

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



**KÖPEKLERDE YALANCI GEBELİK OLGULARININ
TEDAVİSİNDE VE LAKTASYONUN DURDURULMASINDA
VİTEX AGNUS CASTUS ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Doktora Tezi

İpek İNAN

Danışman

Prof. Dr. Murat FINDIK

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Proje Yönetim Ofisi tarafından
PYO.VET.1904.23.012 proje numarası ile desteklenmiştir.

SAMSUN
2023

TEZ KABUL VE ONAYI

İpek İNAN tarafından, Prof. Dr. Murat FINDIK danışmanlığında hazırlanan “KÖPEKLERDE YALANCI GEBELİK OLGULARININ TEDAVİSİNDE VE LAKTASYONUN DURDURULMASINDA VİTEX AGNUS CASTUS ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI ” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 21/09/2023 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

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

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

Prof. Dr. Ahmet TABAK
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

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

Etik Kurul Gerekli mi ?

Evet ☐ (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır ☒

20 /06 / 2023
İpek İNAN

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı : KÖPEKLERDE YALANCI GEBELİK OLGULARININ TEDAVİSİNDE VE LAKTASYONUN DURDURULMASINDA VİTEX AGNUS CASTUS ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 20 /06 /2023 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 7

Tek kaynak oranı : % 2 çıkmıştır.

20 /06 / 2023
Prof. Dr. Murat FINDIK

ÖZET

KÖPEKLERDE YALANCI GEBELİK OLGULARININ TEDAVİSİNDE VE LAKTASYONUN DURDURULMASINDA VİTEX AGNUS CASTUS ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

İpek İNAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı

Doktora, Eylül/2023

Danışman: Prof. Dr. Murat FINDIK

Bu tez çalışmasında yalancı gebelik semptomu gösteren ve laktasyonun durdurulması hedeflenen köpeklerde Vitex agnus castus kullanımının meme sekresyonunun sonlandırılması amaçlanmıştır. Çalışma materyalini Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı'na yalancı gebelik ve sonlandırılması gerekli laktasyon şikayeti ile getirilen hayvanlar oluşturmuştur. Hayvanlar rastgele olarak iki gruba ayrılmış; uygulama grubuna (n=12) VAC <15 kg için; 1 tb/5 kg/24 sa: >15 kg için; 1 tb/15 kg/24 sa (ProlactiNO®, VetExpert, Türkiye); kontrol grubuna (n=12) ise dopamin agonisti kabergolin (KAB) 5 µg/kg/24 sa (Dostinex® Pzifer, ABD) uygulanmıştır. Uygulama günü 0. gün kabul edilmiş ve 4., 7. ve 10. günlerde köpeklerin klinik muayeneleri yapılmıştır. Hem VAC hem de KAB grubunda meme sekresyon bulgusu köpeklerin hepsinde belirlenmiştir. Davranış değişikliği gösteren hayvanların oranı ise VAC grubunda %41,7, KAB grubunda %33,3' tür. Tedavi sonunda başarı oranları KAB grubunda %66,7, VAC grubunda %16,7 olarak belirlenmiştir. Diğer yandan meme sekresyonu sonlanmayan hayvanlarda 10. günde memelerdeki sekresyon VAC grubunda %68,7; KAB grubunda %80 azalmıştır. Davranış değişikliklerinin ise VAC grubunda 3. gün ile 8. gün arasında köpeklerin %80'inde; KAB grubunda ise 2. gün ile 7. gün arasında köpeklerin %50'sinde tamamen ortadan kalktığı belirlenmiştir. Yapılan uygulamalar her iki grupta da hematolojik ve serum biyokimyasal parametrelerde sayısal değişiklere yol açmasına rağmen referans değerler dışına çıkmamıştır. Uygulamalar sonucunda KAB grubunda yan etki olarak %2,5 oranında kusma gözlenmiştir; VAC uygulamaları sonucunda herhangi bir yan etki görülmemiştir. Serum PRL düzeylerinin karşılaştırılmasında ise VAC ve KAB grupları arasında sadece dördüncü günde KAB grubunda şekilenen yükselişe bağlı olarak istatistiksel önem bulunmuş (P <0,01), 0., 7. ve 10. günler arasında bir önem belirlenmemiştir.

Sonuç olarak; elde edilen veriler köpeklerde yalancı gebeliğe ait meme sekresyonu ve davranış değişikliklerinin ortadan kaldırılması ve laktasyonun sonlandırılmasında, 10 günlük tedavi sürecinde VAC kullanımının, özellikle de meme sekresyonu üzerine olan etkisi yönünden kabergolin kullanımına oranla daha düşük etkili olduğunu göstermektedir. Ancak, VAC'ın bu süre boyunca herhangi bir yan etki oluşturmadan meme sekresyonunda sağladığı düşüş oranı değerlendirildiğinde, tedavi süresinin ya da uygulama dozunun artırılmasıyla başarı şansının da yükseleceği ön görülmektedir. Buradan yola çıkarak konu ile ilgili klinik ve hormonal düzeyde çalışmaların devam etmesi hedeflenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Köpek, Kabergolin, Laktasyon, Vitex agnus castus, Yalancı gebelik

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFICACY OF VITEX AGNUS CASTUS IN THE TREATMENT OF PSEUDOPREGNANCY CASES AND TERMINATION OF LACTATION IN BITCH

Ipek INAN

Ondokuz Mayıs University

Department of Obstetrics and Gynaecology

Ph.D., September/2023

Supervisor: Prof. Dr. Murat FINDIK

In this thesis study, it was aimed to terminate milk secretion by using Vitex agnus castus in bitches showing false pregnancy symptoms and lactation should be terminated. The material of this study was composed of patients that were brought to Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology with a complaint of pseudopregnancy that require termination of lactation. Patients were randomly assigned to two groups; the study group (n=12) received VAC, 1 tb/5kg/24h for dogs weighting <15kg, 1 tb/15kg/24h for dogs weighting >15kg (ProlactiNO®, VetExpert, Türkiye); The control group (n=12) received cabergoline (KAB), which is a dopamine agonist, 5µg/kg/24h (Dostinex®, Pfizer, USA). The first drug administration was considered day 0 and clinical examinations of every dog were carried out at the 4th, 7th and 10th days. Mammary secretions were detected in both VAC and KAB groups. Patients that shown behaviour changed in 41.7% of the VAC group and 33.3% in the KAB group. Treatment success rates were 66.7% in the CAB group and 16.7% in the VAC group. On the other hand in patients with non-terminated lactations, the secretions were decreased by 68.7% in the VAC group and 80% in the KAB group. Behavioral changes were completely normalized between the 2nd and 7th days for 50% of the KAB group and between the 3rd and 8th days for 80% of the VAC group. Drug administrations changed the hematological and biochemical parameters but all parameters stayed within the reference values. The side effect ratio of drug applications of the KAB group was 2.5% which was vomiting; no side effects were seen in any drug administration of the VAC groups. The only statistically significant finding between the comparison of PRL levels of VAC and KAB groups was at the 4th day marked by the increase in the KAB group (P<0.01); no statistical significance was found at day 0, 7th or 10th days.

As a result, the obtained data show that the use of VAC during the 10-day treatment period is less effective than the use of cabergoline in eliminating mammary secretion and behavioral changes related to false pregnancy and terminating lactation in dogs, especially reducing mammary secretion. However, when the rate of decrease that VAC provides in mammary secretion without causing any side effects during this period is considered, it is predicted that the chance of success will rise by increasing the treatment duration or application dose. We aim to study the clinical and hormonal effects of the drug using these results as a waystone.

Keywords: Cabergoline, Dog, Lactation, Pseudopregnancy, Vitex agnus castus

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ve tez aşamasında benden hiçbir desteği esirmeyen doktora tez danışmanım Prof. Dr. Murat FINDIK’a, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tez izleme komitesi üyeleri Prof. Dr. Serhan Serhat AY’a (Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi) ve Doç. Dr. Murat SELÇUK’a (Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı öğretim üyesi), klinik çalışmalarında desteklerinden ve yardımlarından dolayı Araş. Gör. Fatih BÜYÜKBUDAK’a, Araş. Gör. Volkan FERAHOĞLU’na ve Vet. Hek. Anıl Gürkan AKSU’ya, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı asistanlarına, istatistiksel analizlerin oluşturulmasında yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Işıl ÜNALDI’ya, doktora eğitimim boyunca katkılarını gördüğüm tüm hocalarıma, hayatımın her anında her zaman desteklerini hissettiğim canım aileme, lisans eğitimimden doktora eğitimime kadar her zaman beni destekleyen Dr. Firdevs BİNLİ’ye ve ilaç tedarikindeki katkılarından dolayı Dr. Ali Haydar GÜMÜŞBAŞ ve İkarus Veteriner ve Pet Ürünleri San. Tic. Ltd. Şti.’ye teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamı destekleyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi Proje Yönetim Ofisi’ne ayrıyeten çok teşekkür ederim.

