı savunulmaktadır (Shille ve ark., 1984)

Ayrıca PGF2 α 'nın etkisiyle gelişen vazokonstrüksiyona bağlı olarak korpus luteumda düşük perfüzyon gerçekleşir ve korpus luteumların yıkımına neden olur (Wiltbank ve ark., 1990). Bugüne değin PGF2 α tarafından oluşturulan abortun luteolizise mi yoksa myometriyum kontraksiyonlarına bağlı olarak mı geliştiği tam anlamıyla açıklanamamıştır (Lein ve ark., 1989).

1.5.2. Progesteron Reseptör Blokörleri

Antiprogestinler progesteron metabolizmasını uterus üzerinde etkileyerek abortu oluşturmaktadırlar. RU 38486 (Mifepriston) ve ZK 98299 (Onapriston) insan hekimliğinde kadınlarda güvenilir bir şekilde abort oluşturmak amacıyla geliştirilmiş (Couzinet, 1986) ve özellikle RU 38486 Veteriner Hekimliği alanında da köpekte abort amacıyla uygulanmıştır (Concannon ve ark., 1990; Linde-Forsberg ve ark., 1992). Köpekte yapılan çalışmalar insan hekimliğinde saptanan parsiyel anti-glukokortikoid etkinin köpekte gelişmediğini ortaya koymuştur.

1.5.2.1. Antiprogesteronlar – Progesteron Reseptör Blokörleri

Altmış yıldır progesteronun uterus kontraksiyonlarını inhibe ettiği bilinmektedir. Csapo ve Pinto-Dantas (1965), östrojenin aşırı etkilerini ve myometriyumun uterotonik ajanlara duyarlılığını azaltan ve gebeliğin sürdürülmesini sağlayan progesteron blokörlerini tanımlamışlardır. Doğum eyleminin başlaması için progesteron bloğunun aşılması gerekir. Türlerin çoğunda eylemin başlamasından kısa süre önce maternal progesteron serum konsantrasyonunda kayda değer bir düşüş görülür. Çünkü RU 486 ve epostan gibi antiprogestinler verildiğinde uterus kontraksiyonları başlar ve erken doğum veya abortus gerçekleşir. Steroid hormon reseptör blokörlerinin çalışma mekanizması üzerindeki tartışmalar halen devam etmektedir. Bu tartışmalar, reseptör blokörlerinin, reseptörlere bağlandığını fakat transkripsiyonu uyarmadığını ortaya koymuştur (Lye, 1994).

1.5.2.2. Progesteron Reseptörleri

Progesteron reseptörleri (PR), nükleer reseptör süper familyasının bir üyesidir ve PR ligand yokluğunda transkripsiyonel olarak inaktiftir. Bununla birlikte ligandın bağlanması ile ona özgü olan reseptör yapısal değişikliğe uğrar ve

aktive olur. PR dimerleri daha sonra PR bağlama bölgesi içeren DNA genlerinin transkripsiyonunu düzenleyen faktör olarak rol alır. Progesteron reseptörleri (PR), diğer bütün nükleer hormon reseptörleriyle ortak yapıya sahiptir; bir DNA bağlanma bölgesi, bir hormon bağlanma bölgesi ayrıca değişikliğe uğrayan N-terminal bölgesi mevcuttur.

PR'nin iki izoformu bulunmaktadır. PR-B (116 kDa) PR-A (94 kDa). PR-B'nin değişmez bölümüne karşı spesifik antikor geliştirilmiştir. PR-A'nın değişmez bölümü olmadığı için spesifik PR-A reseptörü yoktur. Her iki PR izoformu gen ekspresyonu için gerekli temel transkripsiyonel mekanizmayı düzenleyen ve iletişimi sağlayan fonksiyonel (AF) elementleri içerir. Analiz edilen reseptörlerde; transkripsiyonel değişim sürecinin (AF-1) N-Terminal bölgede olduğu ortaya konmuştur (Clarke ve ark., 1987).

Nükleer reseptörlerin C-Terminal bölgeleri, birçok fonksiyona sahiptir. Bunlar; hormon bağlama (ligand binding), transkripsiyonel aktivasyon (AF-2), transkripsiyonel inaktivasyon (silencing), nükleer translokasyon ve dimerizasyondur C-Terminal reseptör fonksiyonları, hormon bağlanmasıyla anlatılabilir (Tenbaum ve Baniahmad, 1997, Leonhardt ve Edwards, 2002).

Ligandlar, farklı izoformlara sahip çeşitli nükleer reseptörlerle bağlantı kurabilirler. Örneğin; progesteron, A, B, C tipi progesteron reseptörlerinin herbirine bağlanabilir. Bu bağlanmalar farklı transkripsiyonel aktivitelere yol açar. PR A/B heterodimerleri transkripsiyonel baskılayıcı olarak da fonksiyon görür (Wei ve ark., 1996; Giangrande ve ark., 1997).

Progesteronun doku üzerindeki biyolojik cevabından, her iki PR izoformunun dokudaki varlığı ya da yokluğu sorumludur. Uterus dokusundaki PR

izoformlarının ekspresyonu ile ilgili çalıřmalar birbiri ile uyuřmayan sonuçlar ortaya koymuřtur. Clarke ve ark., (1987) desidua ve myometriumda PR ekspresyonunu ortaya koyarken, bu ekspresyonun bazı olgularda gebeliėin sonuna doėru dūřtūėunū tespit etmiřlerdir. Bazıları ise reseptörde deėiřiklik saptamamıřlardır.

Steroid hormonlar lipofilik hormonlardır ve hūcre zarlarını kolaylıkla geçerler. Bu hormonlar hūcre içinde bulunan reseptörlere baėlanırlar. Son yıllarda yapılan çalıřmalar, reseptör hormon kompleksinin, nūkleusta, DNA üzerinde bulunan “hormone responsive elements”e (HREs) baėlandıėını ortaya koymuřtur (Hoffman ve Schuler, 2000).

Progesteron reseptör antagonistlerinin progesteron reseptörlerine baėlanması üç boyutlu reseptör yapısında řekil deėiřikliėine neden olur. Būylelikle meydana gelen hormon-reseptör kompleksi hūcre çekirdeėine girer ama DNA ile iliřkiye geçemez. Buna baėlı olarak gen ekspresyonu řekillenemediėinden, progesteron kendi reseptörüne baėlanmasına raėmen herhangi bir aktivite gōsterememektedir (Hoffman ve Schuler, 2000).

1.5.2.3. Antiprogesteronların Etkileri

1.5.2.4. Antiprogesteronların Reseptör Dūzeyinde Etkileri

Steroid hormon antagonistlerinin, nūkleer reseptörlere karřı yūksək dūzeyde ilgileri vardır. Progesteron antagonistleri, progesteron reseptörlerine baėlanıp endojen progesteron etkisini ortadan kaldırırlar (Van Look ve Bygdeman, 1989).

Antiprogesteronlar, hūcre zarında bulunan steroid reseptörlerine baėlanırlar. Bu baėlanma sonucu ligand (steroid hormon) – reseptör kompleksi

oluşur. Bu kompleks, hücre nükleusunda bulunan DNA üzerinde yer alan “Hormone Response Element – HRE” ye bağlanır. Ancak; transkripsiyon uyarılamaz (Allan ve ark., 1992; Leonhardt ve Edwards, 2002).

Steroid hormon antagonistlerinin reseptörlere bağlanmaları sonucu ligand-reseptör kompleksi şekil olarak değişikliğe uğrar. Böylece transkripsiyonel aktivite baskılanır (Gottardis ve ark.; 1988). Steroid hormon antogonistleri, reseptörlerine ligand bağlanma bölgelerine dönüşümlü ve yarışmalı olarak bağlanırlar. Böylelikle resöptörlerin uyarılmasını sağlarlar. “Mifepriston” , “aglepriston” ve “onapriston” yapısal olarak, hidrofobik zincirlerinde büyük benzerlik gösteren antiprogesteronlardır. Bu hidrofilik kısımlar, reseptörlere yüksek düzeyde ilgi duyarlar. Bağlanma sonucunda da ligand-reseptör kompleksinin üç boyutlu şeklinde değişikliğe yol açarak, transkripsiyonu baskırlar (Baulieu, 1985, 1989).

Aglepriston (RU 534), uterusda bulunan progesteron reseptörlerine, progesterona kıyasla üç kez daha fazla ilgi göstererek bağlanır ve onları fikse eder. Progesteron bağlanmasını bu şekilde önlemiş olurlar (Fieni ve ark., 2001b).

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

Progesteron antagonisti uygulamaları birçok türde uterusun farklı dokularında ÖR ve PR ekspresyonunda artışa neden olmaktadır (Spitz ve ark., 1994). Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim

Dalı'nda yapılan doktora çalışmasında (Kanca, 2007) uyarılan ve spontan abort grubundaki köpeklerin uterusunun değişik bölümlerindeki stromal hücrelerde, abortun uygulanmadığı kontrol grubuna göre daha yüksek progesteron reseptör toplam skor (PRTS) değerleri elde edilmiştir. İnsanlarda da aglepriston uygulamasından sonra böyle bir artışın şekillendiği saptanmıştır (Shi ve ark.,1992).

1.5.2.5. Antiprogesteronların Abort Oluşturma Etkileri

Erken dönem gebeliklerde, gebeliği sonlandırmak için yapılabilecek uygulamalar oldukça sınırlıdır. Dişi köpeklerde, progesteron, endometriyum epitelyumunun implantasyon için olgunlaşmasını sağlar. Fekondasyon sonrası, uterus sekresyonunu kontrol eder, böylece embriyonun implante olana dek (18-21 gün) uterus salgılarıyla beslenmesi sağlanır. Ayrıca; gebeliğin 65. gününe kadar, progesteron, uterus kontraksiyonlarını en düşük seviyede tutar. Progesteronun, gebelik üzerindeki bu etkilerinden dolayı, istenmeyen gebeliklerin sonlandırılması veya doğumun uyarılması amacıyla, antiprogesteronlar başarıyla kullanılabilmektedirler (Fieni ve ark., 2001a). Fieni ve arkadaşlarına göre (1996), aglepriston'un 10 mg/kg dozda 24 saat arayla iki kez uygulanması sonucu %97,1 oranında resorpsiyon/abort oluşmaktadır. Gebeliğin ikinci yarısında, gebeliği sonlandırmak için yapılan antiprogesteronun (RU486, 20 mg/kg), 24 saat arayla iki uygulaması sonrası abort oluşmuştur (Linde-Forsberg ve ark., 1992).

Aglepriston, istenmeyen çiftleşme gününden başlayarak gebeliğin 45. gününe kadar gebelik sonlandırma amacıyla kullanılabilir ve Alizin® 24 saat arayla iki doz olarak uygulanır. Erken dönem gebeliklerde yapılan uygulamalar rezorpsiyonla, orta dönem gebeliklerde yapılan uygulamalar ise abortla sonuçlanmaktadır. Orta dönem gebeliklerde yapılan uygulamalar sonrası,

vaginadan mukoid kahve renkli bir akıntı gelir. Akıntının görülmesinden yaklaşık 24 saat sonra abort başlar ve abortus süreci yaklaşık 3-5 gün sürer. Bu esnada hayvanda, hafif depresyon, anoreksi, meme bezlerinde konjesyon oluşabilir (Fieni ve ark., 2001a; Concannon ve ark., 1990).

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

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

Aglepriston, enjeksiyon bölgesinde oluşturabileceği ağrısız yangı semptomlarından başka hiçbir yan etkiye sahip değildir. Yapılan bir çalışmada, aglepriston uygulanan altı köpekten üçünde bu tip yangı semptomları oluşmuş ve belirtiler bir aylık süre sonunda ortadan kalkmıştır (Concannon ve ark., 1990; Fieni ve ark., 2001a).

Deneysel amaçlı yapılan 6mg/kg RU 486 uygulaması sonucunda, köpekte gebeliğin 56. gününden sonra doğum uyarılabilmıştır. Bu uyarım sırasında progesteron plazma seviyesi düşmemekte, ancak; vücut sıcaklığının düşmesi, servikal kanalın açılması ve doğum davranışlarının görülmesi, normal doğumdan farksız olarak gerçekleşmektedir (Nohr ve ark., 1993; Hoffmann ve ark., 1996).

1.5.2.6. Antiprogesteronların Hormonlar, Gebeliğin Oluşması ve Devamlılığını Sağlayan Faktörler Üzerindeki Etkileri

Diğer türlerden farklı olarak; köpeklerde plazma progesteron konsantrasyonu bakımından, gebe ve gebe olmayan köpekler arasında fark yoktur. Progesteron konsantrasyonu, ovulasyondan önce artmaya başlar. Erken diöstrusta maksimuma ulaşır ve daha sonra düşmeye başlar. Bazal seviyeye (<1ng/ml) diöstrusun 70-90. günlerinde ulaşır. Gebe hayvanlarda progesteron doğumdan önce kademeli olarak düşer (Austad ve ark., 1976; Concannon ve ark., 1989).

RU 486 uygulamasını takiben dişi köpeklerde abort uyarılır ve luteal regresyonun oluşması hızlanır (Concannon ve ark., 1990, Linde-Forsberg ve ark., 1992). Benzer olarak, pyometra tedavisi için RU 486 uygulanan köpeklerde, plazma progesteron düzeyinin, sağaltım esnasında belirgin derecede azaldığı gözlenmiştir. Tedavinin 1. gününde 18,3 ng/ml ölçülen plazma progesteron düzeyi, 6. gününde 6,1 ng/ml olarak ölçülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada, tedavinin 1. gününde plazma progesteron düzeyi 16,8 nmol/l, 14. günündeyse 4,9 nmol/l olarak bulunmuştur (Blendinger ve ark., 1997).

Galac ve ark., (2004) yaptıkları bir çalışmada, gebe olmayan altı dişi köpeğe, siklusun luteal dönemi boyunca aglepriston uygulamışlar ve plazma progesteron düzeylerinin uygulama başladıktan sonra ilk iki gün değişmediğini gözlemişlerdir. Kan plazma progesteron değerleri, uygulama öncesi 106 ± 13 nmol/l, uygulama sırasında 124 ± 13 nmol/l, uygulamadan iki gün sonra 130 ± 16 nmol/l olarak ölçülmüştür. Plazma progesteron düzeyinin 64 nmol/l'ye yaklaşık olarak aborttan sonraki 28. günde düştüğü bulunmuş ve bu düşüş kontrol grubuna göre (35.gün) daha kısa sürede gerçekleşmiştir. Plazma progesteron düzeyi, uygulama yapılan grupta yaklaşık olarak 39. günde 32 nmol/l'e

düşerken, kontrol grubunda bu düşüşün yaklaşık olarak 48. günde meydana geldiği saptanmıştır ($p<0.05$). Uygulama yapılan grupta, interöstrus süresi 158 ± 16 gün, kontrol grubunda 200 ± 5 gün hesaplanmıştır (Fieni ve ark., 2001b).

Köpeklerde progesteron reseptör antagonisti uygulamalarının periferik P4 değerlerinde düşüşlere neden olduğu bildirilmektedir (Concannon ve ark., 1990; Galac ve ark., 2000). Yapılan bir çalışmada da (Politt, 2004) P4 değerlerinde belirgin düşüşlerin son yavrunun ölümünden sonra gerçekleştiği belirlenmiştir. Kanca (2007) tarafından yapılan doktora tez çalışmasında da ilk ilaç uygulamasının yapıldığı gün $65,61$ nmol/L olan ortalama P4 değerlerinin abort gününde $24,31$ nmol/L'ye düştüğü saptanmıştır. Bununla birlikte, serum P4 konsantrasyonlarında meydana gelen düşüşlerin bazal hormon seviyelerinde olmaması, korpus luteum fonksiyonunda meydana gelen değişikliklerin ilacın abortif mekanizmasının önemli bir bileşeni olmadığını düşündürmüştür.

Aglepriston uygulaması sonrası, luteal dönemin kısaldığı görülmüştür. Bu kısalma, plazma PGF2 α düzeyinin artmasıyla ilişkilidir. PGF2 α 'daki bu artış, aborta neden olmaktadır. Ancak; erken dönem gebeliklerde hızla gelişen korpus luteum, PGF2 α 'ya dirençlidir. Bu nedenle, aglepristonun bu dönemdeki etkisi PGF2 α artışıyla açıklanamaz. Bu dönemdeki etki, aglepristonun, progesteron reseptörlerini etkilemesi ve bu etkileme sonucu pozitif geri bildirim etkisi yaratarak, progesteron salınımını azaltması şeklinde ortaya çıkar (Galac ve ark., 2004).

Orta dönem gebeliklerde progesteron antagonistlerinin uygulamasından sonra, prolaktinin yükselmesi, aglepristonun, progesteron reseptörlerini bağlaması sonucu plazma progesteron düzeyinde düşme varmış gibi bir etki oluşturur. Bunun sonucu olarak yalancı gebelik şekillenebilir. Diğer taraftan,

histerektomize köpeklerde luteal fonksiyonların, RU 486 uygulamalarından etkilenmediği saptanmıştır. Bu saptama, RU 486'nın luteolitik etkisinin uterus veya konseptusa bağlı olup olmadığı tartışmasını gündeme getirmiştir (Gerres, 1991).

RU 486 insan ve ratlarda progesteron sekresyonunda düşme ve luteolizis oluşumuna neden olur. Curry ve Nothnic (1996) mifepristonun, hayvan türüne, ilacın dozuna ve seksüel siklusun durumuna göre progesteron antagonisti veya agonisti olarak etki edebileceğini ortaya koymuşlardır. Ratlar, seksüel siklusun hiçbir döneminde korpus luteumlarında progesteron reseptörüne sahip değildirler. Bu nedenle mifepriston doğrudan doğruya korpus luteumu etkileyemez. Buna rağmen erken ve geç gebelik dönemlerinde, mifepriston, 3 β HSD aktivitesini baskılar ve böylelikle progesteron sentezi de baskılanır (Telleria ve ark., 1995).

Aglepriston ile köpeklerde gebeliğin 30. gününde 24 saat arayla yapılan iki uygulama sonucu, progesteron konsantrasyonunda herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Bununla birlikte tedavi sonucunda progesteron değerlerinin uygulamadan 8-34 gün sonra 1 μ g/L'den daha az olduğu saptanmıştır. Plazma prolaktin konsantrasyonlarının ise sağaltım sürecinde arttığı saptanmıştır (Galac ve ark., 2000).

Aglepriston uygulaması sonrası interöstrus zamanının kısalması, hipofiz bezi üzerindeki etki ile açıklanmaktadır. Merkezi progesteron reseptörlerinin etkilenmesi yani aglepristonla bloke edilmesi, hipofizde progesteron yokluğu sinyali oluşmasına yol açar. Böylelikle bu eksikliği giderme amaçlı daha fazla miktarda prolaktin salınmaya başlar. Linde-Forsberg ve arkadaşları (1992), bu prolaktin yükselişini intrauterin fetal ölümlere bağlamışlardır. Fieni ve arkadaşları

(2001b), aglepriston uygulamalarından sonra PGF2 α metabolitlerinde ve progesteron değerlerinde artış saptamışlardır.

Aglepriston uygulanan köpeklerde, östrodiol 17 β düzeyleri ise fizyolojik gebeliklerdeki eğriyi göstermişlerdir (Köster ve ark., 2001). Östrodiol 17 β düzeyi ovulasyon sonrası ortalama olarak 12.9 pg/ml (8,0-23,5 pg/ml) iken aglepriston ile sağaltılanlarda ortalama olarak 14.4 pg/ml bulunmuştur (3,8-25,1 pg/ml). Östrodiol 17 β konsantrasyonlarındaki bu değişim, aglepriston kullanımının ovaryum üzerindeki etkisini yorumlama olanağını vermemektedir (Fieni ve ark., 2004).

Aglepriston uygulaması sırasında veya uygulamadan kısa bir süre sonra yapılan ölçümlerde hiçbir köpekte progesteron düzeyinde bir düşme saptanmamıştır (Galac ve ark., 2000; Fieni ve ark., 2001b). Schäfer-Somi ve arkadaşları (2007), aglepriston uygulamasından 48 saat sonra progesteron plazma değerlerinde artış olduğunu saptamışlardır. Bu artışa östrodiol 17 β değerlerinde de rastlanmıştır. Abortun başladığı gün ise progesteron kan plazma değerleri, $34,54 \pm 3,5$ ng/ml ve $7,73 \pm 1,76$ ng/ml arasında değişirken, östrodiol 17 β değerleri de, $36,55 \pm 14,05$ pg/ml ve $25,7 \pm 8,46$ pg/ml arasında bulunmuştur.

Relaksin ölçümleri sonucundaysa hem uygulamadan sonra hem de abortun başlangıcında çok değişken sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle relaksin değerlerinin uygulamadan sonraki 4 ve 6. günlerde yükselmesi (0,7 ng/ml'den 1,0 ng/ml'ye) ve 8. günde ortalama 1,5 ng/ml düzeyine çıkması aglepristonun abort oluşturma mekanizmasının daha ayrıntılı olarak araştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Abort sırasında değişken değerler elde edilmiş olmasına karşın değerlerde bir düşme eğilimi saptanmıştır. Aglepriston uygulanan köpeklerde, plazma relaksin konsantrasyonlarının 0.21 ve 11.69 ng/ml arasında

değiştirdiği gözlenmiştir. Relaksin değerlerinin çok değişken olduğu fakat aglepriston uygulamasından sonra subinvolisyon saptanan olgularda relaksin değerlerinin 12.0 – 16.0 ng/ml düzeyinde yüksek olduğu saptanmıştır (Schäfer-Somi ve ark., 2007).

