



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



GEBELİĞİ SONLANDIRILAN KÖPEKLERDE
UTERUSUN EKO YAPISININ BS200PRO YAZILIMI
İLE DİJİTAL FORMATTA DEĞERLENDİRİLMESİ

Yelda BAL

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Erol ALAÇAM

2011- ANKARA

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GEBELİĞİ SONLANDIRILAN KÖPEKLERDE
UTERUSUN EKOYAPISININ BS200PRO YAZILIMI İLE
DİJİTAL FORMATTA DEĞERLENDİRİLMESİ

Yelda BAL

DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Erol ALAÇAM

2011 - ANKARA

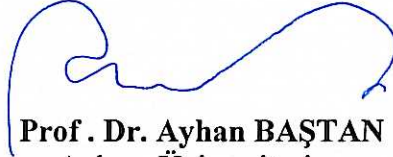
Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Doğum ve Jinekoloji Doktora Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma , aşağıdaki jüri tarafından

Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 26. 12. 2011



Prof . Dr. Ayhan BAŞTAN
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Erol ALAÇAM
Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Mustafa KAYMAZ
Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Ali BUMİN
Ankara Üniversitesi



Doç. Dr. Örsan GÜNGÖR
Mehtmet Akif Ersoy Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Önsöz	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller	viii
Çizelgeler	ix
1.GİRİŞ	1
1.1. Köpekte Gebelik Süreci	1
1.1.1. Köpekte Gebeliğin Hormon Mekanizması	2
1.1.1.1. Progesteron	2
1.1.1.2. Prolaktin	4
1.1.1.3. Östrojen	5
1.1.1.4. Relaksin	5
1.1.2. Gebelik Tanısı	6
1.1.2.1. Hormonal Tanı Yöntemleri	6
1.1.2.2. Radyografi	7
1.1.2.3. Palpasyon / Fiziksel Tanı Yöntemleri	7
1.1.2.4. Ultrasonografi	8
1.1.2.4.1. Ultrasonografik Muayene Bulguları	10
1.1.2.4.2. B-mod USG Verilerinin Bilgisayar Destekli Ekoyapı Analiz Yöntemiyle Değerlendirilmesi	12
1.1.2.4.3. Eko Yapı Parametrelerinin Doğum ve Jinekoloji Alanına Uygulanması	16
1.1.3. Köpekte Gebelik Yaşı ve Doğum Zamanının Belirlenmesi	17
1.1.3.1. Ovulasyon Günü	17
1.1.3.2. Fötometri	18

1.1.3.3.	Vaginal Sitoloji	19
1.1.3.4.	Rektal Isıdaki Değişiklikler	19
1.1.3.5.	Postpartum Uterus İnvolyonunun Araştırılması	20
1.1.4.	Köpeklerde Gebeliğin Sonlandırılması	20
1.1.4.1.	Köpeklerde Gebeliği Sonlandırma Nedenleri	20
1.1.4.2.	Gebeliği Sonlandırmada Kullanılan Farmasötik İlaçlar	20
1.1.4.2.1.	ProstaglandinF ₂ α	21
1.1.4.2.2.	Dopamin Agonistleri	23
1.1.4.2.3.	Misoprostol Uygulamaları	25
1.1.4.2.4.	Progesteron Antagonistleri	26
2. GEREÇ ve YÖNTEM		30
2.1.	Gereç	30
2.1.1.	Hayvan Materyali	30
2.2.	Yöntem	31
2.2.1.	Çalışma Düzeni	31
2.2.2.	Klinik Uygulamalar	31
2.2.2.1.	Gebelik Muayenesi ve Gebelik Günlerinin Saptanması	31
2.2.2.2.	Gebeliklerin Sonlandırılması	34
2.2.2.3.	Kan Örneklerinin Toplanması ve Saklanması	36
2.2.2.4.	Abortus Sürecinin İzlenmesi	36
2.2.2.5.	Ultrasonografik Görüntülerin Alınması ve Değerlendirilmesi	38
2.2.3.	Hormon Ölçümleri	40
2.2.4.	İstatistiksel Değerlendirme	41
3. BULGULAR		42
3.1.	Gebelik Sonlanmasının Eko Yapı Değişiklikleri Üzerindeki Etkisi	42

3.1.1.	Eko Yapılarda Abort Öncesi, Süreci ve Sonrasında Elde Edilen Sayısal Verilerin Değerlendirilmesi	43
3.2.	Gruplarda Uygulama Sonrası ve Abort Sonrası Eko Yapılardaki Değişiklikler ve Gruplar Arasındaki Farklılıklar	45
3.2.1.	Alizin (I) ve Alizin+Cabergolin+Cytotec (II) Gruplarında Gradient Değerlerinin Günlere Göre Değişimi ve İki Grup Arasındaki Farklılığın Değerlendirilmesi	45
3.2.2.	Alizin (I) ve Alizin+Cabergolin+Cytotec (II) Gruplarında Entropi Değerlerinin Günlere Göre Değişimi ve İki Grup Arasındaki Farklılığın Değerlendirilmesi	47
3.2.3.	Alizin (I) ve Alizin+Cabergolin+Cytotec (II) Gruplarında Homojenite Değerlerinin Günlere Göre Değişimi ve İki Grup Arasındaki Farklılığın Değerlendirilmesi	49
3.2.4.	Alizin (I) ve Alizin+Cabergolin+Cytotec (II) Gruplarında Kontrast Değerlerinin Günlere Göre Değişimi ve İki Grup Arasındaki Farklılığın Değerlendirilmesi	51
4. TARTIŞMA		54
5. SONUÇ ve ÖNERİLER		60
ÖZET		62
SUMMARY		64
KAYNAKLAR		66
EKLER		72
ÖZGEÇMİŞ		74

ÖNSÖZ

Köpeklerde gebelik sürecinin çeşitli aşamalarında maternal, fetal veya plasental sorunlara bağlı olarak rezorpsiyonlar veya abortuslar şekillenebilmektedir. Ultrasonografi ya da laparotomi ile yapılan çalışmalarda corpus luteum ve fetus sayıları karşılaştırılarak %11'e varan bir rezorpsiyon oranı belirlenmiştir. Sebebi ne olursa olsun, gebeliğin sonlanması riski bulunan hayvanlarda tanı, tedavinin yönlendirilmesi ve prognoz yönünden çeşitli muayenelerin bulguları değerlendirilmektedir. Bu çerçevede kan tablosu, endokrin ölçümler ve özellikle ultrasonografi ile konseptusların gözlenmesi en sık başvurulan yöntemlerdir.

Sunulan çalışmada ultrasonografik değerlendirmelerde bir adım daha ileri gidilerek, uterusun makro olarak görüntülenemeyen ekoyapı değişimleri özel bir bilgisayar programında değerlendirilmiştir. Böylece ana ve eniklerin sağlığı yönünden daha erken tanı ve girişim şansı ortaya konulmaya çalışılmıştır. Çalışmanın ikincil bir hedefi ise, zorunlu olarak gebeliği sonlandırılması gereken köpeklerde, abortus uyarıcısı olarak kullanılan aglepriston ile aglepriston+cabergolin+misopristol kombinasyonlarının etkinliğini karşılaştırmalı olarak araştırmak şeklinde özetlenebilir. Özellikle istenmeyen çiftleşmeler, trombositopeni, hemolitik anemi, poliartritis ve immunmediatör hastalıklarda, gebe hayvanın yaşamını en düşük riskle kurtaracak bir abortus uyarıcı uygulamasının seçilmesi önemlidir.

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında katkılarından dolayı Prof. Dr. Erol ALAÇAM ve Prof. Dr. Selim ASLAN'a, hazırlık aşamasındaki sıkıntılı dönemdeki desteklerinden ve uygulamalar sırasındaki yardımlarından dolayı Dr. Serkan Barış MÜLAZIMOĞLU, Yrd. Doç. Birten EMRE, Yrd. Doç. Duygu KAYA, Dr. İbrahim KÜÇÜKASLAN, Yrd. Doç. Serhan SerhatAY ve Dr. Bülent Fahri İNCE'ye, çalışma süresince sağladıkları imkanlar için tüm Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı çalışanlarına, ve tüm öğrenim hayatım boyunca maddi manevi hiç bir özveriden kaçınmayan annem Perihan BAL, babam Soner BAL ve ablam Seda BAL'a teşekkürlerimi sunarım.

SİMGE VE KISALTMALAR

A0	Abortus Günü
AÖ1	Abortus Öncesi Birinci Gün
AÖ2	Abortus Öncesi İkinci Gün
AS1	Abortus Sonrası Birinci Gün
AS7	Abortus Sonrası Yedinci Gün
AS14	Abortus Sonrası Ondördüncü Gün
BÇ	Biparietal Çap
bmp	Bitmap
°C	Santigrat Derece
Cl	Corpus Luteum
cm	Santimetre
COX-2	Siklooksijenaz 2
DNA	Deoksiribonükleik Asit
FBÇ	Fötal Baş Çapı
FBPU	Fötal Baş ile Pelvis Arası Uzunluk
FVÇ	Fötal Vücut Çapı
GKÇ	Gebelik Kesesi Çapı
GY	Gebelik Yaşı
i.m.	İntramuskuler
LH	Luteinleştirici Hormon

mg/kg	milligram/kilogram
MHz	Megahertz
mm	milimetre
ng/ml	nanogram/mililitre
nmol/ml	nanomol/mililitre
P ₄	Progesteron
PG	Prostaglandin
PGE	Prostaglandin E
PGF	Prostaglandin F
PGF ₂ α	Prostaglandin-F-2-alfa
PRL	Prolaktin
®	Tescilli Marka
RGB	Red Green Blue: Kırmızı, Yeşil, Mavi
ROI	Region of Interest: İlgili Bölge
s.c.	Subkutan
U0	Uygulama Günü
US1	Uygulama Sonrası Birinci Gün
US2	Uygulama Sonrası İkinci Gün
USG	Ultrasonografi
YKİÇ	Yavru Kesesi İç Çapı

ŞEKİLLER

- Şekil 1.1. Z merkez noktasına göre komşu piksellerin kontrastının saptanıp gradientin hesaplanması
- Şekil 2.1. Yapılan ultrasonografik muayenelerde izlenen(A) ense-kuyruk sokumu uzunluğu, (B) yavru kesesi iç ve dış çap ölçümleri, (C) biparietal çap, (D) abort sonrası boş plasentasyon alanı.
- Şekil 2.2. Ultrasonografik muayenede abortus süreci bitişinin belirlenmesi
- Şekil 2.3. Endometrium ve plasentadan ROI seçimi.

ÇİZELGELER

- Çizelge 1.1 Köpekler için gebelik yaşı tayini
- Çizelge 2.1. Çalışma grupları
- Çizelge 2.2. Ultrasonografik muayene ile gebelik günlerinin saptanmasında kullanılan referans denklemler
- Çizelge 2.3. Değişik büyüklükteki köpekler için gebelik günü tahminindeki hassasiyet oranları
- Çizelge 2.4. Gebelik sonlandırılmasında kullanılan ilaçlar ve dozları
- Çizelge 2.5. Grup I uygulama planı
- Çizelge 2.6. Grup II uygulama planı
- Çizelge 3.1. Uygulama gruplarında abortusun tamamlanma günü
- Çizelge 3.2. Eko yapılarda uygulama öncesi ve uygulama sonrası dönemlerde oluşan değişikliklerin sayısal değerlendirilmesi
- Çizelge 3.3. Gradient değerlerinin uygulama sonrası değişimi ve iki uygulama grubu arasındaki (I, II) farklılıkları
- Çizelge 3.4. Entropi değerlerinin uygulama sonrası değişimi ve iki grup uygulama grubu arasındaki (I, II) farklılıkları
- Çizelge 3.5. Homojenite değerlerinin uygulama sonrası değişimi ve iki uygulama grubu arasındaki (I, II) farklılıkları
- Çizelge 3.6. Kontrast değerlerinin uygulama sonrası değişimi ve iki uygulama grubu arasındaki (I, II) farklılıkları
- Çizelge 3.7. Progesteron ve ekoyapı parametreleri arasındaki korelasyon
- Çizelge 3.8. Grup I, günlere göre progesteron değerleri
- Çizelge 3.9. Grup II, günlere göre progesteron değerleri

1. GİRİŞ

1.1. Köpekte Gebelik Süreci

Köpeklerde gebelik, çiftleşme-tohumlama zamanı ile doğum olgusunun gerçekleşmesi arasındaki süreç olarak tanımlanmaktadır. Klinik tanı bakımından gebeliğin başlangıcı çiftleşme-tohumlamanın yapıldığı gün veya ovulasyon zamanı temel alınarak hesaplanmaktadır (Günzel-Apel ve Dieterich, 2001).

Ovulasyon zamanı, proöstrusun klinik belirtileriyle birlikte (vulvadan gelen kanlı akıntı, vulva dudaklarında ödem gibi) her 2-3 günde bir yapılan vaginal smear ve progesteron ölçümüyle belirlenebilmektedir. Birlikte yapılan vaginoskopi ve ultrasonografi de ovulasyon zamanının tespitinde yardımcı olmaktadır. Ovulasyonun meydana geldiği ilk günden 4-5 gün sonrasında da oositin canlılığı ve spermatozoonun uzun süren yaşam kabiliyeti nedeniyle çiftleştirme ya da suni tohumlama ile gebelik oluşturulabilmektedir. Dişi köpeklerde proöstrus ve östrus ortalama 9 gündür ve ovulasyon östrusun 3-4. günlerine rastlamaktadır. Dişi köpeğin erkeği kabul etmesi ya da vaginal sitolojide kornifiye hücrelerin %70 oranında görülmesi köpeğin östrusta olduğunu gösterir. Kornifiye hücre oranı yükseldikçe ovulasyon zamanına yaklaşıyor ama tam olarak vaginal sitoloji ile ovulasyon zamanı belirlenemez. Serum progesteron değeri LH'nın zirveye ulaştığı gün 2.0-3.0ng/ml seviyesindedir. Ovulasyonla birlikte 4.0-10.0 ng/ml seviyesine ulaşmakta, takip eden iki gün boyunca 10-25 ng/ml de seyretmektedir. Bu iki günlük sürede oositler oviduktta olgunlaşmakta ve fertilizasyon bölgesine göç etmektedirler. Ovaryumdaki oluşumlar 5.0-7.5 MHz lik problemlerle görüntülenebilmektedir. Ovaryum üzerinde follikül gelişimi ve ovulasyonla birlikte foliküllerin yerine hipoekojen yapılar görülmektedir (Romagnoli, 2006; Johnson, 2008).

Dişi köpeklerde gebelik süresi; çiftleşme göz önünde bulundurulduğunda 57-72 gün, LH dalgası kriter alındığında 64-66 gün, ovulasyon kriter alındığında 62-64 gün ya da sitolojik diöstrus kriter alındığında 56-58 gün olmaktadır (Romagnoli, 2006; Pretzer, 2008).

Köpek embriyosu ovulasyondan sonraki 8-9. günlerde morula aşamasındayken uterusu ulaşmaktadır. İlk 1-2 gün ovule olduğu taraftaki kornuda hareketli iken sonraki iki günde diğer kornuya göç etmektedir. İmplantasyon, ovulasyondan sonraki 13-15. günlerde olmaktadır (Romagnoli, 2006; Pretzer, 2008).

Dişi köpeklerde gebelik üç bölümde incelenebilmektedir. İlk bölüm; fertilizasyonla birlikte implantasyonun oluşması arasındaki süre yani LH zirvesi kriter alındığında 20-22. günlere rastlamaktadır. İkinci bölüm; implantasyondan fetal kalsifikasyon ve organogenezise kadar olan süre yani 40-42. günlere denk gelmekte, son bölüm ise organogenezisten doğuma kadar olan süreyi kapsamaktadır (Vestergen-Onclin ve Vestergen, 2008).

1.1.1. Köpekte Gebeliğin Hormon Mekanizması

1.1.1.1. Progesteron

Gebelik sürecinde rol oynayan en önemli hormon progesterondur (P₄). Dişi köpekte ovulasyon, progesteron serum düzeyi yaklaşık olarak 5–8 ng/ml'ye ulaştığında gerçekleşir (15,9–25,4 nmol/L). Bu düzey gebeliğin 10–30. günleri arasında 15–85 ng/ml (47,7- 270,3 nmol/L) değerine 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. Progesteron (P₄) gebelik sırasında endometriyumun ve glandular sekresyonun değişimini sağlar, embriyonun uterusu barınmasına destek olur, plasentanın gelişmesini ve devamlılığını destekler, myometriyal kontraksiyonları engeller ve de uterusun hareketsizliğini düzenler. Sonuç olarak progesteron; endometriyumun ve endometriyal sekresyonun değişiminde, endometriyal bütünlüğün devamının sağlanmasında ve plasentanın bağlanmasında yardımcı olarak görev almaktadır. Progesteron, uterus kaynaklı östrojen nedenli oluşan kontraksiyonun baskılanmasını sağlamaktadır (Smith ve McDonalds, 1974; Concannon, 1986; Feldmann ve Nelson, 1987; Linde-forsberg ve Eneroth, 1998; Wanke ve ark., 2002; Concannon, 2005; Vestergren-Onclin ve Vestergren, 2008; Alaçam ve ark., 2009).

Gebelik süresince progesteronun kaynağı corpus luteumdur. Bunun yanında LH ve prolaktinin luteotrofik etkileri bulunmaktadır. Dopamin agonistleri ise progesteron varlığında azalmaya başlamaktadır. Ovariohisterektomi veya luteolizisin indüksiyonu abort ya da erken doğum neticesinde gebeliğin sonlanmasına neden olmaktadır. Eksojen PGF₂α uygulamaları dişi köpeklerde luteolitik etki yaratmaktadır. Prostaglandin F₂α azaltılmış dozlarda gebeliğin 30. gününden itibaren gebeliği sonlandırmak amaçlı kullanılabilmeğe ancak hem yan etkileri hem de bazı durumlarda abortusun tam oluşmamasından dolayı kullanımı henüz sınırlıdır. Otuz-35 günlük gebeliklerde ise bromokriptin ve cabergolin gibi prolaktin sekresyonunu baskılayıcı ergot bileşikler abortus oluşturmak için kullanılabilir. Prostaglandin ve dopamin agonistlerinin abortus oluşturmak için birlikte kullanımı gebeliğin 25. gününden sonra mümkün olabilmektedir. Bu uygulama sonucunda doğumun şekillenmesinden 24 saat önce P₄ değeri kanda 2 ng/ml' nin altına düşmektedir (Johnson, 2008).

Köpeklerde seksüel siklusun süresi ortalama 6-8 ay arasındadır. Bu sürenin foliküler evresi 2 hafta, luteal evresi 2 ay, endometrial rejenerasyon süresi 2-2,5

ay ve anöstrus süresi ise 1-3 ay arasındadır. Köpeklerde gebelik corpus luteumdan salgılanan P₄ ile sürdürülmektedir. Gebeliğin ortalarından itibaren corpus luteum devamlılığını sağlayan prolaktin salgılanmaya başlamaktadır. P₄ seviyesinin 48 saatten uzun süreyle kanda 2ng/ml' nin altına düşmesiyle birlikte gebeliğin erken dönemlerinde abortus ya da embriyonik rezorpsiyon meydana gelmektedir (Gunzel-Apel ve ark., 2006).