İpek İNAN

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Köpeklerde Seksüel Siklus Dönemleri ve Hormonal Mekanizma	2
1.2. Gebelik Endokrinolojisi	4
1.2.1. Lüteinleştirici Hormon ve Folikül Uyarıcı Hormon.....	5
1.2.2. Prolaktin.....	7
1.2.3. Progesteron.....	7
1.2.4. Östrojen.....	8
1.2.5. Relaksin.....	8
1.3. Yalancı Gebelik ve Patofizyolojisi	8
1.3.1. Yalancı Gebelik Prolaktin İlişkisi	11
1.4. Yalancı Gebeliğin Tanısı.....	12
1.5. Yalancı Gebelikte Tedavi Seçenekleri	13
1.5.1. Ovaryektomi/ Ovaryohisterektomi Operasyonu	13
1.5.2. Kendi Haline Bırakma	13
1.5.3. Steroid Hormonlar	14
1.5.4. Prolaktin İnhibitörleri	14
1.5.1. Homeopati.....	17
1.5.2. Fitoterapi	17
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	23
2.1. Materyal.....	23
2.2. Yöntem	23
2.2.1. Grupların Oluşturulması	23
2.2.1.1. Meme Muayenesi ve Süt Örneklerinin Alınması.....	25
2.2.1.2. Ultrasonografik Muayene	26
2.2.1.3. Vajinal Sitoloji	26
2.2.1.4. Hemogram ve Serum Biyokimyasal Değerlendirme	27
2.2.1.5. Prolaktin Ölçümleri	27
2.2.2. Uygulamalar ve Takip	27

2.2.2.1. İlaç Uygulamaları.....	27
2.2.2.2. Kontrol Muayeneleri	28
2.2.2.3. Davranış ve Meme Değişikliklerinin Değerlendirilmesi.....	29
2.2.2.4. Hemogram ve Serum Biyokimya Değişikliklerinin Değerlendirilmesi	29
2.2.3. İstatistiksel Analiz	29
3. BULGULAR.....	30
3.1. Yalancı Gebelik Bulguları.....	30
3.2. Fiziksel Muayene Bulguları.....	31
3.3. Yan Etkilere Ait Bulgular.....	31
3.4. Süt Sekresyonlarında Mikrobiyolojik Değerlendirme Bulguları.....	32
3.5. Vajinal Sitoloji Bulguları	32
3.6. Memedeki ve Davranıştaki Değişiklikler.....	33
3.7. Hemogram ve Serum Biyokimya Bulguları.....	36
3.7.1. Hemogram Bulguları	36
3.7.2. Serum Biyokimya Bulguları	36
3.8. Prolaktin Bulguları.....	36
4. TARTIŞMA	41
5. SONUÇ	49
KAYNAKLAR.....	50
EK-1	56
ÖZ GEÇMİŞ.....	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

BH	: Büyüme hormonu
E2	: Östrojen
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
IGF-I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-I
KAB	: Kabergolin
KL	: Korpus luteum
LH	: Luteinize edici hormon
OHE	: Ovaryohistektomi
OXT	: Oksitosin
P4	: Progesteron
PRL	: Prolaktin
RLX	: Relaksin
VAC	: Vitex agnus castus
VIP	: Vazoaktif intestinal peptit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Dişi köpekte seksüel siklusta hormonal aktivite (FSH; Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinleştirici hormon) (Concannon, 2011'den uyarlanmıştır).....	5
Şekil 2.1. Çalışmada kullanılan ilaçların ticari preperatları	28
Şekil 2.2. Çalışma prosedürünün şematize edilmiş hali.....	28
Şekil 3.1. Çalışmaya alınan hayvanların seksüel siklus dönemleri.....	32
Şekil 3.2. Her iki grupta memelerdeki sekresyon oranları	33
Şekil 3.3. VAC ve KAB gruplarında uygulama ve takip günlerindeki her bir meme zincirine ait sekresyon miktarı	34
Şekil 3.4. Her iki gruptaki sekresyon karakterleri (k/kh: kanlı/kahverengi)	34
Şekil 3.5. Gruplarda sekresyon miktarının azalması.....	35
Şekil 3.6. Her iki grupta 0., 4., 7. ve 10. günlere ait prolaktin konsantrasyonu grafiği.....	40

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Köpek östrüs siklusunu sınıflandırmada kullanılan çeşitli yöntemler (Johnston et al., 2001a'dan uyarlanmıştır).....	6
Tablo 1.2. Yalancı gebeliğin klinik belirtilere göre derecelendirilmesi (Gobello et al., 2001d'den uyarlanmıştır).....	10
Tablo 1.3. Antiprolaktin etkili ilaçların etki ve aktiviteleri (Gobello et al. 2001c'den uyarlanmıştır)	16
Tablo 1.4. Sex steroidleri ve ergot alkaloidlerinin bileşenleri, önerilen doz ve istenmeyen yan etkileri (Thangamani et al., 2018'den uyarlanmıştır).....	16
Tablo 1.5. Vitex agnus castus'un botanik özellikleri (Gardiner, 2000'den uyarlanmıştır)	19
Tablo 2.1. Çalışmaya dahil edilme sırasında yapılan muayeneler	24
Tablo 2.2. Köpekte referans alınan fiziksel muayene parametreleri (Gül, 2023'ten uyarlanmıştır)	25
Tablo 2.3. Memelerdeki değişikliklerin sınıflandırılması (Gobello et al., 2001d ve Özyurtlu, 2004'ten uyarlanmıştır).....	26
Tablo 2.4. Sitolojik değerlendirmede östrüs siklus dönemleri	26
Tablo 2.5. Çalışma grupları ve ilaç uygulamaları.....	27
Tablo 3.1. VAC grubundaki köpeklerde belirlenen semptomlar	30
Tablo 3.2. KAB grubundaki köpeklerde belirlenen semptomlar	31
Tablo 3.3. VAC ve KAB gruplarındaki yan etki oranı	31
Tablo 3.4. Her iki gruba ait siklus dönemleri	32
Tablo 3.5. Gruplardaki davranış değişikliklerinin normale dönme süreleri.....	35
Tablo 3.6. VAC grubu hemogram bulguları ($X \pm SD$)	37
Tablo 3.7. KAB grubu hemogram bulguları ($X \pm SD$)	38
Tablo 3.8. VAC grubu serum biyokimya bulguları ($X \pm SD$)	39
Tablo 3.9. KAB grubu serum biyokimya bulguları ($X \pm SD$)	39
Tablo 3.10. Prolaktin değerleri ($X \pm SD$).....	39

1. GİRİŞ

Günümüzden yaklaşık 25.000 yıl kadar önce insanlık yerleşik hayata geçmeye başladı. İnsanların tüketmedikleri etleri ya da artıkları kolay besin kaynağı olarak gören uysal kurtlar insana alışmaya başladı ve kurtlarda davranış değişiklikleri şekillendi. Evrimsel süreçte türleşme mekanizmalarından birisi olan davranışsal izolasyon saldırgan ve uysal kurtların birbirinden ayrılarak iki gruba bölünmesine yol açtı. Süreç içerisinde en uysal olan kurtlar insanlar tarafından yakınlarında tutuldu ve beslendi. İnsanlar tarafından beslenen, besine daha rahat ulaşan, daha rahat yaşayan ve üreyen kısım zamanla evcil köpeğe dönüştü. Binlerce yıllık bu süreç içerisinde sürü halinde yaşayan kurtların tersine insanın yanında bireysel olarak yaşamaya uyum sağlayan köpekler ataları olan kurtlardan bazı özellikleri taşımaya devam ediyorlar.

Günümüzdeki dişi evcil köpeklerin sahip olduğu kurt dönemlerinden getirdikleri üreme özellikleri arasında bulunan ve bu tezin konusunu oluşturan yalancı gebelik buna örnektir. Kurtlar sürü halinde, çok katı bir hiyerarşik sistemde yaşar ve sürüdeki tüm dişilerin çiftleşme hakları yoktur. Ancak sürünün devam ettirilmesi çok önemlidir, doğan yavrular sürünün geleceğidir ve tüm sürü tarafından sahiplenebilir ve korunurlar. Doğurma hakkı olan dişinin doğum sonrası başına bir olay gelmesi, ölmesi veya başka nedenlere bağlı olarak yavrularını emzirememesi ihtimaline karşı diğer dişiler gebe kalmadan gebelik davranışları gösterir ve süt sekresyonuna başlarlar. İşte bu durum yalancı gebelik olarak isimlendirilmekte ve günümüzdeki evcil köpeklerde varlığını sürdürmekte, konu ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir. Olgu genellikle patolojik olarak görülmemektedir. Buna karşın mastitis, meme hiperplazi, meme/uterus tümörleri gibi patolojiler ile ilgisinin olma ihtimali bulunmaktadır. Evcil köpeklerde yalancı gebelik ile ilgili karşılaşılan en önemli problem davranış değişikliklerinin hasta sahipleri üzerinde yaratmış olduğu huzursuzluktur.