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

Aglepriston uygulaması, progesteron, PGF2 α , oksitosin veya kortizol seviyesini, uygulama sonrası 24 saatlik süre boyunca yapılan ölçümlere dayanarak, değiştirmemektedir. Ancak; prolaktin plazma seviyesi (orta dönem gebeliklerde) 12 saat içinde artmaktadır. Aglepriston, luteolitik etkiye sahip değildir (Fieni ve ark., 2001a).

Aglepristonun abort sırasındaki etki mekanizmasını ortaya koymak amacıyla, yapılan immunohistolojik ve PCR araştırmaları sonucunda şu veriler elde edilmiştir: Spontan ve uyarılan rezorbsiyon/abort olgularında uterusu özellikle endometriyal bez katmanı ve bezsel odacıklar bölümünde MHC-II pozitif hücre sayısının belirgin olarak arttığı saptanmıştır. Ayrıca yine spontan ve uyarılan rezorbsiyon/abort sonrasında uterusun plasental bölümünde endometriyal ve myometrial aktif MMP-2 ve MMP-9 miktarı gebe köpeklerde belirlenen miktarlardan yüksek bulunmuştur, buna karşılık progesteron ve östrojen reseptörlerinin boyanma skorlarının gebe köpeklerden daha düşük olduğu ortaya konulmuştur (Kanca, 2007).

Antiprogesteron uygulamaları gebelik sürecinde Hoffmann ve Schuler (2000)'e göre aşağıdaki mekanizmalar doğrultusunda abortu uyarır:

- Progesteron reseptörlerinin konsantrasyonunu artırır (korpus uteride endometrial stroma hücrelerinde elde edilen progesteron reseptör toplam skorları gebe köpeklerde, abort yapılanlara göre daha düşüktür).
- Progesteron reseptörlerine bağlanır ve progesteronun biyolojik etkisini ortadan kaldırır. Böylelikle progesteron kontrolündeki endometriyumun, yavruyu kabul edişini belirleyen faktörlerin, sentez ve salınım mekanizmalarını bozar.
- İmplantasyon, plasentasyon ve gebeliğin devamında çok önemli rolleri olan; apoptozis, desidualizasyon, pinopod oluşumu, hücreler arası bağlantı ve iletişimi sağlayan gap junctionların oluşumunu çeşitli aşamalarda engeller veya uyarır (Danielsson ve ark., 2003).
- Myometriyal kontraksiyonların, gücünü ve sıklığını artırır.
- MMP-2,9 ve MHC II pozitif hücre sayılarında artışlar oluşturur (Kanca, 2007)

Dişi köpeklerde, gebeliğin dönemine göre, rezorpsiyon veya abortlara neden olur. Bu etkilerinden dolayı, dişi köpeklerde, istenmeyen gebeliklerin sonlandırılması veya doğumun uyarılması amacıyla, bu antiprogesteronlardan biri olan “aglepriston” (Alizin®) başarıyla kullanılabilir.

1.5.3. Gebelik Sonlandırmada Dopamin Agonistlerinin Kullanılması

Köpeklerde dopamin agonistleri ön hipofizden laktotrofik hücreler tarafından salgılanan prolaktin, nörotransmitterler ve hormonların kontrolü altındadırlar. Asıl kontrol mekanizmaları hipotalamustaki dopaminerjik nöronlardan salınan dopaminin prolaktin salgılamasını baskılamasıdır.

Hipofiz hormonu prolaktin, gebe köpeklerde ovulasyondan sonraki 30. günde artış gösterir ve luteal dönemin ortalarından başlayarak LH hormonuyla birlikte gebeliğin devamında önemli bir rol oynar böylelikle korpus luteumların ve progesteron sekresyonunun devamlılığını garanti altına alır (Onclin ve Verstegen, 1997a).

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

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

Dopamin agonisti olan Parlodel® gebeliğin 30. gününden başlanarak 6 gün boyunca 0,1 ml/kg dozunda uygulandığında (p.o, i.m) gebeliğin sonlandırılabilceği ortaya konulmuştur. Bromokriptin'in uygulama sürecinde

aşırı kusma reaksiyonlarına neden olduğu saptanmıştır. Bu yüzden antiemetiklerle (Küplülü ve ark., 1992) verilmesi veya tablet formlarının ikiye bölünerek günde iki defada oral uygulanması önerilmektedir (Arbeiter ve Flatscher, 1996).

Cabergolin köpekte oral uygulandıktan 4–8 saat sonra en yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşır ve birkaç gün bu düzeyde kalır (Clinipharm, 2003). Post ve ark., (1988) köpeklerde gebeliğin 3. ve 6. haftasında ve 6. haftanın üzerinde olmak üzere iki grupta her gün oral 5–15 mg/kg cabergolin uygulayarak abortu uyarmışlardır. Cabergolin tek başına uygulandığında 25–30. güne kadar sağaltılan köpeklerin hiçbirinde; uygulamalar her gün yapıldığı halde, başarılı olunamadığı gözlenmiştir. Bu köpeklerde cabergolin uygulamasından sonra progesteron değerlerinde düşme gözlenmesine karşın, bazal değerlere ulaşılmadığı saptanmıştır. Geç gebelik döneminde (>38.gün) yapılan uygulamalar sonucunda, cabergolin oral verildikten 24 saat sonra prolaktin değerlerinde belirgin bir düşme belirlenmiştir. Değişik yazarlar (Post ve ark., 1988; Onclin ve ark., 1993; Aslan ve ark., 2001) antiprolaktin köpeklerde gebeliğin 40. gününden başlayarak abort amacıyla uygulandığında, 5–7 gün içerisinde sonuç alındığını ortaya koymuşlardır. Bu araştırmacılar gebeliğin ikinci yarısından başlayarak cabergolin'in etkili bir luteolitik ilaç olduğunu saptamışlardır.

Onclin ve ark. (1993) LH pikinden sonraki 40. günde cabergolin uygulamaları sonucu ortalama 6 gün içinde progesteron değerlerinin <2 ng/ml düzeyinde olduklarını ve abortların gerçekleştiğini saptamışlardır. 30–40. gebelik günlerinde yapılan uygulamalar sonucunda köpeklerin %33'ünde P4 konsantrasyonunun 2 ng/ml'nin üzerinde kaldığı, buna karşılık LH pikinden sonra gebeliğin 25. gününde yapılan cabergolin uygulamaları sonucu köpeklerin sadece %25'inde P4 değerlerinin 2 ng/ml'nin altına düştüğü gözlenmiştir.

1.5.4. Köpeklerde Abort Amacıyla Uygulanan Diğer Yöntemler

Köpeklerde gebelik sonlandırma amacıyla glukokortikoid olarak dekzametazon uygulanmakta ve gebeliğin 30-45. günlerinde etkili olmaktadır. Dekzametazon uygulama sonrası köpeklerin çoğunluğunda kan P4 konsantrasyonları düşmekle birlikte, bu düşüşün kortikosteroidlerin luteal fonksiyona doğrudan bir etkisine bağlı olarak mı yoksa aborta bağlı olarak mı şekillendiği bilinmemektedir. Üzerinde durulan diğer alternatif mekanizma ise egzogen kortikosteroidlerin uterus ya da plasental kökenli prostaglandin sentezini arttırma olasılığıdır (Wanke ve ark., 1997).

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

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

Epostan 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz Δ^{4-5} izomeraz enzim sisteminin yarışmalı inhibisyonu yoluyla progesteron sentezini baskılamaktadır (Keister ve ark., 1989). Bu özelliği ile köpeklerin de dahil olduğu bazı hayvan ırklarında gerek ovaryum gerekse plasenta kökenli P_4 sentezinin baskılanması yoluyla abort yapıcı etkileri söz konusudur (Creange ve ark., 1981; Synder ve ark., 1984; Synder ve Schane, 1985; Taylor, 1987a; Taylor 1987b). İlacın minimal efektif dozu 2,5-5,0 mg/kg olup, daha yüksek dozlarda etkinliği artmaktadır (Keister ve ark., 1989). Şu var ki, 10 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda enjeksiyon

bölgesinde steril apseler oluşmakta ve kusma şiddetli olmaktadır (Keister ve ark., 1989). Bu nedenle, ilacın yüksek abort yapıcı etkisi olmasına karşın, yan etkilerinden dolayı diğer yöntemler uygulanmaktadır (Johnston ve ark., 2001).

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

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

1.5.5. Östrojenler

Östrojen sağaltımının köpeklerde kopulasyon sonrası 1. ve 3. günlerde yapılması önerilmektedir. Östrojen-cyopionat 22–44 mg/kg, östradiol-benzoat ise 1–3 mg/kg hayvan başına veya 0,1 mg/ 10 kg dozda bir kez veya 48 saatlik aralıklarla iki en fazla üç kez (i.m, s.c) uygulanmaktadır (Arbeiter, 1994). Östrojenler etkisiyle tuba-uterin birleşim yerinin geçici olarak kapanması ve ovum transportunun engellenmesi sonucu nidasyon oluşmamaktadır (Bowen ve ark., 1985).

İstenmeyen çiftleşmeler sonrasında köpeklerin bir çoğunda gebeliğin şekillenmemesi ve köpeklerde östrojen kullanımı sonucu aplastik anemi, lökopeni, trombositopeni, endometritis, kistik endometriyal hiperplazi (CEH), pyometra gibi uterus patolojilerinin yanında, ovaryum folikül kistlerinin oluşumu ve östrus belirtilerinin uzaması gibi bulguların görülmesine (Weiss ve Klausner, 1990; Eilts, 2002; Wanke ve ark., 2002; Sutton ve ark., 1997) bağlı olarak; östrojen kullanımından bir çok Avrupa ülkesinde vazgeçilmiştir.

Bu çalışmanın amacı bir taraftan aglepriston, aglepriston+cabergolin kullanımının köpekte abort oluşturmada farklı bir etkisinin olup olmadığını belirlemek, diğer yandan aynı hayvanlarda üst üste iki gebelikte yapılan abort uygulamalarının, hayvanların daha sonraki gebeliklerini nasıl etkileyeceğini ortaya koymaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali

Çalışma için gerekli olan hayvan materyali, Gemlik Askeri Veteriner Okulu ve Eğitim Merkezi, Köpek Üretim ve Eğitim Taburu, Köpek Üretim ve Bakım Bölük Komutanlığı bünyesinde bulunan, çeşitli ırklardan (Alman çoban köpeği n=2, Türk tazısı n=2, Belçika malineus n=5, Dalmaçyalı n=1) sağlıklı köpeklerden elde edilmiştir. Çalışma 2-6 yaş arası, ortalama vücut ağırlıkları 20.7 ± 4 (17-28) kg olan 10 dişi köpekte yapılmıştır. Her bir köpek, üstü kapalı olan ve yer yatağı bulunan 3 m^2 'lik kapalı alan ve köpeklerin gezinmesine olanak sağlayan 9 m^2 açık alandan oluşan kafeslerde barındırılmıştır. Köpeklerin beslenmesinde ticari ekstrude pelet yemler kullanılmış ve kulübelerde her zaman taze su bulundurulmuştur. Yetişkin köpeklere günlük 500 g, laktasyondaki (doğum sonrası ilk iki ay) köpeklere 600-800 g yem verilmiştir.

2.2. Hayvan Materyalinin Gruplandırılması ve Uygulama

Grup I (n=5) ve grup II (n=5)' i oluşturan hayvanlar, ayrı çiftleşme kafesine proöstrus kanamasının başlamasından 5 gün sonra alınmış ve erkek köpekle bir arada tutulmuştur. İlk çiftleşme gözlendikten sonra, bu çiftleşmenin ardından en az 3 çiftleşme daha yapılmış ve son çiftleşme tarihi gebeliğin 1. günü olarak kabul edilmiştir. Gebelik muayeneleri son çiftleşmeden sonraki 25. günden başlayarak ultrasonografi ile yapılmış ve grup I ve II'ye 25-37. gebelik günleri tespit edilen köpekler dahil edilmiştir.

I. grupta, 25-37. gebelik gününde bulunan hayvanların, gebeliklerinin sonlandırılması amacıyla, $0,33 \text{ ml/kg}$ (10 mg/kg) (S.C.) aglepriston (Alizin ®) 24 saat arayla iki kez uygulanmıştır.

II. grupta bulunan köpeklerin gebeliklerinin sonlandırılması amacıyla ise; grup I'de olduğu gibi aglepriston ve bu uygulamaya ek olarak cabergolin (Galastop®) hergün 0,1 ml/kg (5mg/kg), oral yolla uygulanmıştır.

Her iki grupta da günlük ultrasonografik kontroller yapılarak rezorpsiyon/abort izlenmiştir (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Gruplardaki uygulama günleri ve şekilleri

Gruplar	Hayvan Sayısı (n)	Gebelik Dönemi	1.Uygulama	2.Uygulama	3. ve Sonraki uygulama
I	5	25-37. günler	Aglepriston	Aglepriston	-
II	5	25-37. günler	Aglepriston + Cabergolin	Aglepriston + Cabergolin	Cabergolin (Abort bitene kadar hergün)

Grup I ve grup II'de köpekler abort yaptıktan sonra gösterdikleri yeni östrusta çiftleştirilmiş ve yeniden gebe kalmaları sağlanmıştır. Yeniden gebe kalan köpeklerde grup I ve II'de öngörüldüğü şekilde abortu uyarma işlemi tekrarlanmış ve bu abortu uyarma işleminden sonra görülen östrusta köpekler yeniden çiftleştirilerek gebe kalmaları sağlanmıştır.

2.2.1. Kan Alım Prosedürü ve Ultrasonografik Kontroller

Grup I'de kan örnekleri birinci ve ikinci alizin uygulaması öncesinde alınmıştır. Abort sonlanana kadar kan alımına iki günde bir devam edilmiştir. Abortlar oluştuktan sonra, 2., 15., 30. ve 45. günlerde de kan alınmaya devam edilmiştir.

Grup II'de ise kan örnekleri birinci ve ikinci Alizin® (aglepriston) ve Galastop® (cabergolin) uygulamalarından önce alınmıştır. Uygulamalardan sonraki günlerde ise her iki günde bir abort süreci sonlanıncaya kadar kan

alınmaya devam edilmiştir. Abort süreci bittikten sonraki, 2., 15., 30. ve 45. günlerde kan alınmaya devam edilmiştir.

Aynı kan alım prosedürü ikinci çiftleşmeden sonra gebe kalan ve abortu uyarılan köpeklerin I ve II. gruplarında aynı şekilde sürdürülmüştür. Kan vena cephalica antebrachi'den alınmıştır

2.3. Laboratuvar Alet ve Malzemeleri

Çalışma süresince, toplanmış kan örneklerinden serumların elde edilmesi için Askeri Veteriner Okulu ve Eğitim Merkezi, Köpek Üretim ve Eğitim Taburu, Köpek Üretim ve Bakım Bölük Komutanlığı bünyesinde bulunan santrifüj cihazı kullanılmıştır. Kanlar 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilmiştir. Ayrılan serum örnekleri, otomatik pipet yardımı ile 2 ml'lik Eppendorf ® tüplerine alınıp -18°C'de ölçümler yapılana kadar saklanmıştır. Grup I ve II'deki hayvanlarda, çiftleşme sonrası 25-37. günlerde, gebeliğin tespiti için 7,5 Mhz'lik ultrasonografi cihazı (Pie Medikal 200) ve Mitsubishi p90 marka printer kullanılmıştır.

2.4. Sarf Malzemeleri

Kanların ve serumların laboratuvara taşınmasında numune taşıma termosu kullanılmıştır. Dişi köpeklerden kanların alınmasında 10 ml'lik vakumlu, antikoagulan içermeyen tüpler (Venoject ®), holder (Venoject ®) ve bunlara uygun kanüllerden (Venoject ®) yararlanılmıştır. Progesteron ve östrojen konsantrasyonu ölçümlerinde RIA (University of Veterinary Medicine Hannover, Section of Chemical Analytics and Endocrinology, Prof. Dr. H. O. Hoppen, Hannover) yöntemi uygulanmıştır.

İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler Mean $\pm$ standart sapma ($X \pm SD$) olarak verilmiştir. Gruplar arası farklılığın ortaya konmasında Student t testi kullanılmış ve doğrulaması Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Grup içinde zamana bağlı değişimdeki önemin ortaya konmasında Mann-Whitney-U testinden yararlanılmıştır. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Grup I ve Grup II de Birinci Abort Uygulamaları

Grup I' de (n=5) ortalama olarak $28,4 \pm 3,0$. günde aglepriston sağıltımına başlanmıştır. Abortlar, uygulanmaya başladıktan sonraki $10,6 \pm 1,5$ gün içinde sonlanmıştır. Abortun başlangıcı; kahverengi akıntının başlamasıyla, ilk yavru da kalp atımlarının durması, yavru kesesinin daralması ve USG görüntülerinde uterus duvarında kalınlaşmaların başlamasıyla saptanmış ve ortalama $8,2 \pm 2,3$. günde gözlenmiştir.

Grup II'de ise (n=5) köpeklerle gebeliğin çiftleşmeden sonraki $31,6 \pm 2,19$. gününde aglepriston ve cabergolin kombine sağıltımına başlanmıştır. Bu uygulama başlangıcından sonra abortların (kombine sağıltım sonucunda) ortalama $3,66 \pm 0,57$. günde başladığı ve $6,4 \pm 0,89$. günde bittiği ortaya konulmuştur. Abortun başladığı gün Grup I'de olduğu gibi kahverengi akıntının gözleendiği saptanmıştır. İki grupta da (Grup I, GrupII) abort başarısı %100 olarak elde edilmiştir (Tablo 3.1.).

Grup I'de köpeklerin tutulan kayıtlarında abort uygulamalarına başlamadan önceki dönemde iki proöstrus kanaması arasının $239,2$ gün sürdüğü saptanmıştır. Aglepriston uygulamaları sonucu oluşan aborttan sonra ise proöstrus kanamaları ortalama $111,6$ günde gözlenmiştir. Siklus süresindeki bu kısalmanın istatistiksel yönden önemli olduğu ortaya konmuştur ($p < 0,001$) .

Grup II'de ise ilaç uygulamasından önceki dönemde iki proöstrus kanaması arasındaki sürenin $195,4 \pm 53,5$ gün olduğu, buna karşın uygulama sonrası iki proöstrus arasındaki sürenin $119,4 \pm 34,09$ gün olduğu ($p > 0,05$) saptanmıştır (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1: Birinci abort uygulamasında Grup I ve Grup II'de elde edilen değerler

Parametreler	Grup I (n=5)	Grup II (n=5)
Sağaltım başlama günü	28,4±3,0 (25-33)	31,6±2,19 (29-35)
Sağaltım-Abort başlangıç günü	8,2±2,3 ^a (4-10)	3,66±0.57 ^b (3-4)
Sağaltım-Abort bitiş günü	10,6±1,5 ^a (8-11)	6,4±0.89 ^b (5-7)
1. Aborttan sonra proöstrüsün görülme günü	111.6±24.8 (71-136)	119.4±34.09 (77-171)
Abort başarı oranı	%100	%100
Aborttan sonraki gebelik oranı x/n'i %	4/5 %80	3/5 %60

a:b p<0,05

3. 2. Grup I ve Grup II'de İkinci Abort Uygulamaları

Grup I'de birinci alizin uygulamasından sonra abort yapan 5 köpek çiftleştirilmiş ve 4'ü (%80) gebe kalmıştır (Tablo 3.1.). Gebe kalmayan köpek ise çiftleşmeyi kabul etmediğinden gebelik elde edilememiştir, bu köpek takip eden siklularda da çiftleşmeyi kabul etmemiştir. Geriye kalan 4 köpekte aynı sağaltım prosedürü ile ortalama olarak gebeliğin 34,0±4,36. gününde abort uygulamasına başlanmıştır. Uygulama yapılan köpeklerde kahverengi akıntının görülmesi ve ultrasonografik kontrollerde en az bir yavruda kalp atışlarının durduğunun saptanması ve uterus duvarında kalınlaşmanın görülmesi ile 3,66±1.15. günde abortun başladığı saptanmıştır. Abortlar uygulamadan 7.75±0.95 gün sonra tamamlanmıştır. Grup I'de köpeklerde ikinci abort uygulamasından 163,20±58,62 gün sonra proöstrüs akıntısı gözlenmiştir (Tablo 3.2.).

Grup II'de ise birinci aborttan sonra köpekler yeniden çiftleştirilmiş ve abort yaptırılan 5 köpekten 3 tanesi (%60) gebe kalmıştır (Tablo 3.1.). Bu grupta aynı köpeklerde ikinci abort uygulamasına 32,3±1,53 günde başlanmıştır. Abort kahverengi akıntının gözlenmesi ile 3,33±0,57. günde

başlamış ve uygulamadan $7,66 \pm 1,15$ sonra sonlanmıştır. Grup II'de aynı köpeklerde ikinci aborttan $175,2 \pm 54,8$ gün sonra proöstrüs gözlenmiştir.

İkinci abort uygulamaları sonucunda da abort başarısı %100 oranında bulunmuştur (Tablo 3.2.).