1.1.1.2. Prolaktin

Köpeklerde gebeliğin devamı için gerekli olan ikinci önemli hormon prolaktindir (PRL). Prolaktin, gebe ya da gebe olmayan köpeklerde luteal dönemde önemli luteotrofik etki sağlar ve corpus luteum kaynaklı progesteronun normal seviyede seyretmesi için özellikle ovulasyon sonrası 30. günden itibaren prolaktin devamlılığı gerekmektedir. 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 hormonuna, salınımının devamı ise bu günden sonra PRL hormonuna bağlıdır (Onclin ve ark., 1993; Wanke ve ark., 2002; Lucas, 2008).

Prolaktin corpus luteumun devamlılığının sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Prolaktin sekresyonu gebeliğin ortalarında artmaya başlamakta, gebeliğin devamından ve laktasyondan sorumlu olmaktadır. Ancak bireysel, günlük ve stres kaynaklı olarak çeşitlilik gösterdiği için gebelik tanısında kullanılamamaktadır. Bununla birlikte dopamin agonistleri prolaktin sekresyonunu inhibe ederek corpus luteumun fonksiyonunu azaltır ve luteolizise sebep olarak abortusa neden olurlar (Vestergren-Onclin ve Vestergren, 2008).

1.1.1.3. Östrojen

Gebe köpeklerde östrojen seviyesi gebeliğin erken dönemlerinde 5-15 pg/ml olarak seyretmekte ve gebeliğin sonuna doğru hafif bir artış göstermektedir. Gebelik boyunca salgılanan östrojen hücre içi reseptör sayısını artırarak gebeliğin devamında, meme gelişimini uyarmada ve serviksin gevşemesinde rol oynamaktadır. Gebe olmayan köpekler ile gebe köpeklerin kan östrojen konsantrasyonu arasında farklılık gözlenmektedir (Feldman, 1996; Johnston ve ark., 2001).

1.1.1.4. Relaksin

Evcil hayvanların genelinde ovulasyondan sonraki 21. günden itibaren ölçülebilir seviyeye ulaşan ve plasentadan salınan relaksin hormonunun varlığı bilinmektedir. Bu hormonun domuzlarda prolaktinin salgılanmasını uyardığı söylenmektedir, ancak bu bilgi köpekler için henüz netlik kazanmamıştır (Günzel-Apel ve ark., 2006).

Relaksin gebeliğin 3.-4. haftası yükselmeye başlar ve doğumdan 2-3 hafta önce 4-6 ng/ml'ye kadar yükselir(Steinetz ve ark., 1996;Alaçam ve ark, 2005; Romagnoli, 2006).

Köpeklerde relaksin konsantrasyonu, LH pikinin 21-24. gününden gebeliğin sonuna kadar ölçülebilir düzeyde olmaktadır. Gebe olmayan köpeklerde serum relaksin miktarı ölçülebilir seviyede değildir. Gebe köpeklerde gebeliğin 40-50. günleri arasında en yüksek seviye olan 5 ng/ml seviyesine çıkmaktadır. Relaksin hormonu doğumdan sonra azalmaya başlamakla birlikte doğum sonrası 30. güne kadar hala ölçülebilir seviyededir. Köpeklerde gebeliğe ilişkin spesifik

hormon sadece relaksindir. Relaksin hormonunun gebelikteki rolü tam olarak anlaşılammışsa da ya corpus luteumu doğrudan etkileyerek ya da indirekt olarak prolaktin sekresyonunu artırarak gebelikte görev aldığı düşünölmektedir (Vestergen-Onclin ve Vestergen, 2008).

1.1.2. Gebelik Tanısı

Köpeklerde çiftleşme, ovulasyon veya LH zirvesi zamanı bilinmiyor ise gebeliğin dönemini kesin olarak saptamak zordur. Çoğu hayvan sahibi bilgi olarak ancak hayvanın çiftleşme tarihlerini vermektedir. Dişi köpekte gebelik süresi, çiftleşme gözönünde tutulduğunda 58-72 gün arasında, LH zirvesi gözönünde tutulduğunda ise 65 gün olarak bildirilmektedir. Köpeklerde, spermatozoanın uzun süren fertil gücü nedeniyle, çiftleşme ovulasyondan birkaç gün önce gerçekleşse bile, ovulasyona kadar spermatozoonlar canlı kalabilmektedir. Bu nedenle çiftleşmeden doğuma kadar geçen süre 72 güne kadar uzayabilir. Buna karşılık ovulasyondan sonra çiftleşen köpekler de ise süre 58 güne kadar kısalabilir (Alaçam, 2008).

1.1.2.1. Hormonal Tanı Yöntemleri

Köpeklerde gebeliğe ilişkin spesifik hormon sadece relaksindir ve konsantrasyonu LH zirvesinin 21-24. gününden gebeliğin sonuna kadar ölçülebilir düzeydedir. Oysa gebe olmayan köpeklerde serum relaksin seviyesi ölçülebilir seviyede değildir. Relaksin hormonu gebeliğin 40-50. günleri arasında en yüksek seviyede (5 ng/ml) olmaktadır. Relaksin ölçümü amacı ile yapılan spesifik immunoassay yöntemi ile gebelik teşhisi konulabilse de yavru ölümleri

ve hatalı pozitif sonuçlar göz önünde bulundurulmalıdır (Vestergen-Onclin ve Vestergen, 2008).

1.1.2.2. Radyografi

Özel teknikler kullanılmadığı sürece gebe olmayan uterusun radyografik olarak görüntülenmesi olanaksızdır. Bununla birlikte erken gebelikte uterusun biraz genişlemesiyle radyografide uterus görüntüsü alınabilmektedir. Gebeliğin 25. gününden itibaren abdomenin lateral radyografisi ile uterus lobuler gölgeler belirlenebilmektedir. Gebeliğin ilerlemesiyle birlikte karın boşluğunun kaudal kısmında yumuşak doku opasitesi halinde bir kütle, idrar kesesini ventrale, rektum ve kolonu dorsale, ince bağırsakları ise kraniale doğru itmiş şekilde görüntülenebilmektedir. Ancak bu görüntü gebeliğe özel bir görüntü olmamakla birlikte pyometra ve mukometra olgularında da aynı görüntü söz konusudur. Kesin radyografik tanı, gebeliğin 35-40. gününden itibaren yavruların kemik oluşumuyla birlikte konulabilmektedir. X ışınlarının gelişmekte olan fötüs üzerindeki zararlı etkilerinden dolayı 35. günden önce ve organogenesis aşamasında radyografi uygulaması ile gebelik tanısının konması doğru bulunmamaktadır (Alaçam, 2008).

1.1.2.3. Palpasyon / Fiziksel Tanı Yöntemleri

Köpeklerde gebelik tanısında kullanılan yöntemlerden birisi abdominal palpasyondur. Çiftleşmeden sonraki 24-35. günlerde abdominal palpasyonla tanı konulabilmekle birlikte 28. günden önce amniyotik keseler küçük oldukları için özellikle obez ve büyük ırk köpeklerde palpasyon zor olabilmektedir. Büyük boy köpeklerde abdominal palpasyon bir masa üzerinde ve ayakta iken, küçük

cüsseli olanlarda ise laterallere yatırılarak yapılabilir. Küçük cüsselilerde karın duvarı, dorsalden ventrale doğru, iki el arasından veya avuç içinde parmaklar arasından kaydırılarak uterus içindeki fötüsler farkedilmeye çalışılır. Büyük cüsselilerde ise karın duvarı laterallerden, bu defa ventralden dorsale doğru iki elin parmak uçları arasından geçirilir (Kustritz, 2005; Alaçam, 2008).

İri cüsseli, hırçın, fazlaca yağlı, karnı aşırı gergin hayvanlarda abdominal palpasyon güçtür. Erken gebelikte, diğer karın organları fazlaca dolgun iseler küçük olan uterus genişlemeleri farkedilmeyebilir. Bazı durumlarda bağırsaklardaki katı gaita yumakları gebelikle karıştırılabilir. Köpeklerde gebeliğin 21. gününde 1-2 cm çapında olan küre şeklindeki şişlikler karnın ventral ve orta kısımlarında farkedilebilirler. Gebelik süresi ilerledikçe bu şişlikler genişler ve karnın ventraline doğru yönelirler. Uterusta yan yana duran şişlikler, 28. günde 2.5 cm çapındadırlar ve 35. günden sonra çapları 6 cm kadar olup oval bir şekil alırlar ve diğerleri ile birleşmiş olarak algılanırlar. Gebeliğin sonuna yaklaştıkça genişleyen karın boşluğunda fötüsler saptanabilir (Kustritz, 2005; Alaçam, 2008).

Gebeliğin bu yöntemle tanısı, çiftleşmeden üç hafta sonrasında başlanarak, haftalık aralıklarla muayene yinelenerek konulabilir. Muayene özenli yapıldığı takdirde fötüslere zarar verilmemektedir(Alaçam, 2008).

1.1.2.4. Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG), yumuşak dokuların incelenmesine olanak tanıyan bir yöntem olarak üreme organlarının muayenesinde de kullanılmaktadır. Uygulama, ayakta veya yatan hayvanlarda, hayvan sahibinin de yakınında bulunmasıyla, önemli bir tepki görülmeden yapılabilir. Hekim ve hayvan için

rad-yografi-radyoskopide olduğu gibi herhangi bir risk taşımamaktadır(Kustritz, 2005)

Ultrasonografi üreme organlarının biçim, ölçü ve konumlarını görüntülemeye yardımcı olur. Özellikle sıvıların belirlenmesinde bu yöntem çok başarılı olup, böyle ortamlar ses dalgalarını yansıtmazlar ve ekranda siyah renkli görünürler (anekoik). Diğer dokular ise yoğunluklarına göre, griden-beyaza kadar farklı tonlarda ekojenite (hipoekoik-hiperekoik) gösterirler. Günümüzde, gerçek zamanlı B-mod ultrason cihazları karnivorlarda yaygın bir kullanım sahası bulmaktadır ve tanı amaçlı ultrasonografi çoğu kereler external-abdominal olarak uygulanmaktadır. Ayrıca henüz pratikte yeni kullanılmakta olan Doppler ultrasonografi tekniği ile üreme organlarındaki kan akımı da renkli olarak izlenebilmekte; ancak bu yöntem ile yapılan muayenelerde yavru sayısı hakkında bilgi edinilemediği için B-mode ultrasonografi tanıda daha etkilisonuç vermektedir (Kustritz, 2005;Eker ve ark., 2006).

Ultrasonografi yöntemi ile köpekte gebelik tanısı ovulasyondan 20 gün sonra yapılabilse de, kesin tanı 25. günden sonra gebelik keseleri tamamen görüldüğü taktirde konulabilmektedir. Ovulasyon zamanı her zaman bilinemediğinden çoğunlukla gebelik tanısı için muayene; çiftleşme-tohumlamadan 28-30 gün sonra yapılmalıdır (Kustritz, 2005; Alaçam, 2008).

Köpekte ultrasonografi ile gebelik tanısında en önemli sorun gerçek gebelik yaşını belirlemektir. Zira erken östrusta çiftleşen köpeklerde hayvanın henüz gebelik bulguları izlenemediği için hatalı olarak gebe değil tanısı konulabilir. Fötüslerin sayısının USG ile belirlenmesi hakkında gebeliğin 30. gününden önce yapılan çalışmada fötüs sayısı <4 veya >5 olarak iki grupta değerlendirilmiş ve % 97 oranında doğru sonuç alındığı bildirilmiştir. Gebelik ilerledikçe bu konuda tanı şansı daha da güçleşmektedir (Alaçam, 2008).

1.1.2.4.1. Ultrasonografik Muayene Bulguları

Köpekte gebelikle ilgili olarak LH zirvesini izleyen 18-30 günler arasındaki ultrasonografik görüntülerin incelenmesinde:

Onsekiz-20. gün: Sıvı dolu vitellin kese ortalama 2 mm çapında, içindeki sıvı nedeniyle anekoik görünümünde, koriyonik kaviteyi tamamen doldurmuş olarak izlenebilmektedir. Embriyonik bir doku henüz tesbit edilememektedir (England ve ark. 2003;Kustritz, 2005;Salmanoğlu ve ark., 2006; Alaçam, 2008).

Yirmiüç-24. gün:Bu günden sonra konseptus 7 mm çapında, 15 mm uzunluğundadır ve embriyo hiperekoik yapıda görüntülenebilir.Embriyoya bitişik olarak küre şeklinde sıvı dolu allantois belirlenebilir. Fötüsün kalp atımları ortalama 24 gün sonra farkedilir. Kalp atımı fötüsün ortasında hızlıca parıldayan bir şekilde izlenebilir (England ve ark., 2003; Salmanoğlu ve ark., 2006; Alaçam, 2008).

Yirmialtıncı gün: Allantoisin volümü artmıştır ve koryon ile vitellin kese arasına yerleşik vaziyette görüntülenmektedir. Amnion 25. günden sonra izlenebilir ve fötüsü saran belirgin hipoekoik bir zar olarak görüntülenmektedir (Eker ve ark., 2006; Alaçam, 2008).

Yirmisekizinci gün: Allantois büyümüş ve vitellin keseyi kısmen çevrelemiştir. Vitellin kese kutupları yassılaştırmış görünümündedir ve allantoisten daha küçüktür, fötüs bipolar ekojenik görüntü vermektedir (England ve ark., 2003; Alaçam, 2008).

Otuzuncu gün: Allantoik zarlar vitellin keseyi sararak birleşmiştir. Tubular vitellin kesenin zarı allantoisten daha ekojenik olarak ve yaygın katlanmış görünümü ile kolayca ayırt edilebilmektedir. Fötüs de büyümüştür.

Fötüste en hızlı büyüme 32-55. günler arasında olur, ve bu dönemde fetal hareketler görüntülenmektedir. Otuzbeşinci günden sonra fötusun baş, gövde ve abdomeni belirlenebilir. Fetal iskelet 40. günden sonra gözlenir ve kemikler hiperekoik görünümündedir. Yine bu günden sonra yapılan ultrasonografik muayene ile alınan horizontal görüntüde fötusun ense-kuyruk sokumu uzunluğu zoner plasentanın uzunluğundan daha fazladır. Bu kriter gebeliğin 44-45. günlerinde görülen değişiklik olarak belirtilmektedir. Bu evrede hiperekoik kalp kapakçıkları hareketli olarak izlenir. Kırkbeşinci günden sonra anekoik mideyi, karaciğerin kaudalinde olguların %90'ından fazlasında görüntülemek mümkündür. Birkaç gün sonra da sidik kesesi abdomenin kaudalinde görülebilir ve dikkatli bir muayene ile urachus görüntülenebilir (England ve ark., 2003; Kustritz, 2005; Eker ve ark., 2006; Alaçam, 2008; Pretzer, 2008).

Ultrasonografide yanlış pozitif gebelik tanıları, sidik kesesinin yanlışlıkla uterus olarak tanımlanması veya konseptusların tanıdan sonra rezorpsiyonuna bağlı olabilir. Yanlış negatif tanılar ise, gebeliğin henüz 23 günden erken olması ya da bağırsaklardaki gazın küçük konseptusları perdelemesi sonucunda ortaya çıkabilir. Yavru sayımlarındaki hatalarda ise; doğan yavruların tanıdakinden az çıkması, aynı yavrunun iki defa sayılmasına veya bazı fötüslerin rezorbe olmasına bağlı olabilir. Yavruların tanıdan fazla çıkması ise özellikle fötüs sayısı dörtten fazla olduğunda ortaya çıkmaktadır (Kustritz, 2005; Alaçam, 2008).

1.1.2.4.2. B-mod Ultrasonografik Verilerinin Bilgisayar Destekli Ekoyapı Analiz Yöntemiyle Değerlendirilmesi

Ultrasonografik resimler dijital ortama aktarılırken dikkat edilecek hususlar şunlardır:

-Aktarım işleminde mümkün ise bmp (bitmap) formatı tercih edilmelidir. En az sıkıştırma algoritmasını bmp formatı içerdiğinden, analizin sağlıklı olması için en çok tercih edilen formattır.

-Resimler aktarılırken en-boy oranı, kontrast, parlaklık gibi parametreler değişmeden dijital ortama aktarılmalıdır.

-Aktarılan tüm resimler için aynı şartlar (donanım, yazılım) sağlanmalıdır.

Dijital formata aktarılan B-mod ultrasonografik resimler, resim işleme yazılımı ile açıldıktan sonra analiz edilecek alanlar (ROI) yazılım arabirimi ile işaretlenir. Endometriyuma ait USG resimlerinde bu seçim yapılırken dikkate alınan kriterler şunlardır(Aslan ve ark, 2003) :

- Her bir ROI büyüklüğü en az 100 piksel kare olmalıdır.
- Her bir resim için 4 ROI seçilmelidir.
- Seçim alanı içerisine myometriyuma ait bölümler girmemelidir.
- Uterus lümeni seçime dahil edilmemelidir.

- Endometriyumun artefakt içermeyen bölümleri tercih edilmelidir.

Bilgisayar destekli ekoyapı analizlerinde değerlendirilen parametreler şunlardır;

Piksel : Piksel terimi pix (pictures-resimler) ve el (element) hecelerinin bir arada kullanımından doğmuştur. Piksel dijital bir resmi meydana getiren ve koordinat, renk (RGB) değerlerine ait bilgi içeren en küçük birimdir. Bir resimdeki piksel sayısı o resmin çözünürlüğü olarak adlandırılmaktadır. Piksel sayısı bazen tek bir rakam olarak (3 megapiksel dijital kamera) bazen de iki sayının çarpımı (640 x 480, 1280 x 1024) olarak verilir (Foley ve ark., 1990; Rangayyan, 2005; Lu ve ark., 2006; Wikipedia, 2009a). Bilgisayar ortamında piksellerden meydana gelmiş bir resim bitmapped image (bmp) olarak adlandırılır. Diğer resim formatları (jpeg, gif, tiff gibi) bmp formatının sıkıştırılmış versiyonlarıdır (Mülazımoğlu, 2009; Wikipedia, 2009a).

ROI (Region of Interest) : Ekoyapı analizi yapılacak olan ultrasonografik bir resimde analiz edilmek istenen doku veya organın tamamının aynı resim karesine sığması ya da artefakt içermemesi genellikle mümkün olmamaktadır. Bu nedenle analizi yapılacak olan doku ya da organı doğru şekilde temsil ettiği düşünülen alanlar (ROI) seçilerek analiz bu alanlar üzerinde gerçekleştirilir (Wikipedia, 2009b).

Ortalama Gradient: Dijital formattaki bir resimde gri değerler 0-255 arasında toplam 256 değer alabilir. Gradient, pikseller arasındaki gri değer değişimini, azdan çoğa ya da çoktan aza doğru olan eğilimi gösterir. Ortalama gradient komşu pikseller arasındaki gri değer (grey level) farklarını gösteren parametredir. Bu parametre incelenen resmin mikro-yapısal düzeydeki özellikleri

hakkında bilgi verir (Delorme ve Zuna, 1995). Hesaplama yapılırken resimde merkezi bir nokta-piksel (Z) hesaplanır. Bu noktaya göreceli olarak komşu pikseller arasındaki gri değer farkları hesaplanır.

