



**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
VDJ-YL-2012-0001**

DİÖSTRUSTAKİ VE ANÖSTRUSTAKİ KÖPEKLERDE ÖSTRUSUN UYARILMASI

Merve TURAL

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Bayazıt MUSAL**

AYDIN - 2012

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Merve TURAL tarafından hazırlanan Diöstrustaki ve Anöstrustaki Köpeklerde Östrusun Uyarılması başlıklı tez, 10 Temmuz 2012 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

Unvanı, Adı ve Soyadı :

Üniversitesi :

İmzası:

Prof. Dr. Hayrettin ÇETİN

Adnan Menderes Üniversitesi

Doç. Dr. Bayazıt MUSAL

Adnan Menderes Üniversitesi

Doç. Dr. Pınar A. ULUTAŞ

Adnan Menderes Üniversitesi



Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun Sayılı kararıyla tarihinde onaylanmıştır.

Doç. Dr. Sacide KARAKAŞ

Enstitü Müdürü

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Merve TURAL tarafından hazırlanan Diöstrustaki ve Anöstrustaki Köpeklerde Östrusun Uyarılması başlıklı tez, 10/07/2012 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

<u>Ünvanı, Adı ve Soyadı</u>	<u>Üniversitesi</u>	<u>İmzası</u>
Prof.Dr.Hayrettin ÇETİN	Adnan Menderes Üniversitesi	
Doç.Dr.Bayazıt MUSAL	Adnan Menderes Üniversitesi	
Doç.Dr.Pınar ALKIM ULUTAŞ	Adnan Menderes Üniversitesi	

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu yüksek lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun Sayılı kararıyla tarihinde onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Köpeklerde östrus uyarımı ile ilgili çalışmalar çok eski yıllara dayanmamakla birlikte son yıllarda pratik ve güvenilir bir yöntemin geliştirilmesi üzerine çeşitli denemeler yapılmaktadır. Bu amaçla östrus siklusunun farklı zamanlarında uygulanan farklı hormon preparatları ve/veya bunların kombine edilmesi ile östrus uyarımı sağlanabilmektedir.

Cabergoline'in diğer dopamin agonistlerine göre daha az yan etki göstermesi sebebiyle söz konusu amaca yönelik araştırmalarda kullanılagelmiş olduğu ve anöstrus döneminde etkili olduğu görülmektedir.

Aglepristone ise yaygın kullanımı olan abort oluşturma özelliği dışında yine aynı etki mekanizması ele alınarak gebe olmayan köpeklerde progesteronun etkili olduğu dönemde kullanılarak progesteron düzeyinin düşmesinin sağlanması ile ilgili dönemin sonlandırılması sağlanabilmektedir.

Bu çalışmada progesteron reseptörlerine yarışmalı olarak bağlanan antiprogesteron bileşiği aglepristone ile dopamin salgısını uyararak veya serotonin salınımını baskılayarak prolaktin üzerinde sınırlayıcı etki sağladığı bilinen cabergoline'in kombine uygulamasının sadece cabergoline uygulamasına göre avantaj sağlayıp sağlamadığı araştırılmıştır.

'Diöstrustaki ve anöstrustaki köpeklerde östrusun uyarılması' başlıklı 'VTF-11033' kodlu bu yüksek lisans projesi Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
KABUL VE ONAY SAYFASI	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ÇİZELGELER	v
GRAFİKLER	vi
TABLolar	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Östrus Siklusu	1
1.1.1. Pubertas	2
1.1.2. Proöstrus	3
1.1.3. Östrus	4
1.1.4. Metöstrus-Diöstrus	6
1.1.5. Anöstrus	8
1.2. Östrus Uyarımı	9
1.2.1. Gonadotropinler	10
1.2.2. Gonadotropin salıverici hormon (GnRH) ve Analogları	11
1.2.3. Dopamin Agonistleri	12
1.3. Aglepristone	15
2. GEREÇ VE YÖNTEM	17
2.1. Hayvan Materyali	17
2.2. Hayvan Materyalinin Gruplandırılması ve Uygulama	17
2.3. Cabergoline'in hazırlanması	18
2.4. Kan örneklerinin alınması	18
2.5. Östrusların takip edilmesi ve çiftleştirme	18
2.6. Gebelik tanısı	19
2.7. Hormon değerlerinin ölçülmesi	19
2.8. Verilerin istatistiksel analizi	19
3. BULGULAR	20
4. TARTIŞMA	26
5. SONUÇ	34
ÖZET	35
SUMMARY	36
KAYNAKLAR	37
ÖZGEÇMİŞ	42
TEŞEKKÜR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

A0	:	Aglepristone uygulaması öncesi
A1	:	Aglepristone uygulaması sonrası 1. Hafta
C0	:	Cabergoline uygulaması öncesi
C1	:	Cabergoline uygulaması sonrası 1. Hafta
CL	:	Corpus luteum
D2	:	Dopamin 2
FSH	:	Folikül stimüle edici hormon
G I	:	Grup I
G II	:	Grup II
GnRH	:	Gonadotropin salıverici hormon
HCG	:	İnsan koryonik gonadotropini
LH	:	Lüteinleştirici hormon
P0	:	Proöstrus kanamasının başladığı gün
P7	:	Proöstrus kanamasının başlangıcından 1 hafta sonra
P11	:	Proöstrus kanamasının 11. Günü
P13	:	Proöstrus kanamasının 13. Günü
P23	:	Proöstrus kanamasının 23. Günü
PMSG	:	Gebe kısrak serum gonadotropini

ÇİZELGELER

	Sayfa
Çizelge 1 Grup I ve Grup II 'deki köpeklerin östrus gösterme ve gebelik durumları	21

GRAFİKLER

	Sayfa
Grafik I Grup I ve II de östrus gösteren köpeklerde ortalama serum progesteron değerleri	23
Grafik II Grup II' de gebelik oluşan ve oluşmayan köpeklerin ortalama serum progesteron değerleri	24
Grafik III Grup I ve Grup II de gebelik şekillenen köpeklerde ortalama progesteron değerleri	25

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 1 Grup I (cabergoline) ve Grup II (aglepristone ve cabergoline)' de proöstrus belirtileri görülen kadar uygulanan cabergoline süreleri	22
Tablo 2. Grup I (cabergoline) ve Grup II (aglepristone ve cabergoline)' de proöstrus süreleri	22
Tablo 3. Grup I ve II de bütün köpeklerden alınan kan örneklerinde elde edilen progesteron değerleri (ng/ml)	23

1. GİRİŞ

1.1. Köpek Östrus Siklusu

Köpek östrus siklusunun aşamaları ilk olarak Heape (1900) tarafından tanımlanmıştır. Bu yıllarda hormonlarla ilgili yeterli bir bilgi bulunmadığından, bu tanımlamada cinsel davranışlar ve fizyolojik değişimler açısından bir sınıflandırma yapılmıştır. Günümüzde köpeklerin östrus siklusu davranışsal, klinik, fizyolojik, sitolojik ve endokrinolojik değişikliklere dayanan tanımlamaları içerir (Johnston ve ark 2001).

Evcil köpeklerde östrus siklusu proöstrus, östrus, diöstrus ve anöstrus şeklinde dört aşamadan oluşur. Proöstrus köpeklerde östrus siklusunun başlangıcını ifade eder. Köpekler tipik olarak yılda iki kez östrus gösterirken, bazı ırklarda ve damızlık dişilerde bu sayı bir ile dört arasında değişebilmektedir. Köpek östrus siklusu monoöstrik olarak tanımlanır ve mevsimsel değildir. Öyle ki köpekler yılın herhangi bir zamanında östrus gösterebilir ve yavrular yılın herhangi bir ayında doğabilir. Buna karşın bazı araştırmacılar tarafından mevsimsel aktivite üzerine yapılan çalışmalarda, vahşi köpek ırklarında mevsimsel aktivite görüldüğüne dair veriler elde edilmiştir (Christine ve Bell 1971). Benzer şekilde evcil köpeklerin östrus siklusunun başlangıç zamanının ısı, ışık ve barındırılan ortam gibi çevresel etkenlerden etkilenebildiği de düşünülmektedir (Johnston ve ark 2001).

İki östrus siklusu arasındaki süreyi ifade eden interöstrus aralığının süresi, ırklar arasında değişkenlik gösterebilir. Küçük ırk köpeklerde, büyük ırklara göre yıl boyunca daha fazla sayıda östrus görüldüğü belirtilmesine rağmen, bu durum her zaman doğru değildir. Örneğin dişi Alman Çoban köpeği, Boston Terrier'den daha çok sayıda östrus gösterir. İnteröstrus aralığının kalıtsallığının tahminen %35 civarında olduğu ve bunun da türler arasındaki farklılığı oluşturduğu belirtilmektedir. Bazı araştırmacılar (Christine ve Bell 1971, Concannon ve ark 1975, Linde-Forsberg ve Wallen 1992), gebelik gerçekleşen bir döngüde interöstrus aralığının gebelik gerçekleşmeyen bir döngüdeki interöstrus aralığından daha uzun olduğunu bildirirken, diğerleri ne gebeliğin ne de doğum sayısının dişi köpeklerde interöstrus aralığını etkilemediğini belirtmiştir. Gebeliği takiben bu şekilde

bir uzama görülüyorsa bunun gebeliğin kendisine mi yoksa gebelikten sonra gerçekleşen laktasyona mı bağlı olduğu tartışılmaktadır (Johnston ve ark 2001).

Yaş faktörünün de interöstrus aralığının uzunluğuna etki ettiği öne sürülmüştür. Farklı yazarlar 5–7 yaşına kadar interöstrus uzunluğunun değişmediğini bildirirken 8 yaşını doldurmuş 12 Beagle'da interöstrus aralığının 240 günden 332 güne uzadığı tespit edilmiştir. Bununla beraber uzayan anöstrusa ek olarak 8 yaşın üzerindeki dişilerde infertilite ve yavrularda süttten kesilme yaşından önce mortalite olgularında artış da gözlemlenmiştir (Johnston ve ark 2001).

1.1.1. Pubertas

Pubertas dişi köpeğin üreme yeteneğine ulaştığı dönemdir ve ilk proöstrus belirtilerinin görülmesi ile başlar. Küçük ırk köpeklerde pubertas 6 ila 10. aylar arasında şekillenirken bazı büyük ırkların 2 yaşına kadar pubertasa ulaşamadığı bildirilmektedir (Johnston ve ark 2001).

Köpeklerde proöstrus ve östrus davranışları ile süresi; olgun ve pubertasa yeni girmiş köpekler arasında farklılık gösterebilir. Pubertal dişi köpeklerde ovulasyon gerçekleşse bile östrusun dış belirtileri olgun hayvanlara göre çoğu zaman yetersiz kalır. Ayrıca pubertas dönemindeki dişi köpeklerde proöstrus-östrus süresi normalden daha kısa olabilir ve östradiol, LH (lüteinleştirici hormon), progesteron hormonlarının kandaki düzeylerinde normale göre azalma ve değişkenlikler de dikkati çekebilir (Johnston ve ark 2001). Bu durumun en önemli olası nedeni “bölünmüş kızgınlık” olarak adlandırılan durumdur. Bölünmüş kızgınlık sırasında vaginadan serosanguinöz sıvı akışı, vulvayı yalama ve erkeğe çekici gelme gibi gerçek proöstrus belirtileri ve hatta bazılarında çiftleşmeyi kabul de görülebilir. Bununla beraber birkaç gün sonra proöstrus belirtileri ortadan kaybolur ve birkaç hafta sonra gerçek bir östrus başlar. Bölünmüş östrusun ilk bölümünde, ovulasyon gerçekleşmez ancak proöstrus-östrus davranışları meydana gelirken ikinci bölümünde ovulasyon, çiftleşme ve gebelik şekillenebilir. Pubertasa giren dişi köpeklerde bir diğer anormal durum da proöstrus-östrus davranışları ve klinik belirtiler görülmesiz ovulasyonun gerçekleştiği sessiz kızgınlık olgusudur (Johnston ve ark 2001).

1.1.2. Proöstrus

Proöstrus klinik olarak, yaklaşan östrusun fark edilebilir dış değişikliklerinin görüldüğü östrus siklusunun bir safhası olarak tanımlanır. Ortalama süresi 9 gün olmakla beraber 27 güne kadar da uzayabilir. Proöstrustaki dişilerde, karakteristik olarak genellikle vulvada ödem ve serosanguinöz bir akıntı görülür (Johnston ve ark 2001).

Davranışsal olarak değerlendirildiğinde, proöstrustaki dişiler, genelde erkeğe çekici gelirler, ancak çiftleşmeyi kabul etmezler. Erkeğin koklama isteğine karşı sık sık havlarlar ve çiftleşmeyi önlemek için otururlar. Dişilerin erkeğe çekici gelmesi vaginal sekresyonlar, anal kese salgıları ve idrardaki seks feromonlarının bir sonucudur. Proöstrus sırasında üç ana cinsel refleks gözlenebilir. Bunlar; vulvanın dorsaline dokunulduğunda vulva yukarı doğru hareket ederek tepki verir, vulvaya dokunulduğunda aynı yöndeki arka ayak yere doğru eğilir, vulvanın yakınına dokunulduğunda, dokunulan bölgenin tersi yöne doğru kuyruğunu kıvrır. Bu refleksler anöstrus sırasında bulunmazken, proöstrusta artar, erken östrusta ise en üst noktaya ulaşır (Johnston ve ark 2001).

Endokrinolojik olarak ele alındığında; proöstrus ve östrusun ovulasyondan önceki ilk günleri siklusun folliküler aşamasıdır. Proöstrusun son iki gününde folliküler sekresyon ve büyüme ile eş zamanlı olarak östrojen seviyesi bazal seviyeden pik seviyelere doğru artış gösterir. Östrojenin serum konsantrasyon düzeyindeki artış, proöstrusun klinik belirtilerinin ortaya çıkışıyla sonuçlanır. Bu belirtiler vulva ödemi, kanlı akıntı ve erkeğin dişiye yönelimidir. Bu artış takiben erkeği kabul başlamadan hemen önce serum östrojen konsantrasyonu azalır (Johnston ve ark 2001, Pineda ve Dooley 2003).