Tablo 3.2: İkinci abort uygulamasında Grup I ve Grup II'de elde edilen değerler

Parametreler	Grup I (n=4)	Grup II (n=3)
Sağaltım başlama günü	$34,0 \pm 4,36$ (29-37)	$32,3 \pm 1,53$ (31-34)
Sağaltım-Abort başlangıç günü	$3,66 \pm 1,15^a$ (3-5)	$3,33 \pm 0,57^a$ (3-4)
Sağaltım-Abort bitiş günü	$7,75 \pm 0,95^a$ (7-9)	$7,66 \pm 1,15^a$ (7-9)
2. Aborttan sonra proöstrüsün görülme günü	$163,20 \pm 58,62$ (104-225)	$175,2 \pm 54,8$ (101-248)
Abort başarı oranı	%100	%100
2. Aborttan sonraki gebelik oranı x/n'i %	4/4 %100	3/3 %100

a:a $p > 0,05$

3.3. Grup I ve Grup II'de Birinci ve İkinci Abort Sonuçlarının Kendi Arasında Karşılaştırılması

Grup I ve Grup II'de ne sağaltıma başladıktan sonra abortun bitiş günü ($p > 0,05$) bakımından ne de abortlardan sonra proöstrüs görülme zamanı bakımından ($p > 0,05$) birinci ve ikinci abort uygulamaları arasında istatistiksel yönden önemli bir farklılık olmadığı ortaya konmuştur. Grup I' de birinci aborttan sonraki gebelik döneminde köpeklerin %80'i (4/5) tekrar gebe kalırken, ikinci aborttan sonra ise tüm bu gruptaki köpeklerin %100'ünün (4/4) tekrar gebe kaldığı gözlenmiştir. Grup II'de ise birinci aborttan sonraki gebelik oranı %60 (3/5), buna karşılık ikinci aborttan sonraki gebelik oranı %100 (3/3) olmuştur (Tablo 3.3.). Her iki grupta da birinci abortlarda gebe kalmayan köpekler aynı ırktan olup, takip eden östrusta çiftleşmeyi kabul

etmediler ve östrüstan 6 hafta sonra yapılan ovariohisterektomi operasyonlarında, kistik endometriyal hiperplazi olgusu saptanmıştır.

Tablo 3.3. Grup I ve Grup II'de 1. ve 2. abort sonuçlarının kendi arasında karşılaştırılması

Parametreler	Grup I		Grup II	
	I. Abort (n=5)	II. Abort (n=4)	I. Abort (n=5)	II. Abort (n=3)
Sağaltım başlama günü	28,4±3,0 ^a (25-33)	34,0±4,36 ^a (29-37)	31,6±2,19 ^a (29-35)	32,3±1,53 ^a (31-34)
Sağaltım-Abort başlangıç günü	8,2±2,3 ^a (4-10)	3,66±1,15 ^b (3-5)	3,66±0,57 ^a (3-4)	3,33±0,57 ^a (3-4)
Sağaltım-Abort bitiş günü	10,6±1,5 ^a (8-11)	7,75± 0,95 ^a (7-9)	6,4±0,89 ^a (5-7)	7,66±1,15 ^a (7-9)
Abortlardan sonra proöstrüsün görülme günü	111,6±24,8 ^a (71-136)	163,20±58,62 ^a (104-225)	119,4±34,09 ^a (77-171)	175,2±54,8 ^a (101-248)
Abortlardan sonraki gebelik oranı x/n'i %	4/5 %80	4/4 %100	3/5 %60	3/3 %100

a:b p<0,05, a:a p>0,05

3.4. Grup I ve Grup II'de Birinci ve İkinci Abort Olgularında Akıntının Görünüşü ve Uygulanan İlaçların Yan Etkileri

Akıntının, abortun başlangıcında sarı muköz bir kıvamda olduğu ve birkaç gün sonra kahverengi kıvama dönüştüğü tespit edilmiştir. Kahverengi akıntı damla tarzında ve şiddeti değişken olmuştur. Abort günlerinin ilerlemesi ile akıntının renginin daha da koyulaştığı ve siyaha yakın olduğu saptanmıştır.

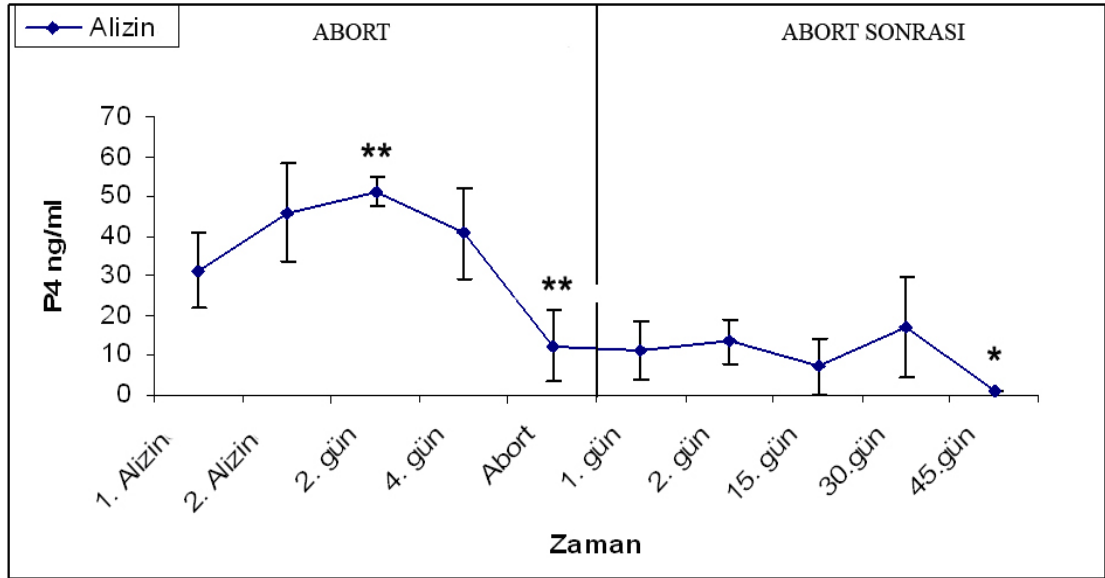
Uygulanan ilaçların yan etkileri alizin uygulamaları süresince köpeklerde kontraksiyonlar sırasında huzursuzlaşma ve aborttan hemen önce dışkıda sulanmanın dışında herhangi bir yan etki görülmemiştir. Cabergolin+alizin uygulamalarında hayvanların %25'inde uygulama sırasında bir veya iki kez kusma görülmüştür.

3.5. Aglepriston Uygulamaları ile Birinci Gebelik Sonlandırmadaki P4 ve E2 Değerleri (Grup I)

İlk alizin uygulaması sırasında 31.3 ± 9.3 ng/ml düzeyinde olan progesteron değerlerinin, ikinci alizin uygulamasından sonra 51.2 ± 3.5 ng/ml düzeyine yükseldiği, abort günü ise P4 değerinin 12.2 ± 8.9 ng/ml olduğu saptanmıştır ($p < 0.01$). Aborttan sonraki birinci gün 11.2 ± 7.4 ng/ml olan P4 değerinin, 15.günde 7.2 ± 7.6 ng/ml düzeyine düştüğü ve en düşük değerine aborttan sonraki 45. gün (0.95 ± 0.1 ng/ml) ulaştığı ($p < 0.05$) ortaya konmuştur (Tablo 3.4., Şekil 3.1.).

Tablo 3.4. Grup I'de birinci abortta alınan kan örneklerinin günlere göre progesteron değerleri (n=5)

Uygulama öncesi, sonrası ve Aborttaki P4 değerleri	X $\pm$ SD (ng/ml)	(Min-Max)
İlk Alizin Uygulama	31.3 ± 9.3^a	(16.7 – 40.3)
İkinci Alizin Uygulama	$45.9 \pm 12.5^{a,b}$	(27.7 – 59.3)
Uygulama sonrası 2. gün	$51.2 \pm 3.5^{b,c}$	(48.6 – 56.4)
Uygulama sonrası 4. gün	40.7 ± 11.3^a	(25.2- 51.5)
Abort Sonlanması 0. gün	12.2 ± 8.9^d	(2.6 – 21.4)
a:b:c:d	P < 0.01	—
Abort Sonrası 1. gün	11.2 ± 7.4^a	(2.1-19.9)
Abort Sonrası 2. gün	13.4 ± 5.6^a	(10 – 19.9)
Abort Sonrası 15. gün	7.2 ± 7.6^a	(2.8 – 20.8)
Abort Sonrası 30. gün	17 ± 22.6^a	(1 -33.1)
Abort Sonrası 45. gün	0.95 ± 0.1^b	(0.7 – 1.1)
a:b	p < 0.05	—

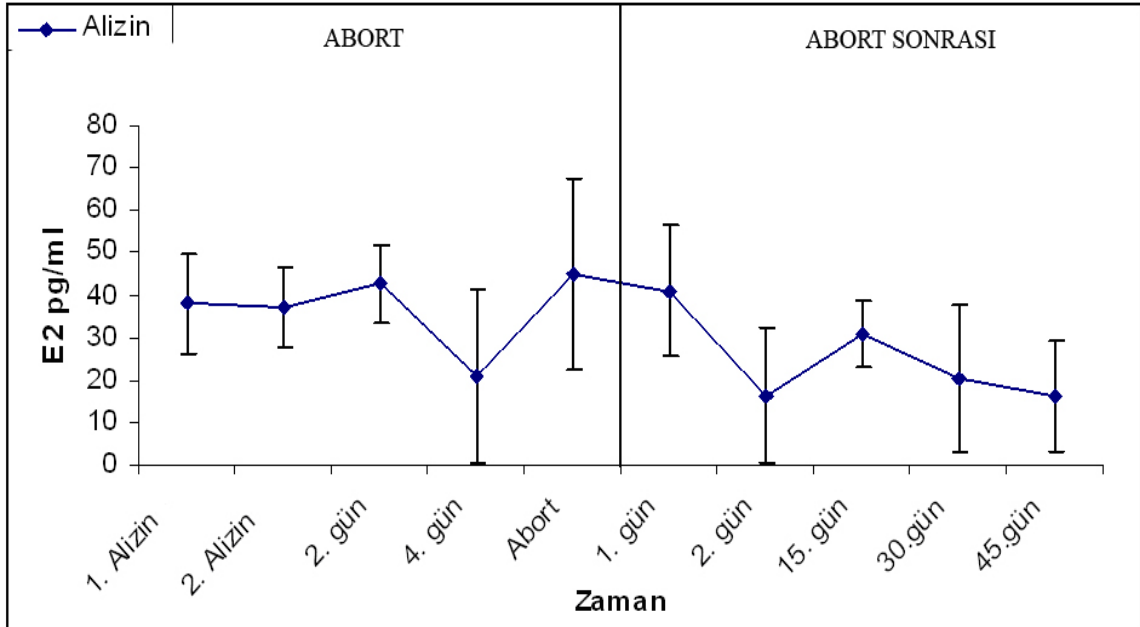


Şekil 3.1. Aglepriston ilk uygulama sonrası progesteron değerleri. ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$

Östrojen değerleri (E2) bakımından ise büyük ölçüde dalgalanmalar görülmektedir. İlk alizin uygulamasından önce $38,0 \pm 11,7$ pg/ml olan değerlerin, alizin uygulamaları ve iki gün sonra neredeyse aynı düzeyde kaldığı, abortun sonlandığı gün ve abort sonrası 1. gün östrojen değerlerinde yeniden yükselmeler görüldüğü ortaya konmuştur. Serum östrojen değerlerindeki bu değişikliklerin istatistiksel yönden önemli olmadığı belirlenmiştir. Aborttan sonra 1. ve 45. günler arasında da östrojen değerleri arasında istatistiksel yönden önemli bir değişiklik bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Tablo 3.5., Şekil 3.2.).

Tablo 3.5. Grup I'de birinci abortta alınan kan örneklerinin günlere göre östrojen değerleri (n=5)

Uygulama öncesi, sonrası ve Aborttaki E2 değerleri	X ± SD	(Min-Max)
İlk Alizin Uygulama	38±11.7 ^a	(26.5 – 53.6)
İkinci Alizin Uygulama	37±9.6 ^a	(27.6 – 45.1)
Uygulama sonrası 2. gün	42.8±9.1 ^a	(32.1 – 54.3)
Uygulama sonrası 4. gün	20.9±21.3 ^a	(1.1- 41.2)
Abort Sonlanması 0. gün	45±22.5 ^a	(27.3 – 79.1)
a	P > 0.05^a	—
Abort Sonrası 1. gün	40.9±15.5 ^a	(31.6 – 58.8)
Abort Sonrası 2. gün	16.4±15.9 ^a	(5.6-34.7)
Abort Sonrası 15. gün	30.8±7.6 ^a	(22.3 – 42.7)
Abort Sonrası 30. gün	20.5±17.2 ^a	(2.9 – 37.3)
Abort Sonrası 45. gün	16.2±13.2 ^a	(2.6 -32.4)
a	P > 0.05^a	—



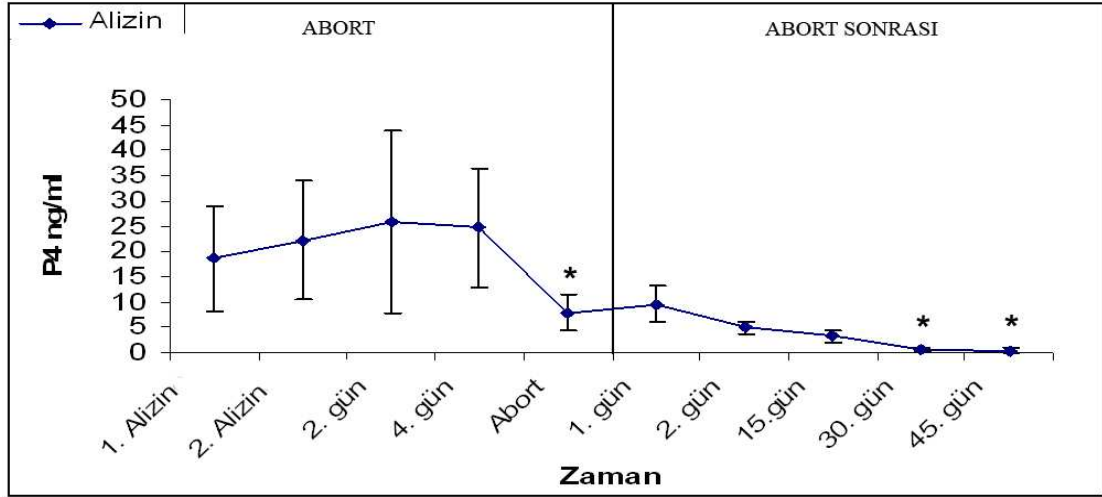
Şekil 3.2. Aglepriston ilk uygulama sonrası östrojen değerleri.

3.6. Aglepriston Uygulamaları ile İkinci Gebelik Sonlandırmadaki P4 ve E2 Değerleri (Grup I)

Aynı köpekler gebe kaldıktan sonra ikinci kez abortlarına başlandığı gün $18,5 \pm 20,4$ ng/ml olan P4 değerleri, ikinci alizin uygulaması ve uygulamadan sonraki 4. güne kadar yüksek düzeylerde kalmıştır ($24,7 \pm 11,7$ ng/ml). Abort sırasında ise $7,8 \pm 3,6$ ng/ml düzeyinde olduğu ortaya konulmuştur ($p < 0,05$). Abort sonrası ise; ikinci abort uygulamasından sonra da en düşük P4 değerinin 30. ve 45. günlerde elde edildiği ($0,6 \pm 0,2$ ve $0,5 \pm 0,5$ ng/ml) saptanmıştır ($P < 0.05$) (Tablo 3.6., Şekil 3.3.).

Tablo 3.6. Grup I'de İkinci Abortta Alınan Kan Örneklerinin Günlere Göre Progesteron Değerleri (n=4)

Uygulama öncesi, sonrası ve Aborttaki P4 değerleri	X $\pm$ SD	(Min-Max)
İlk Alizin Uygulama	18.5 ± 20.4	(4.10 – 33.3)
İkinci Alizin Uygulama	22.2 ± 11.8	(13.9 – 30.6)
Uygulama sonrası 2. gün	25.9 ± 18.0	(8.5 – 44.4)
Uygulama sonrası 4. gün	24.7 ± 11.7^a	(12.9- 36.3)
Abort Sonlanması 0. gün	7.8 ± 3.6^b	(3.7 – 12.2)
a:b	P < 0.05	—
Abort Sonrası 1. gün	9.7 ± 2.4^a	(7.2-12.1)
Abort Sonrası 2. gün	5.0 ± 1.2^a	(4.2 – 5.9)
Abort Sonrası 15. gün	3.2 ± 4^a	(0.4 – 9.3)
Abort Sonrası 30. gün	0.6 ± 0.2^b	(0.44 -0.8)
Abort Sonrası 45. gün	0.5 ± 0.5^b	(0.1 – 1.0)
a:b	P < 0.05	—

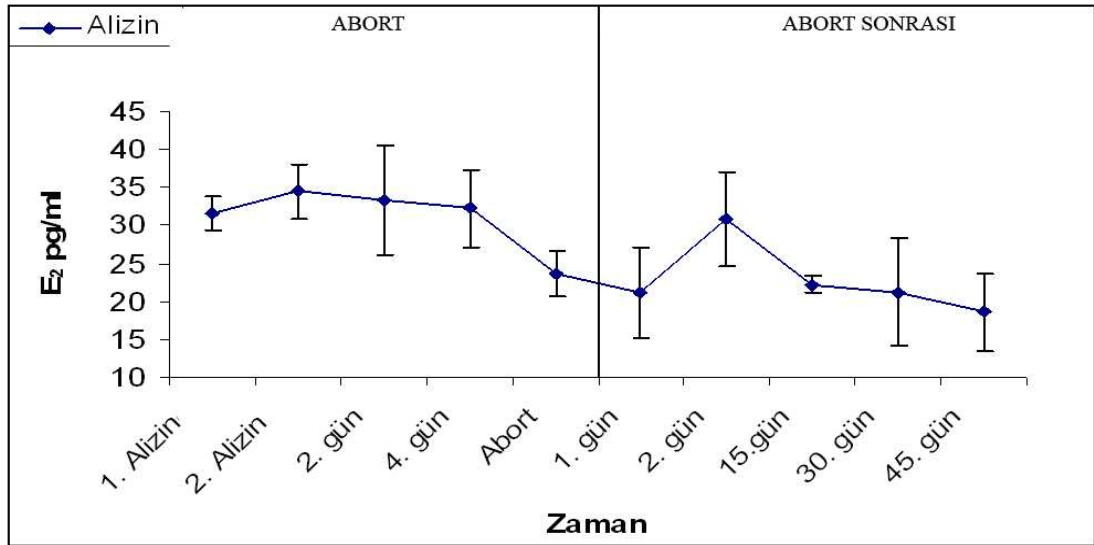


Şekil 3.3. Aglepriston ile yapılan ikinci abort uygulamaları sonrası progesteron değerleri (* p<0,05)

İkinci abort sürecinde östrojen değerlerinde çok fazla değişikliklerin meydana gelmediği, buna karşılık abort sonrası serum östrojen değerlerinin 45. günde $31,6 \pm 2,1$ ng/ml den $18,6 \pm 5,1$ ng/ml düzeyine düştüğü gözlenmiştir (Tablo 3.7., Şekil 3.4.). Bu düşüş istatistiksel yönden önemli bulunmamıştır ($p > 0,05$)

Tablo 3.7. Grup I'de İkinci Abortta Alınan Kan Örneklerinin Günlere Göre Östrojen Değerleri (n=4)

Uygulama öncesi, sonrası ve Aborttaki E2 değerleri	X $\pm$ SD	(Min-Max)
İlk Alizin Uygulama	$31,6 \pm 2,1^a$	(30.1 – 33.2)
İkinci Alizin Uygulama	$34,5 \pm 3,6^a$	(32 – 37.1)
Uygulama sonrası 2. gün	$33,3 \pm 7,1^a$	(27.7 – 41.4)
Uygulama sonrası 4. gün	$32,2 \pm 5^a$	(28- 37.8)
Abort Sonlanması 0. gün	$23,6 \pm 3^a$	(19.3 – 26.5)
a	p > 0.05	—
Abort Sonrası 1. gün	$21,2 \pm 6^a$	(17 – 25.4)
Abort Sonrası 2. gün	$30,9 \pm 6,2^a$	(26.5-35.3)
Abort Sonrası 15. gün	$22,2 \pm 1^a$	(21.1 – 23.7)
Abort Sonrası 30. gün	$21,2 \pm 7^a$	(16.2 – 26.2)
Abort Sonrası 45. gün	$18,6 \pm 5,1^a$	(13 -23.1)
a	p > 0.05	—



Şekil 3.4. Aglepriston ile yapılan ikinci abort uygulama sonrası östrojen değerleri.