Z (x, y) koordinatındaki pikselin gradient değerinin hesaplanması:

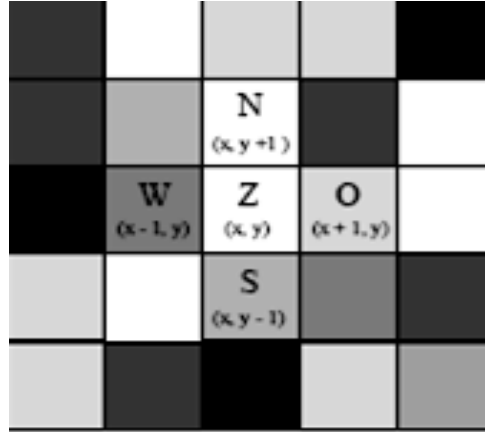
$$Gr_{Z(x,y)} = \sqrt{(N - S)^2 + (W - O)^2} = \sqrt{(i_{x,y+1} - i_{x,y-1})^2 + (i_{x-1,y} - i_{x+1,y})^2}$$

Formülde görüldüğü gibi Z(x, y) koordinatındaki “ i_{xy} ” pikselinin x ve y eksenlerindeki komşu piksellerle olan kontrast farkı hesaplanmaktadır (Şekil 1).

i_{xy} : Z(x,y) koordinatındaki pikselin kontrastını ortaya koymaktadır.

Maksimum gri değeri $\sqrt{2} \times 255 = 360,62$ olarak elde edilir. Ortalama gradient değerinin sıfır olması pikseller arasında gri değer farkının olmadığını gösterir. Böyle bir resim tam olarak homojendir.

Yukarıda anlatılan formül Z noktasından başlayıp tüm piksellerde tekrarlanır ve ortalama gradient değeri elde edilir (Şekil 1.1.) (Delorme ve Zuna, 1995, Szczypinski ve ark., 2001).



Şekil 1.1. Z merkez noktasına göre komşu piksellerin kontrastının saptanıp gradientin hesaplanması (Delorme ve Zuna, 1995).

Homojenite: Homojenite parametresi resimdeki bir örnekliliğin derecesini ortaya koymakta ve 0-1 arasında değerler almaktadır. Homojenite resimdeki piksellerin gri değer kombinasyonlarına ve sıklığına bağlı olarak değişir. İşlenen resimde (ya da ROI'de) gri değer çeşitliliği az ise ve yakın gri değerler eşit oranda dağılıyorsa resmin homojenite değeri yüksektir ve 1'e yaklaşır. Resmin homojenite değeri 1 ise o resim tam olarak homojendir. Aynı şekilde bunun tam tersi durumda yani resmin içerdiği piksellerde çok fazla gri değer kombinasyonu var ise homojenite değeri 0'a yaklaşır (Raeth ve ark., 1985; Garra ve ark., 1993; Lefebvre ve ark., 2000).

Kontrast: Resimde seçilen ROI'yi oluşturan piksellerdeki değişik gri değer seviyelerinin yoğunluk değişimlerinin saptanmasında kullanılır. Bu parametre ile analizi yapılan resmin özellikle makro yapısı ile ilgili bilgiler elde edilir (Lefebvre ve ark., 2000).

Entropi: Entropy bir düzensizlik ölçüsüdür. Resim işlemede entropy, aynı ROI içerisinde yer alan nesnelerin homojenite derecesine bağlı olarak değişen ve homojenite ile ters orantılı olan değerdir (Schürmann ve Grassberger, 1996; Schneider, 2007).

1.1.2.4.3. Eko Yapı Parametrelerinin Doğum ve Jinekoloji Alanına

Uygulanması

Doku analizleri birinci, ikinci derecedeki parametreler kullanarak, meme tümörü ve diğer doku tipleri arasındaki (yağ dokusu nekrozu, proliferatif mastopatik değişiklikler, kistler) farklılıklarını ortaya koyabilmiştir (Garraveark., 1993; Baderveark., 1994). Doku farklılaşmasındaki değişikliklere bağlı olarak iyihuyulu ve kötü huyulu tümör ayrımı yapılabilmiş ve böylelikle, meme tümörlerinde alınan biyopsi sayısında biraz daha netlik sağlanmıştır (Garraveark., 1993).

Siklusla ilgili değişiklikler kısırlarda ekoyapı analizleriyle (Gerstch, 1997; Lorber, 1999; Schmauder, 2003) ekoyapı parametreleri olarak değerlendirilerek, ortalama gradient, homojenite ve kontrast değerleri hesaplanarak saptanmıştır. İnekte de corpus luteumda ortalama gri değerden elde edilen verilerle siklustaki değişiklikler ortaya konabilmiştir (Singh ve ark., 1997; Tom ve ark., 1998).

Becerikli soy ve ark. (2006)'nın köpeklerde meme tümörlerinin ekoyapı analizlerini inceledikleri bir çalışmada, ortalama gradient ve ortalama

gradientdeğerlerininbenign tümörlerde daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir ($p < 0.01$). Ayrıca malignant tümörlerin boyutları ile ortalama gradient değeri arasında negatif bir korelasyon ($r = -0.996; p < 0,05$) ve tümör boyutları ile ortalama grideğer arasında yüksek düzeyde bir pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir ($r = 1.000; p < 0.01$).

İneklerde yapılan bir çalışmada (Küçükaskan, 2010) endometritis tanısında ekoyapı parametrelerinin özellikle E2 ve E3 düzeydeki endometritislerde kullanılabileceği, E1 düzeyindeki endometritislerde de tedavi sonrası iyileşmeye ilişkin sonuçlar elde edilebileceği ortaya konulmuştur.

1.1.3. Köpekte Gebelik Yaşı ve Doğum Zamanının Belirlenmesi

Doğumun ne zaman şekilleneceği ya da hayvanın kaç günlük gebe olduğu kimi zaman hayvan sahibinin merakı, sezaryen operasyonu yapılacaksa tarih ayarlaması, kimi zaman da gebeliğin sonlandırılma isteğine bağlı olarak gebelik yaşı araştırılabilmektedir. Çiftleşme zamanına bağlı olarak gebelik süresindeki 58-72 gün arasında şekillenebilen değişiklikler nedeniyle doğumun olası zamanını doğru olarak belirlemek üzere bazı yöntemler önerilebilir (Luvoni ve Beccaglia, 2006; Alaçam, 2008)

1.1.3.1. Ovulasyon Günü

Ovulasyon günü bilindiğinde gebelik süresi çoğu köpekte 62-64 gündür. Ovulasyon günü plazma progesteron düzeyleri 2-3 günde bir düzenli aralıklarla nitel veya nicel ölçülerek belirlenebilir. Ovulasyon günü LH zirvesinden yaklaşık iki gün sonra şekillendiği düşünülerek gebelik yaşı hesaplanabilmektedir. Ancak

progesteron ölçümü LH ölçümünden daha ucuz ve kolay kullanılabilir olduğundan, progesteron seviyesinin yükselmeye başladığı gün 0. gün olarak kabul edilmektedir (Luvoni ve Beccaglia, 2006; Kim ve ark., 2007).

1.1.3.2. Fötometri

Köpeklerde konseptus'ların gelişimi ve gebelik yaşının fötometri ile saptanması mümkündür. Bu amaçla, ultrasonografi ile belirlenen gebelik kesesi çapı, baş-pelvis bölgesi arası uzunluk, biparietal ve abdominal çaplar gibi ölçümlerden yararlanılmaktadır (Luvoni ve Beccaglia, 2006; Alaçam, 2008).

Köpekte gebelik yaşının (GY) kesin tanısı gebelik kesesi çapının (GKÇ)20-37. günlerde ölçülmesi ile konabilmektedir. Fötal kese; uterus içerisinde sınırları belirgin anekoik alan şeklinde görüntülenmektedir. Gebeliğin 30. gününden sonra fötal gelişme hızlıdır ve organogenezis nedeniyle yuvarlak olan kese ovalleşmeye başlar. Yine 38. günden 60. güne kadar fötal baş çapı (FBÇ) ve fötal vücut çapı (FVÇ) ölçülerek gebelik yaşı hesaplanabilir. Ayrıca 48. günden sonraki dönemde, fötüsün kıvrılması ve probun görüntü alanından taşması nedeniyle FBPU (fötal baş ile pelvis bölgesi arasındaki uzunluk)ölçümünün zor olacağı bildirilmiştir . Fötüsün morfolojisi doğumdan 35-38 gün önce tanımlanabilir. Bu verileri kullanarak ve ayrıca çiftleşme tarihinin de bilinmesi ile fötüsün olgunlaşma çizelgesi çıkarılabilir. Ölçümler aşağıdaki formüllere uygulanarak gebelik yaşı ve doğuma kaç gün kaldığı kolayca saptanabilir (Çizelge 1.1): (Yeager ve ark., 1992; Luvoni ve Grioni, 2000; Eker ve ark., 2006; Alaçam, 2008)

Çizelge 1.1: Köpekler için gebelik yaşı tayini(Alaçam, 2008)

Köpekler için	
<i>40 günden önceki gebelikler için</i>	<i>40 günden sonraki gebelikler için</i>
$GY = (6 \times GKÇ) + 20$ $GY = (3 \times FBPU) + 27$	$GY = (15 \times FBÇ) + 20$ $GY = (7 \times FVÇ) + 29$ $GY = (6 \times FBÇ) + (3 \times FVÇ) + 30$

1.1.3.3. Vajinal Sitoloji

Daha önce söz edildiği gibi ovulasyon zamanının tayini için vajinal sitoloji bulguları önemlidir. Vajinal smeardeki değişiklikler ile fertil dönemin bitimi ve metöstrusun başlangıcı belirlenebilir. Bu dönemde vajinal sitolojide küçük intermedier ve parabazal hücrelerinin sayısı artar, polimorf çekirdekli lökositler görülmeye başlar. Bu bulgular plazma progesteron düzeyi zirveye ulaştınca şekillenir. Bu karakteristik değişiklikler doğum tarihini belirlemek üzere değerlendirilebilir. Çoğu köpekte doğum sitolojik metöstrusun başlangıcından 57 gün sonra şekillenir. Bu bulgu, gebelik süresi ovulasyon zamanından sonra hesaplanıyorsa çeşitlilik gösterebilir (Aslan ve ark., 1995; Kim ve ark., 2007).

1.1.3.4. Rektal Isıdaki Değişiklikler

Doğumun başlangıcını belirleyebilecek yöntemler arasında en pratiği rektal ısıdaki değişikliklerdir. Doğumdan 24-36 saat önce rektal ısıda belirgin bir düşme farkedilebilir. Normalde 38-39 °C derece olan rektal ısı, 37 °C derece veya altına

düşer. Bu durum prepartum hipotermi olarak adlandırılmakta olup, plazma progesteron hormonunun ani düşmesine bağlanmaktadır (Luvoni ve Beccaglia, 2006).

1.1.3.5. Postpartum Uterus İnvolyasyonunun Araştırılması

Doğumdan sonra corpus ve komu uteri'ler kolayca görüntülenebilir. Kornu'lardoğumdan sonra bir süre büyük kalırlar ve sıvı içerirler. Lumende biriken sıvı her zaman anekoik değildir ve ekojenik kısımlar içerebilir. Doğumdan sonraki ilk iki günde uterusun çapı azalır. Kornular ilk haftada, plasental bölgelerde hipoekoik merkezli, çeşitli ekojenitede, çok katlı belirgin genişlemeler gösterirler. Uterus anöstrustaki ölçülerine 4-6 haftada döner; bununla birlikte ultrasonografik olarak uterus involusyonu postpartum 15. haftaya kadar tamamlanmaz(Alaçam, 2008).

1.1.4. Köpeklerde Gebeliğin Sonlandırılması

1.1.4.1. Köpeklerde Gebeliği Sonlandırma Nedenleri

İstenmeyen çiftleşmeler, trombositopeni, hemolitik anemi, poliartritis, sistemik lupus erithematozis gibi immun mediator hastalıklarda gebeliğin programlı sonlandırılması endike olmaktadır (Alaçam, 2008)

1.1.4.2. Gebeliği Sonlandırmada Kullanılan Farmasötik İlaçlar

Dişi köpeklerde progesteron, endometriyum epitelinin implantasyon için hazır hale gelmesini sağlamaktadır. Progesteron fekdasyon sonrası, uterus sekresyonunu kontrol etmekte, böylece embriyonun implante olana dek uterus salgılarıyla beslenmesini sağlamaktadır. Ayrıca; gebeliğin 65. gününe kadar uterus kontraksiyonlarını en düşük seviyede tutmaktadır. Progesteronun bu etkilerinden dolayı istenmeyen gebeliklerin sonlandırılması için belirli dönemlerde birtakım farmasötik ilaçlar kullanılmaktadır (Wanke ve ark., 2002).

1.1.4.2.1. Prostaglandin $F_{2\alpha}$

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 'nın vasküler, gastrointestinal, respiratorik ve reproduktif dokularda çoklu biyokimyasal aktiviteleri bulunmaktadır. Çoğu memeli türünde luteolitik ve uterotonik etkisinin olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte $PGF_{2\alpha}$ diğer vücut sistemlerinde de çeşitli etkilere neden olmaktadır. Bu etkiler köpeklerde abortusun uyarımında yan etki olarak adlandırılmakta ve hipersalivasyon, bradikardi, istemsiz dışkılama, istemsiz ürinsiyon, bulantı ve kusma olarak kendini göstermektedir (Wanke ve ark., 2002).

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ köpeklerde gebeliği sonlandırmak amacıyla östrus bitiminden sonrakullanılabilmektedir ve bu hormongebeliği; luteolizise, uterus kontraksiyonlarına ve serviks dilatasyonuna neden olarak sonlandırmaktadır. Gebeliğin 25-30. günlerdeki $PGF_{2\alpha}$ kullanımı ölçülebilir düzeyde olan progesteron üretimini durdurması bakımından daha erken dönemdeki kullanımlarına göre çok daha etkilidir. Bu nedenle gebeliğin orta dönemlerinde luteolitiketkisi nedeniyle abort oluşturmak amacıyla kullanılabilmektedir(Feldman ve ark.,1993; Wanke ve ark., 2002).

Prostaglandinlerin kullanım şekli intramusküler ya da subkutan olarak günde 2-3 kez ve 4-6 gün süreyle olmaktadır. Gebeliğin orta döneminde yani 25. gününden sonra yapılacak olan PGF kullanımı;

- Düşük doz: 30-50 µg/kg x 5-9 gün
- Yükseltilmiş doz: 30-50 µg/kg ile başlayıp, devam eden günlerde 100-200 µg/kg a yükseltilmesi
- Yüksek doz: İlk günden 200 µg/kg ile başlayan uygulamalar şeklinde olmaktadır (Wanke ve ark., 2002).

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 'nın, LH dalgasını takiben 22. günde, yani implantasyondan önce yüksek dozlarda kullanımı ile gebeliğin oluşumu engellenmekte ya da erken gebelik durumu varsa gebeliğin sonlandırılmasında etkili olmaktadır (Wanke ve ark., 2002).

Abort oluşturmak amacıyla kullanımlarında görülen yan etkiler; bulantı, salivasyon artışı, defekasyon, ürinasyon ve solunum stresi olarak belirtilmektedir. Bu yan etkiler tipik olarak akut meydana gelmekte ve uygulama yapılan gebe köpeği kısa süreli; doza ve bireysel hassasiyete bağlı olarak farklı düzeylerde etkilemektedir (Wanke ve ark., 2002, Alaçam, 2008). Bu tarz yan etkiler nedeniyle öngörülen ilaç kullanım dozu 50 µg/kg ya da daha düşük dozda başlayarak zamanla dozun artırılması şeklinde olmaktadır (Wanke ve ark., 2002).

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 'nın yarılanma ömrü sadece bir kaç saniye, i.m enjeksiyonu takiben dolaşımda birkaç dakika ya da s.c enjeksiyonu takiben biraz daha uzun sürelidir. Kullanımı USG muayenesi eşliğinde sürdürülmelidir. Yeterli

süre kullanılmaması durumunda kısmi abortus durumları görülebilmektedir. Kullanılacak olan doza bağlı olarak bazı gebeliklerde dokuz günde abortus gerçekleşmekte, çoğunlukla 5-7 gün kullanımı yeterli olmaktadır (Wanke ve ark., 2002).

Sentetik prostaglandin olan cloprostenol'ün 48 saat arayla 2,5 µg/kg dozda üç kez kullanımı ile köpeklerde gebelik sonlandırılabilir. Yapılan bir araştırmada 67 köpek üzerinde bu protokol uygulanmış ve %100 oranında başarı elde edilmiştir. Ayrıca abortus amaçlı cloprostenol kullanılan çalışmalarda uygulama öncesi yapılacak olan antikolinerjik ilaç (atropin sülfat, prifinium promide ve metopirazine) uygulamasıyla oluşacak yan etkiler en aza indirilebilmektedir (Wanke ve ark., 2002).

1.1.4.2.2. Dopamin Agonistleri

Prolaktin sekresyonu multiple nörotransmitterler ve hormonların kontrolü altında ön hipofizdeki laktotrof hücreler tarafından yapılmaktadır. Salınımının baskılanmasında en etkili kontrol mekanizması hipotalamusun dopaminerjik nöronlarından salınan endojen dopamindir (Wanke ve ark., 2002).

Gebe ya da gebe olmayan köpeklerde corpus luteumun devamlılığını sağlayan en önemli luteotrofik hormon prolaktindir. Prolaktin ovulasyondan sonraki 30. günden itibaren progesteron sekresyonuna destek olmaktadır (Wanke ve ark., 2002).

Karnivorlarda gebeliğin ikinci yarısında prolaktin sekresyonu baskılanırsa, corpus luteumlar luteotropik destekten yoksun kalırlar ve abortuslar oluşur (Aslan ve ark., 1998, 1999a, 1999b, 2000, 2001b; Erünel-Maral ve ark., 2003).

Dopamin agonistlerinden bromocriptin ve cabergolin ergot alkaloidleri olarak adlandırılmakta ve dopamin D-2 reseptör agonisti olarak etki göstermekle birlikte prolaktin sekresyonunu engelleyerek progesteron seviyesini baskı altında tutmaktadırlar. Serotonin antagonisti olan metergolin endojen dopamin sekresyonunu uyararak prolaktin salgılanmasını engellemektedir (Wanke ve ark., 2002; Romagnoli, 2006).

Bromocriptin: Gebe köpeklerde abortus amacıyla gebeliğin 30. gününden sonra dopamin agonisti olan bromocriptinin 0,1mg/kg oral ya da i.m. enjeksiyonunun (günlük ya da günde iki defa) altı gün süreyle kullanılması ile etkili sonuçlara ulaşılmıştır. Yapılan çalışmalara göre gebelik sonlanana kadar ilaç kullanımına devam edilmesi gerektiği belirtilmektedir(Küplülü ve ark., 1992;Wanke ve ark., 2002).

Bromocriptin tabletleri insanlarda hiperprolaktineminin tedavisinde kullanılmak üzere piyasada bulunmaktadır ancak Amerika Birleşik Devletlerinde veteriner kullanımlarına izin verilmemektedir (Wanke ve ark., 2002).

Büyük ırk köpeklerde abort amacıyla kullanılacak tabletler bölünerek kullanılabilen ancak daha küçük ırklarda toz haline getirilerek doz ayarlaması yapıldığı takdirde kullanılabilir (Wanke ve ark., 2002).

Dopamin agonistlerinin sebep olduğu yutma güçlüğü, ataksi ve mide bulantısına neden olmaktadır. Mide bulantısının sebebi dopaminerjik elementlerin kan beyin bariyerini geçebilmeleri ve kusma merkezini uyarmaları olarak açıklanmaktadır (Wanke ve ark., 2002).

Cabergolin:Cabergolin Avrupa ülkelerinde abortus oluşturmak amacıyla başarıyla kullanılmaktadır. Cabergolin de ergot alkaloididir ancak bromocriptine oranla daha kuvvetli, daha az dozlarda kullanılabilen ve daha az yan etkiye sahip dopamin agonistidir. Gebeliğin orta döneminden itibaren kullanımı gebeliği sonlandırmada oldukça etkilidir (Aslan ve ark., 1999b; Wanke ve ark., 2002).