Serum progesteron düzeyi ise geç proöstrusa kadar bazal seviyelerdedir. Proöstrusun sonuna doğru LH seviyesinin yükselmesiyle birlikte folliküler lüteinizasyon gelişir ve sonuç olarak kan progesteron seviyesi düzenli olarak artış gösterir. Lüteinize folliküller tarafından progesteron üretimi artar, kan östrojen seviyesi azalır. Preovulatör LH salgısı ve ovulasyon, gelişen CL (corpus luteum)'dan progesteron salgısının iyice artmasını sağlar (Pineda ve Dooley 2003). Köpek bu yönüyle diğer hayvan türlerine göre belirgin bir farklılık göstermektedir.

LH konsantrasyonu, proöstrusun büyük bir bölümünde bazal seviyelerdedir. Proöstrusta LH salgısı, FSH (follikül stimüle edici hormon) ile sinerji içerisinde follikül gelişmesini uyarır. Geç anöstrustaki FSH seviyesi ile karşılaştırıldığında proöstrustaki FSH seviyesi biraz daha baskılanmış gibi görünmektedir. Bu durum, gelişen folliküller tarafından üretilen bir hormon olan inhibinin, FSH üzerindeki baskılayıcı etkisinin bir sonucudur. Folliküller tarafından östrojen salgısı muhtemelen inhibin salgısını uyarır ve sonra inhibin ile kan seviyesi yükselmiş olan östrojen ikisi birlikte adenohipofizden FSH salınımına negatif feedback ile engel olurlar. Proöstrusun sonunda ve östrus başlarken ise FSH ve LH senkronize bir şekilde artar ve pik değerlere ulaşırlar. (Johnston ve ark 2001, Pineda ve Dooley 2003).

Testosteron konsantrasyonu geç proöstrus sırasında artar ve LH piki sırasında 0,3–1,0 ng/ml'ye ulaşır. Testosteron konsantrasyonundaki artışın östrus davranışlarına da etkili mi yoksa yalnızca steroidogenezis artışının bir sonucu mu olduğu bilinmemektedir (Johnston ve ark 2001).

Prolaktin hormonunun köpeklerde anöstrusun sona ermesi ve proöstrusun başlaması üzerine etkili olduğu düşünülmektedir, bununla birlikte proöstrus süresince prolaktin düzeyleri değişkenlik gösterir. Ayrıca prolaktinin, erken anöstrus sırasında dopamin antagonisti olan bromocriptin ile baskılanması, proöstrusun vaktinden önce başlamasına neden olabilir (Johnston ve ark 2001).

Proöstrus dönemi, alınan vaginal smear örneklerinde görülen hücreler bakımından oldukça karışık bir görüntü sergilemektedir. Erken proöstrusta, vaginal smear karışık epitel hücreler ve eritrositlerle karakterizedir. Proöstrusun ortasından geç proöstrusa geçişte, parabazal ve küçük intermediyer hücrelerin oranında azalma ve süperfisiyel ve büyük intermediyer hücrelerin oranında artış görülür. Proöstrustaki dişilerden alınan vaginal smearlarda genellikle eritrositler bol olmasına rağmen, nadiren birkaç tane bulunabilir veya hiç bulunmayabilir (Johnston ve ark 2001).

1.1.3. Östrus

Östrus, dişi köpeğin erkeği çiftleşmek için kabul etmesiyle karakterizedir. Fizyolojik olarak değerlendirildiğinde vulvanın genişlemiş olarak kaldığı ancak proöstrustakinden daha yumuşak olduğu görülür. Proöstrustaki akıntıdan ziyade daha az kan içeren bir akıntı gelir, kan azalır ve daha çok saman sarısı renkte olmaya başlar. Bazı

dişilerde bununla birlikte östrus ve proöstrus boyunca serosanguinöz akıntı mevcuttur. Ortalama östrus süresi, belirtiler başladıktan sonra 9 gündür ve 4–24 gün arasında değişiklik gösterir. Dişinin erkeği kabul etmesi serum östradiol konsantrasyonunun düşmeye ve progesteron konsantrasyonunun yükselmeye başlamasıyla birlikte görülür. Östrojenler tek başına dişi seksüel davranışları uyarabilmesine rağmen, progesteronun da bu davranışları artırdığı görülür (Johnston ve ark 2001).

Endometriyumdaki progesteron ve östradiol reseptör konsantrasyonu, kandaki östradiol ve progesteron konsantrasyonuyla paralel bir durum gösterir. Öyle ki, ovarioektomize dişilerde, östrojenin tek başına östrus davranışlarını oluşturmadığı görülmüştür. Ovarioektomize dişilerde östrojen uygulaması, vulvada kanlı akıntı ve ödem oluşumuna neden olur, dişi köpek erkeğe çekici gelir, ancak tam olarak östrus görülmez. Bu gibi durumlarda östrusu uyarmak için östrojen sağaltımını takiben progesteron sağaltımı da uygulanmalıdır (Pineda ve Dooley 2003).

Çiftlik hayvanlarıyla karşılaştırıldığında, köpeklerde folliküllerin ovulasyon öncesi lüteinizasyonu nedeniyle progesteron kademeli olarak artış gösterir ve östrojen seviyesi düşer, bununla eş zamanlı olarak östrus davranışları görülür ve bu durum köpeklere özgüdür (Pineda ve Dooley 2003, Johnston ve ark 2001). Dişilerde hormonal ve davranışsal değişiklikler arasındaki ilişki zaman zaman belirlenebilir olsa da, östrusun başlaması oldukça değişkenlik gösterebilir. Örneğin, bazı araştırmacılar (Nett ve ark 1975, Reimers ve ark 1978) östrus davranışlarının ilk gününde preovulatör LH piki meydana geldiğini bildirirken, diğerleri (Wildt ve ark 1978, Mellin ve ark 1976) östrus davranışlarının başlangıcı ile preovulatör LH piki arasında herhangi bir korelasyon olmadığını söylemektedirler. Bazı dişilerde ise östrus başlangıcı, LH piki öncesi 2-3. günlerde meydana gelirken, bazı dişilerde de LH piki sonrası 4–5 güne kadar şekillenmez (Johnston ve ark 2001).

Östrus başlangıcına yakın zamanda gerçekleşen serum östradiol konsantrasyonlarındaki düşüş, LH pikini uyarır ve ovulasyon, preovulatör LH pikini takiben yaklaşık 2- 3. günlerde meydana gelir. LH salgısı ile ovulasyon aralığı ortalama 2 gündür. Köpeklerde oositler, primer oosit olarak atılır ve ovulasyon sonrası 48–72 saatlerde birinci mayoz bölünmeyi tamamlayıp sekonder oosit olana kadar oositlerin fertilizasyonu gerçekleşmez. Bu sürecin sonunda, oositler tuba uterina'nın 2/3' lük kısmına inmişlerdir. Köpek embriyoları ovulasyondan 9–10 gün sonrasına kadar tuba uterina'da

kalırlar ve ondan sonra geç morula veya erken blastosist aşmasında uterusu girerler (Johnston ve ark 2001).

Östrus dönemi boyunca vaginal smearda süperfisial hücrelerin %90 oranında baskın olduğu görülür. Östrus başlangıcındaki sitolojik bulgular, LH piki veya erkeği kabul başlangıcı ile her zaman paralel değildir. Örneğin, 24 köpekte yapılan bir araştırmada vaginal smear yöntemiyle köpeklerin 22'sinde östrus belirlenmiş ancak çiftleşmeyi kabul etmedikleri görülmüştür. Yine 12 dişi Beagle ile yapılan bir diğer çalışmada, LH pikinin 6 gün öncesi ve 4 gün sonrasına kadar, östrusun sitolojik belirtilerinin oluşabildiği görülmüştür (Olson ve ark 1984).

Ultrason teknolojilerinin gelişmesine rağmen, bu yolla ovulasyon zamanını kesin olarak belirlemek zordur fakat LH veya progesteron ölçümleri ile tahmin edilebilir. Klinik belirtilerle, LH pikinin kesin zamanını belirlemek zordur, çünkü tek bir günde meydana gelir ve bu nedenle haftanın birkaç günü günlük örnekler alınmadıkça kaçırılabilir. Oysa progesteron LH pikinden önce veya onu takiben birkaç hafta süreyle düzenli bir artış gösterdiğinden bu artışı belirlemek daha kolaydır. Progesteron ölçümü, ovulasyon zamanının ve oosit olgunlaşmasının tahmin edilmesinde kullanılan endirekt bir yöntemdir (Johnston ve ark 2001).

1.1.4. Metöstrus - Diöstrus

Siklusun luteal fazı olarak tanımlanan ovulasyon sonrası dönem, CL'un oluştuğu ve gelişmeye devam ettiği metöstrus ve diöstrus aşamalarını kapsar. Progesteron seviyesine bağlı olarak, siklusun luteal dönem süresi gebe olmayan köpekler için değişken olabilir (Pineda ve Dooley 2003). Serum progesteron konsantrasyonu, preovulatör LH piki sırasında veya öncesinde hızla artarak, 1–2 ng/ml'den daha yüksek olur ve östrus boyunca devam eden bu artış LH pikinden sonraki 15–30 günde 15-90 ng/ml olan pik düzeye ulaşır. Bundan sonra serum progesteron düzeyi 5–6 haftalık bir gerileme sürecine girer (Johnston ve ark 2001) ve ovulatör LH pikini takiben ancak 70–80 günden sonra 1,0 ng/ml'nin altına düşerek bazal seviyelere ulaşır. Eğer dişi, şiddetli bir yalancı gebelik durumu yaşıyorsa, meme gelişimi ve süt sekresyonu görülür ve bu süre 80 güne kadar uzayabilir (Pineda ve Dooley 2003). Bu progesteron profili gebe, çiftleşmemiş ve histeroktemize dişilerdeki anöstrus sürecine benzerdir. Bu nedenle köpek CL' larının regresyonu ve fizyolojik sürekliliğinde, kesin olmamakla birlikte köpek uterus prostaglandinleri rol oynamamaktadır. Gebeliğin sürdürülmesi, ovaryumlarda üretilen progesterona bağlıdır.

Gebelik sırasında ve erken doğum veya gebeliğin sonlandırılmasında lüteolizis induksiyonunda, sirkülasyondaki progesteron kaynağının yalnızca CL olduğu görülür (Johnston ve ark 2001).

Gebe dışıde progesteron seviyesi doğumla birlikte hızlı bir şekilde düşer ve doğumdan bir gün sonra belirlenemez hale gelir (Pineda ve Dooley 2003). Doğum öncesi meydana gelen bu ani düşüş normal doğumun gerçekleşmesi için gereklidir (Johnston ve ark 2001).

Siklusun folliküler fazında ve luteal fazının başlarında prolaktin düzeyi genellikle sabittir. Çeşitli araştırmacılar (Concannon ve ark 1987) köpeklerde diöstrusun ikinci yarısında luteal fonksiyonun hem LH hem de prolaktine bağlı olduğunu belirtirken, diğer bazı araştırmacılar (Okkens ve ark 1990) ise bu dönemde prolaktinin primer luteotropin olduğunu ve LH'nın etkili olmadığını belirtmektedirler. Diöstrusun ilk yarısında köpeklerde CL hipofiz bezinden gelen olumlu uyarımlara daha az ihtiyaç duyar. Ancak hipofiz bezinin genç CL' lara verdiği bu luteotropik destek düzeyindeki bireysel değişkenliğin nedeni bilinmemektedir. Bununla beraber, bu farklılıkların LH' daki dalgalanmalara veya luteal dokudaki prolaktin reseptörlerine bağlı olmadığı düşünülmektedir (Johnston ve ark 2001).

Geç diöstrusta meydana gelen serum progesteron konsantrasyonundaki düşüşün, prolaktin veya LH'nın gerilemesinden ileri gelmediği düşünülürken, gebe veya gebe olmayan geç diöstrustaki dişilerin serumunda LH konsantrasyonunun yükseldiği bilinmektedir. Bu nedenle, luteal fazın sonunu belirleyen serum progesteron konsantrasyonundaki düşüşün LH konsantrasyonu değişiminden kaynaklanmadığı düşünülmektedir. Yine benzer olarak, serum prolaktin konsantrasyonu geç diöstrustaki dışıde, erken diöstrusta gözlenen konsantrasyonun üzerinde 2–3 kat artmakta ve köpek östrus siklusunun düzenlenmesinde belirgin bir fizyolojik role sahip olduğu açık bir şekilde görülmektedir. İnteröstrus aralığı prolaktin inhibitörü alan dişilerde daha kısa olabilmektedir, fakat bu kısalma diöstrus süresinden daha çok, anöstrus süresini kısaltmasından kaynaklandığı sanılmaktadır (Johnston ve ark 2001).

Gebe, gebe olmayan ve histerektomize dişilerde serum progesteron konsantrasyonları birbirine benzer iken serum immunoreaktif relaksin konsantrasyonu, gebe ve gebe olmayan köpeklerde birbirinden farklıdır. Serum immunoreaktif relaksin konsantrasyonu, gebe olmayan dişilerde, diöstrusta 0,25 ng/ml den daha düşük iken, gebe

köpekte gebeliğin 6–7. haftasında maksimum konsantrasyona (>3,0 ng/ml) ulaşır (Johnston ve ark 2001).

Dişide serum testosteron konsantrasyonu diöstrusta, proöstrustaki seviyeden daha düşüktür ve luteal faz boyunca düşük olarak kalır (Johnston ve ark 2001).

Sitolojik olarak değerlendirildiğinde diöstrus başlangıcında, vaginal smeardaki parabazal ve küçük intermedier hücrelerin oranında artış ve süperfisial hücrelerin oranında ani bir azalma meydana gelir ve nötrofiller görülür. Vaginal smeardaki bu değişim sitolojik diöstrusun başlangıcının işaretidir ve genellikle östrus davranışları bitiminden 3 gün önce, oosit maturasyonundan 2–5 gün sonra, ovulasyondan 5–7 gün sonra ve LH pikinden 8–9 gün sonra meydana gelir (Johnston ve ark 2001).

1.1.5. Anöstrus

Anöstrus, gözlenen klinik belirtiler veya davranışlara bakıldığı zaman, köpek üreme siklusunun sessiz dönemi olarak tanımlanabilir. Anöstrustaki dişi, erkeğe ilgi göstermez ve çiftleşmeyi kabul etmez. Vulva küçüktür ve genital kanaldan akıntı ya az gelir ya da hiç gelmez. Anöstrustaki dişilerden alınan vaginal smear örneklerinde predominant hücre tipi parabazal ve küçük intermedier hücrelerdir (Johnston ve ark 2001).