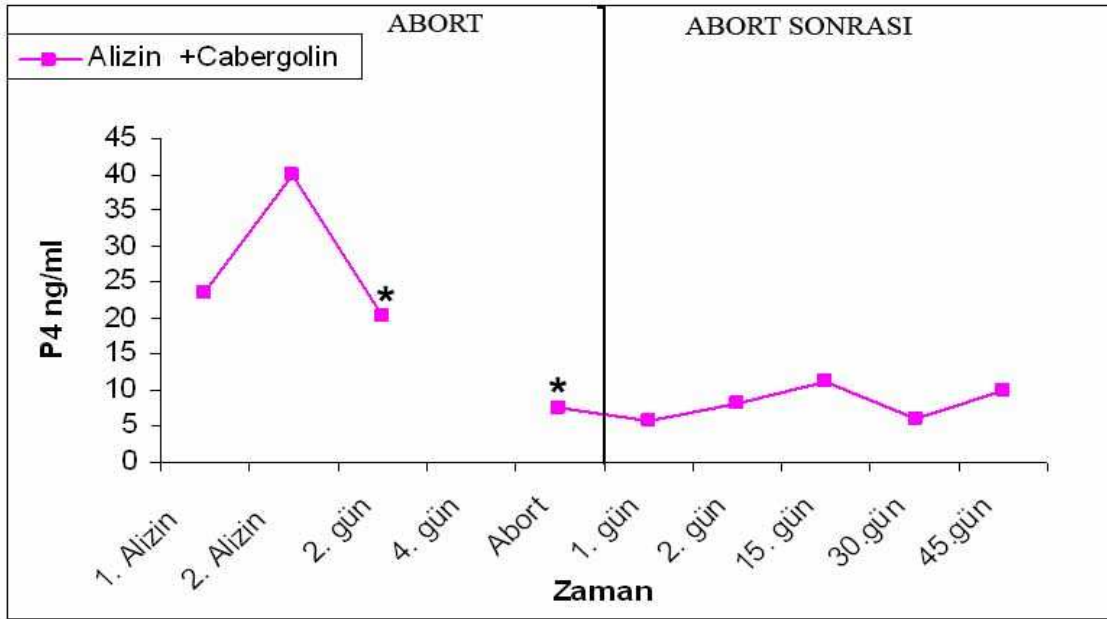
3.7. Aglepriston ve Cabergolin Uygulamaları ile Birinci Gebelik Sonlandırmadaki P4 ve E2 Değerleri (Grup II)

İlk uygulama sırasında 23,4 ng/ml olan P4 değerinin ikinci uygulama sırasında 39,8 ng/ml düzeyine çıktığı ve ikinci aglepriston+cabergolin uygulamasından sonraki 2. günde 20,3±4,42 ng/ml düzeyine düştüğü saptanmıştır ($p<0,05$). Abortun sonlandığı gün ise bu değerlerin 7,7±1,8 ng/ml'a kadar düştüğü saptanmıştır ($p<0,05$).

Post partum dönemde ise P4 değerlerinin 5,6 ile 10,1 ng/ml civarında seyrettiği ortaya konmuştur (Tablo 3.8., Şekil 3.5.).

Tablo 3.8. Grup II'de Birinci Abortta Alınan Kan Örneklerinin Günlere Göre Progesteron Değerleri (n=5)

Uygulama öncesi, sonrası ve Abortaki P4 değerleri	$X \pm SD$	(Min-Max)
İlk Alizin+Cabergolin Uygulama	23.4 ± 17.3^a	(3.5 – 34.7)
İkinci Alizin+Cabergolin Uygulama	39.8 ± 4.3^a	(37.0 – 42.7)
Uygulama sonrası 2. gün	20.3 ± 4.42^b	(15.2 – 23.1)
Uygulama sonrası 4. gün	-	-
Abort Sonlanması 0. gün	7.7 ± 1.8^c	(6.0– 9.6)
a:b:c	p < 0.05	—
Abort Sonrası 1. gün	5.6 ± 0.7^a	(5.1-6.2)
Abort Sonrası 2. gün	8.1 ± 2.2^a	(5.5 – 9.6)
Abort Sonrası 15. gün	11.3	(11.3)
Abort Sonrası 30. gün	6.1	(6.1)
Abort Sonrası 45. gün	10.1 ± 14.4^a	(0.44 – 26.7)
a	p > 0.05	—



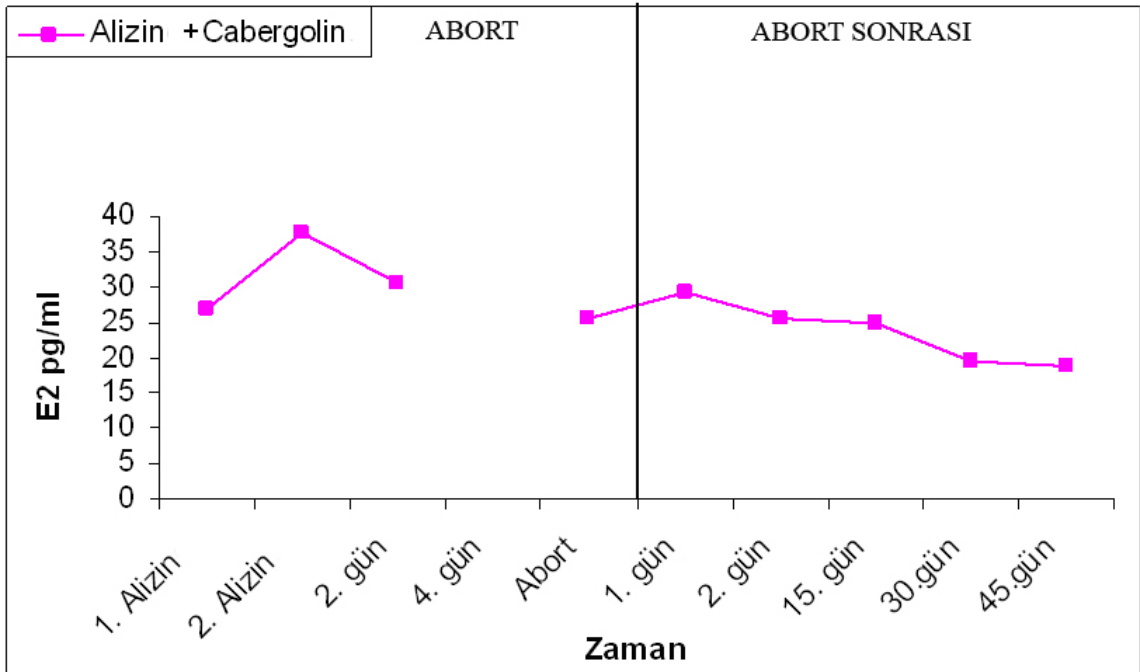
Şekil 3.5. Aglepriston-Cabergolin kombinasyonlarının ilk abort uygulamasında progesteron değerlerinin günlere göre değişimi (* p<0,05).

Östrojen değerlerinde ise kombine abort uygulamaları sürecinde belirgin bir değişiklik izlenmemiş ve değerlerin 26,7 ile 30,6 pg/ml dolayında

değiştii ortaya konulmuştur. Abort sonrası dönemde en düşük değeri 45. günde elde edilmiştir (18,7 pg/ml; $p>0,05$) (Tablo 3.9., Şekil 3.6.).

Tablo 3.9. Grup II'de birinci abortta alınan kan örneklerinin günlere göre östrojen değerleri (n=5)

Uygulama öncesi, sonrası ve Aborttaki E2 değerleri	X $\pm$ SD	(Min-Max)
İlk Alizin+Cabergolin Uygulama	26.7 $\pm$ 13.4 ^a	(11.4 – 36.4)
İkinci Alizin+Cabergolin Uygulama	37.5	(37.5)
Uygulama sonrası 2. gün	30.6 $\pm$ 4.9 ^a	(26.0 – 35.9)
Uygulama sonrası 4. gün	-	-
Abort Sonlanması 0. gün	25.7 $\pm$ 8.4 ^a	(17.5 – 34.4)
a	p > 0.05	—
Abort Sonrası 1. gün	29.4 $\pm$ 0.9 ^a	(28.7 – 30.1)
Abort Sonrası 2. gün	25.6 $\pm$ 5.16 ^a	(19.8-29.7)
Abort Sonrası 15. gün	25	(25)
Abort Sonrası 30. gün	19.6	(19.6)
Abort Sonrası 45. gün	18.7 $\pm$ 1.7 ^a	(17.0 -20.4)
a	p > 0.05	—



Şekil 3.6. Aglepriston-Cabergolin kombinasyonlarının ilk uygulama östrojen değerlerinin günlere göre değişimi.

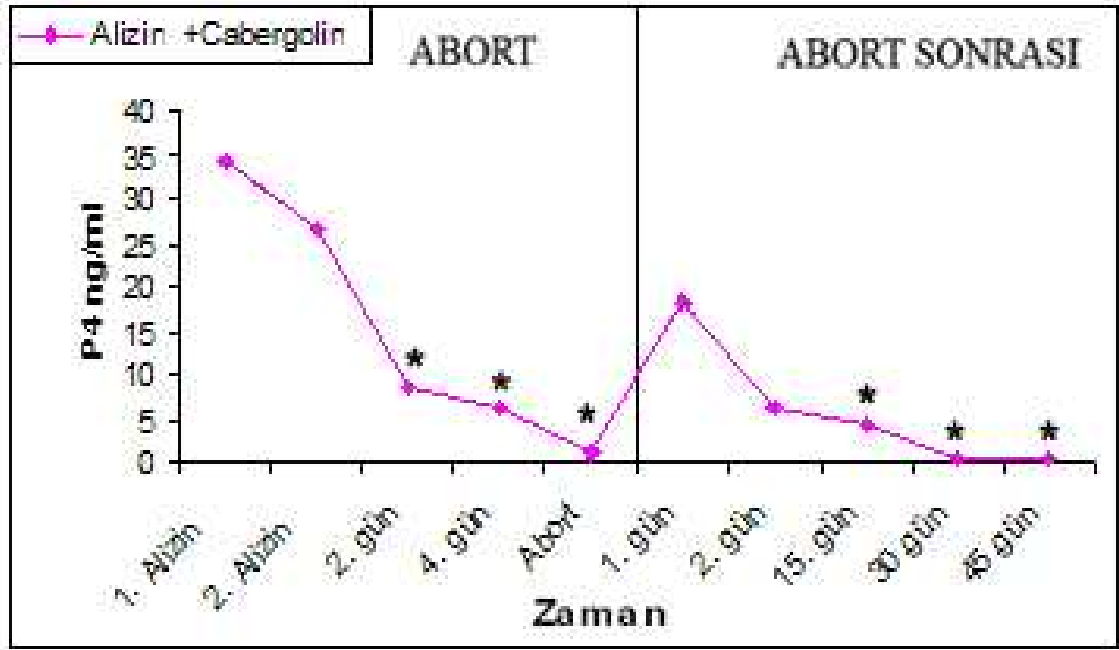
3.8. Aglepriston ve Cabergolin Uygulamaları ile İkinci Gebelik Sonlandırmadaki P4 ve E2 Değerleri (Grup II)

Aynı köpeklerde ikinci kez yapılan kombine abort uygulamaları sürecinde 1. ve 2. enjeksiyonlarda 34,3 ve 26,4 ng/ml olan P4 değerlerinde, yalnızca cabergolin uygulamalarının devam ettiği kombine uygulamalardan sonraki 2. günde 8,56 ng/ml düzeyine bir düşüş gözlenmiş ve bu düşüş ($p<0,05$) ile istatistiksel yönden önemli bulunmuştur. En düşük P4 değeri bu uygulama sonucunda da abort gününde (1,26 ng/ml) elde edilmiştir. Aborttan sonra ise P4 değerleri bazal düzeye 30. günde (0,5 ng/ml) düşmüştür (Tablo 3.10., Şekil 3.7.).

Östrojen değerleri bakımından ise kombine uygulamaların bitiminden 2 gün sonra yüksek olan değerlerin (49,7 pg/ml), abort sırasında 22,4 pg/ml düzeyinde olduğu ortaya konulmuştur (Tablo 3.11., Şekil 3.8)..

Tablo 3.10. Grup II'de ikinci abortta alınan kan örneklerinin günlere göre progesteron değerleri (n=3)

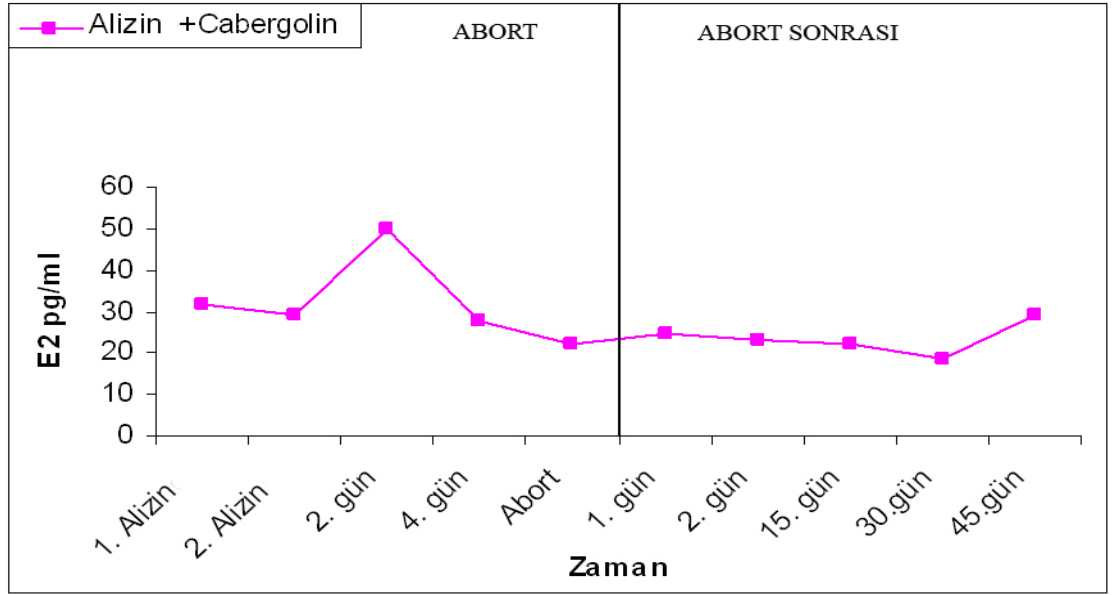
Uygulama öncesi, sonrası ve Aborttaki P4 değerleri	X $\pm$ SD	(Min-Max)
İlk Alizin+Cabergolin Uygulama	34.3 $\pm$ 4.75 ^a	(29.70-39.20)
İkinci Alizin+Cabergolin Uygulama	26.4 $\pm$ 2.99 ^a	(25.1-30.8)
Uygulama sonrası 2. gün	8.56 $\pm$ 3.85 ^b	(6.7-9.9)
Uygulama sonrası 4. gün	6.4 $\pm$ 0.98 ^b	(5.30-7.20)
Abort Sonlanması 0. gün	1.26 $\pm$ 0.40 ^c	(0.90-1.70)
a:b:c	p < 0.05	—
Abort Sonrası 1. gün	18.4 $\pm$ 19.1 ^a	(3.80-45.20)
Abort Sonrası 2. gün	6.4 $\pm$ 1.1 ^a	(5.60-7.20)
Abort Sonrası 15. gün	4.3 $\pm$ 4.8 ^b	(0.91-7.70)
Abort Sonrası 30. gün	0.5 $\pm$ 0.8 ^c	(0.45-0.60)
Abort Sonrası 45. gün	0.6 $\pm$ 0.3 ^c	(0.31-1.00)
a:b:c	p < 0.05	—



Şekil 3.7. Aglepriston-Cabergolin kombinasyonlarının ikinci uygulama progesteron değerlerinin günlere göre değişimi (* $p < 0,05$).

Tablo 3.11. Grup II'de ikinci abortta alınan kan örneklerinin günlere göre östrojen değerleri (n=3)

Uygulama öncesi, sonrası ve Aborttaki E2 değerleri	X ± SD	(Min-Max)
İlk Alizin+Cabergolin Uygulama	31.6±6.1 ^a	(24.0-37.4)
İkinci Alizin+Cabergolin Uygulama	29.2±4.5 ^a	(23.6-34)
Uygulama sonrası 2. gün	49.7±33.1 ^a	(30.5-99.0)
Uygulama sonrası 4. gün	27.6±4.7 ^a	(24.1-33.0)
Abort Sonlanması 0. gün	22.4±1.7 ^a	(21.2-23.7)
a	p > 0.05	—
Abort Sonrası 1. gün	24.8±4.5 ^a	(20.4-28.8)
Abort Sonrası 2. gün	23.1±2.2 ^a	(21.5-24.7)
Abort Sonrası 15. gün	22.1±6.1 ^a	(16.6-28.6)
Abort Sonrası 30. gün	18.9±6.6 ^a	(11.4-23.6)
Abort Sonrası 45. gün	29.1±9.4 ^a	(21.6-39.7)
a	p > 0.05	—



Şekil 3.8. Aglepriston-Cabergolin kombinasyonlarının ikinci uygulama östrojen değerlerinin günlere göre değişimi.

3.9. Aglepriston ve Aglepriston+Cabergolin Kombine Uygulamaları ile İlk Gebeliğin Sonlandırılması Sürecinde Elde Edilen P4 ve E2 Değerlerinin Karşılaştırılması

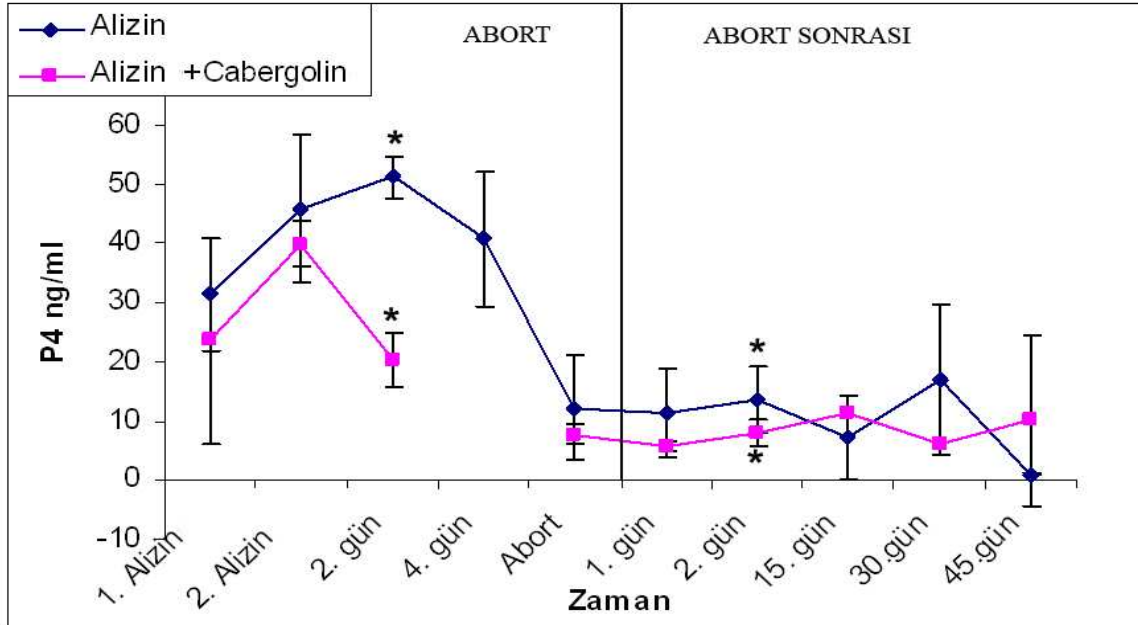
Aglepriston ve aglepriston+cabergolin kombine uygulamaları sonucu; ikinci uygulama sırasında her iki uygulama grubunda bir yükselme gözlenirken, uygulama sonrası 2. günde aksine sadece aglepriston grubunda P4 değerlerinde bir artış meydana gelmiştir. Aglepriston+Cabergolin kombinasyon uygulama sonucunda ise serum P4 değerlerinde düşme saptanmıştır. Aglepristonun tek başına uygulanmasından sonraki 2. günde bu yükselme 51,2 ng/ml düzeyine ulaşırken, aglepriston+cabergolin kombine uygulamalarından sonraki 2. günde ise 20,3 ng/ml düzeyine hafif bir düşme gözlenmiştir.

İki uygulama arasında, uygulamalardan sonraki 2. günde elde edilen değerler arasında istatistiksel yönden $p < 0,05$ değerinde önemli farklılık olduğu ortaya konulmuştur. Abort sonlandığında ölçülen serum P4 değerleri

arasında da uygulama grupları arasında istatistiksel yönden önemli farklılık $p>0,05$ olmadığı saptanmıştır (Tablo 3.12., Şekil 3.9.).