Gebe köpeklerde 30. günden itibaren 1,7 µg/kg 48 saatte bir, s.c. altı gün süreli ya da 40. günden sonra 5 µg/kg 5 günlük oral kullanımıyla gebeliği en az yan etkiyle sonlandırdığı bildirilmektedir. Belirtilen dozlarda kullanımı bromocriptine oranla yan etkilerin yok denircesine az olduğu belirtilmektedir (Aslan ve ark., 2001a; Wanke ve ark., 2002).

Oral kullanımı için Avrupa ülkelerinde likit formda ve Galastop adıyla piyasaya sürülmüştür (Wanke ve ark., 2002).

1.1.4.2.3. Misoprostol Uygulamaları

Misoprostol prostaglandin grubunda bulunan bir moleküldür. Reprodüktif olarak servikal gevşemeye ve uterus kontraksiyonlarına neden olur. Servikal açılma, kompleks bir biyokimyasal olay sonucu şekillenir. Bu olaylar kollajen moleküllerinin formasyonlarını değiştirmesi sonucu oluşur. Servikal gevşeme, kollajen fibrillerinin azalması ve elastikiyet kazanması ile ilişkilidir. Bu olaylar temelde, COX-2 enziminin artışına ve bunun sonucu olarak ta prostaglandin E (PGE) salınımına bağlıdır. PGE servikal gevşemenin gerçekleşebilmesi için önemli roller üstlenir (Rai ve Schreiber, 2005).

Prostaglandin E1 analogu olan misoprostol'un ilk önce kadınlarda servikal-vajinal uygulamaları dikkat çekmiştir. Gebeliğin ikinci yarısından sonra,

gebelikleri sonlandırmak için vaginal uygulamalar başarılı olmuştur (Blanchette ve ark., 1999; Danielian ve ark., 1999; Liu ve ark., 1999).

Prostaglandin E, düvelerde (Duchens ve ark., 1993), koyunlarda (Barry ve ark., 1990) ve köpeklerde (Macun ve ark., 2006; etin ve ark., 2010) servikal gevsemeye yol açar. Köpeklerde cabergolin ile birlikte uygulandığı zaman tek başına uygulanan cabergoline göre abortusun daha kısa sürede gerçekleştiği ortaya konulmuştur. Aglepriston ile birlikte kullanıldığında da abortus süresini önemli ölçüde kısalttığı ortaya konulmuştur (Ağaoğlu ve ark., 2011).

1.1.4.2.4. Progesteron Antagonistleri

Progesteronun gebeliğin fizyolojik regulasyonundaki; implantasyona hazırlık, uterus sekresyonunun sağlanması ve uterusun kontraksiyonlarının durdurulması gibi rolleri antiprogestinlerin gebelik sonlandırılması ve doğumun uyarılmasında kullanılabilmelerini sağlamaktadır (Fieni ve ark., 2001c).

Antiprogestinler; hormonal mesaj ya da hormonal etki olmaksızın özel hormonal reseptörleri engelleyebilme yeteneğine sahiptir. alışmasına engel oldukları hormonların normal feed- back mekanizmasında kesinti oluşturarak bu hormonların sentezine izin vermemektedirler. Antiprogestinler hiç progesteron etkisi göstermeden progesteron reseptörlerine yüksek afinite gösteren sentetik yapıdaki steroidlerdir. Köpeklerde kullanılan iki tane antiprogestin vardır; mifepristone (RU486), aglepriston (RU534). (Philibert, 1994; Fieni ve ark., 2001a, 2001b, 2001c ; Wanke ve ark., 2002; Romagnoli, 2006)

Progesteron antagonistlerinin progesteron reseptörlerine bağlanması 3 boyutlu reseptör yapısında şekil değişikliğine neden olmaktadır. Bunun

sonucunda meydana gelen hormon-reseptör kompleksi DNA ile ilişkiye geçemediği için gen ekspresyonu şekillenemez ve progesteron reseptöre bağlanmasına rağmen aktivite gösterememektedir (Hoffman ve Schuler, 2000).

Dişi köpeklerde gebeliğin dönemine göre, rezorpsiyon veya abortlara neden olmaktadır. Bu etkilerinden dolayı, dişi köpeklerde, istenmeyen gebeliklerin sonlandırılması veya doğumun uyarılması amacıyla antiprogesteronlar başarıyla kullanılabilir (Hoffman ve Schuler, 2000).

Mifepriston

Mifepristone, progesteron ve glukokortikoid antagonistidir. Antiprogesteron etkisi antikortikoid etkisinden daha güçlüdür. Progesteron ya da kortizol yokluğunda agonistik etki göstermektedir. Mifepristone Roussel Uclaf laboratuvarlarında insan uygulamaları için geliştirilmiştir. Gebe kadınlarda mifepristone (RU486) erken dönemdeki gebeliği %80 oranında, en az yan etkiyle sonlandırmaktadır. Kanıtlanmış olan bu etkisiyle düşük dozda prostaglandin (misoprostol) ile birlikte kullanımı gebe kadınlarda bu yüzdeyi 96 civarına çıkarmaktadır (Fieni ve ark., 2001c).

Köpeklerde gebeliğin 30. gününden itibaren kullanımı etkili olmaktadır. Kullanım protokolü; 2,5 mg/kg, oral günde iki kez 4-5 gün süreyle şeklindedir. Tedaviden 3-4 gün sonra gebelik sonlanmaktadır (Fieni ve ark., 2001c).

Aglepriston (Alizin)

Aglepriston progesterona göre reseptörlere üç kat fazla ilgi göstererek bağlanmakta ve progesteronun bağlanmasını bu şekilde engellemektedirler (Fieni ve ark., 2001c).

Fieni ve arkadaşlarına göre (1996) aglepriston'un 24 saat arayla iki kez 10 mg/kg dozda uygulanmasıyla gebe köpeklerde %97 oranında rezorpsiyon/abort oluşmaktadır. Aglepriston, istenmeyen çiftleşme gününden itibaren gebeliğin 45. gününe kadar gebeliği sonlandırma amacıyla kullanılabilir. Alizine® 24 saat arayla iki doz olarak uygulanmaktadır. Erken dönem gebeliklerde yapılan uygulamalar rezorpsiyonla, orta dönem gebeliklerde yapılan uygulamalar ise abortusla sonuçlanmaktadır. Orta dönemde yapılan uygulamaları takiben vaginal akıntı görülmekte ve bu akıntıyı takiben 24 saat içerisinde de abortus başlayarak 3-5 gün içerisinde sonlanmaktadır (Concannon ve ark., 1990; Fieni ve ark., 2001a).

Aglepriston uygulamalarında, özellikle gebeliğin 25 – 35. günleri arasında, yavruların dışarı atılmasından çok rezorpsiyonlarının gerçekleştiği belirlenmiştir (Fieni ve ark., 2001a, 2001b; Wanke ve ark., 2002)

Progesteron antagonistleri gebeliği, uterusunda bulunan progesteron reseptörlerine bağlanarak ve böylece progesteronun biyolojik etkisini ortadan kaldırarak sonlandırmaktadır (Fieni ve ark., 2001a).

Köpeklerde progesteron antagonisti uygulamalarına bağlı olarak periferik progesteron seviyelerinde düşme şekillendiği saptanmıştır (Concannon ve ark., 1990).

Yapılan alışmalarda (Aksoy, 2007; Schfer-Somi ve ark., 2007), Alizin ile st üste aynı köpeklerde iki kez yapılan abortus uyarımları sonrasında fertilitenin olumsuz etkilenmediği ortaya konulmuştur.

Aglepriston, enjeksiyon bölgesinde oluşturabileceği ağrısız yangı semptomlarından başka yan etkiye sahip olmamakla birlikte bu semptomlarda bir aylık bir süre sonunda ortadan kalkmaktadır (Fieni ve ark., 2001a).

Bu çalışmanın amacı, gebeliği farklı ilaçlar ile sonlandırılan köpeklerde ultrasonografik ekoyapı parametrelerine bakarak, abortus sürecine ilişkin bir tanı yöntemi ortaya koymak ve kullanılan ilaçların olası etki farklılıklarını araştırmak şeklinde özetlenebilir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Hayvan Materyali

Çalışma materyalini 2008-2010 yılları arasında, istenmeyen gebeliklerin sonlandırılması istemiyle, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Kliniğine gelen on adet dişi köpek oluşturdu.

Yaşları 1-5 ve canlı ağırlıkları 12-34 kg arasındaki materyalin gebelikleri ise 25-40 günler arasında değişmekteydi. Çalışmaya alınan köpekler Beagle, Boxer, Labrador, Golden Retriever ve melez ırklardan oluşmaktaydı.

Materyal olarak kullanılan on adet köpek rastgele, beşer köpekten oluşan iki gruba ayrıldı. Grup I de sadece Alizin (Aglepriston); Grup II de ise Alizin, Galastop ve Cytotec (Aglepriston, cabergolin, misoprostol) kombinasyonu uygulandı (Çizelge 2.1.).

Çizelge 2.1. Çalışmayı oluşturan gruplar.

Gruplar*	Uygulamada kullanılan ilaçlar
Grup I	Alizin®
Grup II	Alizin®, Galastop®, Cytotec®
*Tüm gruplarda gebeliğin 25-40. günleri arasında bulunan köpekler kullanıldı.	

2.2. Yöntem

2.2.1. Çalışma Düzeni

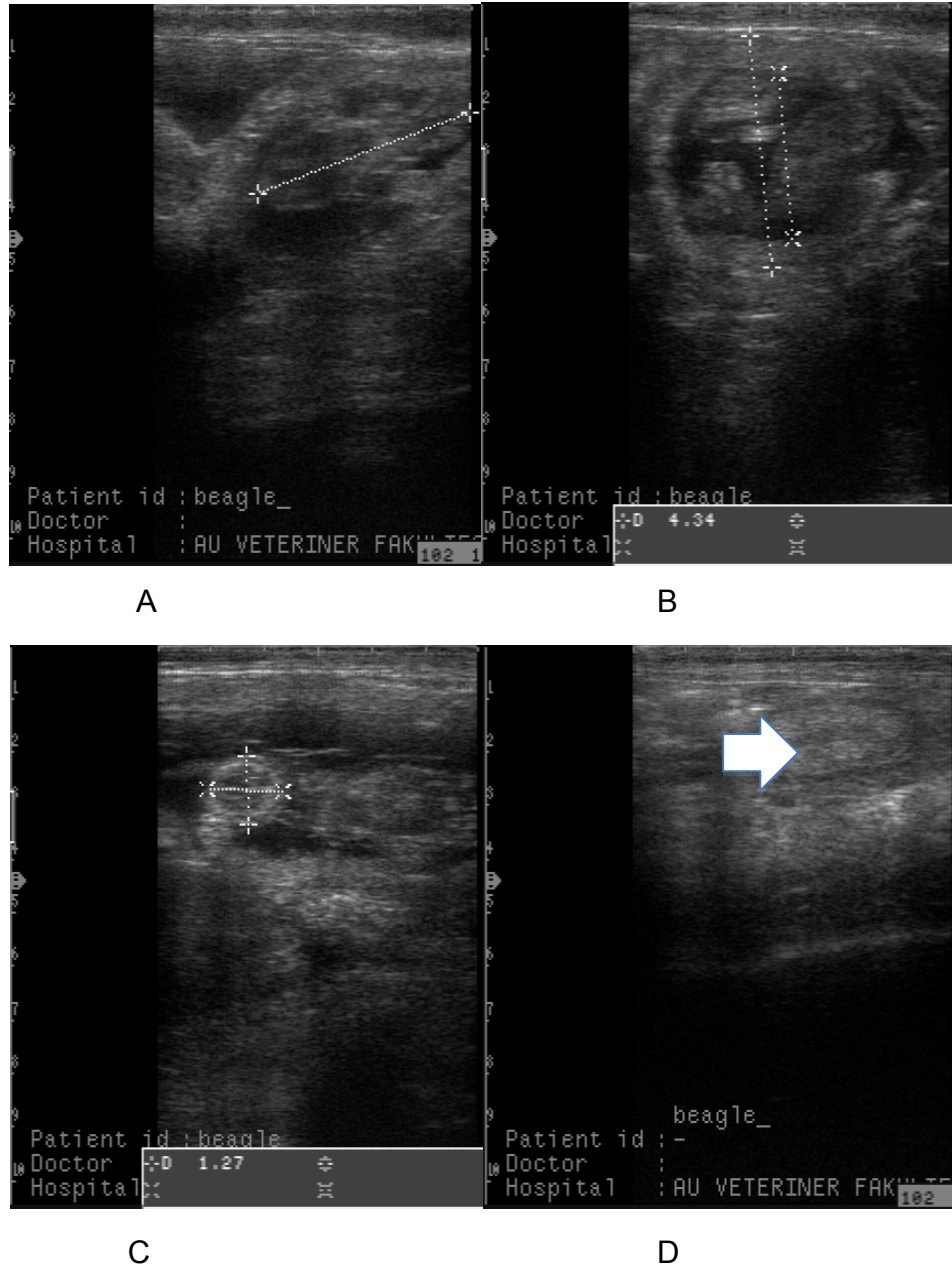
Çalışma; Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Kliniğine, istenmeyen çiftleşme sonucu gebeliklerinin sonlandırılması istemiyle getirilen sağlıklı köpekler üzerinde, sahiplerine onay formu imzalatıldıktan sonra gerçekleştirildi. Abortussüreci ve sonrasındaki kontrollerin yapılabilmesi amacıyla köpekler Ankara Üniversitesi Doğum ve Jinekoloji Kliniği'nde hospitalize edildiler.

2.2.2. Klinik Uygulamalar

2.2.2.1. Gebelik Muayenesi ve Gebelik Günlerinin Saptanması

Köpeklerin çiftleşme tarihleri hasta sahiplerinden alınan anamnez ve yapılan ultrasonografik muayeneler ile tespit edildi. USG muayene için 6,0 ve 8,0 MHz frekanslı linear prob donanımlı Pie-Medical®, Falco 100 marka ultrasonografi cihazı kullanıldı. Muayenede ektrafötal ve fötal yapıların uzunlukları değerlendirilerek gebelik günü saptandı. Ekstra fötal yapılar, yavru kesesi iç çapı ve uterus dış çapı; fötal yapılar ise ense-kuyruk sokumu uzunluğu, abdominal çap, başçapı ve biparietal çap olarak değerlendirildi (Şekil 2.1.)(Çizelge 2.2 ve 2.3).

Gebelik günleri, çizelge 2.2.'de yer alan denklemler doğrultusunda belirlendi. Gebelik günlerinin belirlenmesindeki doğruluk oranları, çizelge 2.3.'de görülmektedir.



Şekil 2.1. Ultrasonografik muayenelerde izlenen (A) ense-kuyruk sokumu uzunluğu, (B) yavru kesesi iç ve dış çap ölçümleri, (C) biparietal çap, (D) abortus sonrası boş plasantasyon alanı.

Çizelge 2.2. Ultrasonografik muayene ile gebelik günlerinin saptanmasında kullanılan referans denklemler (Luvoni ve Beccaglia, 2006)

Parametre	Denklem (LH Dalgası Sonrası Gün Sayısı)	Referans
Yavru Kesesi İç Çapı	$= 19,66 + 6,27 \times \text{cm}$	Yeager ve ark., 1992
	$= (\text{mm} - 82,13) / 1,8$ (orta boy köpekler için)	Luvoni ve Grioni, 2000
	$= (\text{mm} - 68,68) / 1,53$ (küçük boy köpekler için)	Luvoni ve Grioni, 2000
Uterus Dış Çapı	$= 17,39 + 4,98 \times \text{cm}$	Yeager ve ark., 1992
	$= (\text{mm} - 80,78) / 1,57$	Luvoni ve Grioni, 2000
	$= (\text{mm} - 85,17) / 1,83$	Luvoni ve Grioni, 2000
Ense-Kuyruk Sokumu Uzunluğu	$= 26,64 + 4,54 \times \text{cm} - 0,24 \times \text{cm}^2$	Yeager ve ark., 1992
Abdominal Çap	$= 22,89 + 12,75 \times \text{cm} - 1,17 \times \text{cm}^2$	Yeager ve ark., 1992
Baş Çapı	$= 21,08 + 14,88 \times \text{cm} - 0,11 \times \text{cm}^2$	Yeager ve ark., 1992
Biparietal Çap	$= (\text{mm} - 29,18) / 0,7$ (orta boy köpekler için)	Luvoni ve Grioni, 2000
	$= (\text{mm} - 25,11) / 0,61$ (küçük boy köpekler için)	Luvoni ve Grioni, 2000




Çizelge 2.3. Değişik büyüklükteki köpekler için gebelik günü tahminindeki hassasiyet oranları (Luvoni ve Beccaglia, 2006)

Köpek Büyüklüğü	± 1 Gün		± 2 Gün	
	YKİÇ n (%)	BÇ n (%)	YKİÇ n (%)	BÇ n (%)
Küçük	43 / 56 (76,8)	92 / 123 (74,8)	49 / 56 (87,5)	108 / 123 (87,8)
Orta	30 / 39 (76,9)	61 / 97 (62,9)	33 / 39 (84,6)	79 / 97 (81,4)
Genel	73 / 95 (76,8)	153 / 220 (69,5)	82 / 95 (86,3)	187 / 220 (85)
YKİÇ: Yavru Kesesi İç Çapı, BÇ: Biparietal Çap				

2.2.2.2. Gebeliklerin Sonlandırılması

Gebeliklerin sonlandırılmasında üç farklı etken madde kullanıldı. Bu etken maddelerin uygulama dozları ve uygulama yolları aşağıda sunulmuştur (Çizelge 2.4).

Çizelge 2.4. Gebelik sonlandırılmasında kullanılan ilaçlar ve dozları

Etken Maddeler	Ticari Preparat İsmi	Uygulama Dozu	Uygulama Yolu	
Aglepriston	Alizin®	10 mg/kg, 24 saat arayla iki doz	Derialtı (S.C.) enjeksiyon	
Misoprostol	Cytotec®	< 20 kg, 200 mcg > 20 kg, 400 mcg Abort süreci bitene kadar 24 saatte bir	Intravaginal	
Cabergolin	Galastop®	5 µg/kg, abort süreci bitene kadar 24 saatte bir	Oral	

Grup I'de bulunan 5 köpeğe gebelik sonlandırma amacıyla aglepriston (Alizin[®]), 10 mg/kg dozda, 24 saat arayla 2 defa, s.c. yolla uygulandı (Çizelge 2.5.).

Çizelge 2.5. Grup I uygulama planı

	Yapılan Uygulamalar		
	1. Gün	2. Gün	3. Günden sonra abort şekillenene kadar
Grup I	Aglepriston 10 mg/kg, (S.C)	Aglepriston 10 mg/kg, (S.C)	--
	Vakumlu tüplere kan alımı	Vakumlu tüplere kan alımı	Vakumlu tüplere kan alımı
	Genel, vaginal, ultrasonografik muayene	Genel, vaginal, ultrasonografik muayene	Genel, vaginal, ultrasonografik muayene

Grup II'de bulunan 5 köpeğe, Grup I ile aynı dozda aglepriston verilirken, ek olarak, abortus süreci bitene kadar her gün cabergolin (Galastop[®], 0,1 ml/kg, oral) uygulaması ile abortustamamlanıncaya kadar hergün spekulum aracılığıyla serviksin önüne misoprostol (Cytotec[®], canlı ağırlık <20kg 1 tablet, 200 mcg, canlı ağırlık >20 kg olanlara ise 2 tablet, 400 mcg) uygulaması yapıldı (Çizelge 2.6.).