Dişi köpekte anöstrusun endokrinolojisi, son yıllara değin tam olarak keşfedilmemiştir. Anöstrusun son aylarında hipofiz bezindeki gonadotropik aktivitenin ve ovaryumun pasif olmadığı bildirilmiştir (Pineda ve Dooley 2003). Endokrinolojik parametrelerle değerlendirildiğinde, anöstrus dönemi sessiz bir dönem olmaktan çok uzaktır. Öyle ki serum FSH konsantrasyonu, anöstrus sırasında artar ve geç anöstrusta bu seviye, östrustaki preovulatör FSH piki sırasındaki kadar yüksek bir seviyeye ulaşır (Johnston ve ark 2001). Ayrıca geç anöstrusta, östradiol 17β 46 $\mu\text{g/ml}$ 'e ulaştığında, ovaryumda folliküllerin geliştiği ve gonadotropik stimülasyona cevap verdiği anlaşılmaktadır. Bununla beraber progesteron seviyesi serumda 1,0 ng/ml'nin altında seyrederek. Sonuç olarak, bütün dişilerde anöstrus sırasında benzer adenohipofiz-ovaryum tepkilerinin oluşup oluşmadığı tam olarak bilinmese de, dişi köpeklerde anöstrus sırasında tamamen durağan bir ovaryum olduğu fikri artık terkedilmiştir. Zira henüz 1927'de ilk olarak Papanicolaou ve Blau, anöstrustaki köpeklerde vaginal smearda düzenli değişimler gördüklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmalarında, östrusta gözlenenden daha kısa süre görülen vaginal smeardaki belli belirsiz kornifikasyon gösteren hücrelerin nedeninin bir

çeşit ovaryum hormonu olduğunu belirtmektedirler (Johnston ve ark 2001). Günümüzde anöstrus sırasında östrojen seviyesindeki yükselmelerin follüküler gelişimin bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

Anöstrusta serum progesteron düzeyi bazal seviyelerin altında seyreder. Her ne kadar geç anöstrusta follükül gelişimi mümkün olsa da progesteron salınımı ve lüteinizasyon olmaz (Pineda ve Dooley 2003).

1.2. Östrus Uyarımı

Anöstrus döneminin sonuna doğru GnRH (Gonadotropin salıverici hormon) konsantrasyonu yükselirken hipofizdeki GnRH reseptörlerinin duyarlılığında ve sayısında artış meydana geldiği görülmektedir. Buna paralel olarak artan FSH ve LH konsantrasyonları, ovaryumda değişikliklere sebep olmakta ve böylece yeni bir follüküler gelişim başlamaktadır. Yeni follüküler fazın başlangıcında meydana gelen bu değişimler, prolaktinin plazma konsantrasyonlarının dopaminerjik etki sebebiyle azalması sonucu oluşmaktadır. Ayrıca bu dopaminerjik etki ile FSH' nın yükseldiği ve östrusun uyarıldığı görülmektedir (Gier ve ark 2008).

Üreme metabolizmasında meydana gelen bu hormonal değişimlerden yararlanılarak anöstrusun sonlandırılması ve östrusun uyarılması sağlanabilir. Bu şekilde köpeklerde uzun süren anöstrus olgularında, infertilite sorununda, üreme sisteminde meydana gelen bir bozuklukta ve damızlık köpeklerde gebeliğin ve doğumun eş zamanlı olması istendiği durumlarda egzojen hormon uygulamaları ile başarı sağlanabilmektedir. Ayrıca köpek embriyo transferinde, östrusun eş zamanlı olmasını sağlamak amacıyla da bu uygulamaya başvurulmaktadır (Kutzler 2007).

Köpeklerde anöstrusun sonlandırılması ve östrusun uyarılması amacıyla GnRH agonistleri (lutrelin, buserelin, fertirelin, deslorelin, leuprolide), başlıca LH ve daha az FSH benzeri etki gösteren insan koryonik gonadotropini (HCG), başlıca FSH ve daha az LH benzeri etki gösteren gebe kısrak serum gonadotropini (PMSG), dopamin agonistleri (bromocriptine, cabergoline, metergoline) ve opiyat antagonistleri (nalokson) kullanılmaktadır (Valerie ve James 2009). Bu sayılan ajanların fertilite oluşturmadaki başarısı, etkinliği, bulunabilirliği ve kullanılabilirliği açısından farklılık göstermektedir.

1.2.1. Gonadotropinler

Folikül Uyarıcı Hormon (FSH), hipofizin adenohipofiz bölgesinden salınan ve dişide ovaryumlarda folliküllerin büyüme ve olgunlaşmasını uyarma, östrojen salınımı gibi temel fonksiyonlara sahip glikoprotein yapıda bir hormondur. Lüteinleştirici Hormon (LH), hipofizin adenohipofiz bölgesinden salınan glikoprotein yapıda bir hormondur. Ovaryumdaki teka hücrelerinden androjen, luteal hücrelerden ise progesteron salgılanmasını uyarmaktadır. Ayrıca ovulasyonun şekillenmesi, oositin olgunlaşması ve corpus luteumun formasyonundan da sorumludur. Gebe Kısırak Serum Gonadotropini (PMSG), gebe kısıraklarda gebeliğin 40-150. günleri arasında endometrial kapların fetal trofoblastik hücrelerinden salınan PMSG, önemli oranda FSH benzeri ve az miktarda da LH benzeri aktiviteye sahiptir. İnsan Koriyonik Gonadotropini (HCG), gebe kadınlarda plasenta tarafından, implantasyondan doğuma kadar salınan HCG, kadın idrarından elde edilir. Primer olarak LH benzeri ve az oranda FSH benzeri etki gösterir (Alaçam ve ark 2005).

Hem LH hem de FSH gonadotropik etkili olduğundan dolayı östrusun uyarılması durumunda her ikisinin de uygulanması gerekmektedir. Buna karşın FSH ve LH'nin fizyolojik sürecine benzer olarak aşamalı bir artış sağlanmaya çalışılmasına karşın, başarı sağlanamamaktadır. Bunun nedeni ekzojen olarak kullanılan FSH preparatlarının içerdiği az miktarda LH'nin endojen LH ile çapraz reaksiyon vermesidir (Kutzler 2007).

Nicson ve arkadaşları PMSG'nin günlük veya haftalık derialtı veya kas içi enjeksiyonlar şeklinde uygulanması denemiş, genellikle PMSG'nin FSH'ye göre daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir. Seksen IU PMSG ve 40 IU HCG içeren bir preparatın (PG600) bir defa 5ml enjeksiyon şeklinde uygulanması proöstrusun uyarılmasında yüksek oranda etkili bulunmuştur. Ancak bu uygulamanın düşük ovulasyon oranı veya tersine süperovulasyon gibi durumlar oluşturabileceği de belirtilmiştir. Bu çalışmayla ilgili olarak şekillenen gebelik oranı hakkında bir bilgi verilmemiştir. Bunun dışında başka bir çalışmada PMSG ve HCG kombinasyonunun uygulanması sonucu doğum oranının %50-84 arasında olduğu görülmüştür (Kutzler 2007).

PMSG uygulamalarında en yaygın görülen problem, köpeğin uygulamaya vereceği yanıtın (gelişen follikül sayısı, alerjik reaksiyon, luteal yetersizlik) belirlenememesidir. Boxer ırkı bir köpekte iki doz üst üste PMSG uygulaması ve bir diğer köpekte de 2000 IU

tek doz PMSG uygulamasını takiben anaflaktik reaksiyon sonucu ölüm rapor edilmiştir (Kutzler 2007).

Köpekte PMSG ile uyarılan östrusu takiben diöstrusta görülen kısılma ve luteal yetersizliğe bağlı olarak gebeliğin sonlanması da diğer önemli bir yan etkisidir. Bunu engellemek amacıyla ineklerde olduğu gibi PMSG uygulamasından önce yapılan progestin sağaltımı ile yapılan denemelerin, zamanından önce oluşan luteolizisi önleyemediği belirlenmiştir (Kutzler 2007).

1.2.2. Gonadotropin Saliverici Hormon (GnRH) ve Analogları

GnRH, doğal olarak hipotalamusta, arkuatik nükleustan sentezlenen ve aksonlar yoluyla eminentia medialis'e taşınarak burada depo edilen dekaeptid yapıda bir neurohormondur. Beyinden gelen uyarılarla hipotalamus ile hipofiz arasındaki portal dolaşıma verilir ve böylece adenohipofize ulaşan GnRH hipofizden FSH ve LH salınımını sağlamaktadır (Alaçam ve ark 2005).

GnRH agonistlerinin kısa etkili formulasyonlarda kullanımı 6-14 gün süreyle uygulama ve hospitalizasyon gerektirdiği için kullanışlı değildir (Gobello 2007).

Bir çalışmada (Cinone ve ark 1996) sürekli GnRH analogu salınımı yapan bir implant olan buserelin silastik, 29 köpekte östrusu uyarmak amacıyla kullanılmış ve tüm köpeklerde ovulasyon ve doğum başarıyla sonuçlanmıştır.

Benzer şekilde östrusu uyarmak amacıyla önce deri altı yavaş salımlı tek dozluk leuprolide asetat (100 µg/kg, derialtı) uygulaması üç ayrı gruptaki toplam 18 köpeğe yapılmış (postpartum 120 ve 150. günlerde olan postpubertal ve prepubertal köpeklere) ve daha sonra da bu hayvanlarda ovulasyonu uyarmak için fertirelin (3 µg/kg, kas içi) uygulanmıştır. Bu kombine uygulama sonucunda östrus belirtileri gözlenmiş ve gebelik oranları bu gruplarda sırasıyla %50, %100 ve %83 olarak belirlenmiştir (Inaba ve ark 1998).

Gobello (2007) Kutzler ve arkadaşlarının atlarda ovulasyonu uyarmak amacıyla kullanılan deslorelin asetat içeren geri dönüşümlü sürekli salımlı derialtı implantı, ilk olarak 7 köpekte kullandıklarını bildirmektedir. Bu çalışmada hızlı ve senkronize bir östrus sağlanmasına rağmen, 3 köpeğin 2'sinde LH piki sonrası 39 ila 51 günler arasında abort görüldüğünü ve sadece birinde gebelik tamamlanabildiğini bildirmiştir. Aynı

araştırmacıların daha sonraki çalışmalarında uygulama sonrası implantın geri alınmasını kolaylaştırmak için 6 köpekte implantları vestibular mukozaya yerleştirmişlerdir. Böylece preovulatör LH piki sırasında ve progesteron yükselmeye başladığında deslorelin implantları çıkartılmış ve bu şekilde gebelik oranının %50'ye yükseldiği görülmüştür (Gobello 2007).

Deslorelin implantları vulva mukozasına hem anöstrus döneminde hem de diöstrustaki köpeklerde 7 gün süreyle dinoprost uygulamasından sonra uygulandığında, östrusun uyarılmasını sağlamıştır. Bu uygulamalar sonucunda anöstrustaki köpeklerin hepsi ve diöstrustaki köpeklerin de sırasıyla 2,1 mg doz uygulanan 6 köpeğin 1'i hariç ve 1,05 mg uygulanan 9 köpeğin 3' hariç hepsinde ovulasyon görülmüştür. Bundan başka her bir gruptaki köpeklerden yalnızca biri gebe kalmış ve düşük doz uygulananlardan birinde de ftus rezorbe olmuştur (Volkman ve ark 2006).

Yine deslorelin içeren bir uzun etkili preparat olan Biorelease'in (1,5 mg/ml deslorelin) kısırakta ovulasyonu uyarmada etkili olduğu belirlenmiştir. Köpeklerde de östrus ve ovulasyonu uyarmak amacıyla kullanılan Biorelease uygulamaları sonucunda değişken sonuçların alınabildiği ve genellikle östrusu uyarmada başarı sağlanamadığı görülmüştür (Kutzler 2007).

1.2.3. Dopamin Agonistleri

Köpekte strus uyarımı konusunda gonadotropinlerin ve östrojen bileşiklerinin kullanımı sonucunda elde edilen bulgular değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle araştırmacılar farklı bileşiklere yönelme ihtiyaı duymuş, hormon etkisi gösteren ve göstermeyen bileşikleri de içerisinde bulunduran alternatif uygulamalara odaklanmışlardır (Zoldag ve ark 2001).

Dopamin agonistleri (bromocriptine, cabergoline, metergoline) ergot alkaloidlerinden olup, antiprolaktin etkileri amacıyla kullanılırlar (Cirit ve ark 2007). Köpeklerde hipofizdeki laktotrof hücrelerinde dopamin reseptörlerini stimule edip dopamin salınımını uyarırken, aynı zamanda serotonin salınımını da baskılayarak prolaktin salgısının baskılanmasını sağlarlar (Aksoy 2007, Kutzler 2007).

Prolaktin, köpekte gonadotropin salınımı ve ovaryumların gonadotropilere karşı yanıt oluşturmasında etkili olduğundan interöstrus döneminin bir kısmında rol oynadığı görülmektedir. Bu etkiden faydalanılarak dopamin agonistlerinin, anöstrus süresinin

kısaltılmasında veya uzun süren anöstrus durumunda östrusun uyarılmasında kullanılabileceği öngörülmüştür (Kutzler 2007). Buna karşın, prolaktin baskılayıcı etkinin tek başına anöstrusun sonlandırılmasında yeterli olmadığı, bir serotonin antagonisti olan metergolinle östrusun uyarılması için yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Metergolin birincil olarak dopaminerjik etkiye sahip bir serotonin reseptör antagonistidir ve yüksek dozlarda uygulandığında dopamin agonistlerinin oluşturduğu etkiyi oluştururken, düşük dozda prolaktinin plazma düzeyini düşürmekte ancak östrusu uyarmada etkili olmamaktadır (Kutzler 2007, Cirit ve ark 2007). Anöstrustaki köpeklerde östrusu etkin bir şekilde uyarabilmek için metergolin yüksek dozda (12,5 mg im proöstrus başlayana kadar üç günde bir) uygulanmalıdır. Bütün bu gözlemler gösteriyor ki folliküler fazın uyarılması yalnızca prolaktin salgılanmasının baskılanması ile değil, ayrıca bir kısım dopaminerjik etkinin de varlığı ile sağlanmaktadır (Kutzler 2007).