Tablo 3.12. Uygulama grupları arasındaki ilk abort kan progesteron değerlerinin karşılaştırması

Alınma Günleri	Aglepriston $\bar{x} \pm s$ (ng/ml)	Aglepriston+Cabergolin $\bar{x} \pm s$ (ng/ml)	p
İlk Uygulama	31.3 ± 9.3^a (16.7-40.3)	23.4 ± 17.3^a (3.5-34.7)	$p > 0.05$
İkinci Uygulama	45.9 ± 12.5^a (27.7-59.3)	39.8 ± 4.3^a (37.0-42.7)	$p > 0.05$
Uygulama sonrası 2. gün	51.2 ± 3.5^a (48.6-56.4)	20.3 ± 4.42^b (15.2-23.1)	$p < 0.05$
Uygulama sonrası 4. gün	40.7 ± 11.3 (25.2-51.5)	-	-
Abort Sonlanması 0. gün	12.2 ± 8.9^a (2.6-21.4)	7.7 ± 1.8^a (6.0-9.6)	$p > 0.05$
Abort Sonrası 1. gün	11.2 ± 7.4^a (2.1-19.9)	5.6 ± 0.7^a (5.1-6.2)	$p > 0.05$
Abort Sonrası 2. gün	13.4 ± 5.6^a (10-19.9)	8.1 ± 2.2^b (5.5-9.6)	$p < 0.05$
Abort Sonrası 15. gün	7.2 ± 7.6 (2.8-20.8)	11.3 (11.3)	-
Abort Sonrası 30. gün	17 ± 22.6 (1-33.1)	6.1 (6.1)	-
Abort Sonrası 45. gün	0.95 ± 0.1^a (0.7-1.1)	10.1 ± 14.4^a (0.44-26.7)	$p > 0.05$

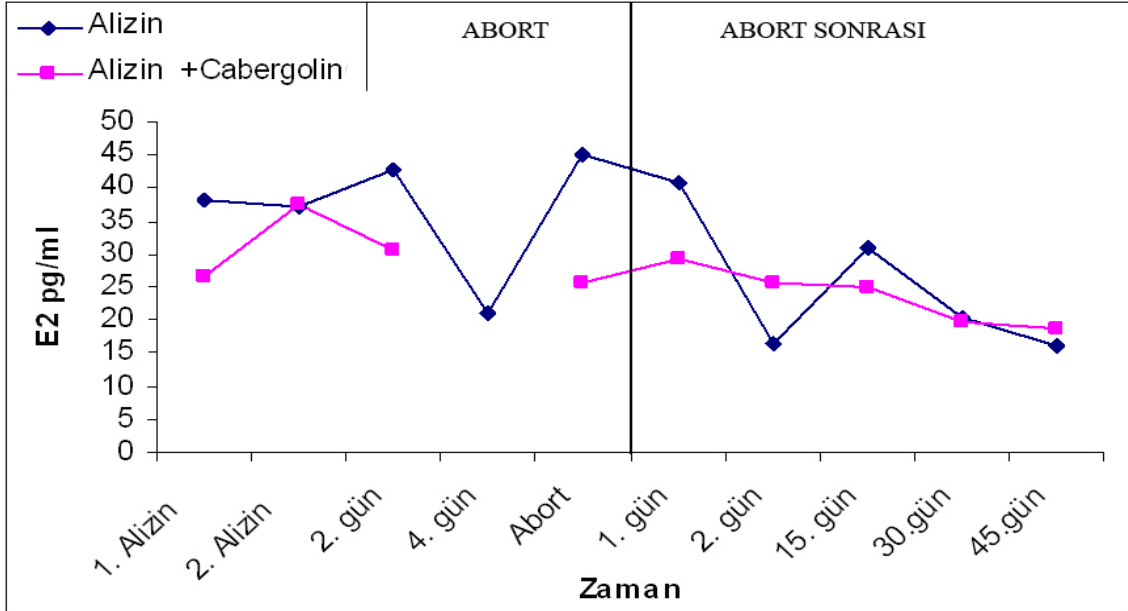


Şekil 3.9. Aglepriston ve Aglepriston-Cabergolin kombinasyonlarının ilk uygulama progesteron değerlerinin karşılaştırması (* $p<0,05$).

Östrojen değerleri bakımından ise her iki uygulama grubu arasında önemli bir farklılık gözlenmediği saptanmıştır (Tablo 3.13., Şekil 3.10.).

Tablo 3.13. Uygulama grupları arasındaki ilk abort kan östrojen değerlerinin karşılaştırması

Alınma Günleri	Aglepriston x±s (pg/ml)	Aglepriston+Cabergolin x±s (pg/ml)	p
İlk Uygulama	38±11.7 ^a (26.5-53.6)	26.7±13.4 ^a (11.4-36.4)	p > 0.05
İkinci Uygulama	37±9.6 (27.6-45.1)	37.5 (37.5)	-
Uygulama sonrası 2. gün	42.8±9.1 ^a (32.1-54.3)	30.6±4.9 ^a (26.0-35.9)	p > 0.05
Uygulama sonrası 4. gün	20.9±21.3 (1.1-41.2)	-	-
Abort Sonlanması 0. gün	45±22.5 ^a (27.3-79.1)	25.7±8.4 ^a (17.5-34.4)	p > 0.05
Abort Sonrası 1. gün	40.9±15.5 ^a (31.6-58.8)	29.4±0.9 ^a (28.7-30.1)	p > 0.05
Abort Sonrası 2. gün	16.4±15.9 ^a (5.6-34.7)	25.6±5.16 ^a (19.8-29.7)	p > 0.05
Abort Sonrası 15. gün	30.8±7.6 (22.3-42.7)	25 (25)	-
Abort Sonrası 30. gün	20.5±17.2 (2.9-37.3)	19.6 (19.6)	-
Abort Sonrası 45. gün	16.2±13.2 ^a (2.6-32.4)	18.7±1.7 ^a (17.0-20.4)	p > 0.05



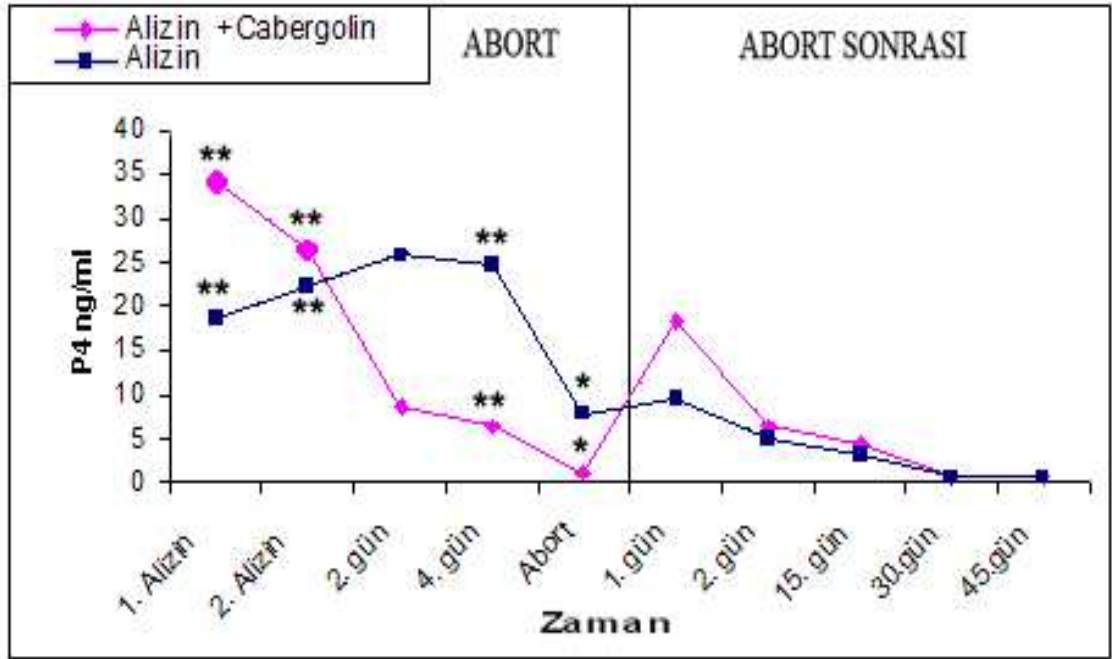
Şekil 3.10. Aglepriston ve Aglepriston-Cabergolin kombinasyonlarının birinci uygulama östrojen değerlerinin karşılaştırması.

3.10. Aglepriston ve Aglepriston+Cabergolin Kombine Uygulamaları ile İkinci Gebeliğin Sonlandırılması Sürecinde Elde Edilen P4 ve E2 Değerlerinin Karşılaştırılması

İkinci abort uygulamalarında, ilk enjeksiyonların başlangıcı sırasında P4 değerlerinin 34,3 ng/ml ile aglepriston+cabergolin grubu köpeklerde, tek başına aglepriston uygulananlara göre (18,5 ng/ml) daha yüksek olmasına karşın uygulama sonrası 2. günde daha düşük değerlere indiği ve abort sırasında istatistiksel yönden önemli düzeyde ($p<0,05$) farklı değerlere ulaştığı (grup I 7,8 ng/ml; grup II 1,26 ng/ml) saptanmıştır. Grup II'de abort sırasında bazal değerlere kadar düşme olduğu belirlenmiştir. Aborttan sonra her iki grupta da P4 değerlerinde bazal değerlere ulaşma 30. günde olmuştur (Tablo 3.14., Şekil 3.11.).

Tablo 3.14. Uygulama grupları arasındaki ikinci abort kan progesteron değerlerinin karşılaştırması

Alınma Günleri	Aglepristone $\bar{x} \pm s$ (ng/ml)	Aglepristone+Cabergoline $\bar{x} \pm s$ (ng/ml)	p
İlk Uygulama	18.5 $\pm$ 20.4 ^a (4.10-33.3)	34.3 $\pm$ 4.75 ^b (29.7-39.2)	$p<0,001$
İkinci Uygulama	22.2 $\pm$ 11.8 ^a (13.9-30.6)	26.4 $\pm$ 2.99 ^b (25.1-30.8)	$p<0,001$
Uygulama sonrası 2. gün	25.9 $\pm$ 18.0 ^a (8.5-44.4)	8.56 $\pm$ 3.85 ^a (6.7-9.9)	$p>0,05$
Uygulama sonrası 4. gün	24.7 $\pm$ 11.7 ^a (12.9-36.3)	6.4 $\pm$ 0.98 ^b 5,3-7,2	$p<0,05$
Abort Sonlanması 0. gün	7.8 $\pm$ 3.6 ^a (3.7-12.2)	1.26 $\pm$ 0.40 ^b (0,90-1,70)	$p<0,05$
Abort Sonrası 1. gün	9.7 $\pm$ 2.4 ^a (7.2-12.1)	18.4 $\pm$ 19.1 ^a (3.80-45.20)	$p>0,05$
Abort Sonrası 2. gün	5.0 $\pm$ 1.2 ^a (4.2-5.9)	6.4 $\pm$ 1.1 ^a (5.60-7.20)	$p>0,05$
Abort Sonrası 15. gün	3.2 $\pm$ 4 ^a (0.4-9.3)	4.3 $\pm$ 4.8 ^a (0.91-7.70)	$p>0,05$
Abort Sonrası 30. gün	0.6 $\pm$ 0.2 ^a (0.44-0.8)	0.5 $\pm$ 0.8 ^a (0.45-0.60)	$p>0,05$
Abort Sonrası 45. gün	0.5 $\pm$ 0.5 ^a (0.1-1.0)	0.6 $\pm$ 0.3 ^a (0.31-1.00)	$p>0,05$

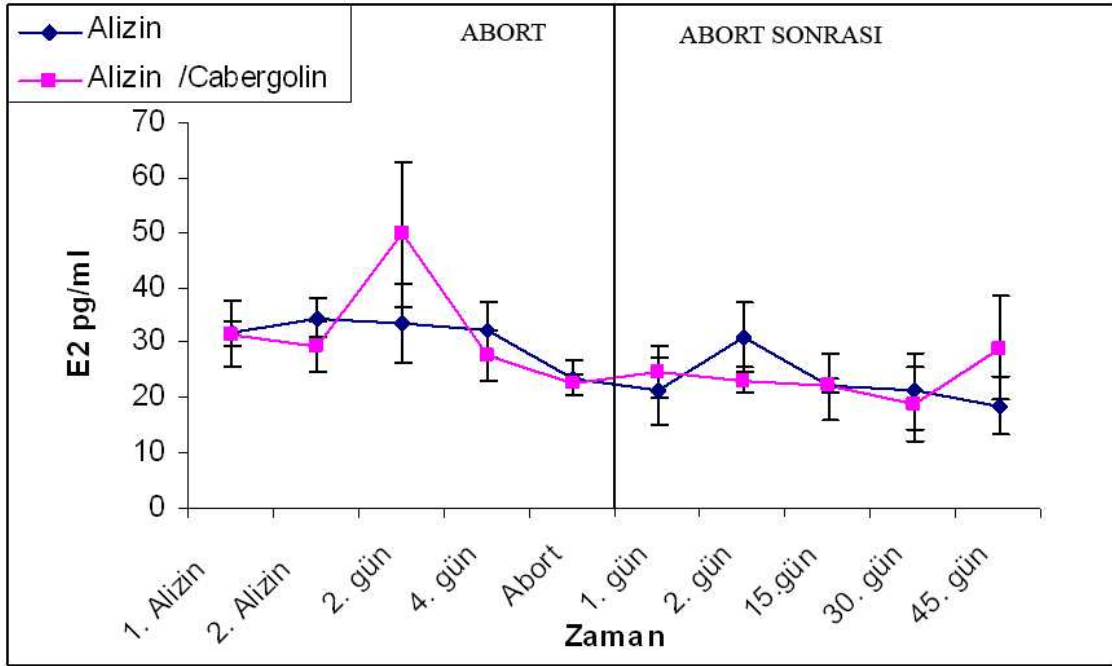


Şekil 3.11. Aglepriston ve Aglepriston-Cabergolin kombinasyonlarının ikinci uygulama progesteron değerlerinin karşılaştırması (** p<0,001; * p<0,05).

Östrojen değerleri bakımından ise her iki uygulama grubu arasında istatistiksel yönden herhangi bir farklılık (p>0,05) elde edilmemiştir (Tablo 3.15., Şekil 3.12.).

Tablo 3.15. Uygulama grupları arasındaki ikinci abort kan östrojen değerlerinin karşılaştırması

Alınma Günleri	Aglepristone x±s (pg/ml)	Aglepristone+Cabergoline x±s (pg/ml)	p
İlk Uygulama	31.6±2.1 ^a (30.1 – 33.2)	31.6±6.1 ^a (24.0 – 37.4)	p > 0.05
İkinci Uygulama	34.5±3.6 ^a (32 – 37.1)	29.2±4.5 ^a (23.6-34)	p > 0.05
Uygulama sonrası 2. gün	33.3±7.1 ^a (27.7 – 41.4)	49.7±33.1 ^a (30.5–99.0)	p > 0.05
Uygulama sonrası 4. gün	32.2±5 ^a (28- 37.8)	27.6±4.7 ^a (24.1-33.0)	p > 0.05
Abort Sonlanması 0. gün	23.6±3 ^a (19.3 – 26.5)	22.4±1.7 ^a (21.2– 23.7)	p > 0.05
Abort Sonrası 1. gün	21.2±6 ^a (17 – 25.4)	24.8±4.5 ^a (20.4–28.8)	p > 0.05
Abort Sonrası 2. gün	30.9±6.2 ^a (26.5-35.3)	23.1±2.2 ^a (21.5-24.7)	p > 0.05
Abort Sonrası 15. gün	22.2±1 ^a (21.1 – 23.7)	22.1±6.1 ^a (16.6-28.6)	p > 0.05
Abort Sonrası 30. gün	21.2±7 ^a (16.2 – 26.2)	18.9±6.6 ^a (11.4-23.6)	p > 0.05
Abort Sonrası 45. gün	18.6±5.1 ^a (13 -23.1)	29.1±9.4 ^a (21.6-39.7)	p > 0.05



Şekil 3.12. Aglepriston ve Aglepriston-Cabergolin kombinasyonlarının ikinci uygulama östrojen değerlerinin karşılaştırması.

4. TARTIŞMA

Aglepriston ile köpeklerde abortusun indüksiyonu günümüzde geniş ölçüde araştırılmış olmakla birlikte (Galac ve ark., 2000; Fieni ve ark., 2001b; Hubler ve Arnold, 2000; Schäfer-Somi, ve ark., 2007), aynı köpekte aglepriston'un her gebelikten sonra yeniden uygulanmasının gebeliği ve hormonal oluşumu ne şekilde etkilediğine ilişkin yayınlar bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı oluşan iki gebelikte aynı köpekte üst üste aglepriston, aglepriston+cabergolin uygulanarak yapılacak abortun hayvanı, gebeliği ve hormonal profili (progesteron, östrojen) nasıl etkilediğini ortaya koymaktır. Ayrıca aglepriston'un tek başına ve aglepriston+cabergolin'in kombine kullanımı karşılaştırılarak pratik uygulama bakımından hangisinin daha fazla avantaj sağladığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Progesteron (P4) blokerlerinin gebeliğin ortalarında uygulanması sonucu (yaklaşık gebeliğin 30–32. günlerinde) en erken uygulama bitiminden iki gün sonra yavru ölümlerine neden olduğu ortaya konulmuştur (Concannon ve ark., 1990; Galac ve ark., 2000; Fieni ve ark., 2001b). Aglepriston ile yapılan abort uygulamalarının gebeliğin 26. ve 45. günleri arasında %95 oranında abort oluşturduğu (Galac ve ark., 2000; Fieni ve ark., 2001b) bildirilmiştir.

Bu çalışmada ilk abortlara ortalama olarak istenmeyen çiftleşmelerden sonraki 28,4 (Grup I) ve 31,6 (Grup II) günde başlanmış ve bu günler arasında istatistiksel yönden herhangi bir farklılık ($p>0,05$) saptanmamıştır. Aynı hayvanlarda 2. abortlara ise, 32,3 (Grup I) ve 34,0. (Grup II) günlerde başlanmıştır ($p>0,05$).

Aglepriston 24 saat aralıkla iki kez 10 mg/kg dozunda (Galac ve ark., 2000; Fieni ve ark., 2001a, b) ve kombinasyon abort sağaltımı için

Cabergolin 5mg/kg (p.os, her gün abort oluşana kadar) dozunda (Onclin ve Verstegen, 1996) uygulanmıştır. Aynı anda dopamin agonistlerinin uygulanması luteotrop prolaktinin hipofizer salınımını engelleyerek ovaryumda luteolitik etkiyi arttırmaktadır (Onclin ve ark.,1995; Onclin ve Verstegen, 1999).

Aglepriston'un gebeliğin $32,0 \pm 1,5$. gününde uygulanması sonucu uygulama bitiminden sonra yavruların ölümünün yaklaşık olarak 84. saatte (60-132) gerçekleştiği ortaya konulmuştur (Fieni ve ark., 2001b).

Galac ve ark. (2000) aglepriston uygulamalarına başladıktan 4–7 gün sonra gebeliğin sonlandığını ortaya koymuşlardır. Kanca (2007) tarafından yapılan çalışmada da abort/rezorbsiyonların bu süreç içerisinde tamamlandığı saptanmıştır.

Bu doktora çalışmasında grup I'deki köpeklerde ilk abort uygulamalarında gebeliğin sonlandırılması; uygulama başlangıcı temel alındığında ortalama 10,6 (8–11) gün sürmüştür. İkinci abort uygulamasında ise yine grup I'de gebeliğin sonlandırılmasının ortalama 7,15 gün (7–9) sürdüğü ortaya konulmuştur. İkinci kez uygulanan abortta elde edilen sonuç diğer yazarların bulgularıyla uyum gösterirken, birinci kez uygulanan abort (grup I) sonucu gebeliğin ortadan kaldırılma süresi, söz konusu yazarların bulgularından daha uzun bulunmuştur. Politt, (2004)'in yaptığı bir çalışmada da abort uygulamasının başladığı gün göz önünde bulundurulduğunda gebeliğin 4 ile 15 gün arasında sonlandığı belirtilmiştir. Bu durumda bu doktora çalışmasında ilk abort uygulanmasında gebeliğin sonlandırılmasıyla ilgili olarak elde edilen 10,6 günlük süre normal sınırlar içerisinde. Birinci ve 2. abortun uyarılmasından sonra abort bitiş günleri arasında istatistiksel yönden ($p > 0,05$) önemli bir farklılık hesaplanmamıştır.

Cabergolin ve her iki günde bir yapılan PGF2 α 'nın düşük dozlarıyla abortların 5 ila 12 gün arasında gerçekleştiği ortaya konulmuştur (Onclin ve Verstegen, 1999; Aslan ve ark., 2001). Aglepriston ve cabergolin kombinasyonu ise ilk kez bu çalışmada uygulanmıştır. Bu aglepriston+ cabergolin uygulaması sonucu ilk abort girişiminde (grup II) gebeliğin ortalama 6,4 günde bitmesi bu sağaltım şeklinin de, Cabergolin+PGF2 α kombinasyonu ile aynı sonucu verdiğini göstermektedir.

Grup I ve II ilk abort girişiminde kendi aralarında karşılaştırıldığında abortun bitiş günü bakımından her iki grup arasında (10,6 ve 6,4) istatistiksel yönden önemli bir farklılık ($p<0,05$) olduğu ortaya konulmuştur. Aynı köpeklerde oluşturulan 2. abortta ise grup I ve II arasında gebeliğin sonlanma süresi bakımından istatistiksel yönden önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Antiprogesterinler progesteron metabolizmasını uterus üzerine oluşturdıkları etki aracılığıyla değiştirdiklerinden köpeklerde abort amacıyla uygulanmaktadırlar (Hoffmann ve Gerres, 1989; Linde-Forsberg ve ark., 1992). Aglepriston sentetik hormona benzeyen steroid olması nedeniyle progesteron reseptörlerine bağlanmaktadır (Hoffmann ve Schuler, 2000; Fieni ve ark., 2001a). Reseptör blokerlerin bağlanması ile reseptör konformasyonunda değişiklikler meydana gelir ve reseptörü taşıyan hormon biyolojik görevini yerine getiremez (Tuytens ve MacDonald, 1998; Hoffmann ve Schuler, 2000). Aglepriston uterusu etkili olan progesteron antagonisti olduğundan, doğrudan ve doğrudan olmayan luteolitik özellikleri bulunmamaktadır (Galac ve ark., 2000). Prolaktin antagonistlerinin luteolitik etkisi ise luteotrop olan prolaktinin baskılanması ile köpekte dolaylı yoldan korpora luteaları etkiler. Özellikle cabergolin daha yüksek prolaktin baskılayıcı ve düşük yan etkisinden dolayı köpekte abort amacıyla uygulanmaktadır (Di Salle ve ark., 1983a, b; Post ve ark., 1988).

Bu bilgilerden yola çıkarak alizin tek başına ve bu iki ilacın hem uterus hem de korpus luteum üzerindeki etkilerinden yararlanmak amacı ile alizin+cabergolin kombinasyonu uygulanmış ve bu uygulama yöntemleri kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ilk abort uygulamalarında uygulama grupları arasında abortun bitiş süresi bakımından istatistiksel bir farklılık gözlenmesi, buna karşılık 2. abort uygulamasında gözlenmemesi kombine sağıltımın abort süresine etki bakımından bir sinerjik etki oluşturup oluşturmadığını tam anlamıyla ortaya koyamamıştır.