Çizelge 2.6. Grup II uygulama planı

	Yapılan Uygulamalar		
	1. Gün	2. Gün	3. Günden sonra abort şekillenene kadar
Grup II	Aglepriston 10 mg/kg, (S.C)	Aglepriston 10 mg/kg, (S.C)	--
	Cabergolin 5µg/kg (oral)	Cabergolin 5µg/kg (oral)	Cabergolin 5µg/kg (oral)
	Misoprostol <20kg , 200 mcg >20 kg, 400 mcg (intravaginal)	Misoprostol <20kg , 200 mcg >20 kg, 400 mcg (intravaginal)	Misoprostol <20kg , 200 mcg >20 kg, 400 mcg (intravaginal)
	Vakumlu tüplere kan alımı	Vakumlu tüplere kan alımı	Vakumlu tüplere kan alımı
	Genel, vaginal, ultrasonografik muayene	Genel, vaginal, ultrasonografik muayene	Genel, vaginal, ultrasonografik muayene

2.2.2.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Çalışmada kullanılan her köpekten, abortus uyarımı yapılmadan hemen önce; abortus sürecinde 24 saat aralıklarla, abortus günü ve abort sonrası 1., 7. ve 14. günlerde olmak üzere, 10 ml'lik steril vakumlu tüplere kan alındı. Alınan kan örnekleri 15 dakika süreyle santrifüj (3000 devir/dakika, Haraeus Labofuge GL®, Hannover, Almanya) edildi. Kan örnekleri her hayvanda vena cephalica antibrachii'den alındı. Elde edilen serum örnekleri progesteron seviyelerinin ölçümü için -20°C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

2.2.2.4. Abortus Sürecinin İzlenmesi

Çalışmada kullanılan her köpeğe, abortus uyarımı yapılmadan hemen önce ve abortus sürecinde, 24 saat aralıklarla genel muayene yapıldı daha sonra, ultrasonografik (6,0 ve 8,0 MHz multifrekanslı linear prob donanımlı Pie-

Medical[®], Falco 100) ve vaginal muayeneler uygulandı. Abortus günü ve abortus sonrası 1., 7. Ve 14. günlerde de sözkonusu muayeneler tekrarlandı.

İnspeksiyon, vaginoskopi ve günlük olarak yapılan ultrasonografik muayeneler ile abortus süreci ve sonrası takip edildi.

Abortus süreci değerlendirilirken; vaginal akıntının rengi, vaginal akıntının görüntüsü, gebeliğin belirlendiği zaman ile son yavrunun abortusu arasında geçen süre dikkate alındı.

Abortusun başlangıcı, orificium uteri externa'nın gevşemesiyle eş zamanlı kabul edilmiş olup, ultrasonografi ile uterus içerisinde yavrunun belirlenememesi, abortus sürecinin bitişi olarak kabul edildi (Şekil 2.2.). Abortusun saptandığı günden geriye dönülerek bir önceki (AÖ1) veiki gün önceki (AÖ2) günler belirlendi.



Şekil 2.2. Ultrasonografik muayenede abortus süreci bitişinin belirlenmesi

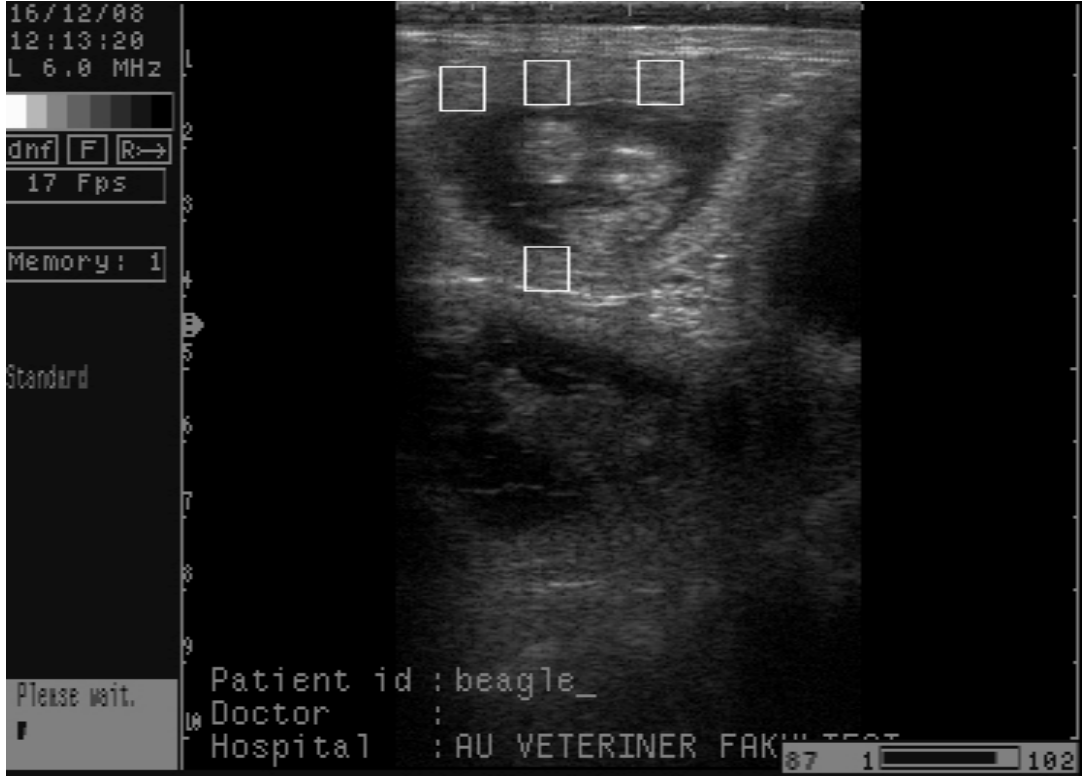
2.2.2.5. Ultrasonografik Görüntülerin Alınması ve Değerlendirilmesi

Tüm gruplara, abortus uyarımı öncesinde, abortus sürecinde her gün ve abortus sonrasında 1., 7. ve 14. günlerde düzenli olarak, 6,0 ve 8,0 MHz multifrekanslı linear prob donanımlı Pie-Medical®, Falco 100 ultrasonografi cihazı ile ultrasonografik muayene yapıldı. Muayenede endometrium parenkimini, uterus lümenini ve döneme göre fetusları da içeren resim örnekleri, kullanılan ultrasonografi cihazına ait disket sürücüsü kullanılarak bmp formatında disketlere kayıt edildi. Görüntüler kayıt edilirken ultrasonografi cihazına ait görüntü ayarlarının (parlaklık ve kontrastlık), görüntü alımındaki prob açısının, probun hedef dokuya olan uzaklığının (doku derinliği) ve köpeklerin pozisyonlarının bir örnek olmasına dikkat edildi.

Artefaklara bağlı hataların önlenmesi ve fizyopatolojik durumu en iyi temsil eden resimlerin saptanabilmesi için ultrasonografi muayenesinin yapıldığı her gün 3-10 adet görüntü kayıt edildi. Disketlere, köpek kimlik bilgisi, abortus dönemi, tarih bilgilerine göre sınıflandırılarak, kayıt edilen görüntüler Bs200Pro® görüntü işleme yazılımının kurulu olduğu bilgisayara aktarıldı. Ultrasonografi muayenesi yapılan her gün için alınan tüm resimler arasında dönemi en iyi temsil eden görüntü seçildi. Seçilen görüntüler Bs200Pro® yazılımı içerisinde açıldı.

Bs200Pro® yazılımı ile değerlendirmede bir örnek çözünürlük ve kalibrasyon katsayısı kullanıldı. Kalibrasyon katsayısı saptanırken kayıt edilen ultrason resimlerindeki ölçek kullanıldı. Her bir resim açıldıktan sonra: endometrium parenkiminde bir kenarı 10 piksel boyutunda olan (100 pikselkare alana sahip), 4 adet ROI (Region of Interest) seçildi. ROI'ler seçilirken tüm ROI alanının endometrium içerisinde kalmasına, konum olarak endometriumu homojen ve objektif olarak temsil eden alanların saptanmasına dikkat edildi. ROI alanları belirlenirken yavru bölümleri alana alınmadı, sadece endometrium ve plasenta bölümlerinin alınmasına özen gösterildi (Şekil 2.3.). Bs200Pro® yazılımına seçilen bu ROI'lerden piksel tabanlı renk analizi ile elde edilmek istenen parametreler (homojenite, kontrast, gradient ve entropi) girildi. Seçilen ROI'lere ait bu parametrelerin değerleri yazılım tarafından kendi veritabanına otomatik olarak kaydedildi.

Kullanılan yazılımın veritabanı aktarım modülü ile, veriler düzenli olarak MS Excel® yazılımına aktarıldı. MS Excel® yazılımında ultrason muayenesi yapılan her gün için elde edilen 4 adet ROI'ye ait değerlerin aritmetik ortalaması alınarak her parametre (homojenite, kontrast, gradient ve entropi) için tek bir değer elde edildi. Daha sonra bu değerler istatistiki analizleri yapılmak üzere SPSS® yazılımına aktarıldı.



Şekil 2.3. Endometrium ve plasentadan ROI seçimi.

2.2.3. Hormon Ölçümleri

Çalışma gruplarını oluşturan 10 adet köpekten, abortus uygulamalarının başlangıcından sonuna kadar ve abortus sonrası 1., 7. ve 14. günlerde toplam 73 adet kan örneği toplandı. Söz konusu bu örnekler 3000 devir/dakika'da 15 dakika süreyle santrifüj edildi ve ardından elde edilen serumlar 2,5 ml lik eppendorf tüpler içerisinde analizler yapılmaya kadar -20 °C'de saklandı.

Elde edilen serum örneklerinin progesteron (P₄) seviyeleri Ankara Üniversitesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı hormon

laboratuvarında, Immunotech® marka progesteron radyoimmunoassay (RIA) kitleri ile ng/ml cinsinden kantitatif olarak saptandı.

2.2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Ortalama değer ve bu değer in standart sapması “descriptive statistic” yöntemiyle hesaplandı. Gruplar arası farklılıkların hesaplanmasında Mann Whitney U Testi uygulandı. Uygulamalardan önce saptanan değer ile uygulama sonrası günlerde oluşan değer değişiklikleri arasındaki fark Wilcoxon Testi ile yapıldı. Değerlerin homojen dağılımları Kolmogoror-Smirnovz Testi ile Marginal Homojenite testi ile kontrol edildi.

3. BULGULAR

3.1. Gebeliğin Sonlandırılmasının Eko Yapı Değişiklikleri Üzerindeki Etkisi

Birinci grupta abortusun ortalama $4,2 \pm 0,5$ günde tamamlandığı, ikinci grupta da ortalama $5,8 \pm 0,4$ günde bittiği saptanmıştır ($P>0.05$). I ve II gruplarda abortus %100 oranında gerçekleşmiştir. Tüm abortusların gerçekleşmesi (%100) I. grupta altıncı günde gerçekleşirken, II. grupta yedi günde tamamlanmıştır (Çizelge 3.1). Uygulamanın altıncı gününde I. grupta gebelikler %100 oranında ilaç uygulaması ile bitirilirken, II. grupta bu oran %40 olarak belirlenmiştir ($P<0.05$). Abortusun başlaması vaginoskopide kahverengi bir akıntının görülmesi ile ortaya konmuş, abortus sonrasında akıntının rengi pembeden açık pembeye doğru değişmiştir.

Çizelge 3.1. Uygulama gruplarında abortusun tamamlanma günü

Gruplar	Tüm abortusların tamamlandığı günler				
	3. gün	4. gün	5. gün	6. gün	7. gün
I. Grup	%20 (1/5)	%60 (3/5)	%60 (3/5)	%100 (5/5)	
II. Grup	%0	%0	%40 (2/5)	%40 (2/5)	%100 (5/5)

3.1.1. Eko Yapılarda Abortus Öncesi , Abortus Süreci ve Sonrasında Elde Edilen Sayısal Verilerinin Değerlendirilmesi

Tüm abortus uygulamaları birlikte değerlendirildiğinde bu uygulamalardan sonra sadece gradient ve kontrast parametrelerinde istatistiksel yönden önemli değişikliklerin meydana geldiği saptanmıştır. Her iki parametrede de abortus gününde (A0), abort sonrası 1. ve 7. günlerde uygulamanın başladığı güne göre değerlerde istatistiksel yönden önemli düşmeler ($P<0.05$ ve $P<0.01$) saptanmıştır (Çizelge 3.2.).

Çizelge 3.2. Eko yapılar da uygulama öncesi ve uygulama sonrası dönemlerde oluşan değışikliklerin sayısal değerdendirilmesi

Eko-yapı Parametresi	Uygulama Günü		Abortus Öncesi Günler		Abortus Günü	Abortus Sonrası Günler		
	U0	AÖ2	AÖ1	A0	AS1	AS7	AS14	
Gradient (n=40)	13,7 ± 0,6 ^a (7,4-23,1)	13,2 ± 0,5 (7,7-24,5)	12,4 ± 0,5 (7,1-23,9)	12,2 ± 0,7 ^{b**} (6,8-28,7)	12,0 ± 0,4 ^{b**} (6,8-17,9)	11,7 ± 0,5 ^{b**} (6,7-20,7)	15,4 ± 1,0 (8,34-35,5)	
Homojenite (n=40)	5,8 ± 0,3 ^a (1,00-12,0)	5,4 ± 0,2 ^a (1,0-9,0)	6,2 ± 0,3 ^a (2,0 - 12,0)	6,5 ± 0,3 ^a (2,0-12,0)	5,9 ± 0,3 ^a (2,0-12,0)	6,1 ± 0,3 ^a (1,0-11,0)	4,8 ± 0,3 ^a (1,0-10,0)	
Entropi (n=40)	1,0 ± 0,0 ^a (1,0-1,1)	1,0 ± 0,0 ^a (1,0-1,1)	1,0 ± 0,0 ^a (1,0-1,0)	1,0 ± 0,0 ^a (1,0-1,0)	1,0 ± 0,0 ^a (1,0-1,1)	1,04 ± 0,0 ^a (0,9-1,1)	1,0 ± 0,0 ^a (1,0-1,1)	
Kontrast (n=40)	44,9 ± 4,8 ^a (8,0-137,0)	37,9 ± 4,1 (11,3-153,7)	36,1 ± 3,9 (9,0-176,3)	38,6 ± 6,5 ^{b*} (9,0-211,9)	32,4 ± 2,6 ^{b**} (6,9-102,2)	31,5 ± 3,1 ^{b**} (6,6-116,8)	76,8 ± 16,4 (11,8-508,9)	

U0= uygulama günü; AÖ2=abortusun tamamlanmasından 2 gün önce; AÖ1=abortusun tamamlanmasından 1 gün önce; A0=abortus günü,
AS1=abortus sonrası 1. gün; AS7= abortus sonrası 7. gün; AS14= abortus sonrası 14. gün.

Satırlar arasında farklı harflerle (a,b) gösterilen değerler istatistiksel yönden birbirinden farklıdır (a:b* p<0.05; a:b** p< 0.01).

3.2. Gruplarda Uygulama Sonrası ve Abortus Sonrası Eko Yapılardaki Değişiklikler ve Gruplar Arasındaki Farklılıklar

3.2.1. Alizin (I) ve Alizin+Cabergolin+Cytotec (II) Gruplarında Gradient Değerlerinin Günlere Göre Değişimi ve İki Grup Arasındaki Farklılığın Değerlendirilmesi

Birinci ve II. gruplarda uygulamalara bağlı olarak, günlere göre gradient değerleri bakımından farklı bir değişim oluşmadığı belirlendi. Her iki grupta da abortus sırasında (A0) ve abortus sonrası yedinci günde uygulamanın başladığı güne göre istatistiksel yönden önemli farklılıklar elde edildi ($P<0.05$; $P<0.01$). Elde edilen değerler her iki grupta da abortus sırasında, abortus sonrasındayedinci günde değerlerde önemli düşmelerin meydana geldiğini ortaya koydu (Çizelge 3.2).

Birinci ve II. gruplar arasında gradient farklılıkları gözönünde bulundurulduğunda ise, II. gruptaki kombine uygulamadaki değerlerin AÖ2 dönemlerinde I. gruba göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($P<0.01$). Abortus sonrası 14. günde ise I. grupta elde edilen ortalama değerlerin daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Abortus sırasında iki grup arasında istatistiksel yönden önemli bir farklılık elde edilememiştir ($P>0.05$) (Çizelge 3.3.).

Çizelge 3.3. Gradient değerlerinin uygulama sonrası değişimi ve iki uygulama grubu arasındaki farklılıkları

	U0	AÖ2	AÖ1	A0	AS1	AS7	AS14	p
Gradient I	14,4 ± 1,0 ^{a*} (8,2 - 23,1) (n=20)	(#)11,3 ± 0,4 (8,8 - 14,7) (n=16)	13,2 ± 0,6 (7,6 - 18,8) (n=20)	12,6 ± 1,1 ^{b*} (6,9 - 28,7) (n=20)	12,4 ± 0,6 (6,8 - 17,4) (n=20)	12,2 ± 0,6 ^{b*} (7,9 - 19,3) (n=20)	(#)17,1 ± 1,6 (8,4 - 35,5) (n=20)	a:b* < 0.05
Gradient II	13,1 ± 0,8 ^a (7,4 - 21,2) (n=20)	(¥)14,7 ± 0,8 (7,7 - 24,5) (n=20)	11,6 ± 0,8 (8,0 - 23,9) (n=20)	11,8 ± 0,9 ^{b*} (6,8 - 27,8) (n=20)	11,6 ± 0,5 (6,8 - 18) (n=20)	11,2 ± 0,7 ^{b**} (6,7 - 20,7) (n=20)	(¥)12,8 ± 0,7 (8,3 - 19,8) (n=12)	a:b* < 0.05 a:b** < 0.01
p	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	

U0= uygulama günü; AÖ2=abortusun tamamlanmasından 2 gün önce; AÖ1=abortusun tamamlanmasından 1 gün önce; A0=abortus günü,
AS1=abortus sonrası 1. gün; AS7= abortus sonrası 7. gün; AS14= abortus sonrası 14. gün

Satırlar arasındaki istatistiksel farklılık harflerle (a,b), sütunlar arasındaki istatistiksel farklılık asterisklerle (#,¥) gösterilmiştir. Farklı harflerle / asterisklerle gösterilen değerler istatistiksel olarak birbirinden önemli düzeyde farklıdır (p<0.01; p<0.05).

3.2.2. Alizin (I) ve Alizin+Cabergolin+Cytotec (II) Gruplarında Entropi Değerlerinin Günlere Göre Değişimi ve İki Grup Arasındaki Farklılığın Değerlendirilmesi

Birinci ve II. gruplarda entropi değerleri bakımından uygulama sonrası süreçte ve abortus sonrası süreçte eko yapıda herhangi bir değişiklik meydana gelmediği ortaya konulmuştur ($P>0.05$) (Çizelge 3.4.).