Bromocriptin yarısentetik bir ergot alkaloidi olarak oral veya parenteral olarak uygulandığında bir dopamin agonisti olarak hareket eder. Ayrıca prolaktin ve serotonin antagonisti olarak da görev yapar ve β -endorfin salınımını baskılayabilmektedir. Ergot alkaloidleri için karakteristik olan damar kontraksiyonu oluşturma ve uterotonik yan etkileri uygulamada göz ardı edilebilir özelliklerdir. Bu bileşik; istenmeyen gebeliklerin sonlandırılmasında, prostat hipertrofisi tedavisinde, hiperadrenokortisizm tedavisinde ve östrus uyarımında kullanılmaktadır. Bromocriptinin yalancı gebelik sürecindeki dişi köpeklerde laktasyonu baskılama amacıyla başarılı olduğu görülmektedir. Kullanımı sonucu, köpeğin içerisinde bulunduğu siklusun sürecini kısalttığı ve köpekte östrus davranışlarının oluşumunu sağladığı belirlenmiştir (Zoldag ve ark 2001).

Zoldag ve ark (2001), 48 köpeğe başlangıçta üç gün süreyle ardı ardına 0,3 mg/kg/gün dozda hap şeklinde bromocriptin uygulamışlardır. Sonrasında vücut ağırlıklarına göre değişen dozlarda olmak üzere östrus belirtileri görülene değin 0,6-2,5 mg/köpek doz aralığında olacak şekilde ve östrus belirtileri görüldükten sonra da 3-6 gün süreyle daha bromocriptin uygulamışlardır. Bu uygulamalar sonucunda ilk östrus belirtileri ortalama 19 günde başlamış ve östrus uyarım oranı % 83 olarak belirlenmiştir.

Beijerink ve ark (2003)'ün ovulasyondan 28 gün sonra üç farklı dozda (5-20-50 μ g/kg) oral olarak uyguladıkları bromocriptinin interöstrus aralığını kısaltmada doza bağlı olarak etkinliğini araştırmışlardır. Sonuç olarak 5 μ g/kg dozda bromocriptin kullanımının

amaca yönelik belirgin farklılık sağlamadığını belirlemişler ve daha yüksek dozda kullanımın başarı sağladığını belirtmişlerdir.

Dopamin agonisti uygulamasına karşı yanıt alınamayan (proöstrusun başlatılamadığı) köpeklerde prolaktin düzeyinin de düşmediği görülmüştür. Bu verilerden çıkarılan sonuç, prolaktin salınımının baskılanmasının proöstrusun başlamasında düzenleyici görev alabildiğidir. Ancak buna karşın normal bir siklusta geç anöstrus ile erken proöstrus arasında prolaktin konsantrasyonları arasında bir farklılık görülmemektedir. Dahası bromocriptinin düşük dozlarda (5µg/kg) kullanımı ile prolaktin konsantrasyonunda düşme sağlanamamasına karşın, interöstrus aralığının kısaltıldığı görülmektedir (Beijerink ve ark 2003). Bu verilerden yola çıkılarak dopamin agonistlerinin östrusu uyarıcı etkisinin, prolaktin konsantrasyonunu düşürmekten başka farklı bir mekanizma ile de gerçekleşmesi gerektiği bildirilmiştir. Öyle ki bir çalışmada (Kooistra ve ark 1999) bromocriptin uygulaması ile FSH'nın LH'dan bağımsız olarak artışının sağlandığı ve follikül gelişiminin başladığı, böylece östrusun uyarıldığı belirtilmiştir. Dopamin agonistleri aynı geç anöstrusta görülen fizyolojik süreçteki gibi, FSH konsantrasyonunun yükselmesini uyarmaktadırlar.

Cirit ve ark (2007) bromocriptine'in östrusu uyarmada başarı sağlasa da uygulamanın erken safhalarında sık sık kusmaya ve anoreksiye neden olabildiğinden veteriner kullanımı için uygun görülmediğini bildirmiştir. Cabergoline, bromocriptine'e göre D2 (Dopamin 2) reseptörleri için yüksek spesifiteye, laktotrop hipofiz hücrelerinde uzun süreli spesifik etkiye ve merkezi sinir sisteminde düşük etkiye sahiptir (Cirit ve ark 2007). Ayrıca yan etkilerinin daha sınırlı olması ve daha güçlü antiprolaktinik etki göstermesi nedeniyle bu uygulamalarda daha çok tercih edilmektedir.

Cabergoline köpekte yalancı gebelik belirtilerinin ve buna bağlı laktasyonun veya istenmeyen gebeliklerin sonlandırılmasında başarıyla kullanılmıştır (Verstegen ve ark 1999). Cabergoline'in antiprolaktin etkisinden yola çıkılarak, köpekte östrusun uyarılmasında da kullanılabileceği düşünülmüştür (Arbeiter ve Basch 1988). Bu konuda yapılan çalışmalarda diöstrusta ve anöstrustaki köpeklerde genellikle 5 µg/kg dozda uygulanan cabergoline'in interöstrus aralığını kısalttığı görülmüştür (Jeukenne ve Verstegen 1997, Verstegen ve ark 1999, Gobello ve ark 2002, Rota ve ark 2003, Gobello ve ark 2004, Cirit ve ark 2007, Abdi 2008).

Jeukenne ve Verstegen (1997) çalışmalarında diöstrus dönemindeki köpeklerde cabergoline ile östrus uyarımının meydana geldiği, östrusa gelen köpeklerin hiçbirinde çiftleşmelerin sonucunda gebelik şekillenmediğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar bunun nedeninin diöstrus döneminde yapılan uyarım ve sonucunda gelişen östrusta endometriyal rejenerasyonun tam olarak şekillenmemesi ve bu nedenle embriyoyu taşıyamaması olarak belirtmiştir. Verstegen ve ark (1999) yaptıkları çalışmada anöstrusun erken, orta ve geç döneminde yapılan uyarımlarda da anöstrus dönemine bağımlı bir şekilde östrus uyarımının geciktiğini belirtmişler, anöstrusun dönemi ilerledikçe cabergoline uygulama süresinin kısaltıldığını gözlemlemişlerdir. İzleyen çalışmalarda da bu etkinin varlığı desteklenmiş ve östrus uyarımı yapılacak köpeklerin, anöstrusta olduğu bilinen hayvanların arasından seçilmesi tercih edilmiştir (Gobello ve ark 2004, Günay ve ark 2004, Ajitkumar ve Preseeda 2010).

1.3. Aglepristone

Antiprogesteron özelliği gösteren aglepristone son yıllarda gebeliğin sonlandırılması, pyometra sağaltımı veya doğumun uyarılması gibi uygulamalarda tercih edilmektedir (Fieni ve ark 2001, Trasch ve ark 2003). Aglepristone'un erken luteal dönemde uygulanmasının luteal faz ile interöstrus aralığı süresine ve prolaktin ile progesteronun plazma konsantrasyonlarına olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (Galac ve ark 2004), uygulama yapılan grupta serum progesteron değerinin 32 nmol/l' yi aştığı süre 39 ± 2 gün, kontrol grubunda ise bu süre 47 ± 5 gün olarak belirgin şekilde farklılık göstermiştir. Yine bu çalışmada luteal faz süresinin uzunluğunda herhangi bir değişiklik belirlenmemesine rağmen interöstrus aralığı uygulama grubunda 158 ± 16 gün iken, kontrol grubunda 200 ± 5 gün olarak gerçekleşmiştir. Daha sonra Polisca ve ark (2010) orta luteal dönemdeki gebe olmayan köpeklerde de aglepristone' un luteal regresyona yol açtığını bildirmişlerdir. Bu çalışmaya göre gebe olmayan dişi köpeklerde aglepristone uygulandığında yaklaşık 15 gün içerisinde progesteron düzeyi aynı dönemdeki köpeklere göre belirgin ölçüde düşmekte ve anöstrus dönemindeki köpeklerde görülen değerlere ulaşmaktadır. Sayılan etkileri nedeniyle aglepristone'un diöstrusta veya anöstrusta, östrus uyarımı istenen köpeklerde östrusa gelme ve gebelik oranını artırıcı yönde olumlu etkileri olabileceği düşünülmüştür. Evde beslenen köpekler genellikle ciddi bir üreme baskısı altında olmayıp daha çok kontrasepsiyona yönelik girişimler ön plandadır. Buna karşın son yıllarda özel ırka mensup köpeklerin yetiştirildiği çiftliklerin sayısı giderek artmakta ve bu

işletmelerde özellikle av köpeklerinde doğum zamanlarının istenen aralıklara getirilmesi tercih edilmektedir.

Bu düşünceden yola çıkılarak tasarlanan bu çalışmada amaç diöstrusta veya anöstrusta olduğu bilinen herhangi bir köpekte fertil bir östrusun uyarılmasını sağlamaktır. Diöstrus ve anöstrustaki dişi köpeklerde östrus uyarımının ağılepristone ve cabergoline kombinasyonu kullanılarak oluşturulmasının sadece cabergoline kullanılarak oluşturulmasına göre avantajlı olup olmadığı belirlenmeye çalışılacaktır. Karşılaştırma hormonal uygulamalarla uyarılan östrus siklusunun görülme oranı ve bu sıkluslarda çiftleştirilen köpeklerde elde edilen gebelik oranları açısından yapılacaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali

Çalışma için gerekli olan hayvan materyalini, özel bir köpek üretim çiftliğinde barındırılan çeşitli ırklardan (Terrier (n:3), Alman Çoban (n:1), Doberman (n:1), Beagle (n:1), Golden Retriever (n:3), Cocker (n:1), Bulldog (n:1), Labrador (n:1)) toplam 12 adet sağlıklı dişi köpek oluşturmaktadır. Bu köpeklerin 1,5 – 4 yaş arasında düzenli östrus gösteren, genital enfeksiyonları bulunmayan, mikrobiyel ve paraziter hastalıklar yönünden ari oldukları barınak sahibinden alınan anamnez ve yapılan genel muayenelerle belirlendi. Her bir köpek barınak içerisinde yaklaşık 4 metrekare büyüklüğünde tekli özel bölmelerde barındırılmakta olup, günde en az iki saat açık alanda gün ışığı görecektir şekilde gezdirildi. Köpeklerin beslenmesinde hazır kuru mama kullanıldı ve taze su her zaman erişilebilir halde bulunduruldu.

2.2. Hayvan Materyalinin Gruplandırılması ve Uygulama

Köpekler öncelikle inspeksiyon ile muayene edildi ve vaginal smear alınarak methylene blue ile boyandı ve ışık mikroskopunda hücre tipleri yönünden değerlendirildi. Hayvan sahibinden alınan anamnezin de yardımıyla köpeklerin östrus siklusunun folliküler fazında olup olmadıkları belirlendi. Proöstrus veya östrus aşamalarında olmadığı belirlenen köpekler anöstrus veya diöstrus dönemlerinden birinde olarak kabul edildi. Bu değerlendirmeler sonucunda 12 köpek Grup I (G I) ve Grup II (G II) olmak üzere iki gruptan birisine rastgele olarak dahil edildi.

Grup I (n:6) olarak adlandırılan gruptaki köpeklere, östrus belirtileri görülene kadar maksimum 45 gün süreyle 5 µg/kg/gün dozda oral olarak cabergoline (Dostinex®, 500 µg/ tablet) uygulaması yapıldı.

Grup II (n:6) olarak adlandırılan gruptaki köpeklere ise 24 saat arayla iki kez 10 mg/kg dozda derialtı yolla aglepristone (Alizine®, 30 mg/ml enjektabl) uygulaması ve bu uygulamadan 15 gün sonra östrus belirtileri görülene kadar 5 µg/kg/gün dozda oral olarak cabergoline (Dostinex®) uygulaması yapıldı.

Sayılan uygulamalar Eylül 2011 ile Şubat 2012 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

2.3. Cabergoline' in Hazırlanması

Kullanılacak olan Dostinex® tablet miktarı uygulama yapılacak olan köpeklerin vücut ağırlıklarına göre belirlenip, her gün gerekli miktar kadar taze olarak hazırlanmak üzere kilitli poşet içinde toz haline getirildikten sonra oda sıcaklığında (24 ° C) bulunan distile su ile beherde manyetik karıştırıcı ile 25 µg/1 ml oranında sulandırıldı. Şişe, sıvı içinde gözle görülür tanecik kalmayınca kadar karıştırıldıktan sonra elde edilen çözelti her bir köpek için uygun miktarda tek kullanımlık enjektörlere çekilerek köpeklere dikkatlice iştirildi.

2.4. Kan Örneklerinin Alınması

Grup I'de, cabergoline uygulamasına başlamadan hemen önce (C0), cabergoline uygulaması devam ederken 1. haftada (C1), proöstrus kanamasının görüldüğü ilk gün (P0), kanamadan sonra 7. (P7), 11. (P11), 13. (P13) ve 23. günlerde (P23) kan örnekleri alındı. Örnekler vena cephalica antibrachi'den 21 G iğne ile silikon kaplı vakumlu tüplere alındıktan hemen sonra laboratuara ulaştırıldı. Serumun ayrılması için en az 2 saat beklenerek daha sonra 3000 dev/dk' da santrifüje edilerek elde edilen serum, mikrotüplere aktarıldı ve analizlere kadar -20°C'de saklandı.

Grup II'de, aglepristone uygulamasına başlamadan hemen önce (A0), aglepristone uygulamasından 1 hafta sonra (A1), cabergoline uygulamasına başlamadan hemen önce (C0), cabergoline uygulaması devam ederken Grup I'dekine benzer şekilde 1. haftada (C1), proöstrus kanamasının görüldüğü ilk gün (P0), kanamadan sonra 7. (P7), 11. (P11), 13. (P13) ve 23. günlerde (P23) kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden Grup I' deki gibi serum elde edildikten sonra belirtilen şekilde saklandı.

2.5. Östrusların Takip Edilmesi ve Çiftleştirme

Her iki grupta da proöstrus kanamasının başlamasından sonra dişi köpekler günlük olarak erkek köpekle bir arada tutularak çiftleşme davranışları izlendi. Çiftleşmenin gerçekleştiği ilk gün proöstrusun sonlandığı, östrusun başladığı gün olarak kabul edildi. İlk çiftleşmeden sonra köpekler çiftleşme için gün aşırı bir araya getirildi, bu uygulama dişi köpeğin erkeği reddettiği güne kadar gerçekleştirildi.

2.6. Gebelik Tanısı

Her iki grupta kızgınlık gösteren ve çiftleşme gerçekleşen köpeklerde 30–35. günlerde ultrasonografi cihazı (CHISON 500 J, CHISON Medical İmaging Co.,Ltd.) ile gebelik tanısı gerçekleştirildi.