Birinci abort uygulamasından önce protokoller incelendiğinde ve inter östrüs aralıkları aynı köpeklerde hesaplandığında grup I'deki köpeklerde uygulama sonrası siklusun 127,6 gün kısaldığı ($p<0,001$), grup II'de ise uygulamalara bağlı olarak istatistiksel yönden önemli olmamakla birlikte ($p>0,05$) rakamsal olarak 76 günlük bir kısalmanın olduğu gözlenmiştir.

Proöstrus aralığı aglepriston uygulamasından sonra bir ay ile dört ay arasında bir süre kısalabilmektedir (Fieni ve ark., 1996; Galac ve ark., 2000; Hubler ve Arnold, 2000). Aglepriston uygulamasından sonra siklusun kısalma nedeni olarak, progesteronun hipotalamik progesteron reseptörleri üzerindeki negatif feedback etkisinin ortadan kalkması ve bu yüzden GnRH, FSH ve LH hormonlarının zamanından önce gerekli yüksekliğe çıkması ve böylelikle folliküllerin erken gelişmesi belirtilmektedir (Fieni ve ark., 2001b). Antiprolaktinlerin kullanımında interöstrus aralıkları bazı uygulamalar sonucu kısalırken (Okkens ve ark., 1990) östrus aralıklarının uygulamadan sonra aynı kaldığı da (Jöchle, 1987) gözlenmiştir. Bu bilgiler ışığında östrus aralıklarında meydana gelen kısalmanın daha çok Aglepriston'nin etkisi sonucu olduğu düşünülmektedir.

Birinci abort uygulamasından sonra yapılan çiftleşmelerde grup I'de %80 oranında gebelik elde edilirken, grup II'de %60 oranında gebelik elde edilmiştir. Gebe kalan köpeklerde abort uygulandıktan sonraki östrusta

yapılan çiftleşmeler sonucu 2. aborttan sonra her iki grupta da (grup I ve II) %100 oranında gebelik elde edilmiştir.

Aglepriston'un 1. abort uygulamasından sonra grup I ve grup II'de bulunan çiftleşmeyi kabul etmeyen iki köpekte altı hafta sonra yapılan kontrollerde (koyu renkli akıntı, genel durum bozukluğu, vaginal sitolojide aşırı nötrofil lökosit artışı) ve operasyon sonucu endometriyal hiperplazi olduğu belirlenmiştir. İlk abort uygulamasından sonra, yaklaşık dört hafta içerisinde progesteronun artışına bağlı olarak endometriyal hiperplazinin çok düşük düzeyde de olsa (yaklaşık 65 gün sonra 5 köpekten birinde gerçekleşmiş) gelişebileceği (Galac ve ark., 2000) ve bu yüzden abort işleminden sonra ilk 14 gün içinde genital organ kontrollerinin gerekli olduğu (Melfsen-Jessen, 2002) bu çalışmada da ortaya konulmuştur. Elde edilen bu sonuçlar, abort uygulamasından en geç 10–14 gün sonra vaginal ve ultrasonografik kontrollerle uterus involusyonunun izlenmesi gerektiğini göstermektedir. Aynı hayvanda tekrarlanan abort uygulamaları üzerine kaynak bulunamadığından, 2. abort uygulamasından sonra tüm köpeklerde yeniden gebelik elde edilmesinde, tekrarlanan uygulamaların etkisinden çok aborttan sonraki jinekolojik kontrollerin önemli olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar P4 blokajı ile bir kez yapılan abortlardan sonra fertilitenin negatif etkilenmeyeceğini göstermiştir. Daha önce bir kez abort yaptırılan köpeklerin yeniden gebe kalabildikleri ortaya konulmuştur (Sankai ve ark. 1991; Linde-Forsberg ve ark., 1992; Hubler ve Arnold, 2000). Hem grup I'de hem de grup II'de 2. abort uygulamalarından sonra %100 oranında gebelik elde edilmiştir.

Aglepriston grubu olan grup I'de 1. ve 2. abort birbiriyle karşılaştırıldığında, abortun başlangıcı bakımından istatistiksel yönden önemli bir farklılık ($p<0,05$) olmasına karşın, abortun bitiş günü bakımından istatistiksel yönden farklılık ($p>0,05$) saptanamamıştır. Grup sayıları küçük olduğundan

istatistiksel hesaplamalar göz önünde tutulmadığında 2. gebeliğin uygulamaya başladıktan 7,75 gün sonra, buna karşılık 1. abortun 10,6 gün sonra sonlandığı saptanmıştır. Buna karşılık grup II'de 1. ve 2. abort arasında gebeliğin sonlanma süresi bakımından önemli bir farklılık olmadığı (6,4 ve 7,66) bulunmuştur ($p>0,05$).

Proöstrusun görülme zamanı bakımından ise grup I'de ve grup II' de 2. aborttan sonra ortalama değer bakımından bir uzamanın meydana geldiği belirlenmiştir ($p>0,05$). Grup I'de 1. aborttan sonra ortalama olarak 111,6 gün geçtikten sonra proöstrus gözlenirken, 2. abortta 163,20 gün sonra proöstrus gözlenmiştir. Grup II'de ise 1. aborttan 119,4 gün ve 2. aborttan 175,2 gün sonra proöstrus görülmesi, 2. abortta uzayan proöstrus süresinin fizyolojik sınırlarda kaldığını, ama daha geç görüldüğünü ortaya koymuştur.

Şu var ki bir östrustan bir sonraki östrusa kadar geçen süre çok değişken olabilmekte ve köpeklerin çoğunda 6–8 ay civarında olmakla birlikte, 12 aya kadar geçen süre de fizyolojik süre olarak kabul edilmektedir (Bouchard ve ark., 1991; Günzel-Apel, 1994). Bu sonuçlarda 1. aborttan sonraki proöstrus süresinin kabul edilen sınırlardan daha kısa, buna karşılık 2. aborttan sonraki sürenin ise normal fizyolojik sınırlar içerisinde olduğu söylenebilir.

Grup I ve grup II'de aynı köpeklerde oluşturulan 1. ve 2. abortun %100 oranında gerçekleşmesi, aynı köpekte iki gebelikte arka arkaya yapılan abort işleminin bu oranları etkilemediğini ve çeşitli yayınlarda (Galac ve ark., 2000; Fieni ve ark., 2001b) bir kez oluşturulan %100'lük abort oranlarıyla aynı olduğunu ortaya koymuştur.

Birinci aborttan sonra grup I'de %80 (4/5), grup II'de %60 (3/5) gebelik elde edilirken, 2. aborttan sonra grup I ve grup II'de % 100 oranında gebelik

elde edilmiştir. Bu konuda Galac ve ark. (2000)'nın yaptığı bir çalışmada aborttan sonra izlenen bir köpeğin östrusta çiftleştirildikten sonra gebe kaldığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda (Galac ve ark., 2000; Fieni ve ark., 2001b, Hubler ve Arnold, 2000) genellikle sadece abortun başarısı ve kullanılan ilaçların yan etkileri söz konusu edilmektedir. Daha sonraki fertilitite durumlarına ilişkin yeterince bilgi verilmemektedir. Bu çalışmada iki kez yapılan abort işleminden sonra köpeklerin yeniden gebe kalabilme oranları izlenmiş ve daha önce abort uygulanmış köpeklerin 2. aborttan sonrada gebe kaldıkları saptanmıştır.

Elde edilen sonuçlar, aborttan sonra köpeğin yeniden gebe kalabilmesinin yapılan abort indüksiyonunun sayısından çok, ırk ve aborttan sonra jinekolojik kontrollerin yapılıp yapılmaması gibi faktörlere dayandığını göstermektedir. Bu çalışmada da aborttan sonra endometriyal hiperplazi saptanan her iki köpeğinde aynı ırktan olması ve abort sonrası kontrollerin yapılmamış olması bu kanıyı güçlendirmektedir.

Köpeklerde Aglepriston uygulamaları sonucu serum progesteron (P4) değerlerinde özellikle son yavrunun ölümünden sonra düşüşler olduğu (Concannon ve ark., 1990; Galac ve ark., 2000) bildirilmiştir. Galac ve ark. (2000) yavruların ölümü veya rezorbsiyonundan 8–34 gün sonra progesteron değerlerinde düşme saptamışlardır. Sağaltım sırasında ve gebeliğin devam ettiği süreç içerisinde yüksek plazma değerleri elde edilmiştir. Uygulamalarda 24 saat sonra progesteron değerlerinin belirgin ölçüde yükseldiği saptanmıştır (Galac ve ark., 2000).

Bu çalışmada da grup I'de 1. abort uygulaması sırasında 31,3 ng/ml olan P4 değerinin, 48 saat sonra 51,2 ng/ml'e yükseldiği, 2. abort uygulamasında da; 24 saat sonra 18,5 ng/ml ve 48. saatte 22,2 ng/ml düzeyine yükselme olduğu saptanmıştır. Abort sırasında P4 değerlerinin (7,8 ng/ml) düşmesi elde edilen bulguları desteklemektedir. Gebe köpeklerde

aglepriston uygulamasından sonra endometriyum ve plasentada yüksek düzeyde sekret salınımı ve dejenerasyonlara ilişkin bulgular saptanabilmektedir (Politt, 2004). Epitel hücrelerindeki bu değişiklikler; progesteron reseptörlerinin uterus katmanlarında aglepriston uygulanmasından sonra çok daha yüksek düzeyde progesteron blokajına katıldıklarını göstermektedir (Sun ve ark., 2003). Progesteron antagonisti uygulamalarının bir çok türde uterusun farklı dokularında östrojen ve progesteron reseptör ekspresyon artışına neden olması (Chabbert-Buffet ve ark., 2005; Kanca 2007), özellikle 48. saatteki P4 artışının reseptör ekspresyonu ile ilgili bir durum olduğunu düşündürmektedir.

Buna karşılık grup II'de (aglepriston+cabergolin) 1. ve 2. abort uygulamasından sonraki 48. saatte P4 serum değerlerinde düşüş gözlenmiştir. 2. aborttan 48 saat sonra ise serum P4 değerlerindeki düşüşün daha belirgin (34,3 ng/ml'den, 8,56 ng/ml'e) olduğu ($p<0,05$) gözlenmiştir. Cabergolin'in her gün oral olarak PGF2 α ile kombine olarak uygulanması (5 μ g/kg) sonucu perifer P4 değerlerinin 2 ng/ml'nin altına düşüşü 2-4 gün içinde olmaktadır (Wichtel ve ark., 1990; Onclin ve ark., 1995; Onclin ve Verstegen, 1999). Cabergolin'in gebeliğin 40. gününde uygulandığı durumlarda ilk uygulamadan 24–48 saat sonra P4 değerlerinin ortalama 4–5 ng/ml değerlerine düştüğü ve aborta yaklaşık iki gün kala 2 ng/ml ve daha düşük değerlere ve abort sırasında bazal değerlere (<1 ng/ml) ulaştığı gözlenmiştir (Post ve ark., 1988; Onclin ve ark., 1993; Onclin ve Verstegen, 1997b; Aslan ve ark., 2001).

Bu çalışmada; grup II'de 1. abortun sonlandığı gün P4 değerlerinin abort sırasında 7,7 ng/ml düzeyinde kalması ama ikinci abortun gerçekleştiği gün bazal düzeye ulaşması (1,26 ng/ml) aglepriston'in progesteron ve östrojen reseptörleri üzerindeki ve cabergolin'in doğrudan prolaktin üzerindeki etkilerinin bu kombinasyonda birbirleriyle olan ilişkilerinin başka faktörlere de bakılarak açıklanma gerekliliğini ortaya koymaktadır. Çünkü

progesteron antagonisti uygulamalarının birçok hayvan türünde uterusun değişik katmanlarında östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonunda artışa neden olduğu bilinmektedir (Spitz, 2003; Chabbert-Buffet ve ark., 2005).

Aglepriston uygulamaları sürecinde hayvanlarda kontraksiyonların başlaması ile birlikte huzursuzlaşma ve dışkıda bazen sulanmanın dışında herhangi bir yan etki saptanmamıştır. Aglepriston+cabergolin uygulamalarında ise hayvanların %25'inde uygulamalar sırasında hafif düzeyde bu tip yan etkilerin oluşabileceği ve hemen bu etkilerin ortadan kalkacağı bildirilmiştir (Concannon ve ark., 1990; Fieni ve ark., 2001a,b). Cabergolin uygulaması sırasında ise kusma oranı %13 ile %20 arasında olmaktadır (Onclin ve ark., 1993; Aslan ve ark., 2001). Bu bilgiler ışığında oluşan kusmanın kombine abort sağaltımında, cabergolin'e bağlı geliştiğini söylemek mümkündür

Aglepriston uygulaması sırasında P4 değerlerinde belirgin bir düşme olmamasına karşın, son yavrunun ölümünden hemen sonra P4 değerlerinin önemli ölçüde düştüğü ortaya konulmuştur. Bu olgu son yavrunun ölümüyle birlikte korpus luteum regresyonunun (luteolizis) oluştuğunu da göstermektedir (Fieni ve ark., 2001 b; Concannon ve ark., 1990). Gebeliğin sonuna doğru cabergolin uygulamaları sonunda da P4 değerlerinin düşük bir düzeyde seyrettiği ortaya konulmuştur (Lein ve ark., 1989; Romagnoli ve ark., 1991, Salpigidou, 1998).

Östrojen değerlerinde ise grup I'de ve grup II'de 1. ve 2. abort girişiminde uygulamadan önce ve uygulama sırasında belirgin bir değişiklik saptanamamıştır. Uygulamadan sonra 24–48 saat içinde bazı kez yükselmeler saptanmasına karşın, değerler yeniden aynı düzeye düşme eğilimi göstermiştir. Elde edilen östrojen sonuçları diğer yazarların (Austad ve ark., 1976; Oettel, 1979; Concannon ve Yeager, 1990) elde ettiği fizyolojik

sınırlar içerisinde olmuştur. Yapılan çalışmalar aglepriston uygulaması sonrası veya sonrasında da östrojen değerlerinde herhangi bir değişiklik olmadığını göstermiştir (Garzo ve ark., 1988; Politt, 2004). Aynı şekilde östradiol 17 β değerlerinin cloprostenol/cabergolin uygulamalarından sonra da etkilenmediği ve fizyolojik sınırlarda olduğu ortaya konulmuştur (Politt, 2004).

Bu çalışmada cabergolin+alizin uygulamaları sonucunda P4 değerlerinin, tek başına alizin uygulamalarına göre daha düşük düzeyde olması, bu iki ilacın birlikte P4 değerleri üzerinde oluşturdukları sinerjik etkiyi göstermektedir. Böyle bir etkinin varlığından Schäfer-Somi ve ark. (2007)'de söz etmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Uygulama başlangıcında itibaren ilk abortun sonlanması grup I'de 10,6 gün ve grup II'de 6,4 gün sürdüğü ($p<0,05$), ikinci abortun ise grup I ve II'de ($p>0,05$) farklı olmadığı bulunmuştur. Birinci ve 2. uyarılan abortlar arasında da gebeliğin sonlanması bakımından herhangi bir farklılık saptanamamıştır. İlk abort uygulamasında gruplar arasında (grup I ve II) abortun bitiş süresi bakımından istatistiksel bir farklılık olması, ama ikinci abort uygulamasında bu farkın olmaması kombine sağıaltımın abort süresine etki bakımından bir sinerji etki oluşturup oluşturamadığını tam anlamıyla ortaya koyamamıştır.
2. Alizin uygulamalarına bağlı olarak köpeklerde inter proöstrüsün 127,6 gün kısaldığı ($p<0,001$), buna karşın alizin+cabergolin uygulamaları sonucu 76 günlük bir kısılmanın ($p>0,05$) olduğu gözlenmiştir. Alizin ile yapılan abort uygulamasından sonra inter proöstrüs aralıklarının belirgin ölçüde kısaldığı sonucuna varılmıştır.
3. Grup I ve II arasında 1. ve 2. aborttan sonra proöstrüs görülme zamanı bakımından istatistiksel yönden herhangi bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). İkinci abortta bu sürenin sayısal olarak daha uzun ama fizyolojik sınırlar içinde olması, köpekte yinelenen abortun birinci aborta göre inter proöstrüs süresini çok fazla etkilemediğini göstermiştir.
4. Birinci abort uygulamasından sonra yapılan çiftleşmelerde grup I'de %80 oranında, grup II'de de %60 oranında gebelik elde edilmiştir. Gebe kalan köpeklerde abort uygulandıktan sonraki östrüsta yapılan çiftleşmeler sonucu ikinci aborttan sonra her iki grupta da %100 oranında gebelik elde edilmiştir. Aborttan sonra kontrollerin yapılmamasına bağlı olarak her iki grupta birer endometrial hiperplazi geliştiği saptanmıştır. Genel olarak

yapılan sağaltım biçimi ve aynı hayvanda yinelenen abortların gebelik oranını etkilemediği ortaya konulmuştur.

5. Grup I ve II'de 1. ve 2. abort uygulamalarında abort başarısının %100 olması her iki uygulama yönteminin başarılı olduğunu ve aynı hayvanlarda iki kez yapılan abort işleminin abort başarısını negatif etkilemediğini ortaya koymuştur.
6. Alizin grubunda (grup I) 1. ve 2. abort uygulamasından sonra P4 değerlerinde 48. saatte yükselme olduğu saptanmıştır. Aglepristone+ cabergolin uygulamaları sonucunda ise 48 saat sonra p4 değerlerinde bir düşme saptanmıştır. Bu yükselmenin progesteron ve östrojen reseptör ekspresyonundaki artışla ilgili olduğu düşünülmektedir.
7. Abortun sonlandığı gün hem grup I'de hem de grup II'de serum P4 değerlerinde düşme gözlenmiş ama grup II'de elde edilen değerlerin grup I'e göre daha düşük olduğu (2. abortta grup I: 7,8 ng/ml; grup II: 1,26 ng/ml, $p<0,05$) ortaya konulmuştur. Alizin ve cabergolin kombinasyonunun P4 değerlerini baskılamadaki sinerjik etkisi belirlenmiştir.
8. Östrojen serum değerlerinin abort uygulamaları sırasında ve gebeliğin sonlandığı gün fazla değişikliğe uğramadığı ve fizyolojik sınırlar içerisinde kaldığı ortaya konulmuştur.

Bu doktora çalışmasında elde edilen sonuçlar alizin+cabergolin kombinasyonunun progesteron değerlerini baskılamada bir sinerjik etki oluşturduğu, fakat bu etkinin pratik uygulamada tek başına alizin uygulamasına göre avantaj oluşturmadığını göstermiştir. Ayrıca aynı hayvanda iki ayrı gebelik döneminde arka arkaya yapılan abortun fertilitayı olumsuz etkilemediği ortaya konulmuştur. Fertilitenin olumsuz etkilenmemesi için aborttan sonraki ilk 15 gün içinde uterusun mutlaka ultrasonografik kontrolünün yapılması gerekmektedir.

ÖZET

Aglepriston ve Aglepriston-Cabergolin Kombinasyonu ile Köpekte Abortun İndüksiyonu

Bu çalışmada bir yandan aglepriston ile aglepriston+cabergolin'in ortak kullanımının köpekte abort oluşturmada farklı bir etkisinin olup olmadığını belirlemek, diğer yandan aynı hayvanlarda üst üste iki gebelikte yapılan abort uygulamaları sonucu hayvanların daha sonraki gebeliklerinin nasıl etkileneceğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla iki grup oluşturulmuş ve I. grupta 25-37. gebelik gününde bulunan hayvanların (n=5), gebeliklerinin sonlandırılması amacıyla, 0,33 ml/kg (S.C.) aglepriston (Alizin ®) 24 saat arayla iki kez uygulanmıştır. II. grupta bulunan köpeklerin (n=5) gebeliklerinin sonlandırılması amacıyla ise; grup I'de olduğu gibi aglepriston ve bu uygulamaya ek olarak cabergolin (Galastop ®) hergün 0,1 ml/kg, oral yolla uygulanmıştır. Her iki grupta da günlük ultrasonografik kontroller yapılarak rezorpsiyon/abort izlenmiştir. Grup I ve grup II'de köpekler abort yaptıktan sonra gösterdikleri yeni östrusta çiftleştirilmiş ve yeniden gebe kalmaları sağlanmıştır. Yeniden gebe kalan köpeklerde grup I ve II'de öngörüldüğü şekilde abortu uyarma işlemi tekrarlanmış ve bu abortu uyarma işleminden sonra görülen östrusta köpekler tekrar çiftleştirilerek yeniden gebe kalmaları sağlanmıştır. Grup I ve II'de kan örnekleri progesteron (P4) ve östrojen (E2) bakılması için, birinci ve ikinci alizine uygulaması öncesinde alınmıştır. Abort sonlanana kadar kan alımına iki günde bir devam edilmiştir. Abortlar oluştuktan sonra, 2., 15., 30. ve 45. günlerde de kan alınmaya devam edilmiştir.

Gebelikler her iki grupta da uygulama yapılan tüm köpeklerde %100 oranında sonlandırılmıştır. Grup I'de birinci abortlar uygulama başladıktan sonra 10,6 gün içinde, grup II'de ise birinci abortlar uygulama başladıktan sonra 6,4 gün içinde sonlanmıştır. Grup I'de köpeklerin tutulan kayıtlarında abort uygulamalarına başlamadan önceki dönemde iki proöstrus kanama aralığının 239,2 gün sürdüğü saptanmıştır. Aglepriston uygulamaları sonucu oluşan aborttan sonra ise proöstrus kanama aralığının ortalama 111,6 gün olduğu gözlenmiştir. Siklus süresindeki bu kısalmanın istatistiksel yönden önemli olduğu ortaya konmuştur ($p<0,001$). Grup II de ise ilaç uygulamasından önceki dönemde iki proöstrus kanaması arasındaki sürenin 195,4 gün olduğu, buna karşın uygulama sonrası iki proöstrus arasındaki sürenin 119,4 gün olduğu ($p>0,05$) saptanmıştır.