Süt memelilerin yavrularını beslemek ve hayatta kalma şansını artırmak için ürettikleri çok değerli bir besin maddesidir ve emzirme dönemi bittiğinde süt üretiminin durması gerekir. Yalancı gebelik semptomlarından bir tanesi olan süt sekresyonunu durdurmak, süttten kesilme dönemini hızlandırmak, bazı patolojik durumlarda ya da yavruları ölen annelerde laktasyonu sonlandırmak amacı gibi çeşitli nedenler ile laktasyonun durdurulması gerekebilir. Bunun için çeşitli yöntemler üzerinde çalışılmaktadır.

Şimdiye kadar östrojenler, progestagenler, androjenler ve dopamin agonistleri bu amaçla kullanılmıştır. Ancak bu ilaçların bir kısmının veteriner müstahzarlarının olmaması, bir kısmının ülkemizde bulunamaması, beşeri müstahzarlarının köpekler için doz ayarlanmasında sıkıntı yaşanması ve steroid yapılı hormonların piyometra, kemik iliğinin baskılanması nedeniyle anemi, akromegali, insülin direnci-diyabetes mellitus, meme tümörü, klitoral hipertrofi, virilizasyon, karaciğer hasarı gibi çok çeşitli ve önemli yan etkileri bulunmaktadır. Dolayısıyla kolay ulaşılabilir, uygulama kolaylığı sağlayan, yan etkisi olmayan ve kısa zamanda sonuç veren ilaç arayışları devam etmektedir.

Son yıllarda antibiyotik direnci ve hormonal kalıntı problemleri nedeniyle beşeri hekimlikte bütüncül tıp anlayışı gelişmeye başlamıştır. Fitoterapi, aromaterapi, homeopatik tedavi gibi çeşitli yöntemleri içinde barındıran bu anlayış çerçevesinde yapılan uygulama ve eğitimler veteriner hekimlikte de artmaya devam etmektedir.

1.1. Köpeklerde Seksüel Siklus Dönemleri ve Hormonal Mekanizma

Köpek seksüel siklusu diğer memeli hayvanlara nazaran bazı farklılıklar gösterir. Monoöstrik olan köpekler yılda bir veya iki defa spontan ovülasyonlu östrüs gösterir (Concannon, 2011). Seksüel siklusun başlangıcı olan proöstrüs 0-27 gün sürer. Dönem boyunca vulva ödemlidir, kanlı akıntı mevcuttur, vajina mukozası parlak, pembe renkli ve ödemlidir. Dişi, salgıladığı feromonlar sayesinde erkek için çekici olsa da proöstrüs döneminde çiftleşmeye izin vermez (Johnston et al., 2001a; Concannon, 2011).

Proöstrüs östrojen (E2) hormonunun etkisi altındadır (Feldman and Nelson, 2004a). Siklusun bu aşamasında ovaryumda sekonder veya preovülatör foliküllerden ovülatör veya tersiyer folikül olarak da adlandırılan Graaf foliküllerine kadar değişen şekillerde folliküller mevcuttur. Bu foliküller > 4 mm çapındadır ve E2 üreten granüloza hücreleriyle kaplıdır (Feldman and Nelson, 2004a; Kustritz, 2012). Serum E2 düzeyi anöstrüs sırasında 5-15 pg/ml arasında seyreder, proöstrüste 15 pg/ml üzerine çıkar. Östrodiol düzeyleri erken proöstrüste genellikle 25 pg/ml'nin üzerindeyken geç proöstrüste, proöstrüsün sona ermesinden 24-48 saat önce, 40-120 (ortalama 70) pg/ml ile zirve düzeyine ulaşır. Geç proöstrüs sırasında dişide serum testosteron düzeyi artarak, erken östrüste meydana gelen lüteinleştirici hormon (LH) dalgalanması sırasında 0,3-1,0 ng/ml'lik konsantrasyonuna ulaşır. Folikül uyarıcı hormon (FSH) ve LH seviyeleri başlangıçta E2 tarafından inhibe edilir, ancak

proöstrüsün sonunda, E2 zirvesinden kısa bir süre sonra ve progesteron (P4) düzeyi arttığında, LH ve FSH'de keskin bir artış meydana gelir (Concannon, 2011; Rehm et al., 2007). Plazma P4 seviyeleri, erken proöstrüs sırasında düşük bir seviyede (1-2 ng/ml) seyrederek, ancak proöstrüsün sonunda kademeli olarak yükselir. Bu yükselmenin seksüel davranış değişikliğinde ve dönem sonunda erkeği kabul etmesinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (Davidson, 2006). Proöstrüs, tipik olarak E2 zirvesinden 0,5-3 gün sonra ve preovülatör LH artışından bir gün sonra ortaya çıkan çiftleşmeyi kabul etmenin başlamasıyla sona erer (Feldman and Nelson, 2004a; Concannon, 2011).

Dişinin çiftleşmeyi kabul etmesiyle östrüs dönemi başlar. Bu dönemde vulva ödemi daha az görülür, kanlı akıntı azalarak saman rengine döner, vajinal mukoza soluk, kıvrımlı bir hal alır. Östrüs ortalama 2-24 gün sürer (Johnston et al, 2001a; Kalkan ve Öcal, 2013). Granüloza ve teka hücrelerinin morfolojik olarak değiştiği ve az miktarda P4 üretmeye başladığı bu süreçte foliküller preovülatör lüteinizasyona uğrar. Aynı zamanda serum E2 düzeyinde bir düşüş vardır. Proöstrüsün geç döneminde zirveye ulaşan E2, 10-20 pg/ml düzeyi ile orta seviyelere düşer ki bu düşüş 36-50 saat sonra ovülasyonu uyaracak olan LH'nın hipofizden salınımını tetikler. Ovülasyondan sonra serum P4 düzeyindeki yükselme devam eder. Genel olarak LH zirvesinin olduğu gün P4 düzeyi yaklaşık 2 ng/ml, ovülasyon günü 4-10 ng/ml ve östrüs sonunda 10-25 ng/ml değerlerindedir. Diğer evcil hayvanlardan farklı olarak östrüs döneminde E2 düşerken P4 artmaktadır ki bu da östrüs davranışlarının ve ovülasyonun P4 hakimiyeti altında şekillendiğini gösterir. Artmaya devam eden P4 düzeyi, korpus luteumun (KL) oluşmasıyla birlikte diöstrüs döneminde zirveye çıkar (Kalkan ve Öcal, 2013; Kustritz, 2012).

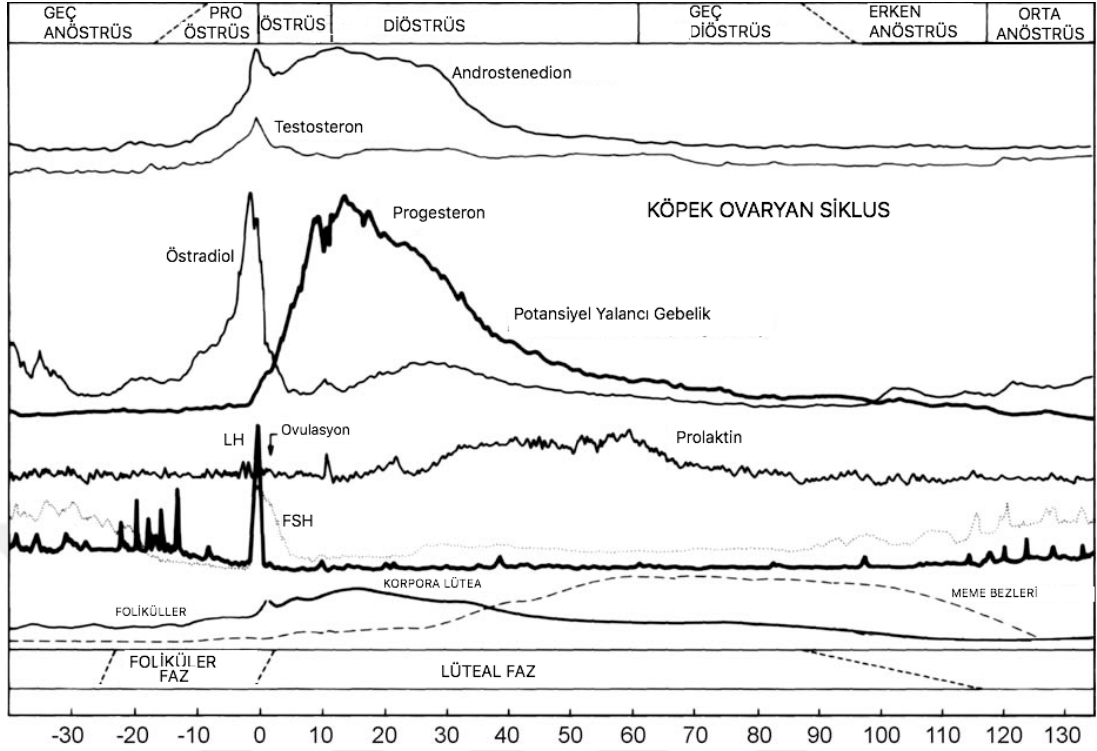
Lüteal dönem olarak da bilinen diöstrüs dönemi, dişinin tekrar çiftleşmeyi reddetmesiyle başlar ve 55-90 gün sürer (Concannon, 2011; Kalkan ve Öcal, 2013). Vajinal sitolojide diöstrüs başlangıcı, vajinal smeardeki süperfisiyal hücre yüzdesinde keskin bir düşüş ve intermediyer ile parabazal hücrelerin yüzdesinde artış olduğunda meydana gelir (Johnston et al., 2001a). Vajinal smeardeki değişiklikler çoğunlukla davranışsal östrüsün bitiminden yaklaşık 3 gün önce, oosit matürasyonundan 2-5; ovülasyondan 5-7; LH dalgasından 8-9 gün sonra kendini gösterir (Johnston et al., 2001a). Ovülasyon sonrası gelişen KL'lerden diöstrüsün 50-70. günlerine kadar P4 salgılanır (Verstegen-Onclin and Verstegen, 2008). Döngünün bu aşamasındaki tüm