Birinci ve II. gruplar arasındaki farklılık bakımından ise sadece abortustan sonrakiyedinci günde istatistiksel yönden önemli bir farklılık olduğu ortaya konulmuştur ($P<0.05$)

Çizelge 3.4. Entropideğerlerinin uygulama sonrası değişimi ve iki grup uygulama grubu arasındaki farklılıkları

	U0	AÖ2	AÖ1	A0	AS1	AS7	AS14	p
Entropil	1,0 ± 0,0 ^a (1,0 - 1,1) (n=20)	1,0 ± 0,0 ^a (1,0 - 1,1) (n=16)	1,0 ± 0,0 ^a (1,0 - 1,0) (n=20)	1,0 ± 0,0 ^a (1,0 - 1,1) (n=20)	1,0 ± 0,0 ^a (1,0 - 1,1) (n=20)	(#)1,0 ± 0,0 ^a (1,0 - 1,1) (n=20)	1,0 ± 0,0 ^a (1,0 - 1,1) (n=20)	a:>0.05
Entropil	1,0 ± 0,0 ^a (1,0 - 1,1) (n=20)	1,0 ± 0,0 ^a (1,0 - 1,1) (n=20)	1,0 ± 0,00 ^a (1,0 - 1,0) (n=20)	1,0 ± 0,0 ^a (1,0 - 1,1) (n=20)	1,0 ± 0,0 ^a (1,0 - 1,1) (n=20)	(¥)1,0 ± 0,0 ^a (0,9 - 1,1) (n=20)	1,0 ± 0,0 ^a (1,0 - 1,1) (n=12)	a:>0.05
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	

U0= uygulama günü; AÖ2=abortusun tamamlanmasından 2 gün önce; AÖ1=abortusun tamamlanmasından 1 gün önce; A0=abortus günü,
AS1=abortus sonrası 1. gün; AS7= abortus sonrası 7. gün; AS14= abortus sonrası 14. gün

Satırlar arasındaki istatistiksel farklılık harflerle (a,b), sütunlar arasındaki istatistiksel farklılık asterisklerle (#,¥) gösterilmiştir. Farklı harflerle / asterisklerle gösterilen değerler istatistiksel olarak birbirinden önemli düzeyde farklıdır (p<0.01; p<0.05).

3.2.3. Alizin (I) ve Alizin+Cabergolin+Cytotec (II) Gruplarında Homojenite Değerlerinin Günlere Göre Değişimi ve İki Grup Arasındaki Farklılığın Değerlendirilmesi

Birinci grupta abortus sonrası 14. günde homojenite değerlerinde önemli düzeyde bir düşme gözlenmiştir ($P<0.05$). İkinci grupta ise aksine uygulama sonrası abortus (A0) ve abortus sonrası 7. günde (AS7) uygulama öncesi güne göre önemli düzeyde yüksek değerler elde edilmiştir ($P<0.05$) (Çizelge 3.5.).

İki grup arasında yapılan karşılaştırmada ise, abortustan bir gün önce (AÖ1) ve abortustan yedi gün sonra II. Grupta I. Gruba göre değerlerin önemli düzeyde yüksek olduğu ortaya konulmuştur ($P<0.05$) (Çizelge 3.5.).

Çizelge 3.5. Homojenite değerlerinin uygulama sonrası değişimi ve iki uygulama grubu arasındaki farklılıkları

	U0	AÖ2	AÖ1	A0	AS1	AS7	AS14	P
Homojenite I	6,2 ± 0,6 ^a (2,0 - 12,0) (n=20)	5,9 ± 0,3 (3,0 - 8,0) (n=16)	(#)5,5 ± 0,4 (2,0 - 12,0) (n=20)	6,4 ± 0,4 (3,0 - 10,0) (n=20)	5,4 ± 0,4 (2,0 - 10,0) (n=20)	(#)5,3 ± 0,4 (2,0 - 10,0) (n=20)	4,7 ± 0,5 ^b (1,0 - 10,0) (n=20)	a:b* < 0.05
Homojenite II	5,4 ± 0,4 ^a (1,0 - 11,0) (n=20)	4,9 ± 0,4 (1,0 - 9,0) (n=20)	(#)6,8 ± 0,5 (2,0 - 11,0) (n=20)	6,5 ± 0,6 ^b (2,0 - 12,0) (n=20)	6,5 ± 0,5 (3,0 - 12,0) (n=20)	(#)6,8 ± 0,5 ^b (1,0 - 11,0) (n=20)	5,0 ± 0,4 (2,0 - 8,0) (n=12)	a:b* < 0.05
p	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	

U0= uygulama günü; AÖ2=abortusun tamamlanmasından 2 gün önce; AÖ1=abortusun tamamlanmasından 1 gün önce; A0=abortus günü,
AS1=abortus sonrası 1. gün; AS7= abortus sonrası 7. gün; AS14= abortus sonrası 14. gün

Satırlar arasındaki istatistiksel farklılık harfleri (a,b), sütunlar arasındaki istatistiksel farklılık asterisklerle (#,*) gösterilmiştir. Farklı harflerle / asterisklerle gösterilen değerler istatistiksel olarak birbirinden önemli düzeyde farklıdır (p<0.01; p<0.05).

3.2.4. Alizin (I) ve Alizin+Cabergolin+Cytotec (II) Gruplarında Kontrast Değerlerinin Günlere Göre Değişimi ve İki Grup Arasındaki Farklılığın Değerlendirilmesi

Kontrast değerlerinde I. Grupta başlangıç değerlerine göre, abortus sonrası birinci ve yedinci günlerde önemli düzeyde düşme elde edilmiştir ($P<0.05$). II. grupta ise, başlangıç değerine göre sadece abortus sırasında (A0) önemli düzeyde bir düşme elde edilmiştir ($P<0.05$) (Çizelge 3.6).

Abortustan iki gün önce (AÖ2) kontrast değeri I. Grupta ortalama 24,9 iken,II. grupta 48,3 olarak bulundu. Bu farklılık $P<0.01$ ile istatistiksel yönden önemli olarak saptandı.Aynı şekilde abortustan sonraki 14. günde de (AS14) kontrast değerleri I. grupta istatistiksel yönden ($P<0.05$) önemli ölçüde düşük saptandı (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. Kontrast değerlerinin uygulama sonrası değişimi ve iki uygulama grubu arasındaki farklılıkları

	U0	AÖ2	AÖ1	A0	AS1	AS7	AS14	P
Kontrast I	49,6 ± 7,4 ^a (11,5-137,0) (n=20)	(#)24,9 ± 1,6 (13,1 - 38,1) (n=16)	38,9 ± 3,6 (9,8 - 87,6) (n=20)	44,2 ± 10,5 (9,0 - 211,9) (n=20)	36,4± 4,2b* (8,2 - 102,2) (n=20)	32,2 ± 3,6b* (10,1 - 84,8) (n=20)	32,4 ± 5,4 (11,8 - 99,1) (n=20)	a:b* < 0.05
Kontrast II	40,3 ± 6,2 ^a (8,0 - 125,9) (n=20)	(¥)48,3 ± 6,7 (11,3 - 153,7) (n=20)	33,4± 7,1 (9,0 - 176,3) (n=20)	33,1 ± 7,8b* (10,2 - 206,7) (n=20)	28,4± 2,9 (6,9 - 60,3) (n=20)	30,7 ± 5,1 (6,6 - 116,8) (n=20)	42,7 ± 10,4 (11,8 - 177,2) (n=12)	a:b* < 0.05
p	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	

U0= uygulama günü; AÖ2=abortusun tamamlanmasından 2 gün önce; AÖ1=abortusun tamamlanmasından 1 gün önce; A0=abortus günü,
AS1=abortus sonrası 1. gün; AS7= abortus sonrası 7. gün; AS14= abortus sonrası 14. gün

Satırlar arasındaki istatistiksel farklılık harflerle (a,b), sütunlar arasındaki istatistiksel farklılık asterisklerle (#,¥) gösterilmiştir. Farklı harflerle / asterisklerle gösterilen değerler istatistiksel olarak birbirinden önemli düzeyde farklıdır (p<0.01; p<0.05).

Çizelge 3.7. Progesteron ve ekoyapı parametreleri arasındaki korelasyon ilişkisi

	Homojenite II	Kontrast II
P₄ II	-0,767 p<0.05	0,719 p<0.05

Progesteron ve I. gruptaki ekoyapı parametreleri arasında herhangi bir ilişki ortaya konulamamıştır, buna karşılık II. Gruptaki progesteronun değişimi (P₄ II) ve homojenite arasında önemli düzeyde (p<0.05) negatif bir korelasyon (-0,797), P₄ II ve kontrast arasında ise önemli düzeyde (p<0.05) pozitif bir korelasyon (0,719) saptanmıştır (Çizelge 3.7). Her iki gruptaki progesteron değişimi Çizelge 3.8 ve 3.9 'da görülmektedir.

Çizelge 3.8. Grup I, Günlere göre progesteron değerleri

Günler	Progesteron Değerleri (ng/ml)
1. Gün	13,484
AÖ -2	13,4225
AÖ -1	8,094
ABORT	7,154
AS 1	3,376
AS 7	2,496
AS 14	0,804

Çizelge 3.9. Grup II, Günlere göre progesteron değerleri

Günler	Progesteron Değerleri (ng/ml)
1. Gün	24,738
AÖ -2	5,358
AÖ -1	5,47
ABORT	3,512
AS 1	2,4175
AS 7	1,915
AS 14	1,57

4. TARTIŞMA

Günümüzde köpeklerde progesteron antagonisti aglepriston ile yapılan gebeliği sonlandırma uygulamaları rutin hale gelmekle birlikte (Schafer-Somi ve ark., 2007), abortus sürecinin kısaltılması amacıyla aglepristonla birlikte cabergolin, misopristol veya PGF₂- α ile (Ağaoğlu ve ark., 2011; Eilts, 2003) kombine tedavileri denenmektedir. Sunulan çalışmada bu tip tedavilerin abortus üzerindeki etkilerinden çok, aglepristonun gerek tek başına gerekse cabergolin ve cytotec ile birlikte uygulandığı zaman eko yapısal parametrelerde oluşan değişikliklerin ortaya konması amaçlanmıştır. Keza gradient, entropi, homojenite ve kontrast eko yapı parametreleri hem abortus hem abortus sonrası süreçte izlenmiştir.

Tek başına aglepriston uygulanan grupta 6. günde %100 oranında abortus gerçekleşmiştir. Cytotec, cabegolin ve aglepriston birlikteliğinde ise abortus oranı 6. günde %40 düzeyinde gerçekleştirirken 7. günde %100 düzeyine ulaşmıştır. Abortusun tamamlanma günü bakımından gruplar arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p < 0.05$).

PGE₁ analogu olan misopristol gebe kadınlarda servikal dilatasyon ve abortus indüksiyonu amacıyla uygulanmaktadır (Aronsson ve ark., 2004). Köpeklerde de misopristol cabergolin ile birlikte (Çetin ve ark., 2010), aglepriston ile birlikte veya aglepriston+cabergolin ile birlikte (Ağaoğlu ve ark., 2011) uygulanmıştır. Ağaoğlu ve ark. (2011), yaptıkları çalışmada aglepriston ve misopristol uygulamaları sonucunda servikal dilatasyonun çok hızlı geliştiğini ve abortusun diğer gruplara göre (aglepristonun tek başına veya PGF₂- α ile kombine) daha erken dönemde oluştuğunu ortaya koymuşlardır. Buna karşılık aglepriston ve misopristol kombinasyonuna cabergolin ekledikleri zaman abortusun daha uzun sürdüğünü belirlemişlerdir. Bu çalışmada da elde edilen bulgular üçlü kombinasyonun abortusu geciktirdiği sonucunu desteklemektedir. Aglepriston ve misopristol kombinasyonu uterus üzerinde abortus oluşturmada additif bir etki gösterirken, aglepriston,

cabergolin ve misopristol kombinasyonunda böyle bir etkinin oluşmadığı sonucuna varılmıştır. Bu durumu açıklayan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Benzer sonuçlara Ağaoğlu ve ark. (2011) yaptığı çalışmada da rastlanmıştır. Bu çalışmada cabergolin'in lokal etkisi olmadığından, reseptör düzeyinde bir down reaksiyona neden olabileceği ve östrojen, progesteron reseptör düzeylerine bakılarak bu durumun araştırılması gerekliliğinden söz edilmiştir.

Eko yapı bilgisayar analiz programları insan hekimliğinde meme tümörünün sağlıklı dokulardan ayrımı (Garra ve ark., 1993; Bader ve ark., 1994), gebelik sırasında plasentada oluşan yıkımlanmaların tanınması ve gerekiyorsa zamanında sağaltılması (Morris, 1988) gibi amaçlarla uzun yıllar önce kullanılmıştır.

Veteriner Hekimliği Doğum, Jinekoloji ve Reprodüktif Hastalıklar alanında ise, inekte değişik siklus dönemlerinde endometriyumda oluşan değişikliklerin ortaya konulması (Schmauder, 2003) ve corpus luteumdaki siklikdeğişikliklerin gri değerlere bakılarak tanımlanması (Tom ve ark., 1998) alanlarında uygulanmıştır. Köpeklerde, Beceriklisoy ve ark. (2006) tarafından yapılan çalışmada meme tümörlerinde ekoyapı analizleri homojenite, ortalama gri değer ve ortalama gradient değerleri bakımından incelenmiştir. Gri değer ve ortalama gradient değerlerinin benign tümörlerde önemli ölçüde düşük seyrettiği ortaya konulmuştur.

Bu çalışmada gebeliğin sonlandırılması uygulamasından sonra, abortus sürecinde ve abortustan sonraki post partum dönemde, eko yapıların nasıl değiştiği belirlenerek, gerek abortus beklentisine ilişkin verilerin gerekse abortustan sonraki dönemde involüsyona ilişkin verilerin elde edilip edilmeyeceği araştırılmıştır.

Gradient parametresi, gri yapılardakideğişiklikleri tanımlar (Haber Korn ve ark., 1991; Delorme ve Zuna, 1995; Gertsch, 1997). Tamamıyla homojen olan birdokuda ortalama gradient değeri sıfırdır (Haber Korn ve ark., 1991).

Kontrast daha önce belirlenmiş ROI'de farklı gri değer derecelerinin yoğunluk değişimlerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (Lefebvre ve ark., 2000).

Gradient ve kontrast değerlerinde abortusun olduğu gün ve izleyen birinci ve yedinci günlerde istatistiksel yönden, uygulama gününe oranla önemli düzeyde düşmelerin ($P<0.01$) meydana gelmesi, bu parametrelerin abortus gününü ve abortustan sonraki uterustaki yıkımlanma sürecini belirleyebildiğini göstermektedir. Abortus sonrası 14. günde değerlerin yeniden abortus uygulamasına başladığı değerlere ulaşmaları bu dönemde yenilenme sürecinin başladığını ortaya koymaktadır.

Servikal dilatasyonun hem cabergolin ve misoprostol (Çetin ve ark., 2010) hem de aglepriston ve misoprostol (Ağaoğlu ve ark., 2011) kombine uygulamalarından sonraki ortalama 3,0 günde görülmesi gradient ve kontrast değerlerdeki artışın ya da düşüşün uterus mukozasında meydana gelen değişikliklere bağlı geliştiğini düşündürmektedir. Rezorpsiyon veya abortus olgularından sonra MMP-2 değerlerinde gözlenen istatistiksel yönden önemli artışlar bu olgudan sonra uterusta jelatinolitik aktivitenin artışı göstermektedir (Kanca ve ark., 2011). Abortustan sonra uterus endometriumunda yavruların atılması/rezorpsiyona bağlı olarak gerçekleşen değişiklikler sonucunda, özellikle abortustan sonraki yedinci güne kadar dokunun tam anlamıyla homojen olmaması gradient parametresi ve resimdeki gri tonlar arasında farklılıkların oluşmasına ve parametre değerlerinde düşmelere neden olmuştur.

Tedavi yapılan gruplara göre ekoyapı parametrelerindeki uygulama süreci ve uygulama sürecinden sonraki değişim ve ayrıca uygulama grupları arasındaki farklılık incelendiğinde, her grupta tedavi sürecinde tedaviye uygun değişiklikler elde edilebildiği gibi, gruplar arasında farklılıklar olduğu ortaya konulmuştur.

Ortalama gradient ne ölçüde sıfır değerine yaklaşırsa o denli homojen bir görüntü elde edilmektedir (Dolerio ve Zuna, 1995; Szczyplinski ve ark.,

2001). Gradient yüksek olduğu zaman gri değer farklılıkları ve incelenen yapı üzerindeki farklılıklarında da büyük değişiklikler beklenmektedir (Dolermo ve Zuna, 1995). Tek başına uygulanan Alizin (Grup I) ve Alizin+Galastop+Cytotec kombinasyonu tarzında uygulanan Grup II'de gradient değerlerinin hem A0 hem de AS7 dönemlerinde başlangıç değerine göre önemli düzeyde düştükleri gözlenmiştir ($P<0.05$). Abortusun hemen sonrasında ve abortustan sonraki yedinci günde gradient değerlerindeki düşmenin uterustaki göreceli boşalma ile ilgili olarak gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Homojenite bakımından Grup I'de abortus sonrası 14. gün (AS14) değerlerinde başlangıç değerlerine göre bir düşme saptanması, daha çok siklusla ilgili bir durum olarak değerlendirilmelidir. Çünkü çeşitli hayvanlarda yapılan ekoyapı yayınlarında (Pierson ve Ginther,1988) siklusa bağlı olarak değişikliklerin meydana geleceği bildirilmiştir. Grup II'de ise, hem A0 hem de AS7 dönemlerinde başlangıç ortalama değerine göre önemli düzeyde ($P<0.05$) artış gözlenmiştir. Gradientparametrelerine göre homojenite tam anlamıyla tersine bir değer vermektedir, yani diğerleri yükselirse homojenite düşmekte veya tersi olmaktadır (Schmauder, 2003). Sunulan tez çalışmasında da Grup II'de elde edilen değer bunu göstermektedir. Homojenitede değerler ne kadar yükselirse gradient kombinasyonları da bu denli eşit düzeyde dağılmış demektir (Raeth ve ark., 1985) ve bu da gradiente elde edilen değerleri ve durumu da desteklemektedir.

Kontrast parametresi bakımından incelendiğinde Grup I'de abortustan bir gün ve yedi gün sonra başlangıç ortalama değerine göre önemli ($P<0.01$) bir düşme saptanırken, Grup II'de A0 döneminde yani abortustan hemen sonra bir düşüş saptanmıştır ($P<0.05$).

Elde edilen sonuçlara göre Grup II'de bakılan tüm ekoyapı parametrelerinde, abortustan hemen sonra (AO) uterustaki değişikliklere yanıt olarak, başlangıç değerlerinden önemli düzeyde farklı değerler elde edilmiştir.

Bazı dönemlerde, örneğin abortustan iki gün önce (AÖ2) ve sonraki 14. günde (AS14) kontrast değerleri bakımından, iki tedavi yöntemi arasında istatistiksel yönden önemli derecede farklılıkların bulunması, iki değişik uygulamanın uterus üzerindeki etkisinin farklı olduğunu göstermektedir. Söz konusu dönemlerde yani AÖ2 ve AS14 günlerinde benzer istatistiksel farklılık değerleriyle ($P < 0.01$ ve $P < 0.05$) gradientte de bu iki gebeliği sonlandırma arasında farklılığın meydana gelmesi, bu görüşü kuvvetlendirmektedir.

Ağaoğlu ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada alizin ve misopristol kombinasyonunun abortusucabergolin, Alizin'in kombinasyonundan daha kısa sürede oluşturduğu ortaya konulmuştur.