2.7. Hormon Değerlerinin Ölçülmesi

Elde edilen serum örneklerinde, hazır ELISA kiti kullanılarak (Canine progesterone ELISA kit, Cusabio Biotech Co., Ltd.) progesteron düzeylerinin ölçümü ADÜ Veteriner Fakültesi olanakları ile yapıldı.

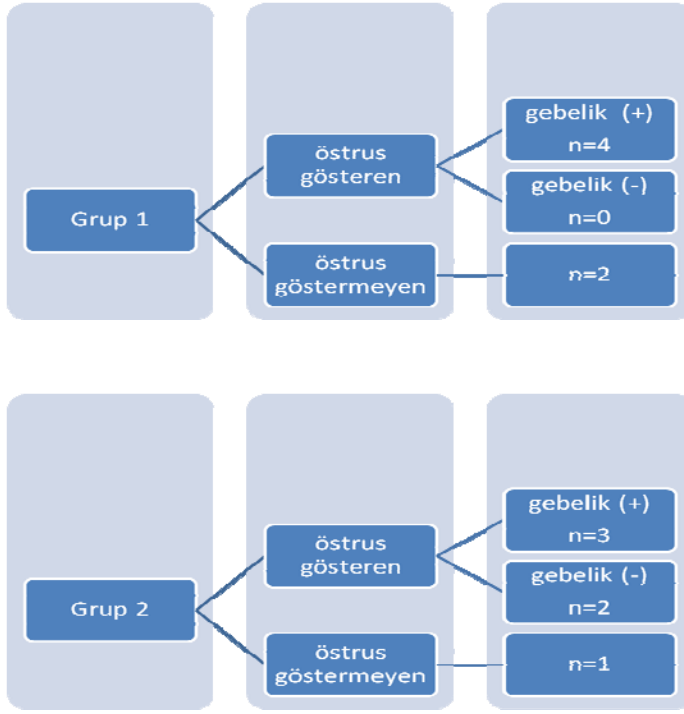
2.8. Verilerin İstatistiksel Analizi

Gruplarda östrus görülme oranlarının karşılaştırılmasında Fisher's exact Chi - square testi, Grup II' deki aglepristone uygulamasının progesteron değeri üzerine olan etkisinin değerlendirilmesinde Bonferroni ikili karşılaştırması ve diğer tüm analizlerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma sonucunda Grup I'de cabergoline uygulanan 6 köpekten 4'ünde östrus uyarımı sağlanırken, aglepristone ve cabergoline uygulanan Grup II' de 6 köpekten 5'inde östrusların uyarıldığı görüldü. Bu bulgulara göre yapılan istatistiksel analizde östrus uyarım oranı açısından her iki grup arasında belirgin bir farklılığa rastlandı ($p > 0,05$) (Çizelge 1).

Çizelge 1. Grup I ve Grup II 'deki köpeklerin östrus gösterme ve gebelik durumları



Proöstrus kanamasının başlaması ile sonlandırılan cabergoline uygulama süreleri karşılaştırıldığında Grup I' de bu süre $29 \pm 5,95$ gün, Grup II' de $27,2 \pm 3,67$ gün olarak belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel analizde her iki grup arasında farklılık olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$).

Tablo 1. Grup I (cabergoline) ve Grup II (aglepristone ve cabergoline)' de proöstrus belirtileri görülen kadar uygulanan ortalama cabergoline süreleri

Grup 1 (n=4)*	Grup 2 (n=5)*
29 ± 5,95 gün	27 ± 3,67 gün

*Değerlendirmeye yalnızca östrus gösteren köpekler dahil edilmiştir.

Grup I'de proöstrus kanaması başlayan 4 köpek kanamanın başladığı günden itibaren her gün erkek köpekle bir araya getirilerek çiftleşmenin gerçekleşmesi beklendi. Östrus görülen bu köpeklerin tamamının çiftleştiği ve bu çiftleşmelerin proöstrusun ortalama 10 ± 1,35. gününde başladığı belirlendi.

Grup II'de proöstrus kanaması görülen 5 köpek de benzer şekilde günlük olarak erkek köpekle bir arada tutulmuş ve bu köpeklerin 4'ünde çiftleşme gerçekleşmiştir. İlk çiftleşme zamanı proöstrus kanamasının başlangıcından itibaren ortalama 13 ± 2 gün olmuştur. Bu 4 köpekten 3'ünde gebelik şekillenmiştir.

Grup I ve Grup II'deki gebe kalan köpeklerin proöstrus süreleri karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Grup I (cabergoline) ve Grup II (aglepristone ve cabergoline)' de ortalama proöstrus süreleri

Grup 1 (n=4)*	Grup 2 (n=3)*
10 ± 1,35 gün	13 ± 2 gün

*Değerlendirmeye yalnızca gebe kalan köpekler dahil edilmiştir.

Grup II’de aglepristone uygulamasından önce alınan (A0) kan örneklerinde ortalama progesteron değeri $3,33 \pm 1,84$ ng/ml olarak bulunmuştur. Çift doz aglepristone uygulamasından sonraki 1. haftada (A1) yapılan ölçümde bu değer $2,82 \pm 1,08$ ng/ml ve 15. günde de (C0) $2,01 \pm 0,9$ ng/ml olarak kaydedilmiştir. Bu verilere göre aglepristone uygulamasını takiben ortalama progesteron değerinde düşme görülmüş, ancak bu farklılık istatistiksel açıdan belirgin olmamıştır ($p>0,05$).

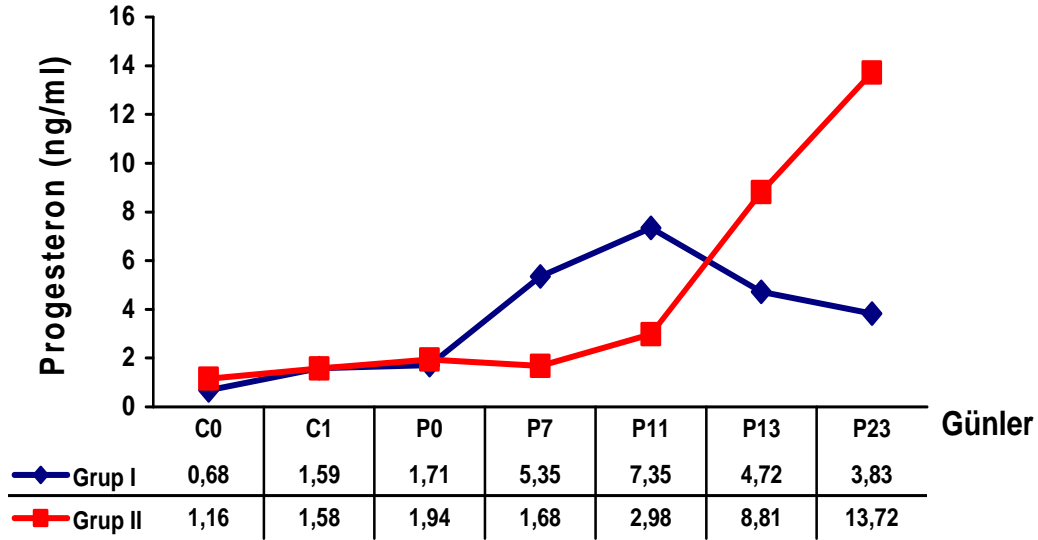
Tablo 3. Grup I ve II de bütün köpeklerden alınan kan örneklerinde elde edilen progesteron değerleri (ng/ml)

	Denek	A0	A1	C0	C1	P0	P7	P11	P13	P23
Grup I	A			4,42	2,66	1,37				
	B			0,95	3,06	3,10				
	C			0,58	0,35	3,25	4,42	5,32	2,18	2,51
	D			1,12	0,90	0,69	4,78	9,06	3,98	4,21
	E			0,57	1,06	0,69	3,75	3,20	4,10	3,51
	F			0,47	4,08	2,27	8,48	11,83	8,63	5,10
Grup II	G	1,51	0,89	1,07	0,32	0,56	0,54	1,91	10,02	9,45
	H	2,54	2,81	1,64	3,32	1,40	2,71	2,84	12,60	30,85
	J	0,18	0,17	0,28	0,58	5,46	1,91	0,64	2,13	1,05
	K	2,57	3,81	2,37	2,32	1,18	1,49	1,61	1,23	1,10
	L	12,37	7,51	6,24	5,98	2,61				
	M	0,82	1,76	0,46	1,36	1,12	1,79	7,92	18,07	26,15

Grup I ve II’ de çalışma süresince östrus gösteren veya göstermeyen bütün köpeklerden alınan kan örneklerinden elde edilen serum progesteron değerleri Tablo 3’ de sunulmuştur. Bu değerlerin farklı şekillerde karşılaştırılması ile elde edilen ortalama değer ve istatistikler Grafik I, II ve III’ de sunulmuştur.

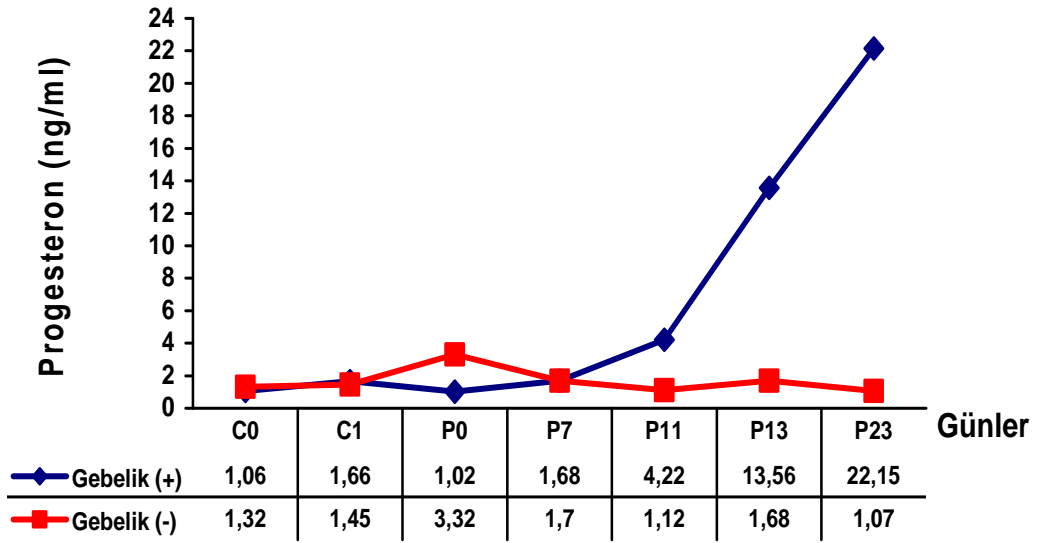
Her iki grupta da uygulamalar sonucunda proöstrus kanaması görülen bütün hayvanlardan alınan kan örneklerinde serum progesteron değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı (Grafik I). Cabergoline uygulamasının başlatıldığı 0. günde (C0) progesteron değeri Grup I’ de $0,68 \pm 0,14$ ng/ml, Grup II’ de $1,16 \pm 0,38$ ng/ml olarak belirlendi. Bu değerler arasında istatistiksel açıdan bir farklılık bulunmadı. Her iki grupta da proöstrus kanamasının başlamasından sonraki 1. haftada (P7) alınan kan örneğinde progesteron değerleri arasında istatistiksel açıdan belirgin farklılık görüldü ($p<0,05$). Bu aşamadan

sonra 23. güne (P23) kadar, özellikle Grup II’de progesteron değerlerinin yükseldiği, Grup I’de ise önemli bir değişiklik olmadığı görüldü.



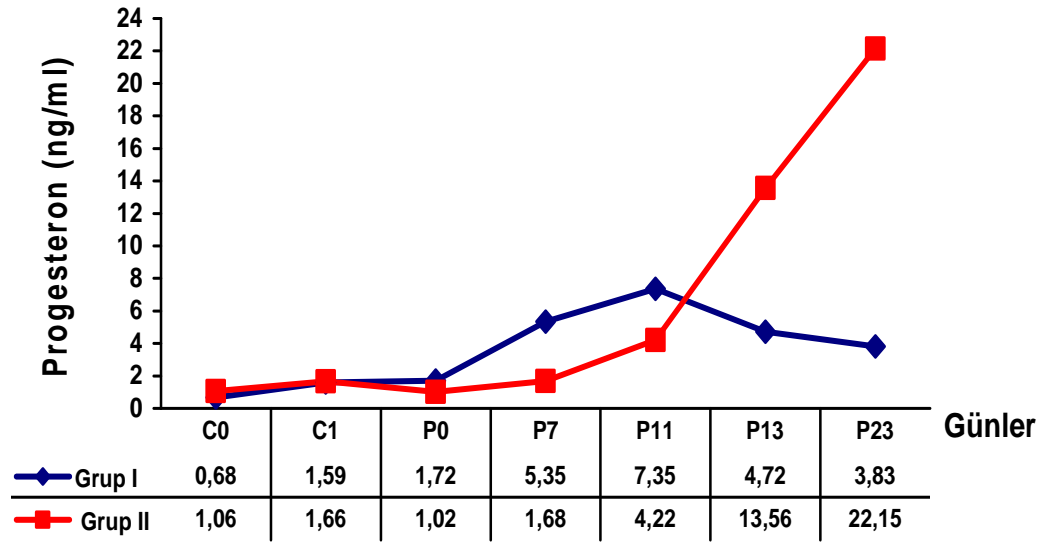
Grafik I. Grup I ve II de östrus gösteren köpeklerde ortalama serum progesteron değerleri

Grup II’de östrus gösteren 5 köpekten, gebeliğin oluştuğu 3 köpek ile gebeliğin oluşmadığı 2 köpek arasındaki serum progesteron değerleri karşılaştırıldı. Burada gebelik oluşan 2 köpekte proöstrusun 11. gününden başlayarak progesteron değerleri yükselmiş, ancak gebeliğin oluşmadığı 2 köpekte değişme görülmemiştir. 23. günde (P23) alınan örnekte serum progesteron değeri, gebelik şekillenen hayvanlarda ortalama $22,15 \pm 6,49$ ng/ml iken gebelik şekillenmeyenlerde $1,07 \pm 0,02$ ng/ml olarak tespit edilmiştir. Ancak aradaki bu farklılık istatistiksel açıdan önem göstermemiştir ($p>0,05$) (Grafik II).