P4 KL'ler tarafından üretilir. Bu KL'ler diöstrüsün ilk yarısında kendiliğinden korunurken ikinci yarısında varlığını devam ettirmesi için LH ve prolaktin (PRL)'e bağımlıdır. Lüteinleştirici hormon tarafından KL'lerden P4 salgılanması uyarılır ve PRL foliküler gelişimde ovaryum yanıtını baskılayarak rol oynayabilir (Kustritz, 2012). Serum P4 düzeyi siklusun 20-35. günleri arasında 15-80 ng/ml ile zirve yapar, ortalama 70. (55-90.) günde yavaşça 1 ng/ml'nin altına düşer. Östradiol ise 15-30 pg/ml düzeyleri arasında bireysel farklılık gösterir (Concannon, 2011). İstatistiksel olarak gebe köpekler, gebe olmayan diöstrüsteki köpeklere göre daha yüksek P4 düzeyine sahiptir. Ancak bireysel farklılıklar nedeniyle gebelik teşhisi için P4 ölçümü yapılamamaktadır. Gebelik olmasa dahi fonksiyonel KL varlığı nedeniyle tüm sağlıklı dişi köpekler diöstrüs döneminde yalancı gebe olarak kabul edilir. Plazma P4 düzeyindeki plato döneminden sonra lüteal fonksiyonda uzun süreli bir düşüş başlar. Lüteal faz doğum başlangıcında (fertilizasyondan yaklaşık 65 gün sonra) aniden sona erer. Bununla birlikte gebe olmayanlarda yavaşça azalır ve sonlanması genellikle gebe köpeklere göre 10-30 gün daha uzun sürer (Feldman and Nelson, 2004a).

Anöstrüs endokrinolojik olarak genellikle serum P4 düzeyinin bazal (1-2 ng/ml) seviyeye indiği, diöstrüsü takip eden dönem olarak tanımlanır ve bu dönem en az 7 hafta olmakla birlikte ortalama 18-20 hafta devam eder (Concannon, 2011; Johnston et al., 2001a). Anöstrüsteki dişi erkeğe çekici gelmez ve çiftleşme isteği olmaz. Vulva bu dönem boyunca küçüktür ve vajinal akıntı çok azdır ya da yoktur. Vajinal smearde parabazal ve küçük intermediyer hücreler baskındır. Serum E2 düzeyi değişkendir ancak genellikle 5-10 pg/ml seviyelerinde seyrederek. Bazal LH (< 1-2 ng/ml), değişen sıklıklarda ve genellikle 7-18 saat ve daha uzun aralıklarda pulzatil (3-30 ng/ml) olarak salınır. Serum FSH düzeyi (50-400 ng/ml) anöstrüs boyunca artar. Geç anöstrüste ulaşılan seviye, östrüs sırasında preovülatör FSH artışına benzer olacak kadar yüksektir (Concannon, 2011). Dişi köpeklerde seksüel siklus Şekil 1.1'de ve siklusun sınıflandırılmada kullanılan yöntemler Tablo 1.1'de verilmiştir.

1.2. Gebelik Endokrinolojisi

Yukarıda bahsedildiği üzere gebelik olmasa dahi fonksiyonel KL olması sebebiyle tüm sağlıklı dişi köpekler diöstrüs döneminde yalancı gebe olarak kabul edilir. Bu bölümde gebelik endokrinolojisinden bahsedilecek ve diöstrüs dönemindeki farklara değinilecektir.



Şekil 1.1. Dişi köpekte seksüel siklusta hormonal aktivite (FSH; Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinleştirici hormon) (Concannon, 2011'den uyarlanmıştır)

Köpekte, gebelik olsa da olmasa da, lüteal faz yaklaşık iki ay sürer. Gebelikte plazma P4 düzeyi daha kısa sürede yükselir ve daha ani şekilde düşer. Gebe olan ve olmayan köpekler, gebeliğe özgü herhangi bir fiziksel veya davranışsal değişiklik gösterebilir göstermeye de bilir (Verstegen-Onclin and Verstegen, 2008).

1.2.1. Lüteinleştirici Hormon ve Folikül Uyarıcı Hormon

Köpekte gebeliğin devamlılığı için hipofiz hormonlarının rolü tam olarak anlaşılmazsa da östrüsün ikinci yarısı ve gebeliğin ilk yarısı boyunca düşük kalan dolaşımdaki LH, pulzatil salınır ve gebeliğin ikinci yarısı biraz artış gösterir. Lüteinleştirici hormon ve PRL önemli lüteotrofik hormonlardır çünkü gebelik herhangi bir zamanda hipofizektomi ile sonlandırılabilir. Folikül uyarıcı hormon düzeyi gebeliğin ikinci yarısında artar ve bu dönemde E2 düzeyindeki artışa da katkı sağlar (Feldman and Nelson, 2004b).

Tablo 1.1. Köpek östrüs siklusunu sınıflandırmada kullanılan çeşitli yöntemler (Johnston et al., 2001a'dan uyarlanmıştır)

Metod	Proöstrüs (0-27 gün)	Östrüs (4-24 gün)	Diöstrüs (2 ay)	Anöstrüs (4 ay)
Davranışsal	Çekici ancak çiftleşmeyi kabul etmez	Çiftleşmeyi kabul eder	Çiftleşmeyi kabul etmez	Çiftleşmeyi kabul etmez
Klinik	Vulva şiş ve ödemli; vulvadan kanlı akıntı gelir	Vulva yumuşamış ancak hala büyüktür ve vulvadaki akıntı rengi açıktır	Vulva küçülür, diöstrüsün ilk birkaç gününde vulvar akıntı değişkendir (temiz, purulent ya da hemorajik); meme gelişimi ve sonlarına doğru laktasyon olabilir	Vulvanın boyutu daha da küçülür
Hormonal (serum)	E2 zirvesi; geç proöstrüs ya da erken östrüse kadar P4 düşük; LH pulzatil, FSH düşük	E2 bazal düzeye düşer, P4 hızla yükselir, LH dalgaları vardır	E2 düşük, P4 diöstrüs başlangıcından 3-4 hafta sonra zirve yapar (15-90 ng/ml), diöstrüs sonunda bazal düzeye düşer (<1 ng/ml); geç diöstrüste LH pulsu artar; FSH düşük	E2 geç anöstrüse kadar düşük; P4 düşük; LH ve FSH pulsarı geç anöstrüste artar
Fizyolojik	Graaf folikülleri gelişir	Primer oosit ovule olur; sekonder oositlerde mayoz meydana gelir; KL gelişir	Gebe ve gebe olmayan köpeklerde KL bulunur; morula gebe uterusu girer	Çeşitli gelişim ve atrezi aşamalarında antral foliküller; regresyonun çeşitli aşamalarında KL; geç anöstrüste korpora albicans
Sitolojik	Karışık tipte epitelyal hücreler; bakteri olabilir; erken ve orta proöstrüste eritrositler ve lökositler olabilir	>%90 kornifiye hücreler; çokça bakteri bulunabilir; proöstrüstan daha az eritrosit bulunabilir; lökosit çok az bulunur ya da hiç bulunmaz	>%50 parabazal ve intermediyer hücreler; erken diöstrüste bol miktarda lökosit bulunur, proöstrüstan daha az eritrosit vardır	>%90 parabazal ve intermediyer hücreler, çok az lökosit ve eritrosit olabilir

1.2.2. Prolaktin

Proöstrüs ve östrüs döneminde düşük düzeyde seyreden PRL, gebeliğin son döneminde yaklaşık 10 kat artar ve bu gebe olmayan bir köpeğinkinden belirgin bir şekilde çok daha yüksektir. Prolaktin düzeyi gebe olmayan köpeklerde diöstrüsün büyük bölümünde düşüktür (< 2 ng/ml) ve geç diöstrüs sırasında 2-3 kat artar (Johnston et al., 2001b). Prolaktindeki bu artış P4'ün belirgin bir şekilde düştüğü doğum öncesi dönemde zirve yapar (Feldman and Nelson, 2004b; Lopate, 2012). Meme dokusu gelişimini de destekleyen PRL tek başına hareket etmez; gebelik sırasında, E2 ve P4 ile birlikte meme bezinin gelişimini uyarır (Rufo et al., 2016). Erken gebelikten P4'ün düştüğü döneme kadar artar ve daha sonra doğumdan sonraki 1-2 gün boyunca düşük seyrederek, ardından emzirmeden kaynaklanan uyarılma nedeniyle tekrar yükselir (Feldman and Nelson, 2004b; Lopate, 2012). Prolaktin, KL'nin steroidogenezi sürdürmesini sağlayan ana hipofiz hormonu gibi görülmektedir. Dopamin agonistleri veya PRL sekresyonunu inhibe eden diğer mekanizmalar yoluyla etkisinin kaldırılması ya da hipofizektomi, KL'nin fonksiyonel olarak durmasına ve lüteolizise yol açar, bu da P4 sekresyonunun bloke edilmesi ve ardından abortus ile sonuçlanır (Verstegen-Onclin and Verstegen, 2008).