Bu iki ilacın doğrudan uterus üzerine etkili olduğu (Fieni ve ark., 2001a; Rai ve Schreiber, 2005) bilinmektedir. Alizin'in uterus progesteron reseptörleri üzerinde etkili olduğu (Hoffman ve Schuler, 2000; Fieni ve ark., 2001a) ve progesteron değerlerini bazala düşürmeden abortusta etkili olduğu (Fieni ve ark., 2001a) bilinmektedir. Misoprostolün uterotonik ve serviks dilatasyonunu sağlayıcı özelliklerinden dolayı (Aronsson ve ark., 2004; Creinin ve Danielson, 2009) Alizin'le birlikte kullanıldığında uterus üzerindeki abortif etkisi (Ağaoğlu ve ark., 2011) daha kuvvetli şekilde ortaya çıkmaktadır. Cabergolin'in ise plazma progesteron değerini < 2 ng/ml'nin altına düşürdükten sonraki 60-132 saat içerisinde abortusu oluşturduğu ortaya konmuş (Onclin ve Verstegen, 1999) ve abortusun cabergolin'in antiprolaktinerjik etkisi ile prolaktin salınımını durdurduğu ve abortusun bu yolla luteolitik etki oluşturmasıyla meydana geldiği (Onclin ve ark., 1993) saptanmıştır.

Progesteron (P_4) değerleri ve ekoyapı değişimi arasında istatistiksel yönden önemli bir ilişki olmadığı gözlenmiştir. Alizinle yapılan çalışmalarda uterus progesteron reseptörleri etkilendiğinden alizin'le birlikte bazı kombinasyonlar da uygulansa P_4 değerlerinin bazal düzeye düşmediği ve ortalama 13-25 ng/ml düzeyinde kaldığı yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (Kanca ve ark, 2008, 2011; Ağaoğlu ve ark. 2011). Bazı hayvanlarda alt serum değer düzeylerine düşse de genel olarak ortalama değer bu

yükseklikte kalmaktadır. Bu yüzden alizin ile oluşturulan abortus olgularında daha çok uterus üzerindeki progesteron reseptörleri, Star-Proteinleri (Steroidogenic Acute Regulatory Protein), 3 β -hidroksi steroid dihidrogenaz (3 β HSD) ve prostaglandin E2 sentetaz'ın (PGFS) down regülasyonu rol oynadığından (Kowalewski ve ark., 2009) P₄ ve ekoyapıdeğerleri arasında istatistiksel yönden önemli bir ilişki görülmemesi normal bir durum olarak görülmelidir.

Elde edilen sonuçlar, kontrast ve gradient ekoyapıparametrelerinin, yukarıda söz konusu olan hormonal etkileri, elde edilen ultrasonografik resimleri üzerinde analiz edebildiğini ortaya koymaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gebeliği sonlandırmak amacıyla Aizin'in tek başına kullanılması ile üçlü kombinasyondan (Alizin+Cabergolin+Cytotec) daha başarılı sonuçlar alınmıştır. Bu durumda Alizin'in abortus amacıyla ya tek başına ya da daha önceki yayınlardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda, Cytotec (Misoprostol) ile birlikte kullanılması daha iyi sonuçlar verecektir.

Gradient değerleri bakımından çalışma grupları arasında; hem abortustan iki gün önce (AÖ2; II. Grup daha yüksek) hem de abortustan sonraki 14. günde (I. Grupta yüksek) istatistiksel yönden önemli farklılıklar ortaya konulmuştur.

Entropi değerlerinin çalışma grupları arasında herhangi bir farklılığa neden olmadığı ve tedaviler arasındaki farklılığı ortaya koyamayan bir parametre olduğu saptanmıştır.

Ekoyapı parametreleri bakımından homojenite değerlerinin özellikle gradient değerlerine göre değişik hareket ettiği yani; gradient değerinin aksine (kontrast değerinde abortustan sonraki 14. günde) abortus sırasında (A0) I. Grupta düştüğü, abortustan sonraki 14. günde ise yükseldiği ortaya konulmuştur. Homojenitenin bu özelliği testlerin doğru yapıldığını gösteren bir kontrol özelliği taşımaktadır.

Kontrast değerlerinin de abortustan iki gün önce (AÖ2) ve aborttan sonraki 14. günde (AS14) II. Grupta daha yüksek bulunması bu parametrenin de iki yöntem arasında söz edilen dönemlerde oluşan fizyolojik değişiklikleri ultrasonografik resimde oluşturduğu analizlerle ortaya koyduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak gradient, homojenite ve kontrast değerlerinin hem abortus uygulamasından sonraki değişiklikleri bazı dönemlerde ortaya koyabildiği hem de iki ayrı uygulama arasındaki farklılıkları belirli ölçüde yansıttığı ortaya

konulmuştur. Bu alanda yapılan ilk çalışma olduğundan, değişik ve daha gelişmiş algoritmaları içeren parametreler kullanılarak yeni bir çalışma ile elde edilen değerlerin, yeniden kontrol edilmesi veya daha fazla uterus alanlarından dört ROI yerine sekiz veya on altı değerle çalışılarak elde edilen verilerin daha duyarlı hale getirilmesi gelecek çalışmalar açısından önem taşımaktadır. Sadece farklılık saptanan dönemlerin analizi yapılarak kaç olayda uygun verilerin saptanabileceği de uygulama bakımından önem taşımaktadır.

ÖZET

Gebeliği sonlandırılan köpeklerde uterusun eko yapısının BSPRO200 yazılımı ile dijital formatta değerlendirilmesi.

Bu çalışmanın amacı, gebeliği farklı ilaçlar ile sonlandırılan köpeklerde ultrasonografik ekoyapı parametrelerine bakarak abortus sürecine ilişkin bir tanı yöntemi ortaya koymak ve kullanılan ilaçların olası etki farklılıklarını araştırmak şeklinde özetlenebilir.

Gebeliklerin sonlandırılması (n=10; gebelik dönemleri 25-40.gün) için köpekler iki gruba ayrıldı. Grup I (Alizin=Aglepriston); Grup II (Alizin+Galastop+Cytotec=aglepriston+cabergolin+misoprostol). Alizin 10mg/kg dozunda 24 saat arayla ikikez, Galastop 5µg/kg abortustamamlanıncaya kadar hergün, Cytotec <20 kg için 200 mcg ve >20 kg için 400 mcg dozunda uygulandı. Çalışmada kullanılan her köpeğe, abort uyarımı yapılmadan hemen önce ve abortus sürecinde, 24 saat aralıklarla genel muayene yapıldı daha sonra, ultrasonografik (6,0 ve 8,0 MHz multifrekanslı linear prob; Pie-Medical®, Falco 100) muayene uygulandı. Tüm gruptaki köpeklerden, gebeliği sonlandırma uyarımı öncesinde, abortus sürecinde her gün ve abortus sonrasında 1., 7. ve 14. günlerde düzenli olarak ultrasonografik resimler alındı. Progesteron (P4) testleri için aynı günlerde kan örnekleri toplandı. Muayenede endometrium parankimini, uterus lümenini ve döneme göre fetusları da içeren resim örnekleri, ultrasonografi cihazına ait disket sürücüsü kullanılarak bmp formatında disketlere kayıt edildi. Kayıt edilen ultrasonografi görüntüleri Bs200Pro® görüntü işleme yazılımının kurulu olduğu bilgisayara aktarıldı. Her bir resim açıldıktan sonra: endometrium parankiminde bir kenarı 10 piksel boyutunda olan (100 pikselkare alana sahip), 4 adet ROI (Region of Interest) seçildi. Seçilen bu ROI'lerden piksel tabanlı renk analizi ile elde edilmek istenen parametreler (homojenite, kontrast, gradient ve entropi) bilgisayar programında hesaplandı. Daha sonra ölçümlerden elde edilen değerlerin istatistiki analizleri yapılmak üzere SPSS® yazılımına aktarıldı. Uygulamanınaltıncı gününde I. grupta gebelik %100 oranında sonlandırılırken;II. grupta bu oran %40'ta kaldı (P<0.05). Gruplar tek başına incelendiğinde gradient bakımından her iki grupta da abortus sırasında (A0) ve abortus sonrası yedinci günde (AS7), uygulamanın başladığı güne göre istatistiksel yönden önemli farklılıklar

elde edildi ($P<0.05$; $P<0.01$). Çalışma grupları arasındaki gradient değer farklılıkları gözönünde bulundurulduğunda, II. Gruptaki gradient değerini. Gruptaki gradient değere göre; AÖ2 dönemde daha yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Abortus sonrası 14. günde ise I. Grupta elde edilen ortalama değerlerin daha yüksek olduğu ortaya konuldu ($P<0.05$). Homojenite bakımından abortustan bir gün önce (AÖ1) ve 7 gün sonra II. grupta, I. Gruba göre değerlerin önemli düzeyde yüksek olduğu ortaya konuldu ($P<0.05$). Abortustan iki gün önce (AÖ2) kontrast değeri I. Grupta ortalama 24,9 iken II. Grupta 48,3 olarak bulundu ($P<0.01$). Aynı şekilde abortustan sonraki 14. günde de kontrast değerleri I. Grupta istatistiksel yönden ($P<0.05$) önemli ölçüde düşük saptandı. II.Gruptaki progesteronun değişimi (P_4 II) ve homojenite arasında önemli düzeyde ($p<0,05$) negatif bir korrelasyon ($-0,797$), P_4 II ve kontrast arasında ise önemli düzeyde ($p<0,05$) pozitif bir korrelasyon (0.719) belirlendi.

Anahtar kelimeler: Abortus, Alizin, Cabergolin, Eko Yapı, Köpek, Misoprostol, Uterus.

SUMMARY

Digital evaluation of uterine echostructure with BS200PRO Software in bitches with induced abortion.

The aim of this study can be summarized as; to create a new diagnostic method by evaluation of abortion period ultrasonographic echo structure parameters of the bitches with induced abortion via different medications and to evaluate the probable effect differences of the medications used.

In this study, the bitches separated into two groups for pregnancy termination process (n=10; pregnancy period 25th-40th days). Group I (Alizin=Aglepriston; Group II (Alizin+Galastop+Cytotec= Aglepriston +Cabergolin+Misoprostol). Alizin administered as 10mg/kg two times in 24 hour, Galastop administered as 5µg/kg everyday until abortion, and Cytotec administered as 200mg for the bitches<20kg and 400mg for the bitches>20kg. Every dog in this study went under general examination before the pregnancy termination and with 24-hour interval during the abort process, also with ultrasound (6,0 & 8,0 MHz multifrequency linear probe; Pie-Medical®, Falco 100) examination. Ultrasound images are collected from all dogs in all groups of study, before abortion stimulation, during abortion process and 1st, 7th and 14th days after abortion. Blood collected for progesterone (P4) tests in same days.

In ultrasound examination, bmp formatted image samples, including endometrial paranchym, uterus lumen and fetuses (due to pregnancy periods) collected via floppy drive of the ultrasound device. Every ultrasonographic images exported to the Bs200Pro® image editing software. 4 ROI (Region of Interest) selected from the software, with 10 pixels per side (100 square pixel) endometrial paranchym. Parameters (homogeneity, contrast, gradient and entropy) needed to be collected via pixel based color analysis system, calculated from these ROIs by software. Every parameter data transferred to SPSS® software to get a statistical analysis.

In 6th day, Group I dogs' pregnancies terminated via drug administration in %100, but this is only %40 for Group II dogs ($P < 0.05$). With all the groups examined individually, statistically significant differences for gradient acquired between "during abortion (A0)" and "day administration begins (U0)", and between "7th day after abortion" and "day administration begins (U0)" ($P < 0.05$; $P < 0.01$). Considered that the gradient differences between Group I and Group II, gradient value of Group II is higher than Group I in AÖ2 period ($P < 0.01$). But 14th day after abortion, mean values of Group I is higher ($P < 0.05$). For homogeneity, Group II values are significantly higher than Group I in "day before abortion (AÖ1)" and 7 day after abortion ($P < 0.05$). The contrast value "two days before abort (AÖ2)", found as 24,9 for Group I, and 48,3 for Group II ($P < 0.01$). Likewise, contrast values of Group I evaluated "low" as statistically significant in "14th day after abortion" ($P < 0.05$).

It has been detected that in Group II, progesteron change (P_4 II) and homogeneity has significant ($P < 0.05$) negative correlation (-0,797) in between, and P_4 II and contrast has significant ($P < 0.05$) positive correlation.

Keywords: Abortion, Alizin, Bitch, Cabergolin, Echo Structure, Misopristol, uterus

KAYNAKLAR

- AĞAOĞLU, A. R., SCHAFFER-SOMİ, S., KAYA, D., KÜÇÜKASLAN, İ., EMRE, B., GÜLTİKEN, N., MÜLAZIMOĞLU, B. S., ÇOLAK, A., ASLAN, S. (2011). The intravaginal application of misoprostol improves induction of abortion with aglepristone. *Theriogenology*, **76**: 74-82.
- AKSOY, O. A. (2007) Aglepriston ve Aglepriston-Cabergolin Kombinasyonu ile Köpekte Abortun İndüksiyonu, *Doktora tezi*, T. C. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- ALAÇAM, E. (2008). Köpek ve Kedilerde Üreme Süreci ve Sorunları. Medisan Yayınevi. Birinci Baskı ,Ankara, 168.
- ALAÇAM, E., AY, S.S., SABAN, E. (2009) İnek, koyun ve köpeklerde değişik radioimmunoassay progesteron ölçüm kitlerinin reproduktif sürecin farklı evrelerinde değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **56** (1): 37-41.
- 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 Veterinary Journal*, **82**: 269-271.
- ARONSSON A, BYGDEMAN M, GEMZELL-DANIELSSON K. (2004). Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Human Reproduction*, **19**:81– 84.
- ASLAN, S., BOLLWEIN, H., KIOSSIS, E., WEBER, F., STOLLA, R. (2003). Diöstrus dönemindeki ineklerde korpus luteumun ekostruktur ve kanın akışkanlığı. 1. *Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi*, Konya, 122.
- ASLAN, S., ERUNAL-MARAL, N., FINDIK, M., BAŞTAN, A., HANDLER, J., ARBEITER, K. (2001a). Trächtigkeitsabbruch bei der hündin durch kombinierte gabe eines pgf2 α -analogons (alfaprostol oder cloprostenol) und des ergolinderivates cabergolin. *Kleintierpraxis*, 141-148.
- ASLAN, S., ERUNAL-MARAL, N., FINDIK, M., BAŞTAN, A., HANDLER, J., ARBEITER, K., AURICH, J.E. (2000). Termination of unwanted pregnancies in the bitch by pgf2 α - cabergoline treatment. 33. tagung über physiologie und pathologie der fortpflanzung, 17-18 February 2000, Berlin-Germany. *Reproduction in Domestic Animals*, **35** (1): 40.
- ASLAN, S., ERUNAL-MARAL, N., FINDIK, M., HANDLER, J., ARBEITER, K. (2001b). Induced Abortion in Queens by Administration of Cabergoline (Galastop). *26th World Congress: The World Small Animal Veterinary Association*, 8-11 August 2001, Vancouver, British Columbia, Canada.
- ASLAN, S., ERUNAL, N., FINDIK, M., HANDLER, J., ARBEITER, K., AURICH, J.E. (1998). Dişi köpeklerde cabergolin (galastop®) ile abort oluşturulması. *Türkiye Atom Enerjisi Kurumu, V. Ulusal Nükleer Tarım ve Hayvancılık Kongresi*, 20-22 Ekim 1998, Konya.
- ASLAN, S., ERUNAL, N., FINDIK, M., HANDLER, J., ARBEITER, K., AURICH, J.E. (1999a). Aborteinleitung bei der Hündin mit Cabergolin (Galastop®). *Tierärztl. Umschau*, **54**: 192-196.
- ASLAN, S., ERUNAL, N., FINDIK, M., HANDLER, J., AURICH, J.E., ARBEITER, K. (1999b). Efficiency of cabergoline in terminating unwanted pregnancies in the

- bitch. 32. Tagung über Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung, 18-19 February 1999, Hannover-Germany. *Reproduction in Domestic Animals*, **34** (1): 37.
- ASLAN, S., ERUNAL, N., KILIÇOĞLU, C., FINDIK, M., BAŞTAN, A., KAYMAZ, M., TOPAÇLIOĞLU, S. (1995). Einsatz der Papanicolaou Farbemethode zur Vaginalzytologischen Untersuchung bei der Hündin. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **42** (4): 431-439.
- BADER, W., BÖHMER, S., OTTO, W. R., DEGENHARDT, F., SCHNEIDER, J. (1994). Texturanalyse: Ein neues Verfahren zur Beurteilung sonographisch darstellbarer Herdbefunde der Mamma. *Bildgebung* **61**: 284-90.
- BARRY, D. M., VAN NIEKERK, C. H., RUST, J., VAN DER WALT, T. (1990). Cervical embryo collection in sheep after "ripening" of the cervix with prostaglandin E2 and estradiol. *Theriogenology*, **33**:190 (Abstr).
- BECERİKLİSOY, HB., KAYA, M., BUMİN, A., ÖZENÇ, E., KANCA, H., YILDIRIM, MZ., KUTSAL, O, KIOSSIS, E., BOLLWEIN, H., ASLAN, S(2006). B-Mode echo texture analysis and color doppler sonography in canine mammary tumors. *39.Jahrestagung Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung*, 31. *Veterinär-Humanmedizinische Gemeinschaftstagung*.15-18 Februar, 2006, Hannover.
- BLANCHETTE, H.A., NAYAK, S., ERASMUS, S. (1999) Comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol (Prostaglandin E1) with those of dinoprostone (Prostaglandin E2) for cervical ripening of induction of labour in a community hospital. *American Journal Obstetrics and Gynecology*, 180:1551-1559.
- CONCANNON, P.W. (1986). Canine Physiology of Reproduction. Ed: T. BURKE In: *Small Animal Reproduction and Infertility*. Verlag Lea und Febiger, Philadelphia, 23-77.
- CONCANNON, P.W. (2005). Understanding and monitoring canine pregnancy. *Proceedings of the WSAVA Congress*, Mexico City, Mexico.
- CONCANNON, P.W., YEAGER, A., FRANK, D. (1990). Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogestagen, mifepristone in dogs. *Journal Reproduction and Fertility*, **88**: 99-104.
- CREININ, M. D., DANIELSONN, K. M. (2009). Medical Abortion in Early Pregnancy. Ed: Maureen P, Lichtenberg ES, Borgatta L, Grimes DA, Stubblefield PG, Creinin MD. In: *Management of Unintended and Abnormal Pregnancy. Comprehensive Abortion Care*. Wiley-Blackwell, 111–134.
- ÇETIN, Y., MACUN, H. C., BECERIKLISOY, H. B., SCHÄFER-SOMI, S., ASLAN, S. (2010). Intravaginal application of misoprostol improves pregnancy termination with cabergoline and alfaprostol in dogs. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, **123**(5-6):236–242.
- DANIELIAN, P., PORTER, B., FERİ, N., SUMMERS, J., TEMPLETON, A. (1999). Misoprostol for induction of labour at term : a more effective agent than dinoprostone vaginal gel. *British Journal Obstetrics and Gyneacology*, **106**: 793-797.
- DELORME, S., ZUNA, I. (1995). Quantitative Auswerteverfahren in der B-Bild-und Farbdopplersonographie. *Ultraschall Klinik Praxis*, **10**: 50-61.
- DUCHENS, M., FREDRIKSSON, G., KINDAHL, H., AIUMLAMAI, S. (1993). Effect of intracervical administration of a prostaglandin E2 gel in pregnant and nonpregnant heifers. *Veterinary Records* **133**, 546–549.