Grafik II. Grup II' de gebelik oluşan ve oluşmayan köpeklerin ortalama serum progesteron değerleri

Grup I ve Grup II'de gebelik şekillenen köpeklerin serum progesteron değerleri karşılaştırıldığında proöstrusun 7. gününde (P7) Grup I' de ($5,35 \pm 1,06$ ng/ml), Grup II' den ($1,68 \pm 0,62$ ng/ml) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Buna karşın proöstrusun 13. gününe kadar Grup I'de ortalama progesteron değeri düşüş gösterirken, Grup II' de yükselmiş ve bu aşamada (P13) Grup II'de ortalama progesteron konsantrasyonu ($13,56 \pm 2,37$ ng/ml) Grup I' e göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$) (Grafik III).



Grafik III. Grup I ve Grup II de gebelik şekillenen köpeklerde ortalama progesteron değerleri

TARTIŞMA

Anöstrustaki köpeklerde günlük 5 µg/kg dozda cabergoline uygulaması ile östrus uyarılabilmektedir (Verstegen ve ark 1999, Gobello ve ark 2002, Rota ve ark 2003, Günay ve ark 2004, Cirit ve ark 2007, Ajitkumar ve ark 2010). Verstegen ve ark (1999) toplam 15 dişi köpekte yaptıkları çalışmada köpekleri erken, orta ve geç anöstrus dönemi olmak üzere 3 gruba ayırmışlar ve sonuçta toplam olarak 14 köpekte proöstrus kanaması ve östrusun görüldüğünü ve çiftleştirilen köpeklerden 12'sinin gebe kaldığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde 6 köpekte yapılan uygulama sonucunda 5 köpekte proöstrus belirtileri görülmüş ve tümü gebe kalmıştır (Gobello ve ark 2002). Aynı uygulamayı gerçekleştiren Rota ve ark (2003) çalışmalarında 12 köpekten 10 tanesinde östrusu uyarımayı başarmıştır. Aynı zamanda bu 10 köpek çiftleşmiş ve hepsi de gebe kalmıştır. Cirit ve ark (2007)'nin çalışmalarında, östrusu uyarımda 10 köpekten 8'inde başarılı olmuşlardır. Östrus uyarımı sağlanan bu 8 köpekten 6'sı gebe kalmıştır. Benzer uygulamanın yapıldığı başka bir çalışmada (Ajitkumar ve ark 2010) 20 köpekten 16'sında östrus uyarılabilmiş ve bunlardan da 14 tanesinde gebelik şekillenmiştir. Günay ve ark (2004) daha yüksek dozda oral cabergoline (6 mg/kg/gün) verdikleri anöstrusun erken ve geç dönemlerinde olmak üzere iki gruba ayrılan köpeklerde, erken dönemdeki grupta 7 köpekten 5'inde, geç dönemde ise 6 köpekten 6'sında östrus uyarımı sağlamıştır. Bu çalışmada yalnızca cabergoline uygulaması yapılan Grup I' de toplam 6 köpekten 4'ünde östrus görülürken, çiftleştirilen bu 4 köpeğin tamamı gebe kalmıştır. Önceki çalışmalarda cabergoline sağaltımı anöstrusun farklı dönemlerinde başlatılırken, bu çalışmada farklı olarak cabergoline sağaltımının başlatıldığı dönem bilinmemekte olup erken veya geç anöstrus veya diöstrusta da başlatılmış olabilmektedir. Köpeklerde diöstrus veya anöstrusu ayırmada kan progesteron düzeylerine bakılarak karar verilebilir. Ancak bu çalışmanın amacı diöstrusta veya anöstrusta olduğu bilinmeyen herhangi bir köpekte östrusun uyarılıp uyarılamayacağı ve aglepristone uygulamasının buna katkısını araştırmak olduğu için, uygulamaların başlangıcında alınan kan örneklerinde progesteron değerleri çalışma bitiminde toplu halde ölçülmüştür.

Köpeklerde doğal sıklularda serum progesteron düzeyi ovulasyon sırasında 4 – 10 ng/ml civarında olurken, diöstrusa girişte 25 – 30 ng/ml ye çıkmakta, diöstrusun 2 – 3. haftaları arasında en yüksek düzey olan 36 – 40 ng/ml civarında bulunmakta ve bundan

sonra diöstrusun 6 – 7. haftalarına kadar tekrar bazal seviyeye düşmektedir. Anöstrusta görülen bazal progesteron konsantrasyonu ise 1 ng/ml'nin altında seyretmektedir (Johnston ve ark 2001). Bu çalışmadaki bulgulara bakıldığında Grup I' de uygulama öncesinde alınan serum progesteron konsantrasyonları dört hayvanda 1 ng/ml'nin altında iken, birinde 1,12 ng/ml (Denek D) ve yalnızca bir hayvanda 4,42 ng/ml (Denek A) düzeyindedir (Tablo 3). Buna göre A Deneği'nin serum progesteron düzeyine bakılarak bunun diöstrusun son haftası içerisinde olduğu söylenebilir. Grup I'de A Deneği ve progesteron düzeyi 0,95 ng/ml olan B Deneği'nde yapılan uygulamalar sonucunda östrus uyarılamamıştır. Grup içerisindeki toplam östrus uyarımı oranına ve gebelik oranına bakıldığında önceki çalışmalara yakın ve benzer düzeyde olduğu söylenebilir. Grup II' de aglepristone uygulamasından önce köpeklerden yalnızca ikisinde serum progesteron konsantrasyonunun 1 ng/ml altında olduğu (Denek J: 0,18; Denek M: 0,82), diğer bütün köpeklerde bu düzeyden daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak bunların arasında da en yüksek progesteron düzeyinin Denek L' deki 12,37 ng/ml olduğu, dolayısıyla bu hayvanların diöstrusun son 2 haftası içerisinde olabileceği görülmüştür. Polisca ve ark (2010)'nın gebe olmayan orta diöstrus dönemindeki köpeklerde gerçekleştirdiği çalışmaya göre düzenlenen bu çalışmada, aglepristone uygulamasını takiben orta diöstrus dönemindeki köpeklerde var olan luteal dokunun 2 hafta içerisinde lize olması beklenmektedir. Bu çalışmada aglepristone uygulamasından sonra cabergoline ile uyarılan östruslarda yapılan çiftleştirmelerde gebelik oranının artması hedeflenmektedir. Bu çalışmada Grup II'deki köpeklerin diöstrusun son aşamasında olması sonucunda bu iki haftalık bekleme süresi nedeniyle cabergoline uygulaması başlatıldığında erken anöstrus aşamasına gelmiş olacakları tahmin edilmektedir. Bu grupta yalnızca, aglepristone uygulaması öncesinde serum progesteron değeri 12,37 ng/ml olan ve uygulamadan iki hafta sonra düşerek 5,98 ng/ml olan L Deneği'nin östrus göstermemesi Grup I'deki A Deneği'nin durumu ile benzerlik göstermektedir. Grup II'de bu köpek dışındaki bütün köpeklerde cabergoline uygulaması proöstrus kanaması ile sonuçlanmış ancak köpeklerin birinde çiftleşme hiç gerçekleşmemiş, birinde de gebelik şekillenmemiştir. Kalan üç hayvanda çiftleşme ve gebelik gerçekleşmiştir. Toplam gebelik düzeyine bakıldığında Grup I ve II arasında önemli bir farklılık görülmemiş olması aglepristone uygulamasının herhangi bir olumlu etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Dişi köpeklerde östrusu uyarmak amacıyla diöstrus ve anöstrusun farklı zamanlarında proöstrus belirtileri görülene kadar cabergoline uygulanmıştır. Verstegen ve

ark (1999) anöstrusun aşamalarına göre cabergoline verilme sürelerinde farklılık olduğunu ve bu sürelerin erken, orta ve geç anöstrus dönemlerinde sırasıyla 20 ± 2 , 14 ± 2 ve 6 ± 1 gün olduğunu belirlemişlerdir. Benzer şekilde Gobello ve ark (2004) ise bu süreleri sırasıyla $27,4 \pm 3,7$ gün, $17,6 \pm 3,8$ gün ve 5 ± 3 gün olarak rapor etmişlerdir. Günay ve ark (2004) anöstrusun erken ve geç olmak üzere iki farklı döneminde cabergoline uygulama sürelerini $11,3 \pm 2,8$ ve $6,6 \pm 0,8$ gün bulmuşlardır. Anöstrusun herhangi bir döneminde söz konusu ilacın kullanım süresi Rota ve ark (2003)'ün çalışmasında $23,5 \pm 3,2$ gün; Gobello (2002) 16 gün; Abdi (2008) 31 gün; Ajitkumar ve ark (2010) ortalama 13 gün olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada köpeğin diöstrus veya anöstrusun hangi döneminde olduğu bilinmeksizin ilaç kullanılmaya başlanmış ve ortalama cabergoline uygulama süreleri Grup I' de $29 \pm 5,95$ gün ve Grup II' de $27 \pm 3,67$ olarak gerçekleşmiştir. Grup I' deki uygulama süresi erken anöstrus döneminde uygulama yapılan Gobello ve ark (2004) veya döneme bakılmaksızın uygulama yapılan Rota ve ark (2003) ve Abdi (2008)' nin çalışmalarına yakın düzeydedir. Aglepristone uygulaması yapılan Grup II'de yaklaşık 2 günlük bir kısalma görülse de önemli bir farklılık oluşturmamıştır. Bu çalışmada proöstrus kanamasını başlatabilmek için gereken cabergoline uygulamasının uzun süreli olması, muhtemelen çalışmadaki deneklerin erken veya orta anöstrus aşamalarında olmalarından kaynaklanmaktadır. Grup II'deki deneklerin çoğunun aglepristone uygulaması sırasında geç diöstrusta olmaları ve bu nedenle cabergoline uygulaması sırasında erken anöstrusa geçmiş olmaları bu kanıyı güçlendirmektedir.

Çalışmada proöstrus sürecinin, dişi köpeğin erkeği ilk kabul ettiği gün sona erdiği göz önüne alındığında Grup I' de gebe kalan köpeklerin proöstrus süresi $10 \pm 1,35$ ve Grup II' de 13 ± 2 gün olarak belirlenmiştir. Östrus başlangıcının yine ilk çiftleşmenin gözlemlendiği gün olarak varsayıldığı bir başka çalışmada (Günay ve ark 2004) erken anöstrusta uygulama yapılan köpeklerde bu sürenin $7,6 \pm 0,89$ gün ve geç anöstrusta ise $8,7 \pm 1,03$ gün olduğu rapor edilmiştir. Östrus başlangıcını belirlemek amacıyla vajinal sitolojinin referans olarak alındığı bir çalışmada bu süre 7,4 gün, bir diğerinde ise 10,11 gün olarak gerçekleşmiştir (Cirit ve ark 2007, Ajitkumar et Preseeda 2010). Bu çalışmada proöstrus süresi Grup I' de Ajitkumar ve Preseeda (2010)' nın elde ettiği veriye yakın gerçekleşirken, diğerlerinden daha uzun sürede gerçekleşmiştir. Ancak aradaki farklılık normal siklularda gözlemlenen değişkenliklere göre anormal sayılmamaktadır (Johnston 2001). Grup II' de ise bu sürenin 13 gün civarında görülmesi cabergoline ile uyarılan Grup I' den istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermemiş ancak diğer bazı çalışmalarda

elde edilen bulgularla karşılaştırıldığında biraz daha uzun olduğu görülmektedir. Grup I ve II'de östrus gösteren köpeklerin serum progesteron değerleri karşılaştırıldığında Grup I'de P7 örneğinde serum progesteron düzeyinin ortalama $5,35 \pm 1,06$ ng/ml'nin üzerine çıktığı, buna karşın aynı günde Grup II'de progesteron düzeyinin halen $1,68 \pm 0,35$ ng/ml düzeyinde olduğu belirlenmiştir. Grup II'de benzer yükselme ancak P13 ($8,81 \pm 3,19$ ng/ml) örneğinde görülmüştür. Ortalama serum progesteron değerlerindeki bu yükselme ovulasyon göstergesi olarak kabul edildiğinde bu çalışmada grupların kendi içerisinde ilk çiftleşme günleri ile ovulasyon zamanları da paralellik göstermektedir.

İlk olarak Galac ve ark (2004) gebe olmayan köpeklerde, erken diöstrus döneminde ovulasyon sonrası 12 gün civarında aglepristone uygulaması yaparak izleyen günlerde serum progesteron değerlerine bakmışlardır. Araştırmacılar aglepristone uygulamasının serum progesteron değerini diöstrusun geri kalan günleri süresince kontrol grubuna göre belirgin olarak düşürmediğini ancak bir sonraki östrusa kadar geçen süreyi belirgin düzeyde kısalttığını belirtmişlerdir. Polisca ve ark (2010) ise orta luteal dönemde 29-30 gün civarında uygulanan aglepristone'un luteal fazı kontrol grubuna göre belirgin ölçüde kısalttığını ve yaklaşık olarak uygulamayı takiben 15 gün içerisinde serum progesteron düzeyinin bazal seviyenin altına düştüğünü belirtmiştir. Ele alınan bu çalışmada Grup II'de ortalama serum progesteron düzeyi 0. günde (A0) $3,33 \pm 1,84$ ng/ml iken çift doz aglepristone uygulandıktan sonra 1. haftada (A1) $2,82 \pm 1,08$ ng/ml, 2. haftada (C0) $2,01 \pm 0,9$ ng/ml olmuştur. Serum progesteron düzeyinde 2 hafta içerisinde bir azalma şekillense de ortalama olarak bazal seviyeye inmemiştir. Bu bulgu Polisca ve ark (2010)'nın orta luteal dönemde elde ettikleri bulgularla çelişki göstermektedir. Bunun nedeni olarak çalışmamızda Grup II'de bulunan köpeklerden 4'ünde A0 serum progesteron düzeylerinin 1 ng/ml'nin üzerinde olması, ancak bunların geç diöstrus dönemi olarak niteleyebileceğimiz aşamada olmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Dişi köpekte ovulasyondan sonra gelişen luteal dokunun gebe olmayan köpekte gebe köpekler göre daha uzun süre varlığını sürdürdüğü ve yine gebe olmayan köpeklerde salgıladığı progesteronun periferik kandaki düzeyinin diöstrusun sonunda kademeli olarak azaldığı ve haftalar içerisinde ancak bazal düzeye geldiği belirtilmiştir (Papa ve Hoffmann 2011). Öyle ki gebe olmayan köpekte progesteronun bazal seviyeye inmesi kriter olarak alınırsa, diöstrus süresi 70 – 80 güne kadar uzayabilmektedir. Hoffmann ve ark (2004) köpeklerde corpus luteumun gelişimi açısından diöstrusu erken, orta ve geç luteal dönem olmak üzere üç farklı aşamada incelemiş, ilk üçte birlik aşamayı kapsayan birinci dönemde luteotrof

etki açısından gonadotropik desteğin (LH ve prolaktin) esansiyel olmadığını, ancak ikinci dönemde prolaktinin luteotrof etkisinin gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Ancak 40. günden sonrasını kapsayan son dönemde dolaşan kanda yeterli düzeyde LH ve prolaktin bulunmasına karşın bunun corpus luteumun kademeli bir şekilde lizisini engelleyemediğini, dolayısıyla LH ve prolaktinin köpekte luteal dokuyu destekleyici olduğunu ancak regresyonunu engelleyemediğini belirtmişlerdir. Öyle görünmektedir ki köpekte luteolizisi sağlayan mekanizma daha farklı bir şekilde çalışmaktadır.