Grup I ve grup II'de ne sağaltıma başladıktan sonra abortun bitiş günü ($p>0,05$) bakımından ne de abortlardan sonra proöstrüs görülme zamanı bakımından birinci ve ikinci abort uygulamaları arasında istatistiksel yönden önemli bir farklılık olmadığı ($p>0,05$) ortaya konmuştur. Grup I de birinci aborttan sonraki gebelik döneminde köpeklerin %80'i tekrar gebe kalırken, ikinci aborttan sonra ise bu gruptaki köpeklerin %100'ünün tekrar gebe kaldığı gözlenmiştir. Grup II'de ise birinci aborttan sonraki gebelik oranı %60, buna karşılık ikinci aborttan sonraki gebelik oranı %100 olmuştur.

Alizine grubunda 1. ve 2. abort uygulamasından sonra P4 değerlerinde 48. saatte yükselme olduğu saptanmıştır. Aglepriston + cabergolin uygulamaları sonucunda ise 48 saat sonra P4 değerlerinde bir düşme saptanmıştır. Abort sonlandığında grup I'de (12,2 ng/ml) ve grup II'de (7,7 ng/ml) P4 değerlerinde belirgin düşme gözlenmiştir. Östrojen değerleri bakımından ise her iki uygulama grubu arasında önemli bir farklılık gözlenmediği saptanmıştır.

Alizine + cabergolin kombinasyonunun bir sinerjik etki oluşturduğu fakat bu etkinin pratik uygulamada tek başına alizine uygulamasına göre avantaj oluşturmadığı saptanmıştır. Ayrıca aynı hayvanda iki ayrı gebelik döneminde arka arkaya yapılan abortun fertilitiyi olumsuz etkilemediği ortaya konulmuştur. Fertilitenin olumsuz etkilenmemesi için aborttan sonraki ilk 15 gün içinde uterusun mutlaka ultrasonografik kontrolnn yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır

Anahtar Kelimeler: Aglepriston, Cabergolin, Tekrarlanan abort indüksiyonu, Fertilit, Dişi kpek

SUMMARY

Induction of Abortion with Aglepristone and Aglepristone-Cabergoline Combination in The Bitch

In this study, it was aimed to compare the efficacy of the use of aglepristone or aglepristone+cabergolin combination to cause abortion, and to investigate the reproductive efficiency following two subsequent abortions in bitches. For this purpose, bitches were divided into two groups. In Group I, aglepristone (Alizine ®; 0,33 ml/kg; S.C.) was administered to the bitches (n=5) with two applications 24 hours apart between days 25-37 of pregnancy for the cessation of pregnancy. In Group II, daily cabergolin (Galastop ®; 0,1 ml/kg) was given orally to the bitches (n=5) in addition to aglepristone as in Group I for the cessation of pregnancy. In both Groups, bitches were examined daily with ultrasonography to monitor resorbtion/abortion of conceptus. In Groups I and II, bitches were mated at the subsequent estrus following abortion. Induction of abortion was repeated in bitches got pregnant following the first abortion; afterwards, bitches were mated again at estruses following the second abortions. Blood samples were collected at the first and the second alizine administrations, every other day until abortion, and then at days 2, 15, 30 and 45 after abortion to determine progesterone (P4) and estrogen (E2) concentrations in Groups I and II.

In both Groups, pregnancies were ceased following drug administration with 100% success rate. The first abortions were existed with in 10,6 and 6,4 days after drug administrations in Group I and II, respectively. In Group I, proestrous interval based on bleeding was 239,2 and 111,6 days prior to abort inductions and following Aglepristone administration, respectively. Decrease in length of the estrous cycle was statistically significant ($p<0,001$) in Group I. Whereas, in Group II, proestrous intervals were 195,4 and 119,4 days ($p>0,05$) prior to abort inductions and following drug administrations, respectively.

In Group I, among five bitches aborted following the first alizine administrations were mated, and four of them (4/5; 80%) got pregnant. In Group II, among five bitches following the first abort induction were mated, and three of them (3/5; 60%) got pregnant.

In Group I and II, no statistical differences were found between the first and the second induction of abortions for the day of abortion following treatment ($p>0,05$) and the interval between abortions and the initiation of proestrus ($p>0,05$). In Group I, 80% and 100% of the bitches were got pregnant following the first and the second induction of abortions, respectively. Whereas, in Group II, 60% and 100% of the bitches were got pregnant following the first and the second induction of abortions, respectively.

In Alizine group, increase in P4 concentrations were determined 48 hours after the first and second induction of abortions. In contrast, decrease in P4 concentrations were determined 48 hours after Aglepristone + cabergoline administrations. After the cessation of abortion, obvious decrease in P4 concentrations were observed in Group I (12,2 ng/ml) and Group II (7,7 ng/ml). In both Groups, no differences were found for estrogen concentrations between Group I and II.

In conclusion, synergistic effect of Alizine + cabergoline combination were found for the cessation of pregnancy in bitches; however, this synergistic effect did not have any practical advantageous compared to alizine administration alone. Moreover, two subsequent induction of abortions did not have any detrimental effect on subsequent fertility. Furthermore, uterus should be examined with ultrasonography within 15 days following abortion to eliminate the any detrimental effect on subsequent fertility in bitches.

Key words: Aglepristone, Cabergoline, Repeated induction of pregnancy, Fertility, Bitch.

KAYNAKLAR

- ALAÇAM, E., ORAL, H., MACUN, C. (2005). Evaluation of blood relaxin levels in bitches and queens for the diagnosis of pregnancy, false pregnancy and foetal deaths. *Indian Vet. J.*, **82**: 269-271
- ALLAN, G.F., TSAI, S., TSAI, O'MALLEY, M.J. (1992). Ligand-dependent conformational changes in the progesterone receptor are necessary for events that follow DNA binding. *PNAS* **89** 11750–11754.
- ARBEITER, K. (1994): Anwendung von Hormonen in der Reproduktion von Hund und Katze. In: F. DÖCKE (Hrsg.): Veterinärmedizinische Endokrinologie. 3. Aufl., Verlag Gustav Fischer, Jena, Stuttgart, S. 823-828
- ARBEITER, K., FLATSCHER, C. (1996). Induction of abortion in the bitch using cabergoline (Galastop). *Kleintierprax*, **41**: 747
- ASLAN S, ERÜNAL-MARAL N, FINDIK M, BASTAN A, HANDLER J, ARBEITER K, (2001): Trächtigkeitsabbruch bei der Hündin durch kombinierte Gabe eines PGF2 α -Analogons (Alfaprostol oder Cloprostenol) und des Ergolinderivates Cabergolin. *Kleintierpraxis* **46**, 141-148.
- ASLAN,S., ERÜNAL, N., FINDIK, M., HANDLER, J., AURICH, J.E., ARBEITER, K. (1999). Aborteinleitung bei der Hündin mit Cabergolin (Galastop). *Tierarztl. Umschau*,**54**:192-196.
- AUSTAD, R., LUNDE, A., SJAASTAD, O.V. (1976). Peripheral plasma levels of oestradiol-17 β and progesterone in the bitch during the oestrus cycle, in normal pregnancy and after dexamethasone treatment. *J Reprod Fertil* **46**:129-136.
- BAULIEU, E. E. (1985): An antiprogesterin steroid with contragestive activity in women. In: E. E. Baulieu and S. J. Segal (Ed.) The Antiprogesterin Steroid RU 486 and Human Fertility Control. pp 1-25. Plenum Press, New York.
- BAULIEU, E. E. (1989). Contragestion and other clinical applications of RU486, and antiprogesterone at the receptor. *Science* **245**: 1351-1357.
- BLENDINGER, K., BOSTEDT, H., HOFFMANN, B. (1997). Hormonal state and effects of the use of an antiprogesterin in bitches with pyometra *J Reprod Fertil Suppl.* **51**:317-325.
- BOUCHARD, G. F., SOLORZANO, N., CONCANNON, P. W., JOUNGQUIST, R. S.,BIERSCHWALL, C. J. (1991): Determination of ovulation time in bitches on teasing, vaginal cytology and ELISA for progesterone. *Theriogenology* **35**, 603-611

- BOWEN, R.A., OLSON, P.N., BEHRENDT, M.D., WHEELER, S.L., HUSTED, P.W., NETT, T.M. (1985). Efficacy and toxicity of estrogens commonly used to terminate canine pregnancy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **186**:783-788
- BOWEN, R.A., OLSON, P.N., YOUNG, S., WITHHROW, S.J. (1988). Efficacy and toxicity of tamoxifen for prevention and termination of pregnancy in bitches. *Am. J. Vet. Res.*, **49**: 27-31
- CHABBERT-BUFFET, N., MEDURI, G., BOUCHARD, P., SPITZ, I.M. (2005). Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Human Reproduction Update*, **11**: 293-307
- CHAKRABORTY, P.K. (1987): Reproductive hormone concentrations during estrus, pregnancy and pseudopregnancy in the labrador bitch. *Theriogenology* **36**, 41-50
- CHEN, G.A., HUANG, J.R., TSENG, L. (1998): The effect of relaxin on cyclic adenosine 3',5'-monophosphate concentrations in human endometrial glandular epithelial cells. *Biol. Reprod.* **39**, 519-525
- CLARKE, C.L., ZAINO, R.J., FEIL, P.D. (1987): Monoclonal antibodies to human progesterone receptor: characterization by biochemical and immunohistochemical techniques. *Endocrinology* **121**: 1123-1132.
- CLINIPHARM, (2003): <http://www.vetpharm.unizh.ch> Tierarzneimittel kompendium des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich
- CONCANNON, P.W. (1986): Canine physiology of reproduction. In: T. BURKE (Hrsg.): Small animal reproduction and infertility. Verlag Lea und Febiger, Philadelphia, S. 23-77
- CONCANNON, P.W. , HANSEL, W. , (1977). Prostaglandin F2a induced luteolysis, hypothermia and abortions in Beagle bitches. *Prostaglandin.* ,**13** (3): 533–542.
- CONCANNON, P.W., HANSEL, W., VISEK W.J. (1975): The Ovarian Cycle of the Bitch: Plasma Estrogen, LH and Progesterone. *Biology of Reproduction* **13**, 112-121.
- CONCANNON, P.W., ISAMAN, L., FRANK, D.A., MICHEL F.J., CURRIE W.B. (1988): Elevated concentrations of 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F2 α in maternal plasma during prepartum luteolysis and parturition in dogs (*Canis familiaris*). *J. Reprod. Fertil.* **84**, 71-77

- CONCANNON, P.W., MCCANN, J.P., TEMPLE, M.(1989): Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. *J. Reprod. Fertil.* **39**: 3-25.
- CONCANNON, P.W., MEYERS-WALLEN, V.N. (1991). Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **198**, 1214-25.
- CONCANNON, P.W., YEAGER, A.E. (1990). Endocrine, ultrasonographic, radiographic and clinical changes during pregnancy, parturition and lactation in dogs. *Inc Proc Soc Theriogenology Ann Mtg* 197-223.
- CONCANNON, P.W. , YEAGER, A. , FRANK, D. , (1990). Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogesteragen, mifepristone, in dogs. *J, Reprod. Fertil.*, **88**: 99–104.
- COUZINET, B. (1986): Termination of Early Pregnancy by the Progesterone Antagonist RU 486 (Mifepristone). *New England Journal of Medicine* **315** (25): 1565-1570
- CREANGE, J.E., ANZALONE, A.J., POTTS, G.O., SCHANE, H.P. (1981). Win 32,729, a new, potent interceptive agent in rats and rhesus monkeys. *Contraception*, **24**: 289-299
- CSAPO, A., PINTO-DANTAS, C. (1965): The effect of progesterone on the human uterus. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **54**, 1069–1076.
- CURRY, T.E., NOTHNICK, W.B. (1996): Mifepristone and ovarian function. *Clin. Obstet. Gynecol.* **39**: 486-497
- DANIELSSON, K.G., MARIONS, L., BYGDEMAN, M. (2003): Effects of mifepristone on endometrial receptivity. *Steroids* **68**:1069-1075
- DI SALLE, E., ORNATI, G., BRIATICO G. (1983a): FCE 21336, a new ergoline erivative with a potent and long-acting lowering effect on prolactin secretion in rats. *J. Endocrinol. Invest.* **5**, Suppl. 35-45
- DI SALLE, E., ORNATI, G., GUIDICI, D., BRIATICO, G. (1983b): Prolactin lowering effect of a new ergoline derivative, FCE 21336, in the rat: a comparison with bomocryptine. *Acta Endocrinol.* **103**, Suppl. 256, 265
- EILTS, B.E. (2002). Pregnancy termination in the bitch and queen. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, **17**:116-123

- EINSPANIER, A., BUNCK, C., SALPIGTIDOU, P., MARTEN, A., FUHRMANN, K., HOPPEN, H.O., GÜNZEL-APEL, A.R. (2002): Relaxin: ein wichtiger Graviditätsindikator bei der Hündin. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **109**, 8-12
- EINSPANIER, A., MÜLLER, D., LUBBERSTEDT, J., BARTSCH, O., JURDZINSKI, A., FUHRMANN, K., IVELL, R. (2001): Characterization of relaxin binding in the uterus of the marmoset monkey. *Mol. Hum. Reprod.* **7**, 963-970 Evidence for prolactin as the main luteotrophic factor in the cyclic dog. *Vet. Quart.* **12**, 193-201
- FELDMAN, E.C., DAVIDSON, A.P., NELSON, W.N., (1993). Prostaglandin induction of Abortion in pregnant bitches after misalliance. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*; **202**: 1855–1858.
- FELDMAN, E.C., NELSON R.W. (1987): Canine female reproduction. In: E.C. FELDMAN ve R.W. NELSON (Hrsg.): Canine and feline endocrinology and reproduction. Verlag Saunders Company, Philadelphia, USA, S. 399-480
- FIENI, F., BRUYAS, J.F., BTTUT, I., (2001a): Clinical use of two protocols with a progesteron antagonist aglepristone (RU534) to induce parturition in bitches. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*; **57**: 237–242.
- FIENI, F., DUMON, C., TAINTURIER, D., (1997). Clinical protocol for pregnancy termination in bitches using Prostaglandin F2 alpha. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*; **51**: 245–250.
- FIENI, F., FUHRER, M., TAINTUROER, D., (1989): Use of cloprostenol for pregnancy Termination in dogs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, **39**: 332–333.
- FIENI, F., MARNET, P.G., MARTAL, J., SILIART, B. (2004); Mid-pregnancy termination in queen with an antiprogesterin: aglepristone (RU 534). 5th International symposium on Canine and Feline Reproduction, Sao Paulo, Brazil, Abstract Book S. 145-146.
- FIENI, F., MARTAL, J., MARNET, P.G., SILIART, B., BERNARD, F., RIOU, M., BRUYAS, J.F., TAINTURIER, D. (2001b): Hormonal variation in bitches after early or mid-pregnancy termination with aglepristone (RU 534). *J. Reprod. Fertil.* **57**: 243-248.
- FIENI, F., TAINTURIER, D., BRUYAS, J.F. (1996): Etude clinique d'une anti-hormone pour provoquer l'avortement chez la chienne. *Rec Med Vet* **172**: 359-367.

- GALAC, S., KOOISTRA, H.S., BUTINAR, J., BEVERS, M.M., DIELEMAN, S.J., VOORHOUT, G., OKKENS, A.C. (2000): Termination of mid-gestation pregnancy in bitches with aglepristone, a progesterone receptor antagonist. *Theriogenology* **53**: 941-950
- GALAC, S., KOOISTRA, H.S., DIELEMAN, S.J., CESTNIK, V., OKKENS, A.C. (2004): Effects of aglepristone, a progesterone receptor antagonist, administered during the early luteal phase in non-pregnant bitches. *Theriogenology* **62**: 494-500.
- GARZO, V.G., LIU, J., ULMANN, A., BAULIEU, E., YEN S.S. (1988): Effects of an antiprogesterone (RU 486) on the hypothalamic-hypophyseal ovarianendometrial axis during the luteal phase of the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **66**, 508-517.
- GERRES, S. (1991): Untersuchungen zur Bedeutung von Progesteron als Regelfaktor bei der Entstehung der Pseudogravidität der Hündin. Gießen, Univ., Veterinärmed. Fak., Diss.
- GIANGRANDE, P.H., POLLIO, G., MCDONNELL, D.P. (1997): Mapping and characterization of the functional domains responsible for the differential activity of the A and B isoforms of the human progesterone receptor. *The Journal of Biological Chemistry* **272**: 32889–3290
- GIERTZ, H., FLOHE, L. (1992): Mediatoren der Entzündung und Allergie. Pharmakotherapie der Allergie, Arzneimittelallergie. In: FORTH, W. (Hrsg.): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 6. Aufl. B.I.-Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich, S. 320-327
- GOTTARDIS, M.M., ROBINSON, S.P., SATYASWAROOP, P.G., JORDAN, V.C. (1988): Contrasting actions of tamoxifen on endometrial and breast tumor growth in the athymic mouse. *Cancer Res.* **48**: 812–815
- GÜNZEL-APEL, A.R. (1994): Die Zuchthündin. In: A.-R. GÜNZEL-APEL (Hrsg.): Fertilitätskontrolle und Samenübertragung beim Hund. Verlag Gutsa Fischer, Jena, Stuttgart, S. 49-73
- GÜNZEL-APEL, A.R., DIETERICH J. (2001): Follikelreifung, Ovulation und Gelbkörperanbildung. In: C. POULSEN-NAUTRUP R. TOBIAS (Hrsg.): Atlas und Lehrbuch der Ultraschall Diagnostik bei Hund und Katze. 3. Aufl. Schlütersche Verlagsanstalt, Hannover, S. 248-257

- HOFFMANN, B., GERRES S. (1989): Modellversuch zur Darstellung der antigestagenen Wirkung von RU 38486 bei der Hündin. *Wien. Tierärztl. Mschr.* **76**, 10-14
- HOFFMANN, B., RIESENBECK, A., KLEIN, R. (1996): Reproductive endocrinology of bitches. *Animal Reproduction Science* **42**:275-288.
- HOFFMANN B., SCHULER G. (2000): Receptor blockers-general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. *Animal Reproduction Science* **60-61**: 295-312
- HOPPEN, H.O. (1990): Endokrinologie des Sexualzyklus der Hündin. *Kleintierpraxis* **35**, 565-568
- HUBLER, M., ARNOLD, S. (2000): Prevention of pregnancy in bitches with the progesterone antagonist aglepristone (Alizine). Schweiz. *Arch. Tierheilkd.* **142**, 381-386
- JACKSON, P.S., FURR, B.J.A., HUTCHINSON, F.G. (1982): A preliminary study of pregnancy termination in the bitch with slow-release formulations of prostaglandin analogues. *J. Small. Anim. Pract.* **23**, 287-294
- JEFFCOATE, J.A., LINDSAY, F.E.F. (1989): Ovulation detection and timing of insemination based on hormone concentrations, vaginal cytology and the endoscopic appearance of the vagina in domestic bitches. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* **39**, 277-287
- JOHNSTON, S.D., KUSTRITZ, V.R., OLSON, P.N.S. (2001). Prevention and termination of canine pregnancy. In: Canine and Feline Theriogenology., Philadelphia, WB Saunders Company, p.:168-192
- JORDAN, V.C. (1992). The role of tamoxifen in the treatment and prevention of breast cancer. *Curr. Prob. Cancer*, **16**:129-176
- JÖCHLE, W. (1987): Zum sexualzyklus der hündin: neuere einsichten und konsequenzen für therapie und fortpflanz-ungskontrolle. *Tierärztl Praxis* **15**:295-300.
- JÖCHLE, W., R.V. TOMLINSON u. A.C. ANDERSEN (1973): Prostaglandin effects on plasma progesterone levels in the pregnant and cyclic dog (beagle). *Prostaglandins* **3**, 209-215.