1.2.3. Progesteron

Serum ve plazma P4 düzeyleri gebe ve gebe olmayan diöstrüsteki köpeklerde benzer seviyededir (Johnston et al., 2001b). Fonksiyonel KL ve ovaryumlar gebelik için çok önemlidir. Gebeliğin 30. gününden sonra yapılan ovaryektomi 24-72 saat içerisinde abortusla sonuçlanır. Plazma P4 düzeyi tipik olarak proöstrüs ortasında 0,5-1 ng/ml arasında seyrederek. Lüteinleştirici hormon zirvesinden önce 1 ng/ml'nin üzerine çıkar ve sonraki 15-25 gün boyunca artmaya devam eder. Lüteinleştirici hormon artışından yaklaşık 20-30 gün sonra plazma P4 düzeyi zirve yapar ve ardından 60-70 gün kadar yavaşça bazal düzeyine iner (Gudermuth et al., 1998). Diöstrüsün ilk gününde > 5 ng/ml olan P4 düzeyi, 10-25. günlerde > 25 ng/ml'dir hatta bazı köpeklerde 50-90 ng/ml seviyesine ulaşabilmektedir. Genellikle P4 düzeyi zirve yaptıktan sonra, 7-15 gün kadar platoda kalıp gebeliğin geri kalanında yavaşça azalmaya başlar. Doğumdan 36-48 saat önce P4 düzeyi 2 ng/ml'nin altına düşer (Feldman and Nelson, 2004b).

Progesteron, endometriyal bez gelişimi, endometriyal büyüme, uterus sıvısının salgılanması, plasental bağlantıların sürdürülmesi, uterus mobilitesinin inhibisyonu ve uterusu lökosit yanıtının ortadan kaldırılması için gereklidir. Gebeliğin ikinci yarısında P4 düzeyinde şekillenen gebeliğe özgü artış, periferik hormon ölçümlerine açıkça yansımaz (Feldman and Nelson, 2004b; Kalkan ve Öcal, 2013). Korpora lütea tarafından üretilen P4 gebelikte önemli ölçüde daha yüksek olmasına rağmen periferde hızla metabolize edilerek plasenta tarafından kullanılır, bu da diöstrüsteki P4 plazma düzeyi ile benzer olmasına neden olur. Bu nedenle, serum P4 düzeyinin ölçümü gebelik teşhisinde kullanılamaz (Gudermuth et al., 1998; Feldman and Nelson, 2004b).

1.2.4. Östrojen

Plazma E2 düzeyi, gebeliğin ilk 5 veya 6 haftası için bazal (5-15 pg/ml) seviyededir. Gebeliğin sonlarında E2 düzeyi hafifçe artabilir ancak proöstrus seviyesinin (< 20 pg/ml) altında seyrederek. Bu artış, doğuma kadar devam eder. Östrojenin meme gelişimini uyardığı ve serviks gevşemesine katkı sağladığı düşünülmektedir (Feldman and Nelson, 2004b).

1.2.5. Relaksin

Relaksin (RLX) köpekte gebeliğe spesifik tek hormondur ve ovülasyondan 25 gün sonra plazmada belirlenebilir ve 50. günde en yüksek seviyesine ulaşır (Tek ve Gültiken, 2013). Diöstrüsteki gebe olmayan köpeklerde serum immunoreaktif RLX düzeyi 0,25 ng/ml'nin altındadır (Özyurtlu vd., 2006). Gebe köpeklerde doğumdan 2-3 hafta önce en yüksek düzeyi olan 4-6 ng/ml'ye ulaşır, doğumdan önce azalır ve doğum sonrası 4-9 hafta boyunca 0,5-2,0 ng/ml düzeyinde kalır (Johnston et al., 2001b).

Özyurtlu vd. (2006) gebe (n=10), açık yalancı gebe (n=10) ve gizli yalancı gebe (n=10) tespit edilen 30 köpekte nicel P4 ve nitel RLX düzeylerini değerlendirmiş, P4 düzeyleri gruplar arasında benzer olmasına rağmen gebe hayvanlarda istatistiksel olarak önemli oranda yüksek olduğunu belirlemiş, RLX'in gebelerde pozitif, yalancı gebelerde ise negatif sonuç verdiğini belirlemiştir.

1.3. Yalancı Gebelik ve Patofizyolojisi

Köpeklerde “pseudocyesis”, “false pregnancy”, “nervous lactation”, “pseudopregnancy” veya “sinirsel laktasyon” olarak tanımlanan yalancı gebelik, gebe olmayan geç diöstrüs veya erken anöstrüste görülür (Gobello, 2021). Yalancı gebelik,

ovülasyon veya infertil çiftleşmeyi takiben karnivorlarda (Concannon et al., 2009), lüteal dönemde ovaryektomi ya da ovaryohisterektomi (OHE) yapılan köpeklerde gözlenir (Gobello et al., 2001a; Tsutsui et al., 2007). Genellikle östrüsten 6-12 hafta sonra görülen yalancı gebelik, köpeklerin gebe olmamasına rağmen gebelik fizyolojisi ve davranışının görülmesiyle karakterizedir. Etkilenen köpeklerde meme bezlerinde gelişme ve/veya süt sekresyonu, kilo artışı, kusma ve iştah kaybı gibi semptomlar görülmekle birlikte agresyon, yuva yapma, nesne/oyuncak toplama gibi annelik davranışları da görülebilir (Feldman and Nelson, 2004c; Root et al., 2018). Yine de diöstrüs döneminde olup da belirti göstermeyen yalancı gebelik yaşayan köpekler mevcuttur. Bu sebeple yalancı gebelik açık ve gizli olarak adlandırılır (Robinson and Noakes, 2010).

Yalancı gebelik en yaygın olarak diöstrüsün sonunda, serum P4 düzeyinin aniden düşmesi sonucu meydana gelir. Kısırlaştırılmamış dişiler, üreme ve gebelik durumundan bağımsız olarak iki aylık bir lüteal dönem yaşadığı için, östrüs siklusundan sonra meme bezi glandüler gelişime (P4 etkisi altında) uğrar. Gebe olan ve olmayan köpeklerde diöstrüs boyunca serum P4 düzeyinde anlamlı bir farklılık yoktur. Gebe köpeklerde normal yavrulama ve laktasyon için gerekli olan endokrinolojik değişiklikler, gebe olmayan köpeklerde serum P4 düzeyinin düşmesiyle meydana gelir ve yalancı gebelik belirtileri geliştirebilir (Johnston et al., 2001c). Geç diöstrüs döneminde serum P4 düzeyinin düşüşüne serum E2 ve plazma PRL düzeyinin artışı eşlik eder (Johnston et al., 2001c). Erken lüteal fazda P4'ün indüklediği büyüme hormonu, meme epitelyumunun proliferasyonunu başlatırken, geç lüteal fazda PRL, mammoenez ve laktogeneze boyunca bezin gelişimini destekler. Prolaktin ayrıca dişi köpekte annelik davranışında rol oynar (Gobello, 2021). Gebe olmayan bazı köpekler, bu normal endokrin olaylara diğerlerinden daha duyarlıdır ki bu da bariz yalancı gebelik bulgularının görülmesine neden olur (Feldman and Nelson, 2004c). Plazma PRL düzeyi erken diöstrüste gebe olmayanlarda 2, gebe olanlarda ise 5 kat artış gösterir. Geç diöstrüste ise tüm kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde yükselir. Meme bezinin gelişimi P4, süt üretimi ise plazma PRL varlığıyla uyarılır. (Johnston et al., 2001c). Yalancı gebelik belirtileri östrüsten 3-14 hafta sonra ortaya çıkabilir, köpeklerin %57,1'i, östrüsten sonraki 3-8 hafta içinde açık yalancı gebelik semptomlarını gösterir. Serum P4 düzeyinde ani düşüşe neden olan eksojen progestin kullanılmasının sonlandırılması ya da diöstrüste ovaryektomi/ ovaryohisterektomi

uygulanması gibi durumlar da yalancı gebelik bulgularının daha erken gözükmesine neden olur (Johnston et al., 2001c). Yapılan bir çalışmada ovülasyondan 25-40 gün sonra ovariyektomize edilen altı Beagle ırkı köpeğin ovariyektomi öncesi ve sonrası P4, büyüme hormonu (BH), insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), PRL düzeyleri ölçülmüştür. Operasyon öncesi ve sonrası değerler sırasıyla P4 için 41 ± 9 nmol/l, $0,9 \pm 0,3$ nmol/l; BH için $2,6 \pm 1,3$ mg/l, $1,2 \pm 0,3$ mg/l; IGF-I için 180 ± 15 mg/l, 117 ± 7 mg/l; PRL için $3,4 \pm 0,4$ mg/l, $6,0 \pm 1,2$ mg/l olarak rapor edilmiştir. Ovariyektomi sonrası bu köpeklerde meme gelişimi ve süt sekresyonunun şekillendiği de kaydedilmiştir. Sonuç olarak diöstrüste yapılan operatif girişimlerle ovaryumların uzaklaştırılması neticesinde yalancı gebelik semptomları görülebilmektedir (Lee et al., 2006).