Ayrıca yine Hoffmann ve ark (2004), köpek luteal dokusunda parakrin/otokrin bir aktivite olduğunu, dokunun ürettiği progesteron ve östrojenin yine doku üzerinde bulunan progesteron reseptörleri aracılığıyla progesteron üretimini güçlendirdiği bir olumlu geri tepkime mekanizmasından söz etmektedir. Köpekte corpus luteumdaki luteal hücrelerdeki progesteron reseptörü sayısının erken luteal dönemde en yüksek düzeyde iken, orta luteal dönemde azaldığı, geç luteal dönemde ise arttığı tespit edilmiştir. Ancak geç luteal dönemde hem gonadotropinlerin yeterli miktarda bulunmasına rağmen hem de progesteron reseptör sayısının artmasına rağmen yine de gebe olmayan köpekte luteolizis şekillenmekte ve köpek anöstrusa girmektedir. Bu durum bu çalışmada Grup II' de geç luteal dönemde olduğu serum progesteron değerlerinden anlaşılan dört köpekte aglepristone uygulamasından sonra birinci ve ikinci haftada alınan örneklerde neden 1 ng/ml nin altına düşmediğini açıklayabilir. Muhtemelen bu dönemde reseptör sayısı artmasına karşın, luteal hücrelerdeki progesteron reseptörleri bir nedenle progesteron üretimini uyarmada etkisiz kalmaktadır. Progesteron reseptörüne bağlanarak etki gösteren aglepristone da bu yolla luteolizis üzerinde fazlaca etkili olmamıştır. Bu grupta aglepristone uygulamasını takiben 1. ve 2. hafta sonunda alınan kan örneklerindeki serum progesteron düzeylerindeki düşmenin tamamının bu uygulamadan kaynaklanmadığı, corpus luteumun doğal lizis sürecine bağlı olarak azalmış olabileceği düşünülmektedir.

Jeukenne ve Verstegen (1997) diöstrus döneminde cabergoline ile yapılan östrus uyarımında gebelik elde edilememesinin nedeni olarak uterusun embriyoyu destekleyecek şekilde involü olmaması olarak göstermektedir. Aglepristone'un luteal doku dışında aynı zamanda endometriumdaki progesteron reseptörlerine de direkt bağlanarak etki gösterdiği ve hatta gebe hayvanlarda oluşturduğu abort etkisini bu yolla gerçekleştirdiği belirtilmiştir (Martin ve ark 2009). İn vitro ortamda aglepristone etkisi altında bırakılan longitudinal uterus kası liflerinin prostaglandine ve oksitosine karşı duyarlılığını aglepristone etkisi altında olmayanlara göre belirgin ölçüde artırdığı belirlenmiştir (Gogny ve ark 2010). Bu

çalışmada aglepristone uygulanan Grup II' de böyle bir etkinin gebelik oranını artırıp artırmayacağını belirlemek de amaçlanmıştır. Ancak ilgilenilen hayvanların geç diöstrus aşamasında veya anöstrus aşamasında olması nedeniyle böyle bir etkiden söz etmek zor olacaktır. Diğer yandan her iki gruptaki gebelik oranının önemli düzeyde farklı olmadığı da belirlenmiştir.

Doğal sıklularda köpeklerde östrus başlangıcında 2-3 ng/ml civarında olan serum progesteron düzeyi kademeli olarak yükselerek ovulasyon sırasında 4-10 ng/ml düzeylerinde olmaktadır. Bundan sonra da yükselmeye devam ederek diöstrusun ilk üçte birlik döneminde genellikle 30 ng/ml 'yi geçmektedir. Bu çalışmada Grup I ve II'de proöstrus kanaması görülen köpeklerden alınan kan örneklerinde progesteron değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında cabergoline uygulamasından sonra giderek yükselen serum progesteron değeri, proöstrus kanamasının başlaması ile Grup I'de $1,71 \pm 0,63$ ng/ml, Grup II'de $1,94 \pm 0,88$ ng/ml 'ye ulaşmıştır. Proöstrusun başlamasından 7 gün sonra alınan örnekte Grup I' deki değer $5,35 \pm 1,06$ ng/ml, Grup' II de ise $1,68 \pm 0,35$ ng/ml' dir. Bu şekilde Grup I'deki serum progesteron değeri Grup II'ye göre önemli düzeyde yüksek olmuştur ($p < 0,05$). İlk çiftleşmenin görüldüğü zaman östrus başlangıcı olarak alındığında Grup I' de ilk çiftleşmenin 10. gün civarında gerçekleştiği görülmüştür. Oysa ki 10. günden önce P7 örneğinde serum progesteron konsantrasyonu ovulasyon düzeylerine çıkmıştır. Grup II' de ise bu yükselme ancak proöstrustan sonra 13. günde görülmüş, çiftleşmeler de yine bu zamanda yoğunlaşmıştır.

Köpeklerin doğal sıklulalarında, sıklıkla preovulatör LH salınımının östrus başlangıcından 4 – 5 gün öncesinde şekillenebildiği belirtilirken, bazı araştırmacılar da çiftleşmenin daha da erken olarak geç proöstrusta şekillenebileceğini rapor etmişlerdir (Johnston ve ark 2001). Cabergoline ile uyarılan östrus sıklulalarında, anöstrusta uygulanan cabergoline'in proöstrus başlangıcının öncesinde pulzatil plazma LH düzeyinin artmasına ve follüküler gelişimin uyarılmasına sebep olduğu belirtilmiştir (Spattini ve ark 2007). Bu çalışmada Grup I'deki köpeklerde serum progesteron düzeyinin ovulasyon düzeyine proöstrus başlangıcından 7 gün sonrasında ulaştığının görülmesi ve ortalama 10. gün civarında ilk çiftleşmenin görülmesi ile östrusun başladığı gözlemlenmiştir. Grup II' de ise bu yükselme ile ilk çiftleşmenin görülmesi eşzamanlı olarak P13 civarında gerçekleşmiştir. Bu bulgular Spattini ve ark (2007)' nin belirttiği gibi cabergoline uygulaması ile östrusa getirilen hayvanlarda LH'nın erken yükselmesi sayesinde ovulasyon ile östrusun eş zamanlı olarak gerçekleşmiş olabileceğini göstermektedir.

Grup II' de gebelik oluşan ve gebelik oluşmayan köpeklerin serum progesteron değerleri karşılaştırıldığında gebelik şekillenen köpeklerde P11 örneğinde $4,22 \pm 1,86$ ng/ml olduğu yani ovulasyon düzeyinin üstüne çıktığı görülmüştür. Grup II' de P13 ve P23'de gebe kalan köpeklerde progesteron yükselmeye devam etmiş ancak gebe kalmayan iki köpekte progesteron 1 ng/ml'nin biraz üzerinde seyretmiştir. Burada gebelik şekillenmeyen köpeklerde proöstrus kanamasının görüldüğü ve birinde çiftleşmenin gerçekleştiği düşünülünce ovulasyon mekanizmasında bir sorun olduğu düşünülmektedir. Buna bağlı olarak serum progesteron değeri bu iki köpekte yükselmemiştir.

Grup I ve II'de gebelik şekillenen köpeklerin serum progesteron değerleri karşılaştırıldığında ise P7'de progesteron değerinin Grup II' de anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu ancak P13'de Grup II'deki progesteron değerinin Grup I'dekinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Grup I'de östrus gösteren ve gebe kalan dört köpekte proöstrus kanamasının 11. gününde (P11) $7,35 \pm 1,92$ ng/ml düzeyinde olan serum progesteron konsantrasyonu 23. günde (P23) $3,83 \pm 0,54$ ng/ml'ye düşmüştür. Bu durum Grup I'de ovulasyonun Grup II'ye göre daha önce şekillendiğini gösterirken, P13 ve P23'de progesteron değerinin neden düşüş gösterdiği belirsiz kalmaktadır. Zira normal siklus seyrinde Grup I' de eğer P7 ve P11 civarındaki serum progesteron düzeylerine ve gebeliklerin şekillendiğine bakılarak ovulasyonun gerçekleştiği söylenebilirse, P13 ve P23'de serum progesteron düzeylerinin yükselmeye devam etmesi beklenmeliydi. Doğal sikluslarda progesteron düzeylerinin ovulasyondan sonra genellikle düzenli bir şekilde yükseldiği görülürken, yoğun bir şekilde örneklemenin yapılarak progesteron düzeylerinin izlendiği bazı çalışmalarda zaman zaman düşmeler ve yükselmeler olduğu da görülmektedir (Hase ve ark 1999). Verstegen ve ark (1999)'nın cabergoline ile östrus uyarımını gerçekleştirdiği çalışmada özellikle orta anöstrus döneminde yapılan östrus uyarımında ovulasyon sonrası günlerde progesteron düzeylerinin 2-10 ng/ml arasında çok dalgalı bir seyir gösterdiği ve ancak proöstrus başlangıcından 20 gün sonra düzenli bir şekilde yükselmeye devam ettiği görülmektedir. Araştırmacılar bu durumla ilgili herhangi bir yorumda bulunmamışlardır. Köpeklerde gebeliğin 4 – 5. haftasından sonra serum progesteron düzeyinin 5 ng/ml'nin altında seyretmesi, luteal yetmezlik olarak nitelendirilmektedir. Ancak bu dönemden önce köpeklerde luteal yetmezlik olup olmadığına dair herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Köpeklerde erken dönemde luteal yapının çok güçlü olması nedeniyle böyle bir ihtimal uzak görünmektedir. Ayrıca bu çalışmada gerek Grup I' de ve gerekse Grup II' deki gebelik şekillenen köpeklerde gebelik

sürecinde herhangi bir sorun yaşanmamış, köpekler normal doğum ile canlı yavrular dünyaya getirmiştir.

SONUÇ

- 1- Bu çalışmada anöstrus dönemindeki köpeklerde cabergoline ile fertil bir östrusun uyarılabildiği ve canlı doğumla sonuçlanan gebeliğin sağlanabildiği görülmektedir.
- 2- Her iki grupta östrus uyarımı, toplam elde edilen gebelik oranı yönüyle bakıldığında Grup II' de uygulanan aglepristone'un herhangi bir olumlu etkisinin olmadığı görülmektedir.
- 3- Östrus uyarımı için gereken cabergoline uygulama süresi açısından da gruplar arasında önemli bir farklılık görülmemiştir.
- 4- Davranışsal östrus bulgularının başlangıcı ile serum progesteron değerlerine bakıldığında ovulasyon zamanı her iki grupta da paralellik göstermektedir.
- 5- Grup II'de çift doz aglepristone uygulaması serum progesteron değerlerinin belirgin düzeyde düşmesine yol açmamıştır. Bunun nedeni geç diöstrus döneminde luteal dokunun duyarsızlığı ile ilgili olabilir. Aynı uygulamanın orta luteal dönemde olduğu önceden bilinen köpeklerde tekrar edilmesi ile farklı sonuçlar elde edilebilir.
- 6- Grup II'de proöstrus kanaması görülen ancak gebelik şekillenmeyen köpeklerde serum progesteron ölçümlerine bakılarak ovulasyonun da gerçekleşmediği görülmektedir.
- 7- Grup I'de ovulasyon sonrasındaki serum progesteron düzeyindeki düşüş, luteal progesteron üretimindeki dalgalanmalara mı bağlıdır, yoksa östrusu cabergoline ile uyarılan köpeklerde bir luteal yetmezlik durumunun göstergesi midir? Bu konu izleyen dönemde araştırmaya açıktır.

ÖZET

Tural M. Diöstrustaki ve anöstrustaki köpeklerde östrusun uyarılması

Anöstrusun sonlandırılması ve östrusun uyarılması, köpeklerde uzun süren anöstrus olgularına bağlı infertilite sorununda ve damızlık köpeklerde gebeliğin ve doğumun eş zamanlı olması istendiği durumlarda gerekli olmaktadır. Bu çalışmanın amacı diöstrus ve anöstrus dönemindeki köpeklerde östrusu uyarmak amacıyla aglepristone + cabergoline uygulamasının, yalnızca cabergoline uygulamasına göre avantaj sağlayıp sağlamadığını belirlemektir. Bu amaçla proöstrus veya östrus dönemlerinde olmadığı belirlenen farklı ırklardan 12 dişi köpek Grup I (n=6) ve Grup II (n=6) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup I' e 5 µg/kg dozda cabergoline (Dostinex 500 µg/tablet) proöstrus belirtileri başlayana kadar veya en fazla 45 gün süreyle her gün oral olarak verildi. Bu gruptaki köpeklerden cabergoline uygulaması öncesinde (C0), uygulama başladıktan 1 hafta sonra (C1), proöstrusun görüldüğü gün (P0), bunu takiben 7 (P7), 11 (P11), 13 (P13) ve 23. (P23) günlerde olmak üzere kan örnekleri toplandı. Grup II' deki köpeklere arka arkaya 2 gün 10 mg/kg dozda aglepristone (Alizine 30 mg/ml), enjeksiyon şeklinde uygulandı. İlk aglepristone uygulamasını takiben 15 gün sonrasında cabergoline Grup I' de olduğu gibi uygulanmaya başlandı. Bu gruptaki köpeklerden, Grup I' de alınan kan örneklerine ilave olarak ayrıca, aglepristone uygulamasına başlamadan önce (A0), ve ilk uygulamadan 1 hafta sonra (A1) da kan örnekleri toplandı ve serum elde edildi. Toplanan serum örneklerinden çalışma bitiminde progesteron ölçümleri ELISA yöntemiyle yapıldı. Her iki grupta da östrus uyarımı sağlanan köpekler erkek köpeklerle bir araya getirilerek çiftleştirildi. Çiftleşmeler sonrası 30-35. günlerde ultrason ile gebelikler doğrulandı. Grup I' de östrus gösteren 4 köpekten 4'ünde gebelik gözlemlendi, Grup II' de östrus gösteren 5 köpekten 3 tanesinde gebelik gözlenirken birinde çiftleşme gerçekleşmedi, bir diğerinde ise çiftleşme gebelikle sonuçlanmadı. Her iki grupta da gebe olan köpekler normal doğum ile sağlıklı yavrular doğurdular. Sonuç olarak diöstrus veya anöstrus dönemindeki herhangi bir köpekte östrus uyarımı amacıyla aglepristone + cabergoline uygulamasının sadece cabergoline uygulamasına göre elde edilen gebelik oranları yönünden belirgin bir fayda sağlamadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: aglepristone, cabergoline, köpek, östrus uyarımı, progesteron.