- KANCA, H. (2007): Aglepriston ile Gebelikleri Sonlandırılan Köpeklerde Uterus ve Maternal Plasentada Morfolojik Değişiklikler, Matriks Metalloproteinazı-2, -9, Doku Uyuşum Kompleksi Molekülü-I, II ve Steroid Hormon Reseptörlerinin Belirlenmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- KEISTER, D.M., GUTHEIL, R.F., KAISER, L.D., DE AVER, A.S. (1989). Efficacy of oral epostane administration to terminate pregnancy in mated laboratory bitches. *J. Reprod. Fert. Suppl.*, **39**: 241-249
- KISO, Y., YAMAUCHI, S. (1984): Histochemical study on hydroxysteroid dehydrogenases in the trophoblast of the dog placenta. *Jap. J. vet. Sci.* **46**, 219-223
- KLONISCH, T., HOMBACH-KLONISCH, S., FROEHLICH, C., KAUFFOLD, J., STEGER, K., STEINETZ B., FISCHER, B. (1999): Canine preprorelaxin: nucleic acid sequence and localization within the canine placenta. *Biol. Reprod.* **60**, 5512-557
- KOOISTRA, H.S., OKKENS A.C. (2001): Secretion of prolactin and growth hormone in relation to ovarian activity in the dog. *Reprod. Domest. Anim.* **36**, 115-119
- KÖSTER, K., POULSEN-NAUTRUP, C., GÜNZEL-APEL, A.-R. (2001): Doppler ultrasonographic study of cyclic changes of ovarian perfusion in the Beagle bitch. *Reproduction* **122**: 453-461.
- KÜPLÜLÜ, Ş., VURAL, R., KILIÇOĞLU, Ç., İZGÜR, H., KAYMAZ, M. (1992). Köpeklerde gebeliğin ikinci yarısında bromokriptinin abort oluşturma etkisi ve ultrasonografi ile izlenmesi. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **39(1-2)**: 174-183
- LANGE, K., GÜNZEL-APEL, A.R., HOPPEN, H.O., (1997). Effects of low doses of Prostaglandin F2 alpha during the early luteal phase before and after implantation in Beagle bitches. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, **51**: 251-257.
- LEIN, D.H., CONCANNON, P.W., HORNBuckle, W.E., GILBERT, R.O., GLENDENINGS, J.R., DUNLAP, H.L. (1989): Termination of pregnancy in bitches by administration of prostaglandin F2α. *J. Reprod. Fertil., Suppl.* **39**, 231-240
- LEONHARDT, S.A., EDWARDS, D.P. (2002): Mechanism of action of progesterone antagonists. *Exp Biol Med* **227**: 969-980.
- LINDE-FORSBERG, C., ENEROTH, A. (1998): Parturition. In: SIMPSON, G., G. ENGLAND ve M. HARVEY (Hrsg.): Manual of small animal reproduction and neonatology. British Small Animal Association, Cheltenham, S. 128-142

- LINDE-FORSBERG, C., H. KINDAHL u. A. MADEJ (1992) Termination of mid- term pregnancy in the dog with oral RU 486. *J. Small Anim. Pract.* **33**: 331-336.
- LYE, S.(1994) The initiation and inhibition of labour toward a molecular understanding. *Semin Reprod Endocrinol* **12**:284-294.
- McCRACKEN, J.A., CUSTER, E.E., LAMSA, J.C. (1999): Luteolysis: A neuroendocrine-mediated event. *Physiol. Rev.* **79**, 263-323
- MELFSEN-JESSEN S, 2002: Einsatz von Aglepristone (Alizine) zur Verhinderung der Trächtigkeit. *Kleintiermedizin* **4**, 146-149.
- MONCADA, S., FLOWER, R.J., VANE, J.R. (1985): Prostaglandins, prostacyclin, thromboxane A2 and leukotrienes. In: L.S. GOODMAN (Hrsg.): The pharmacological basis of therapeutics. 7. Aufl. Verlag Mac Millan, New York, S. 660-673
- MOTE, P.A., BALLEINE, R.L., MCGOWAN, E.M., CLARKE, C.L. (1999): Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* **84**: 2963–2971.
- NAKANO, J. (1972): Relationship between the chemical structure of prostaglandins and their vasoactivities in dogs. *Br. J. Pharmacol.* **44**, 63
- NOHR, B., HOFFMANN, B., STEINETZ, B.E. (1993): Investigation of the endocrine control of parturition in the dog by application of an antigestagen. *J Reprod Fertil* **47**(suppl.): 542-543.
- NOTLING, J.O., GERBER, D., GERSTENBERG, C., KAISER, C., DOBELI, M. (2003). Abortifacient and endocrine effects of metergoline in beagle bitches during the second half of gestation. *Theriogenology*, **59**: 1929-1940
- OETTEL, M. (1979): Reproduktionsbiologie der Hündin. *Monatsh. Vet. Med.* **34**, 937-942
- OETTLE, E.E. (1982): Clinical experience with prostaglandin F2 α THAM as a luteolytic agent in pregnant and nonpregnant bitches. *J. South Afr. Vet. Assoc.* **53**, 239-242.
- OKKENS, A.C., BEVERS, M.M., DIELEMAN, S.J., WILLEMSE, A.H. (1990). Evidence for prolactin as the main luteotropic factor in the cycling dog. *Vet. Quart.*, **12**:193-201

- OKKENS, A.C., DIELEMANN, S.J., BEVERS, M.M., LUBBERINK, M.E., WILLEMSE A.H. (1986): Influence of hypophysectomy on the lifespan of the corpus luteum in the cyclic dog. *J. Reprod. Fertil.* **77**, 187-192
- OLSON, P.N., BOWEN, R.A., BEHRENDT, M.D., OLSON, J.D., NETT, T.M. (1982): Concentrations of reproductive hormones in canine serum throughout late anestrus, proestrus and estrus. *Biol. Reprod.* **27**, 1196-1206
- ONCLIN, K., SILVA, L.D.M., DONNAY, I., VERSTEGEN, J.P. (1993): Luteotrophic action of prolactin in dogs and the effects of a dopamine agonist, cabergoline. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* **47**, 403-409
- ONCLIN, K., SILVA, L.D.M., VERSTEGEN, J.P., (1995): Termination of unwanted pregnancy in dogs with the dopamine agonist, cabergoline, in combination with synthetic analog of pgf2-alpha, either cloprostenol or alprostadil. *Theriogenology*, **43**: 813-822.
- ONCLIN, K., VERSTEGEN, J.P., (1996): Practical use of combination of a dopamine agonist and a synthetic prostaglandin analogue to terminate unwanted pregnancy in dogs. *J. Sm. Anim. Pract.*; **37**: 211-216.
- ONCLIN, K., VERSTEGEN J. P. (1997a): Secretion patterns of plasma prolactin and progesterone in pregnant compared with nonpregnant dioestrous beagle bitches. *J. Reprod. Fertil., Suppl.* **51**, 203-208
- ONCLIN, K., VERSTEGEN, J.P.(1997b): In vivo investigation of luteal function in dogs: effects of cabergoline, a dopamine agonist and prolactin on progesterone secretion during mid-pregnancy and diestrus. *Domest Anim Endocrinol* **14**:25-38.
- ONCLIN, K., VERSTEGEN, J., (1999): Comparisons of different combinations of analogues of PGF2alpha and dopamine agonists for the termination of pregnancy in dogs. *Vet. Rec.*; **144**: 416-419.
- ORAL, H. (2003): Ultrasonografi ile Gebe Olduğu Belirlenen Köpeklerde Kan Relaksin Hormonu ve Fibrinojen Düzeylerin Belirlenmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- PARADIS, M., POST, K., MAPLETOFT, R.J. (1983): Effects of prostaglandin F2α on corpora lutea formation and function in mated bitches. *Can. Vet. J.* **24**, 239-242

- POLITT, E. (2004): Klinische, endokrinologische, sonographische und lichtmikroskopische Untersuchungen zur Physiologie und Pathophysiologie der Trächtigkeit des Hundes. Inaugural-Disserattion zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Veterinärmedizin (Dr. med. vet.) durch die Tierärztliche Hochschule Hannover
- POST, K., EVANS L.E., JOCHLE, W., (1988): Effects of prolactin suppression with cabergoline on the pregnancy of the bitch. *Theriogenology*, **29**: 1233–1243.
- REIMERS, T.J., PHEMISTER, R.D., NISWENDER, G.D. (1978). Radioimmunological measurement of follicle stimulating hormone and prolactin in the dogs. *Biol. Reprod.*, **19**: 673-679
- ROMAGNOLI, S.E., CAMILLO, F., CELA, M., JOHNSTON, S.D, GRASSI, F., FERDEGHINI, M., ARIA, G. (1993): Clinical use of natural prostaglandin F_{2α} to induce early abortion in the mismated bitch: serum progesterone, treatment outcome and interval of subsequent estrus. *J. Reprod. Fertil., Suppl.* **47**, 425-431
- ROMAGNOLI, S.E., CELA, M., CAMILLO, F. (1991): Use of prostaglandin F_{2α} for early pregnancy termination in the mismated bitch. *Vet. Clin. North Am., Small Anim. Pract.* **21**, 487-499
- SALPIGTIDOU, P. (1998): Untersuchungen der luteolytischen Wirkung von PGF_{2α} im ersten Drittel der Lutealphase der fehlgedeckten Hündin. Hannover, Tierärztl. Hochschule, Diss.
- SANKAI, T., ENDO, T., KANAYAMA, K., SAKUMA, Y., UMEZU, M., MASAKI J. (1991): Antiprogesterone compound, RU486, administration to terminate pregnancy in dogs and cats. *J. Vet. Med. Sci.* **53**, 1069-1070
- SCHÄFER-SOMI, S., AKSOY, O.A., BECERIKLISOY, H.B., ASLAN, S., EINSPANIER, A., HOPPEN, H.O., BOLLWEIN, H., AURICH, J. (2007): Repeated induction of abortion in bitches, the course of plasma relaxin concentrations and consecutive fertility. *Theriogenology* (Basimda).
- SHI, W.L., WANG, J.D., XU, L.K., FU, Y., ZHU, P.D., QIAO, G.M., WANG, Y.Q. (1992). Early changes of affinity and binding sites of progesterone and oestrogen receptors in decidua exposed to RU 486. *Hum Reprod.*, **7**: 934-939
- SHILLE, V.M., DORSEY, D., THATCHER, M.J. (1984): Induction of abortion in the bitch with a synthetic prostaglandin analogue. *Am. J. Vet. Res.* **45**: 1295-1298.

- SMITH, M.S., McDONALD, L.E. (1974): Serum levels of luteinizing hormone and progesterone during the estrous cycle, pseudopregnancy and pregnancy in the dog. *Endocrinology* **94**, 404-412
- SOKOLOWSKI, J.H., ZIMBELMAN, R.G., GOYINGS, L.S. (1973): Canine reproduction: reproductive organs and related structures of the nonparous, parous and postpartum bitch. *Am. J. Vet. Res.* **34**, 1001-1003
- SPITZ, I.M. (2003). Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids*, 68: 981-993
- SPITZ, I.M., CROXATTO, H.B., LÄHTENMÄKI, P., HEIKINHEIMO, O., BARDIN, C.W. (1994): Effect of mifepristone on inhibition of ovulation and induction of luteolysis. *Hum. Reprod. Suppl.* **9**, 69-77
- STEINETZ, B.G., BULLESBACH, E.E., GOLDSMITH, L.T., SCHWABE, C., LUST G. (1996): Use of synthetic canine relaxin to develop a rapid homologous radioimmunoassay. *Biol. Reprod.* **54**, 1252-1260
- STEWART, D.R., HENZEL, W.J., VANDLEN, R. (1992): Purification and sequence determination of canine relaxin. *J. Protein. Chem.* **11**, 247-253
- SUN X, CHRISTOW A, MARIONS L, GEMZELL-DANIELSSON, K. (2003). Progesterone receptor isoform B in the human fallopian tube and endometrium following mifepristone. *Contraception.*, **67**: 319-326
- SUTTON, D.J., GEARY, M.R., BERGMAN, J.G. (1997). Prevention of pregnancy in bitches following unwanted mating: a clinical trial using low dose oestradiol benzoate. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, **51**:239-43
- SYNDER, B.W., BEECHAM, G.D., SCHANE, H.P. (1984). Inhibition of ovulation in rats with epostane, an inhibitor of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **176**: 238-242
- SYNDER, B.W., SCHANE, H.P. (1985). Inhibition of luteal phase progesterone levels in the rhesus monkey by epostane. *Contraception*, **31**: 479-486
- TAYLOR, M.J. (1987A). Concentrations of progesterone and oestradiol-17 β after administration of a 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor to sheep in late pregnancy. *J. Endocr.*, **113**: 97-101
- TAYLOR, M.J.. (1987B). Inhibition of progesterone secretion by a 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor in pregnant goats. *J. Endocr.*, **113**: 489-493

- TELLERIA, C.M., STOCCO, C.O., DEIS, R.P. (1995): Luteolytic action of RU 486: modulation of luteal 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and 20 alpha-hydroxysteroid dehydrogenase activities in late pregnant rats. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* **52**: 567-573.
- TENBAUM, S., BANIAHMAD, A. (1997): Nuclear receptors: Structure, function and involvement in disease. *Int. J. Biochem. Cell.Biol.* **29**: 1325-1341.
- TUYTTENS, F. A. M., MACDONALD, D. W. (1998): Fertility control: an option for non-lethal control of wild carnivores. *Anim. Welfare* **7**, 339-364
- VAN LOOK, P.F.A., BYGDEMAN, M.(1989) Antiprogestational steroids: a new dimension in human fertility regulation. In: Milhigan, S. (ed), *Oxford Reviews of Reproductive Biology*, Oxford: Oxford University Press 1-26.
- VICKERY, B., McRAE, G. (1980): Effect of a synthetic prostaglandin analogue on pregnancy in beagle bitches. *Biol. Reprod.* **22**, 438-442
- VICKERY, B.H., MCRAE, G.I., GOODPASTURE, J.C., SANDERS, L.M. (1989). Use of potent LHRH analogues for chronic contraception and pregnancy termination in dogs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, **39**: 175-187
- WANG, H., CRITCHLEY, H.O., KELLY, R.W., SHEN, D., BAIRD, D.T. (1998): Progesterone receptor subtype B is differentially regulated in human endometrial stroma. *Mol. Hum. Reprod.*, **4**: 407-412.
- WANKE, M., LOZA, M., MONACHESI, N., (1997): Clinical use of dexamethasone for Termination of unwanted pregnancy in dogs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* **51**: 233-238.
- WANKE, M.M., ROMAGNOLI, S., VERSTEGEN, J., CONCANNON, P.W. (2002). Pharmacological approaches to pregnancy termination in dogs and cats including the use of prostaglandins, dopamine agonists, and dexamethasone. In: *Recent Advances in Small Animal Reproduction*, Eds.: P.W. Concannon, G. England, J. Verstegen and C. Linde-Forsberg, International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA.
- WEI, L., HAWKINS, P., BAKER, C., NORRIS, B., SHERIDAN, PI, QUINN, P. (1996): An amino-terminal truncated progesterone receptor isoform, PR-C, enhances progestin-induced transcriptional activity. *Mol Endocrinol* **10**:1379-1387.
- WEISS, D.J., KLAUSNER, J.S. (1990). Drug-associated aplastic anemia in dogs: eight cases (1984-1988). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **196**: 472-475

- WICHTEL, J.J., WHITACRE, M.D., YATES, D.J., VAN, S.D. (1990): Comparison of the effects of PGF2 α and bromocryptine in pregnant beagle bitches. *Theriogenology* **33**, 829-836
- WILTBANK, M.C., GALLAGHER, K.P., CHRISTENSEN, A.K., BRABEC, R.K., KEYES, P.L. (1990): Physiological and immunocytochemical evidence for a new concept of blood flow regulation in the corpus luteum. *Biol. Reprod.* **42**, 139-149.
- ZHU, H.H., HUANG, J.R., MAZELA, J., ELIAS, J., TSENG, L. (1990): Differential effects of progestin and relaxin on the synthesis and secretion of immunoreactive prolactin in long term culture of human endometrial stromal cells. *J. Clin. Metab.* **71**, 889-899
- ZONE, M., WANKE, M., REBUELTO, M. (1995): Termination of pregnancy in dogs by oral administration of dexamethesone. *Theriogenology*, **43**: 487–494.

ÖZGEÇMİŞ

Uzman Veteriner Hekim Binbaşı Okan Ali Aksoy

Askeri Veteriner Okulu ve Eğitim Merkezi Klinik Servis Şefliği
Gemlik/Bursa/TÜRKİYE
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı,
06110Dışkapı/Ankara-TÜRKİYE

Tel : (90)-224-5190210

Fax: (90)-224-5190219

E-mail: okanaaksoy@hotmail.com

Doğum Tarihi ve Yeri: 01.01.1972, Yeşilova/BURDUR

Eğitim

ÖĞRENİM DÖNEMİ	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
1989-1995	Ankara Üniversitesi	Yüksek Lisans-Veteriner Fak.
2000-2003	A.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Yüksek Lisans -Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı
2003-2007	A.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Doktora -Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı

BİLİMSEL FAALİYETLER

I. Yüksek Lisans Tezi:

Köpekte erken gebelik döneminde sitoplazmik yapılara karşı oluşan antikorların floresan görüntüleri ve titreleri (Danışman: Prof. Dr. Hakkı İZGÜR Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 01. AĞUSTOS 2003).

Araştırma Makaleleri

BECERİKLİSOY, B., KANCA, H., **AKSOY, O.A.**, ERÜNAL-MARAL, N., FINDIK, M., KAYMAZ, M., ASLAN, S. (2005). Effectiveness of Different Pharmacological Approaches on Post-Ovariectomy Urinary Incontinence in the Bitch. Ankara Üniv. Vet Fak Derg, **52**, 157-160.

SCHÄFER-SOMI, S., **AKSOY, A.O.**, PATZL, M., FINDIK, M., ERUNAL-MARAL, N., BECERİKLİSOY, H.B., POLAT, B., ASLAN, S., (2005). The Activity of Matrix Metalloproteinase-2 and -9 in Serum of Pregnant and Non-Pregnant Bitches. *Reprod. Dom. Anim.* **40**: 46-50.

SCHÄFER-SOMI, S., BANCZI-KREMSZ, V., HERKNER, K.R., ASLAN, S., **AKSOY A.O.**, (2004). Die Frühgravidität: Immunologische regelmechanismen während der invasionsphase. *Nova Acta Leopoldina* **89**(334): 27-40.

SCHÄFER-SOMI, S., BUDIK, S., BECERİKLİSOY, H.B., **AKSOY, O.A.**, POLAT, B., KANCA, H., ASLAN, S., AURICH, J.E. (2006) The expression of cytokines, enzymes and receptors in uterine tissue from pregnant and non-pregnant bitches, and the canine embryo. *Reprod. Dom. Anim.*, **41**(4):359.

SCHÄFER-SOMI, S., HERKNER, K.R., NEUBAUER, S., POLLAK, S., EGERBACHER, M., PATZL, M., **AKSOY, O.A.**, BECERİKLİSOY, H.B., KANCA, H., FİNDİK, M., ERÜNAL-MARAL, N., ASLAN, S. (2006). A screening for antibodies in sera from pregnant and pseudopregnant bitches. *Reprod Dom Anim.* **41**, 48–54.

Dergilerde Yayınlanan Kongre ve Poster Özetleri

AKSOY, O.A., BECERİKLİSOY, H.B., KANCA, H., KAYA, D. ASLAN, S., İZGÜR, H. (2003). Dişi Köpekte Siklus Dönemi ve Optimum Çiftleşme Zamanının Saptanmasında Hızlı Progesteron Testi (Ovulasyon® Test) ve RIA-Testinin (Immunotech®) Karşılaştırılması; 1. Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi, 4-5-6 Eylül, Konya.

AKSOY, O.A., PANCARCI, M., ZONTURLU, A.K., BECERİKLİSOY H.B., ASLAN, S. (2006). Köpeklerde Aglepristone ve Aglepristone-Cabergoline Kombinasyonu Uygulamaları ile Gebeliğin Sonlandırılması ve Fertilitiye Etkisi. II. Ulusal Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi, 2-5 Kasım 2006 Belek/Antalya.

BECERİKLİSOY, H.B., WALTER, I., SCHÄFER-SOMI, S., ASLAN, S., **AKSOY, O.**, POLAT, B., KANCA, H., BUDIK, S., AURICH, J.E. (2005). Histomorphological aspects of the oviduct and uterus and the expression of MMP-2 and MMP-9 in early pregnant bitches.; 38.Jahrestagung Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung 10-11. Februar, (30. Veterinär-Humanmedizinische Gemeinschaftstagung.) Schweizer Archiv für Tierheilkunde 48 Abstract., Zurich.

PANCARCI, Ş.M., **AKSOY, A.O.**, ZONTURLU A.K. (2006). Değişik Irklardaki Köpeklerde Östrüs Siklus ve Gebelik Süreçlerinin Karşılaştırılması; II. Ulusal Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi, 2-5 Kasım 2006 Belek/Antalya.

SCHÄFER-SOMI, S. BUDIK, HB BECERİKLİSOY, **O.A AKSOY**, B.POLAT, H KANCA, S ASLAN, JE AURICH. The expression of cytokines, enzymes and receptors in uterine tissue from pregnant and non-pregnant bitches, and canine embryo. 10th Annual Conference of European Society for Domestic Animal Reproduction. Murcia, Spain.07.09.Sept. 2006. Reproduction in Domestic Animals 41, 4, 359.

SCHÄFER-SOMI, S., BUDIK, S., BECERİKLİSOY, H.B., WALTER, I., KANCA, H., **ALİ AKSOY, O.**, POLAR, B., ASLAN, S., AURICH, J.E. (2005). The Expression of TGF- β , CD-8, COX-1, MMP and MHC in Uterine Tissue from Pregnant Bitches. 9th Annual Conference of European Society for Domestic Animal Reproduction. Murcia, Spain. 01.-03.Sept.2005. Reproduction in Domestic Animals, Abstract, **40**, 410.

SCHÄFER-SOMI, S., HERKNER, K.R., NEUBAUER, S., EGERBACHER, M., **AKSOY A.O.**, FINDIK, M., ERUNAL-MARAL, N., BECERİKLİSOY, H.B., POLAT, B., ASLAN, S., (2005). Pregnant bitches produce antibodies against contractile proteins of the cytoplasm. *38th Jahrestagung Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung 30. veterinary-Humanmedizinische Gemeinschaftstagung und Satelliten-Symposium Fortpflanzungsmedizin für den Tierarzt Februar 10-11, 2005 ZÜRICH*

Aktivitelər

Ulusal Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi, 4-6 Eylül 2003, Konya

II. Ulusal Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi, 2-5 Kasım 2006, Belek/Antalya