Yalancı gebeliğin görülme yaşı değişkendir; köpeklerin %17,9'u ilk östrüslerinden sonra yalancı gebelik belirtileri gösterirken, %7'si 4 yaşından büyük olana kadar yalancı gebelik belirtileri göstermez. Her östrüs sonrası açık yalancı gebelik belirtileri sergilemeyebilirler (Johnston et al., 2001c). Yalancı gebeliğin klinik belirtilerinin yoğunluk derecesi tablo 1.2'de verilmiştir.

Tablo 1.2. Yalancı gebeliğin klinik belirtilere göre derecelendirilmesi (Gobello et al., 2001d'den uyarlanmıştır)

Derece	Klinik Belirti
0	Normal meme bezi gelişimi
1	Meme gelişimi + seröz sekresyon
2	Meme gelişimi + süt sekresyonu ve annelik davranışları

Açık yalancı gebeliğin yaygın görülen belirtileri; annelik davranışları, kazıma-yuva yapma, aşırı şefkat, aşırı korumacılık, aşırı savunmacılık, agresyon, yalama, meme gelişimi, laktasyon, kilo kaybı, iştahsızlık iken daha nadir görülen belirtileri; kusma, abdominal genişleme, abdominal kontraksiyonlar, diyare, poliüri, polidipsi ve polifajidir (Gobello et al., 2001c).

Prolaktinin yalancı gebelik görülmesinde merkezi bir rolü olduğu kabul edilmesine rağmen fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (Gobello et al., 2001a; Thangamani et al., 2018). Bununla birlikte gebe olmayan köpeklerin yalancı gebeliğe olan yatkınlığı yukarıda bahsedilen ataizm veya körelmiş sürü davranışı olarak kabul edilmektedir (Jöchle, 1997; Voith, 1980).

1.3.1. Yalancı Gebelik Prolaktin İlişkisi

Gebe ve gebe olmayan köpeklerde lüteal fonksiyon benzerlik göstermektedir. Lüteal sürecin yalancı gebe ve gebe köpeklerde de benzer seyretmesi nedeniyle yalancı gebelik fizyolojik bir süreç olarak kabul edilmektedir (Gerres and Hoffmann, 1994). Başlangıçta yalancı gebeliğin, aşırı P4 üretiminden veya KL'lerin uzun süre kalıcılığından kaynaklandığı varsayılmış ancak daha sonra geç lüteal dönemde P4'ün ani düşmesiyle birlikte dolaşımdaki PRL düzeyinin yükselmesi ve PRL salgısının artmasının P4 azalmasına bağlı olan negatif geri bildirim ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Gobello et al., 2001d).

Prolaktin, ön hipofiz bezinin laktotrofik hücrelerinde üretilen bir polipeptit hormondur. Ayrıca meme, desidua, prostat, yağ hücreleri ve immün hücreleri gibi ekstra hipofiz bölgelerinden de lokal otokrin/parakrin yanıt olarak PRL üretilmektedir (Papanikolaou, 2016). Özellikle, evcil köpeklerde bu hormonun gonadal fonksiyonu, meme gelişimini ve üreme davranışını düzenlemektedir (Jöchle, 1997).

Hipofizden PRL salgılanması, hipotalamik inhibitör ve uyarıcı sinyallerle birlikte yönetilmektedir. Dopamin, PRL salınımının düzenlenmesinde ana inhibitör nöral sinyaldir ve dopamin agonistleri ile PRL üretimi baskılanmaktadır (Kooistra and Okkens, 2002; Concannon et al., 2009). Dopamin, laktotrofik hücreler üzerindeki D2 tipi dopamin reseptörlerine etki etmektedir. Prolaktin salgısı ayrıca diğer çok sayıda nörotransmitter ve peptit faktörleri tarafından düzenlenmekte; ya inhibe edici ya da uyarıcı bir etkiye sahip olabilmektedir. Histamin, serotonin, vazopressin, oksitosin (OXT), tirotropin salgılatıcı hormon, östrojenler, GnRH, opioid ve nitrik asit gibi çeşitli maddelerin PRL salgılanmasında rolü bulunmaktadır. (Kooistra and Okkens, 2002; Papanikolaou, 2016). Ancak etkileri dopaminden yaklaşık 100 kat daha azdır (Rufo et al., 2016). Prolaktini inhibe eden dopamin, hipotalamusun paraventricüler, tubero-hipofizyal ve arkuat nükleüsün tuberoinfundibular nöronlarından salınır. Dopamin ve OXT sentezleyen sinir hücreleri, sabah erken saatlerde sentez ve salgılanması artan vazoaaktif intestinal peptit (VIP) fibrilleri tarafından kontrol edilir. Bu sebeple sabah saatlerinde PRL düzeyinde artış gözlenir ve dopamin üzerine negatif, OXT üzerine pozitif geri bildirim yaparak laktasyonun devam etmesi sağlanır (Vural vd., 2015).

Prolaktinin plazma düzeyinin gebelik, laktasyon ve östrüs siklusunun farklı dönemlerinde yükseldiği belirtilmektedir. Bazı araştırmacılar bunun gebeliğin son haftasında (Kooistra and Okkens, 2001), bazıları ise gebeliğin orta döneminden itibaren (Onclin and Verstegen, 1997) olduğunu bildirmektedir.

Yalancı gebelik olgularında, P4 düzeyinin 5,8 ng/ml'i geçtiğinde meme gelişiminin ve anormal davranış bulgularının zayıf olduğu gözlenmiştir. Diğer yandan PRL düzeyi 3,0 ng/ml'yi geçtiğinde meme bezlerinin gelişimi ve sekresyonunun önemli oranda arttığı, bu değer altındayken ise meme gelişiminin ve/veya sekresyonun hafif düzeyde olduğu belirlenmiştir (Jöchle, 1997). Bir başka çalışmada serum PRL düzeyinin açık yalancı gebelikte ($13,8 \pm 2,6$ ng/ml) gizli yalancı gebeliğe kıyasla ($6,3 \pm 1,6$ ng/ml) daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Gobello et al., 2001b). Benzer sonuca Tsutsui et al., (2007) da ulaşmış ve yaptıkları çalışmada, açık yalancı gebe köpeklerde gizli olanlara göre P4 düzeylerinin daha düşük (sırasıyla, $1,5 \pm 0,2$ ng/ml, $2,7 \pm 0,4$ ng/ml), PRL düzeylerinin ise daha yüksek seyrettiğini belirtmişlerdir (sırasıyla, $16,0 \pm 1,9$ ng/ml, $2,9 \pm 0,6$ ng/ml).

Nadir de olsa, yalancı gebe köpeklerde mastitis ve meme dermatitisinin meydana geldiği gözlemlenmiş ve bu nedenle köpekte yalancı gebeliğin meme tümörlerinin görülme riskini artırmada rolü olabileceği varsayılmıştır (Razzaque et al., 2008; Romagnoli, 2009).