SUMMARY

Tural M. Induction of estrus in dogs at diestrus and anestrus

The termination of anestrus and induction of a fertile estrus in the bitch could be indicated in cases of infertility associated with prolonged anestrus or in conditions where synchronisation of estrus, pregnancy and parturition is needed for the purebred kennel dogs. The aim of this study was to investigate whether there is an advantage of administration of aglepristone + cabergoline over solely cabergoline to induce estrus in dogs at diestrus or anestrus. For this purpose 12 bitches that have been confirmed for not being in proestrus or anestrus were randomly allocated to one of two groups as Group I (n=6) and Group II (n=6). Cabergoline (Dostinex 500 µg/pill) were administered to Group I (n=6) daily with an oral dose of 5 µg/kg BW, until the observation of signs of proestrus or up to 45 days. In this group blood samples were collected prior to cabergoline administration (C0), on the first week of administration (C0), on the day of proestrus (P0) and at 7th (P7), 11th (P11), 13th (P13) 23th (P23) days following proestrus. Aglepristone (Alizine 30 mg/ml) were injected to the bitches of Group II for 2 consecutive days at a dose of 10 mg/kg BW. Cabergoline administration in the same way like group I, were initiated at the 15th day following the first aglepristone injection. In this Group blood samples were collected before (A0) and one week after (A1) the first aglepristone injection in addition to the blood samples collected likewise in Group I. Serum progesterone levels were detected with ELISA method at the end of the study. The estrus induced bitches in both groups were mated with male dogs. Following matings, pregnancies were confirmed by ultrasonography at 30th – 35th days. In Group I, 4 out of 4 dogs that their estrus induced were all pregnant. In Group II, out of 5 dogs showing signs of estrus 3 were pregnant, while one did not mate and and the other that mated were not concieved. In both groups pregnant bitches had normal parturitions and healthy pups. In conclusion concerning the pregnancy rates, it was observed that aglepristone + cabergoline administration did not demonstrate any advantage over cabergoline administration for estrus induction in the bitches at diestrus or anestrus periods.

Key words: aglepristone, cabergoline, bitch, estrus induction, progesteron.

KAYNAKLAR

Abdi ZA. Usage of dopamin agonist (cabergoline) for estrus induction in bitches. 6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction & 6th Biennial EVSSAR Congress 9 – 11 Temmuz 2008, Vienna 2008. No: 25.

Ajitkumar G, Praseeda R. Induction of Fertile Oestrus in Dogs Using Cabergoline. Department of Production Animal Health Faculty of Veterinary Medicine University of Calgary 2010; 5 (1): 56.

Aksoy OA. Aglepriston ve aglepriston+cabergolin kombinasyonu ile köpekte abortun indüksiyonu. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye. 2007.

Alaçam E, Alan M, Apaydın MA, Bekyürek T, Çolak A, Deveci H, Dinç DA, Ekici H, Güler M, Horoz H, Kalkan C, Kılıçarslan MR, Öcal H, Semacan A, Şenünver A, Tekeli T, Ünal EF. Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite. ed. Erol Alaçam, 5. Baskı, Ankara, Medisan Yayınevi, 2005.

Beijerink NJ, Dieleman SJ, Kooistra HS, Okkens AC. Low doses of bromocriptine shorten the interestrus interval in the bitch without lowering plasma prolactin concentration. Theriogenology 2003; 60: 1379 – 1386.

Christine DW, Bell ET. Some observations on the seasonal incidence and frequency of oestrus in breeding bitches in Britain. Journal Small Animal Practice 1971; 12: 159 – 167.

Cinone M, Minoia P, Lacalandra G, Dell'Aquila M. Oestrus induction in the bitch with busarelin implant, The Satellite Meeting 13th ICAR, Sydney, Bildiriler 1996; s:32.

Cirit Ü, Bacinoğlu S, Cangül IT, Kaya HH, Taş M, Ak K. The effects of a low dose cabergoline on induction of estrus and pregnancy rates in anestrus bitches. Animal Reproduction Science 2007; 101:134 – 144.

Concannon PW, Hansel W, Visek WJ. The ovarian cycle of the bitch: plasma estrogen, LH and progesterone. Biology of Reproduction 1975; 13: 112 – 121.

Concannon PW, Weinstein P, Whaley S, Frank D. Suppression of luteal function in dogs by luteinizing hormone antiserum and by bromocriptine. Journal of Reproduction and Fertility 1987; 81: 175 – 180.

- Fieni F, Martal J, Marnet PG, Siliart B, Bernard F, Riou M, Bruyas JF, Tainturier D. Hormonal variation in bitches after early or mid-pregnancy termination with aglepristone (RU534). *Journal of Reproduction and Fertility Supplement* 200; 57:243-248.
- Galac S, Kooistra HS, Dieleman SJ, Cestnik V, Okkens AC. Effects of aglepristone, a progesterone receptor antagonist, administered during the early luteal phase in non-pregnant bitches. *Theriogenology* 2004; 62(3 – 4): 494 – 500.
- Gier J, Beijerink NJ, Kooistra HS, Okkens AC. Physiology of the canine anoestrus and methods for manipulation of its length. *Reproduction in Domestic Animal* 2008; 43: 157 – 164.
- Gobello C, Castex G, Corrada Y. Use of cabergoline to treat primary and secondary anestrus in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association* 2002; 220(11):1653 – 4.
- Gobello C, Castex G, Dela sota L, Corrada Y. Shortening of interöstrus intervals with cabergoline in bitches:a clinical trial. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2004; 40(2): 115 – 9.
- Gobello C. New GnRH analogs in canine reproduction. *Animal Reproduction Science* 2007; 100:1-13.
- Gogny A, Mallem Y, Destrumelle S, Thorin C, Desfontis JC, Gogny M, Fiéni F. In vitro comparison of myometrial contractility induced by aglepristone-oxytocin and aglepristone-PGF2alpha combinations at different stages of the estrus cycle in the bitch. *Theriogenology* 2010; 74(9):1531 – 8.
- Gunay A, Gunay U, Soylyu M.K. Cabergoline applications in early and late anoestrus periods on German Shepherd dogs. *Revue de Medecine Veterinaire* 2004; 155, 11, 557 – 560.
- Hase M, Hori T, Kawakami E, Tsutsui T. Plasma LH and progesterone levels before and after ovulation and observation of ovarian follicles by ultrasonographic diagnosis system in dogs. *Journal of the Veterinary Medicine Science* 2000; 62(3): 243 – 8.
- Heape W. The sexual season of mammals and the relationship of “pro-estrus” to menstruation. Part I. *QJ Microbiological Science* 1900;44: 1 – 70.

Hoffmann B, Büsches F, Engel E, Kowalewski MP, Papa P. Regulation of corpus luteum-function in the bitch. *Reproduction in Domestic Animal* 2004;39(4):232-40.

Inaba T, Tani H, Gonda M, Nakagawa A, Phmura M, Mori J, Torii R, Tamada H, Sawada T . Induction of fertile estrus in bitches using a sustained-release formulation of a GnRH agonist (leuprolide acetate). *Theriogenology* 1998; 49:975–982.

Jeukenne P, Verstegen J. Termination of dioestrus and induction of oestrus in dioestrous nonpregnant bitches by the prolactin antagonist cabergoline. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement* 1997; 51: 59 – 66.

Johnston DS, Root-Kustritz VM, Olson SNP *Canine And Feline Theriogenology*, 1. Baski, Philadelphia: WB Saunders 2001.

Kooistra HS, Okkens AC, Bevers MM, Pop-Snijders C, Haaften B, Dieleman SJ, Schoemaker J. Bromocriptine-induced premature oestrus is associated with changes in the pulsatile secretion pattern of follicle-stimulating hormone in beagle bitches. *Journal of Reproduction and Fertility* 1999; 177:387-393.

Kutzler MA Estrus induction and synchronization in canids and felids, *Theriogenology* 2007; 68: 354 – 374.

Linde-Forsberg C, Wallen A Effects of whelping and season of the year on the interoestrous intervals in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 1992;33: 67 – 70.

Martin N, Höftmann T, Politt E, Hoppen HO, Sohr M, Günzel-Apel AR, Einspanier A. Morphological examination of the corpora lutea from pregnant bitches treated with different abortifacient regimes. *Reproduction in Domestic Animal* 2009 ;44 Suppl 2: 185 – 9.

Mellin TN, Orczyk GP, Hichens M, Behrman HR. Serum profiles of luteinizing hormone, progesterone and total estrogens during the canine estrous cycle. *Theriogenology* 1976; 5: 175 – 187.

Nett TM, Akbar AM, Phemister RD, Holst PA, Reichert LE Jr, Niswender GD. Levels of luteinizing hormone, estradiol and progesterone in serum during the estrous cycle and pregnancy in the beagle bitch. *Proceedings of Society for Experimental Biology and Medicine* 1975; 148: 134 – 139.

Okkens AC, Bevers MM, Dieleman SJ, Willemse AH. Evidence for prolactin as the main luteotrophic factor in the cyclic dog. *Vet Q* 1990; 12: 193 – 201.

Olson PN, Thrall MA, Wykes PM. Vaginal cytology. Part 1. A useful tool for staging the canine estrous cycle, *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 1984; 6: 288 – 298.

Papa PC, Hoffmann B. The corpus luteum of the dog: source and target of steroid hormones. *Reproduction in Domestic Animal* 2011; 46(4): 750 – 6.

Pineda MH, Dooley MP. McDonald's Veterinary Endocrinology and Reproduction, 5th edition, ed. Pineda MH, A Blackwell Publishing Company, America 2003.

Polisca A, Scotti L, Orlandi R, Brecchia G, Maranesi M, Zerani M, Boiti C. Aglepristone (RU534) administration to non-pregnant bitches in the mid-luteal phase induces early luteal regression. *Theriogenology* 2010; 74(4): 672 – 81.

Reimers TJ, Phemister RD, Niswender GD. Radioimmunological measurement of follicle stimulating hormone and prolactin in the dog, *Biology of Reproduction* 1978; 19: 672 – 679.

Rota A, Mollo A, Marinelli L, Gabai G, Vincenti L. Evaluation of cabergoline and buserelin efficacy for oestrous induction in the bitch. *Reproduction in Domestic Animal* 2003; 38(6): 440 – 3.

Spattini G, Borghi V, Thuróczy J, Balogh L, Scaramuzzi RJ, De Rensis F. Follicular development and plasma concentrations of LH and prolactin in anestrus female dogs treated with the dopamine agonist cabergoline. *Theriogenology* 2007 ; 68(6): 826 – 33.

Trasch K, Wehrend A, Bostedt H. Follow-up Examinations of Bitches after Conservative Treatment of Pyometra with the Antigestagen Aglepristone. *Journal of Veterinary Medicine Series A-Physiology Pathology Clinical Medicine* 2003; 50:375-379.

Valerie JW, James P. Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. *Topics in Companion Animal Medicine* 2009; 24: 71 – 99.

Verstegen JP, Onclin K, Silva L, Concannon P. Effect of stage of anestrus on the induction of estrus by the dopamine agonist cabergoline in dogs. *Theriogenology* 1999; 51: 597 – 611.

Volkman DH, Kutzler MA, Wheeler R, Krekeler N. The use of deslorelin implants for the synchronization of estrous in diestrous bitches. *Theriogenology* 2006; 66: 1497 – 1501.

Wildt DE, Chakraborty PK, Panko WB, Seager SW Relationship of reproductive behavior, serum luteinizing hormone and time of ovulation in the bitch. *Biology of Reproduction* 1978; 18: 561 -570.

Zoldag L, Fekete S, Csaky I, Bersenyi A. Fertile estrus induced in bitches by bromocriptine, a dopamine agonist: a clinical trial. *Theriogenology* 2001; 55:1657–66.

ÖZGEÇMİŞ

Kocaeli / Karamürsel’de 1986 yılında doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini burada tamamladı. Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi’ne 2004 yılında giriş yaptı. Aynı üniversiteden 2009 yılında mezun oldu. Mezuniyetini takiben Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans öğrenimine başladı. Bu süreç içerisinde özel bir veteriner kliniğinde çalıştı.

TEŞEKKÜR

Bu alıŐma sűresince yardımlarını esirgemeyen yűksek lisans tez danıŐmanım Doç. Dr. Bayazıt Musal 'a Őűkranlarımı sunarım. Ayrıca maddi ve manevi desteęini ve yardımını esirgemeyen Terapi Hayvan Hastanesi BaŐhekimisi Burhan Yılmaz'a öncelikli olmak űzere tűm Terapi Hayvan Hastanesi ekibine teŐekkűrű borç bilirim. ÇalıŐma verilerimin istatistiksel olarak deęerlendirilmesinde yardımcı olan Zootekni Anabilim Dalı ęretim űyesi Doç.Dr. Kenan Tűrkyılmaz'a teŐekkűrlerimi sunarım. ÇalıŐma materyali ve uygulamalar konusunda Vet Dog's Kennel köpek űretim ve eęitim iftlięi ekibine yardımlarından dolayı çok teŐekkűr ederim. Yűksek lisans çalıŐmamın bu zor sűrecinde benden maddi ve manevi desteęini hiç esirgemeyen aileme sonsuz minnettarım.