- EILTS B. E. (2003). Pregnancy termination in the bitch and queen. *Clinical Techniques Small Animal Practise*, **17**, (3) 116-123.
- EKER, K., SALMANOĞLU, M.R., ŞENTÜRK, C. (2006). Köpeklerde ultrasonografik parametreler ile gebelik gününün saptanması. *II. Veteriner Jinekoloji Kongresi*, 2-5 Kasım 2006, Antalya, 162-163.
- ENGLAND, G., YEAGER, A., CONCANNON, P. W. (2003). Ultrasound Imaging of the Tract of the bitch. www.ivis.org. Erişim tarihi: 12.05.2009.
- ERUNAL-MARAL, N., ASLAN, S., FINDIK, M., YUKSEL, N., HANDLER, J., ARBEITER, K. (2003). Kedilerde cabergoline veya cabergolin+PGF2 α kombinasyonu ile istenmeyen gebeliklerin sonlandırılması. *II. Ulusal Küçük Hayvan Hekimliği Kongresi* (Uluslararası katılımlı), 10-13 Nisan 2003, Bursa, 94.
- FELDMAN, E.C. (1996). Canine and Feline Theriogenology and Reproduction. W. B. Saunders Company. Philadelphia. 785.
- FELDMAN, E.C., DAVIDSON, A.P., NELSON, W.N., (1993). Prostaglandin induction of abortion in pregnant bitches after misalliance. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **202**: 1855–1858.
- FELDMAN, E.C., NELSON R.W. (1987). Canine female reproduction. Ed: E.C. FELDMAN ve R.W. NELSON. In: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Verlag Saunders Company, Philadelphia, USA, 399-480.
- FIENI, F., BRUYAS, J. F., BATTUT, I. (2001a). Clinical use of two protocols with a progesteron antagonist aglepristone (RU534) to induce parturation in bitches. *Journal Reproduction and Fertility Supplement*; **57**: 237-242.
- FIENI, F., BRUYAS, J. F., BATTUT, I., TAINTURIER, D. (2001c). Clinical use of antiproggestins an the bitch. www.ivis.org. Erişim tarihi: 25.09.2010.
- FIENI, F., MARTAL, J., MARNET, P.G., SILIART, B., BERNARD, F., RIOU, M., BRUYAS, J.F. U. TAINTURIER, D. (2001b). Hormonalvariation in bitches after early or mid-pregnancy termination with aglepristone (RU 534). *Journal Reproduction and Fertility*; **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.
- FOLEY, J.D., VAN DAM, J.F.A., HUGHES, J.F., FEINER, S.K. (1990). "Spatial-partitioning representations; surface detail. Ed: P.S. Gordon, B.J. Aoronson, L. Dupré. In: *Computer Graphics Principles and Practice*. Addison-Wesley, United States of America, 52-60.
- GARRA, B. S., KRASNER, B. H., HORII, S. C., ASCHER, S., MUN, S. K., ZEMAN, R. K. (1993). Improving the distinction between benign and malignant breast lesions: the value of sonographic texture analysis. *Ultrasonographic Imaging*, **15**: 267-285.
- GERTSCH, U. (1997). Bildanalytische Untersuchungen zur Bestimmung der Oedematisierung des Uterus bei der Stute. *Vet. Med. Diss*, Bern.
- GUNZEL-APEL, A.R., DIETERICH J. (2001). Follikelreifung, Ovulation und Gelbkörperanbildung. Ed: C. POULSEN-NAUTRUP R. TOBIAS. In: Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze. 3. Aufl. *Schlütersche Verlagsanstalt*, Hannover, 248-257.
- GUNZEL-APEL, A. R., ZABEL, S., BUNCK, C. F., DIELEMAN, S. J., EİNSPANIİR, A., HOPPEN, H. O. (2006). Concentrations of progesterone, prolactin and

- relaxin in the luteal phase and pregnancy in normal and short-cycling german shepherd dogs. *Theriogenology*, **66**: 1431-1435.
- HABERKORN, U., LAYER, G., ZUNA, I., GEBRAEMLACK, T., VAN KAICK, G. (1991). Der Einfluss unterschiedlicher Fettvorlaufstrecken auf das Ultraschall-Bild. *Ultraschall Klinik Praxis*, **6**:21-25.
- HOFFMAN, B., SCHULER, G. (2000). Reseptor blockers-general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. *Animal in Reproduction Science* **60-61**: 295-312.
- JOHNSON, C. A. (2008). Pregnancy management in the bitch. *Theriogenology* **70**: 1412-1417.
- JOHNSTON, S. D., ROOT KUSTRITZ, M. V., OLSON, P. N. S. (2001). Canine and Feline Theriogenology. W. B. Saunders Company. USA, 592.
- KANCA, H., WALTER, I., MILLER, I., SCHAFFER-SOMI, S., IZGUR, H., ASLAN, S. (2011). Expression and activity of matrix metalloproteinases in the uterus of bitches after spontaneous and induced abortion. *Reproduction Domestic Animals*, **46** (2): 197-204.
- KANCA, H., WALTER, I., SCHAFFER-SOMI, S., BUDİK, S., AY, S.S., KÜÇÜKASLAN, İ., AĞAOĞLU, A.R., İZGÜR, H., ASLAN, S. (2008). Induction of abortion with aglepristone significantly changed the expression of progesterone and estrogen receptors in canine endometrial stromal cells. *Theriogenology*, **70**, 1439-1448.
- KIM, Y., TRAVIS, A. J., MEYERS-WALLEN, V. N. (2007). Parturition prediction and timing of canine pregnancy. *Theriogenology*, **68**: 1117-1182.
- KOWALEWSKI, M.P., BECERİKLİSOY, H. B., ASLAN, S., AĞAOĞLU, A. R., HOFFMANN, B. (2009). Time related changes in luteal prostaglandin synthesis and steroidogenic capacity during pregnancy, normal and antiprogesterin induced luteolysis in the bitch. *Animal Reproduction Science*, **116**: 129–138.
- KUSTRITZ, M. V. R. (2005). Pregnancy diagnosis and abnormalities of pregnancy in the dog. *Theriogenology*, **64**: 755-765.
- KÜÇÜKASLAN, İ. (2010). Kronik Endometritisli İneklerde İotagen® Uygulaması Sonrası Endometriyumdaki Ekostruktur Değişikliklerinin Belirlenmesi. *Doktora tezi*, T. C. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- KÜPLÜLÜ, Ş., VURAL, R., KILIÇOĞLU, Ç., İZGÜR, H., KAYMAZ, M. (1992). Köpeklerde gebeliğin ikinci yarısında bromokriptinin abort oluşturma etkisi ve ultrasonografi ile izlenmesi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **39**(1-2):174-183.
- LEFEBVRE, F., MEUNIER, M., THIBAUT, F., LAUGIER, P., BERGER, G. (2000). Computerized ultrasound b-scan characterization of breast nodules. *Ultrasound in Medicine Biology*, **26**(9): 1421-1428.
- LINDE-FORSBERG, C., ENEROTH, A. (1998). Parturition. Ed: SIMPSON, G., G. ENGLAND, M. HARVEY. In: Manual of Small Animal Reproduction and Neonatology. *British Small Animal Association*, Cheltenham, 128-142.
- LORBER, K. (1999). Ultrasonographische Gewebetexturanalyse des equinen Endometriums mit Hilfe einer computergestützten Graustufenanalyse. *Vet. Med. Diss.*, Hannover.

- LIU, H. S., CHU, T.Y., CHANG, Y.K., YU, M.H., CHEN, W.H. (1999). Intravaginal misoprostol as an effective method of labour induction at term. *International Journal of Obstetrics Gynecology*, **64**: 49-53.
- LU, M.C., WANG, W.Y., CHU, C.Y. (2006). Image-Based Distance and Area Measuring Systems. *IEEE Sensors Journal***6**: 495-503.
- LUCAS, X. (2008). Reproduction clinical approach to unwanted pregnancy in the bitch and queen. *Proceeding of the SEVC Southern European Veterinary Conference* Oct. 17-19, 2008 Barcelona, Spain.
- LUVONI, G. C., BECCAGLIA, M. (2006). The prediction of parturition date in canine pregnancy. *Reproduction Domestic Animals*,**41**: 27-32.
- LUVONI, G.C., GRIONI, A. (2000). Determination of gestational age in medium and small size bitches using ultrasonographic fetal measurements. *Journal Small Animal Practise*, **4**: 292-294.
- MACUN, H. C., ÇETİN, Y., BECERİKLİSOY, H. B., ASLAN, S. (2006). Köpeklerde istenmeyen gebeliklerin alfaprostol, cabergolin ve misoprostol ile sonlandırılması. II. *Veteriner Jinekoloji Kongresi* (Uluslararası katılımlı) 2-5 Kasım, Belek/Antalya.
- MORRIS, D. T. (1988). An Evaluation of the use of texture measurements for the tissue characterisation of ultrasonic images of in vivo human placentae. *Ultrasound in Medicine Biology*,**14**: 387-395.
- MÜLAZIMOĞLU, S. B. (2009). Köpeklerde siklus tayini amacıyla vaginal sitolojinin geleneksel mikroskop yöntemi ve BS200Pro yazılımı ile dijital formatta değerlendirilmesi. *Doktora tezi*, T. C. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- 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. *Journal Reproduction and Fertility Supplement*,**47**: 403-409.
- ONCLIN, K., VERSTEGEN, J., (1999). Comparisons of different combinations of analogues of PGF2alpha and dopamine agonists for the termination of pregnancy in dogs. *Veterinary Record*,**144**: 416-419.
- PHILIBERT, D. (1994). Affinité relative de liaison pour les récepteurs stéroïdiens-activité antiprogéstérone in vivo. *Rapport d'étude interne Roussel Uclaf*.
- PIERSON, R. A., GINTHER, O. J., (1988). Ultrasonic imaging of the ovaries and uterus in cattle. *Theriogenology*,**29**: 21-37.
- PRETZER, S. D. (2008). Canine embryonic and fetal development: A review. *Theriogenology*,**70**: 300-303.
- RAETH, U., SCHLAPS, B., LIMBERG, B., ZUNA, I., LORENZ, A., VAN KAICK, G., LORENZ, W. J., KOMMERELL, B. (1985). diagnostic accuracy of computerized b-scan texture analysis and conventional ultrasonography in diffuse parenchymal and malignant liver disease. *Journal of Clinical Ultrasound*,**13**: 87-99.
- RAI, J., SCHREIBER, J. R. (2005) Cervical Ripening
http://www.emedicine.com/med/topic3282.htm#section~author_information.
- Erişim tarihi:05.10.2010.
- RANGAYYAN, R.M. (2005). Histogram. Ed: M. R. Neuman, In: Biomedical Image Analysis. *CRC Press*, Florida, 78-84.

- ROMAGNOLI, S. (2006). Control of reproduction in dogs and cats: use and misuse of hormones. *World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA*.
- SALMANOĞLU, M.R., ŞENTÜRK, C., EKER, K. (2006). Ovulasyon günü ultrasonografi ile belirlenen köpeklerde gebeliğin erken dönemde saptanması. *II. Veteriner Jinekoloji Kongresi*, 2-5 Kasım 2006, Antalya, 210-211.
- SCHÄFER-SOMI, S., AKSOY, O. A., BECERIKLISOY, H. B., EINSPANIER, A., HOPPEN, H. O., ASLAN, S. (2007). Repeated induction of abortion in bitches and the effect on plasma concentrations of relaxin, progesterone and estradiol-17 β . *Theriogenology*, **68**: 889-895.
- SCHMAUDER, S. (2003). Zyklus- und entzündungsbedingte Veränderungen der endometrialen Echostruktur beim Rind unter Berücksichtigung der Stickstoffmonoxid-Synthase-Expression. *Ing. Diss.*, Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians Universität, München.
- SCHNEIDER, T.D. (2007). Information theory primer with an appendix on logarithms, National Cancer Institute, 14 April 2007.
- SCHÜRMAN, T., GRASSBERGERP. (1996). Entropy Estimation of Symbol Sequences, *CHAOS*, Vol. 6, No. 3 414-427
- SINGH, J., PIERSON, R.A., ADAMS, G.P. (1997). Ultrasound image attributes of the bovine corpus luteum: structural and functional correlates. *Journal of Reproduction and Fertility*, **109**: 35-44.
- SMITH, M.S., McDONALD, L.E. (1974). Serum levels of luteinizing hormone and progesterone during the estrous cycle, pseudopregnancy and pregnancy in the dog. *Endocrinology*, **94**: 404-412.
- STEINETZ, B.G., BULLESBACH, E.E., GOLDSMITH, L.T., SCHWABE, C., LUST G. (1996). Use of synthetic canine relaxin to develop a rapid homologous radioimmunoassay. *Biology of Reproduction*, **54**: 1252-1260.
- SZCZYPINSKI, P., KOCIOLEK, M., MATERKA, A., STRZELECKI, M. (2001). Computer program for image texture analysis in PhD students laboratory. *International conference on signals and electronic systems*, Lodz, Polen: 255-262.
- TOM, J. W., PIERSON, R. A., ADAMS, G. P. (1998). Quantitative echotexture analysis of bovine corpora lutea. *Theriogenology*, **49**: 1345-1352.
- VESTERGEN-ONCLIN, K., VESTERGEN, J. (2008). Endocrinology of pregnancy in the dog. *Theriogenology*, **70**: 291-299.
- WANKE, M. M., ROMAGNOLI, S., VERSTEGEN, J., CONCANNON, P. W. (2002). Pharmacological approaches to pregnancy termination in dogs and cat including the use of prostaglandins, dopamine agonists, and dexamethasone. http://www.ivis.org/advances/Concannon/wanke/chapter_frm.asp?LA=1 Erişim tarihi: 20.07.2010.
- WIKIPEDIA (2009a). RGB Color Model. Erişim: [<http://en.wikipedia.org/wiki/RGB>] Erişim Tarihi: 01-02-2009.
- WIKIPEDIA (2009b). Region of Interest. Erişim: [http://en.wikipedia.org/wiki/Region_of_interest] Erişim Tarihi: 10-09-2009.
- YEAGER, A.E., MOHAMMED, H.O., MEYERS-WALLEN, V., VANNEERSON, L., CONCANNON, P.W. (1992). Ultrasonographic appearance of the uterus, placenta, fetus, and fetal membranes throughout accurately timed pregnancy in beagles. *American Journal of Veterinary Research*, **53**: 342-351.

EK – 1 Etik kurul belgesi



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

Sayı : B.30.2.ANK.0.70.00.00/

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Ankara

18/11/2009

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ :18/11/2009
TOPLANTI NO :2009-50
DOSYA NO :2009-204
KARAR NO :2009-50-247

Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Erol Alaçam'ın araştırma yürütücüsü olduğu ve Vet.Hek.Yelda Bal'ın ortak çalışmaları olan "Gebeliği sonlandırılan köpeklerde uterusun eko yapısının BS200PRO yazılımı ile dijital formatta değerlendirilmesi" başlıklı çalışmaları Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunda incelenmiş, yapılan inceleme sonucunda çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine göre uygun bulunarak onaylanmasına, katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof. Dr. Hakan YARDIMCI (Başkan)	Mikrobiyoloji ABD.	Veteriner Fakültesi	E	
Prof. Dr. Eyüp Sabri AKARSU (Başkan Vekili)	Farmakoloji ABD.	Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Cahit UÇOK (Üye)	Ağız, Diş, Çene Cerrahisi ABD.	Diş Hekimliği Fakültesi	E	
Prof. Dr. Tanju ÖZÇELİKAY (Üye)	Farmakoloji ABD.	Eczacılık Fakültesi	E	
Prof.Dr.Ömer BEŞALTI (Üye)	Cerrahi ABD.	Veteriner Fakültesi	E	
Prof.Dr.Necmettin CEYLAN (Üye)	Yemler ve Hayvan Besleme ABD.	Ziraat Fakültesi	E	
Doç.Dr.Meltem KOLOĞLU (Üye)	Çocuk Cerrahisi ABD.	Tıp Fakültesi	K	

EK – 2 Aydınlatılmış onam belgesi*

ONAM FORMU

1-Hayvan sahibinin adı ve adresi:

2-Hastanın türü, cinsiyeti, ırkı ve yaşı:

3-Anamnez:

4-Uygulanan tanı yöntemleri:

5-Hastalığın tanısı:

6-Tanıyı koyan veteriner hekim:

7-Tanı konulan kliniğin adresi:

8-Tarih:

9-Hasta sahibine uygulanacak yöntemin tam olarak açıklanması:

10- Hasta sahibine uygulanacak ilaç ile etki, varsa yan etkilerinin tam olarak açıklanması:

11-Hasta sahibinin tedaviyi onaylaması ve imzası (kendi el yazısı ile):

*Gebelik sonlandırma amacı ile çalışmaya alınan tün hayvanların sahiplerine yukarıda belirtilen başlıklar hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş ve onay için imzaları alınmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

- Adı-Soyadı** : Yelda BAL
- Doğum yeri-tarihi** : Konya/Ereğli-10.11.1983
- Medeni durumu** : Bekar
- İletişim adresi** : Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, 06110 Dışkapı/Ankara
- Telefon** : 0312 317 03 15/470
- Eğitim** : Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Ankara-2006
Foça Cemil Midilli Lisesi (YDA), Foça/İzmir- 2001
Cumhuriyet Ortaokulu, Erzincan, 1997
Şehit Kamil Atalay İlkokulu, Ereğli/Konya, 1994
- Yabancı dil** : İngilizce
- Ünvanları** : Veteriner Hekim, Temmuz-2006
- Mesleki deneyim** : Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Kliniği, 2007-2011
Başkent Hayvan Hastanesi 2009-2011
- Üye olduğu bilimsel kuruluşlar** : IVIS, International Veterinary Information Service, 2008
- Bilimsel etkinlikler** : III. Ulusal Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi, 23-26 Ekim 2008, Lara-Antalya.
IV. Ulusal Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi, 4-7 Kasım 2010, Belek-Antalya

Seminerler : Organik Süt Ineği Yetiştiriciliği Ve Mastitis Sorununa Yaklaşımlar

Köpeklerde Kemoterapinin Temel İlkeleri Ve Meme Tümörlerinde Yaklaşımlar

Yayınlari

Y. BAL (2011): Organik süt ineği işletmelerinde mastitis sorununa yaklaşımlar (derleme). Veteriner Hekimler Derneği Dergisi (yayına kabul edildi).

Dergilerde yayınlanan kongre ve poster özetleri

B. MÜLAZIMOGLU, D. KAYA, R. AĞAOĞLU, B. EMRE, **Y. BAL**, İ. KÜÇÜKASLAN, H. İZGÜR, S. ASLAN (2008). Köpeklerde değişik siklus dönemlerinde hücrelerin alan büyüklükleri ve RGB değerlerinin siklus tayini amacıyla dijital ortamda geliştirilen bir yazılımla değerlendirilmesi. *III. Veteriner Jinekoloji Kongresi (Uluslar Arası Katılımlı)*, 23-26 Ekim, Lara/Antalya, s: 106-107.

B. MÜLAZIMOGLU, **Y. BAL**, D. KAYA, İ. KÜÇÜKASLAN, S. S. AY, B. EMRE, A. R. AĞAOĞLU, S. SCHAFFER-SOMI, H. İZGÜR, S. ASLAN (2010). Köpeklerde siklus tayini amacıyla vaginal sitolojinin geleneksel mikroskop yöntemi ve BS200Pro yazılımı ile digital formatta değerlendirilmesi. *IV. Veteriner Jinekoloji Kongresi (Uluslar Arası Katılımlı)*, 4-7 Kasım, Belek/Antalya, s: 88-89.

Görev aldığı bilimsel projeler

Isolation of Canine Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC). University of Veterinary Medicine Vienna-Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji AD. Ortak Projesi (2009), Proje Yürütücüleri: Prof.Dr. Sabine Schäfer-Somi / Prof.Dr. Selim Aslan