1.4. Yalancı Gebeliğin Tanısı

Tanı fiziksel muayene ve ultrasonografik veya radyolojik olarak gebeliğin belirlenmemesi ile koyulur. Çiftleşmeden 54 gün sonra çekilen lateral abdominal radyografi veya çiftleşmeden 24-28 gün sonra yapılan abdominal ultrasonografi ile gebeliğin yalancı gebelikten ayrımı kesin bir şekilde yapılabilir (Jonhston et al., 2001c). Laktasyon dönemi dışında görülen galaktorenin tek sebebi yalancı gebelik değildir. Fonksiyonel bir hipofiz tümöründen kaynaklanan hiperprolaktineminin de galaktoreye neden olduğu bildirilmiştir (Jonhston et al., 2001c). Galaktore için ayırıcı tanılardan bir diğeri hipotiroidizmdir. Tirotropin salgılatıcı hormon düzeyindeki artışların PRL sekresyonunu ve ardından laktasyonu uyardığı öne sürülmüştür. Sütten kesildikten üç hafta sonra süt sekresyonu başlayan, bu süreçte alopesi, hiperkeratozis ve dermatitis sebebiyle tedavi gördüğü öğrenilen 2,5 yaşlı bir köpeğe yapılan muayene ve serum biyokimyasal analizi sonucu T4 düzeyinin düşük çıkması (7 mol/l, ref. 12-

53 mol/l) sonucunda hipotiroit tanısı koyulmuş ve L-tiroksin tedavisi başlanmıştır. Tedaviye başlandıktan bir hafta sonra süt sekresyonun sonlandığı görülmüş, bir sonraki siklusunda köpek tekrar gebe kalmış ve daha sonraki sikluslarında açık yalancı gebelik semptomuyla karşılaşılmamıştır (Buckrell et al., 1986). Cortese et al., (1997) da bir dişi köpekte primer hipotiro idizm ile ilişkili bir hiperprolaktinemi ve galaktore vakası bildirmiştir. Primer hipotiroidizmin hiperprolaktinemiye yol açabileceği artık net şekilde gösterilmiştir çünkü tiroit hormon eksikliği hipotalamusta negatif geri bildirimin yetersizliğine neden olur, bunu hem TSH hem de PRL salınımını uyaran tirotropin uyarıcı hormonun artışı takip eder (Cortese et al., 1997).

1.5. Yalancı Gebelikte Tedavi Seçenekleri

Yalancı gebelik tedavisi amacıyla cerrahi girişim, kendi haline bırakma, steroid hormon uygulamaları, prolaktin inhibitörleri ile tedavi, homeopati ve fitoterapi gibi çeşitli yöntemler denenmiştir. Anılan bu tedavi seçeneklerinin avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.

1.5.1. Ovaryektomi/ Ovaryohisterekтоми Operasyonu

Yalancı gebeliğin tedavisinde ovaryektomi/ovaryohisterekтоми bir tedavi seçeneği olarak görülmemeli hatta yalancı gebelik bulgusu olmasa dahi köpeklere diöstrüs döneminde bu operasyonlar yapılmamalıdır. Bu operasyonlarda ovaryumlar uzaklaştırılacağı için serum P4 düzeyindeki düşüş daha hızlı olacaktır ve var olan yalancı gebelik semptomları daha belirgin hale gelecektir (Feldman and Nelson, 2004c) ya da semptomlar ortaya çıkacaktır (Allen, 1986). Ancak, bu operasyonlar yalancı gebeliğin tekrar etmesini önlemek amacıyla yapılmalıdır. Çünkü, Thangamani et al., (2018) tekrarlayan yalancı gebeliklerinin meme tümörü ve piyometra oluşumuna zemin hazırladığını bildirmektedir. Her siklusta yalancı gebelik geçiren köpeklere anöstrüs döneminde ovaryohisterekтоми yapılması en doğru yaklaşım olacaktır.

1.5.2. Kendi Haline Bırakma

Hafif seyirli, kendini yalamayan veya emmeyen köpeklerdeki yalancı gebelik olgularında herhangi bir tedavi uygulanmaksızın kendiliğinden iyileşme beklenebilir. Yalama, emme, soğuk ve sıcak kompres gibi uygulamalar laktasyonu uyardığı için bu tip uygulamalardan kaçınılmalıdır. Diyet kısıtlaması ile etik olmadığını düşünenler olsa da böbrek fonksiyonları kontrol edilerek birkaç gün su tüketiminin azaltılması semptomların gerilemesine yardımcı olur (Romagnoli, 2009). Bu yöntemde

semptomlar genellikle 1-3 hafta içerisinde geriler. Köpeğin kendini yaladığı durumlarda Elizabeth yakalık takılması, annelik davranışı gösteriyorsa eşyaların uzaklaştırılması gibi yaklaşımlar semptomların ortadan kalkmasına katkı sağlar. Su kısıtlamasına alternatif olarak laktasyon sonlanana kadar (genelde 7 günden az sürer) diüretik (furosemid, 0,25-0,5 mg/kg, PO) uygulaması yapılabilir. Konservatif tedavi girişimlerinin başarısız olduğu durumlarda alternatif tedavi seçenekleri düşünülür (Feldman and Nelson, 2004c).

1.5.3. Steroid Hormonlar

Progesteron uygulanmasının yalancı gebelik belirtilerini hafiflettiği belirtilmiştir. Ancak P4 etkisi ortadan kalktıktan sonra PRL'nin artışına neden olarak laktasyonu başlatma olasılığından ve eksojen P4 uygulamasının meme tümörü ve piyometra gibi patolojilerine zemin hazırlamasından dolayı kullanımı önerilmez (Feldman and Nelson, 2004c; Razzaque et al., 2008).

Dietilstilbestrol, östradiol benzoat ya da östradiol sipionat gibi E2'ler yalancı gebelik tedavisinde kullanılması proöstrüs/östrüs belirtilerinin ortaya çıkmasını sağlaması yanında uterus ve vajinada hipertrofiye yol açması, piyometraya zemin hazırlaması ve kemik iliğinin baskılanma özelliği nedeniyle kullanılmaları önerilmemektedir (Johnston et al., 2001c; Razzaque et al., 2008).

Tüm androjenlerin, testosteron ve sentetik androjenler dahil, laktasyonu baskılama özelliği vardır. Sentetik bir androjen olan miboleronun yalancı gebelik süresini kısalttığı gösterilmiştir. Ancak, klitoral hipertrofi, diğer virilizasyon biçimleri ve epifora gibi yan etkilerinden dolayı kullanımları önerilmemektedir (Razzaque et al., 2008).

1.5.4. Prolaktin İnhibitörleri

Ergot alkaloidleri (ergolinler) ve türevleri, güçlü PRL inhibitörleridir ve dopamin reseptörlerini doğrudan uyararak etki gösterirler (Feldman and Nelson, 2004c). Ergot alkaloidleri olan metergolin serotonin antagonisti olarak (Ferrari et al., 1980), bromokriptin ve kabergolin ise dopamin agonisti olarak (Feldman and Nelson, 2004c) etki gösterir. Her üç bileşik de PRL sekresyonunu azaltmaktadır (Feldman and Nelson, 2004c; Razzaque et al., 2008). Tablo 1.3'te antiprolaktin etkili ilaçlar ve etki şekilleri verilmektedir.

Metergolin hem periferik dokularda hem de merkezi sinir sisteminde güçlü ve uzun süreli bir serotonin antagonisti olarak etki gösteririr (Ferrari et al., 1980). Dopaminerjik etkiye sahip olması nedeniyle yüksek dozları PRL sekresyonunu azaltmaktadır (Razzaque et al., 2008). Avrupa’da ve bazı Latin Amerika ülkelerinde, yalancı gebelik tedavisi için pazarlanan bir veteriner ilacıdır. Yarılanma ömrü kısa olduğu için günde iki kez, oral yolla 0,1 mg/kg dozda, 8-10 gün süreyle uygulanmalıdır. Merkezi anti-serotoninerjik etkisinden dolayı yan etki olarak sıklıkla anksiyete, agresyon, aşırı uyarılma ve sızlanma görülür (Gobello et al., 2001c).

Okkens et al., (1997) yalancı gebe 6 Afgan Tazısına 10 gün boyunca metergolin uyguladığında plazma PRL düzeyinin düştüğünü, yalancı gebelik bulgularının ortadan kalktığını, ancak sızlanma ve agresyon gibi davranışsal yan etkilerinin olduğunu belirlemiştir.

Veteriner sahada yalancı gebelik semptomlarını ortadan kaldırmak ve PRL sekresyonunu baskılamak için en yaygın kullanılan ergot bileşikler bromokriptin ve kabergolindir. Her iki bileşik hipofiz bezinin laktotrof hücrelerinin D2-dopamin reseptörleri üzerinde doğrudan etki gösteren dopamin agonistleridir (Gobello et al., 2001c; Vural vd., 2015).

Bromokriptin 1980’li yıllardan itibaren veteriner sahada da kullanım alanı bulan beşeri bir ilaçtır. Bromokriptin 10-100 µg/kg dozdan 10-14 gün boyunca oral olarak kullanılabilir. Yarı ömrünün 4-6 saat gibi kısa süreli olmasından dolayı, daha etkili olabilmesi için günde en az iki kez verilmesi gerekir. Bromokriptin ayrıca GABA, serotoninerjik ve adrenerjik reseptörler üzerinde de aktivite gösterir ve bu nedenle kabergolinden daha az spesifiktir. Bromokriptin kan beyin bariyerini geçer ve hipotalamusla birlikte beyin diğer merkezlerini de uyarabilir. Bu özelliği bromokriptinin yan etkileri olan kusma, depresyon ve davranış değişikliklerinin nedenini açıklamaktadır (Gobello et al., 2001c). Kusma insidansını önlemek veya azaltmak için, bromokriptin düşük ve ardından artan dozlarda veya gıda ile birlikte verilebilir. Atropin gibi antikolinerjik ilaçların uygulanmasıyla kusma yönetilebilir (Gobello et al., 2001c). Kusmayı önlemeye çalışırken, etkisi bromokriptininkine zıt olacak olan metoklopramid gibi sinaptik iletimin merkezi dopamin blokerlerini kullanmamaya özen gösterilmelidir (Gobello et al., 2001c; Romagnoli, 2017). Ancak Janssens, (1986) anti-emetik olarak metoklopramid 0,5 mg/kg dozdan verdiğinde bromokriptin etkinliğini değiştirmediğini bildirmiştir.

Kabergolin, bromokriptine kıyasla daha fazla biyoaktiviteye, süperior D2-reseptör özgülüğüne ve daha uzun etki süresine sahiptir. Biyolojik potansiyeli, insan tıbbında kullanılan bazı anti-prolaktinik dopamin agonistlerinden (tergolid ve lisurid) daha yüksektir ve yaklaşık olarak pergolidinkine eşdeğerdir. Günde bir kez uygulama ile etkili bir fayda sağlanabilir. Kabergolin kan beyin bariyerini çok az geçer ve beyindeki merkezlere etkileme potansiyeli bromokriptinden çok daha azdır (Gobello et al., 2001c).

Anılan bileşikler tek başlarına kullanılabilecekleri gibi birbirleri ile kombine olarak da kullanılabilmektedir. Bu özellikle tek başlarına kullanımlarda başarısızlık olduğunda ya da tedavi süresi uzamaya başladığında tercih edilebilir. Romagnoli, (2009), bu sorunun kabergolin + metergolin veya kabergolin + bromokriptin kombine protokolleri kullanılarak çözülebileceğini belirtmektedir. (Romagnoli, 2009).

Tablo 1.3. Antiprolaktin etkili ilaçların etki ve aktiviteleri (Gobello et al. 2001c'den uyarlanmıştır)

Etki		Metergolin	Bromokriptin	Kabergolin
PRL üzerine			İnhibe edici	
	Absorpsiyon		Zayıf (~%30)	İyi (>%80)
Farmakokinetik	Azami etki (sa)	2-4	1,5-3	18-24
	Yarı ömrü (sa)	4	3	17-24
Serotoninerjik	Antagonist	Güçlü	Zayıf	Zayıf
	Agonist	-	-	-
Dopaminerjik	D2 agonist	Zayıf / yok	+	+
	D1 antagonist	+	+	+
	Emetik etki	Zayıf / yok	Ergotaminden daha düşük	

Tablo 1.4. Sex steroidleri ve ergot alkaloidlerinin bileşenleri, önerilen doz ve istenmeyen yan etkileri (Thangamani et al., 2018'den uyarlanmıştır)

Kategori	Bileşenler	Doz	Yan etkiler
Sex steroidi	Östrojenler <i>DES</i> <i>Öst. benzoat</i> <i>Öst. sipiyonat</i>	-	Uterus patolojileri (piyometra)
	Androjenler <i>Testosteron</i> <i>Miboleron</i>	36 µg/kg, 5 gün	Virilizasyon
	Progestinler <i>MGA</i> <i>MPA</i>		Laktasyon tekrarı, kistik endometriyal hiperplazi, meme tümörü, akromegali
Dopamin Agonisti	Bromokriptin	10–100 µg/kg, 10-14 gün	Kusma
	Kabergolin	5 µg/kg, 5-10 gün	
	Metergolin	0,2 mg/kg, 8-10 gün	Sızlanma

DES: Diethyl stilbesterol; *Öst. benzoat*: Östradiol benzoat; *Öst. sipiyonat*: Östradiol sipiyonat; *MGA*: Melengesterol asetat; *MPA*: Medroksiprogesteron asetat

1.5.1. Homeopati

Homeopati Yunanca'da homoea (benzer) ve pathos (acı çekmek) kelimelerinden türetilmiştir (Kızıl ve Atam, 2016). Dünyada en çok kullanılan ikinci tıbbi metod olan ve similia similibus curantur 'benzer şeyler benzerleriyle tedavi edilebilir' fikrini savunan homeopati, vücudun kendini iyileştirmesine yarayan ve ciddi yan etkileri olmayan güvenilir ve sade olan doğal bir tedavi yöntemidir (Hatipoğlu, 1996; Kızıl ve Atam, 2016). Bu görüşe göre herhangi bir madde sağlıklı bireylerde hastalık belirtileri oluşturuyorsa, o hastalığa sahip bireyler de bahsi geçen madde ile tedavi edilebilir (Turner, 1980).

Homeopatinin kurucusu olan Alman fizikçi Samuel Hahnemann (1755-1843), insanları tedavi etmek için oluşturduğu bu sistemin hayvanlarda da faydalı olabileceğini belirtmiştir (Ramey, 2004; Kaiser, 2007). Bu yöntem hayvanlarda, travma, yaralanma ve böcek ısırığı gibi akut olgularda oldukça fayda sağlamaktadır. Homeopatik tedavi ile şişkinlik ve ağrı gibi yangı belirtileri azaltılır ya da tamamen belirtiler önlenerek iyileşme süresi kısaltılır. Ayrıca diyare, gingivitis, respiratorik hastalıklar, dermatitis, artritis ve spondilitis gibi olgularda da kullanımı bildirilmiştir. Çiftlik hayvanlarında mastitis ve kolitte de etkisi fazladır (Vockeroth, 1999).

Köpeklerde yalancı gebelik tedavisinde alternatif olarak doğal ilaçlar, özellikle homeopatik ajanlar kullanılmaktadır. Pulsatilla 15C, Urtica Urens 3C, Urtica Urens D6, Asa foedita D4 ve Thuja Occidentalis D30 yalancı gebelikte kullanılan homeopatik ajanlardandır. Thuja Occidentalis böbrek fonksiyonlarını ve sinir sistemini etkiler ve hormonları düzenler. Karın ve meme ödeminin gerilemesinde etkilidir. Köpeklerde kısa ve uzun süreli kullanımının yanı sıra yalancı gebelik tedavisinde de etkili olduğu bildirilmektedir. Homeopatik ilaçlar günde üç kez bir tablet veya 8-12 damla verilir (Özyurtlu ve Alaçam, 2005).

1.5.2. Fitoterapi

Bitkisel ilaçlar bitkisel remediler, bitkisel ürünler, bitkisel tıbbi ürünler, fitomedisinler, fitoterapötik maddeler ve fitofarmasötikler olarak da adlandırılmaktadır. Bitkisel ilaçların hastalığın tedavisi ve önlenmesi için kanıta veya bilime dayalı bir yaklaşımla kullanılması ise fitoterapi olarak isimlendirilmektedir. Geleneksel/bütüncül ile akılcı/kanıta dayalı yaklaşımlar birbirinden tamamen farklı olsa da, bazı durumlarda aynı terminolojiyi kullanmaktadır. Örneğin, geleneksel şifalı

bitkicilik aynı zamanda 'fitoterapi' olarak da tanımlanır ve bitki materyalinin müstahzarlarına 'bitkisel ilaçlar' olarak atıfta bulunur. Bugün, bu yaklaşımlar arasında bir süreklilik mevcuttur ve birçok bitki uzmanı, bitkisel ilaçların geleneksel kullanımlarını desteklemek için bilimsel kanıtlar da kullanmaktadır. Bitkiler, dünyanın her yerindeki kültürler tarafından binlerce yıldır tıbbi olarak kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, dünya nüfusunun %80'i birincil sağlık hizmetleri olarak bitki bazlı ilaçları kullanmaktadır; Hindistan'daki Ayurveda tıbbı ve Çin'deki geleneksel Çin tıbbı gibi bazı ülkelerde bitkisel ilaçlar hala tıp sisteminin merkezi bir parçasıdır. Bitkisel ilaç Avrupa'da uzun bir geçmişe ve geleneğe sahiptir (Barnes et al., 2007).

Geleneksel tıpta kadınlarda premenstrüel sendrom (PMS) semptomlarını azaltmak için çeşitli bitkisel ekstraktlar kullanılmıştır. Yapılan klinik araştırma, vaka-kontrol çalışmalarında *Vitex agnus castus* (iffetli ağaç), *Hypericum perforatum* (St. John's bitkisi, sarı kantaron), *Crocus sativus* (safran), *Ginkgo biloba* (mabet ağacı) ve Soya kullanılmış olup PMS semptomları üzerine etkileri değerlendirilmiştir (Golmakani et al., 2011). Son zamanlarda immün modülatör olarak anılan, özellikle soğuk algınlığı, grip ve diğer üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi ve önlenmesinde kullanılan *Echinacea purpurea*'nın (ekinezya) ratlarda PRL düzeyini düşürdüğü görülmüştür (Di Carlo et al., 2005).

Hypericum perforatum, amino-oksidad aktivitesini harekete geçiren ve serotonin geri alımını önleyen tıbbi bir bitkidir. Çeşitli araştırmalar, hafif depresyon tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Premenstrüel semptomların tedavisi için kullanımı lüteal fazda en az iki aydır (Pakgohar et al., 2005). Olumsuz etkileri arasında gastrointestinal rahatsızlıklar, mide bulantısı, ishal, uykusuzluk, sinirlilik, ajitasyon, unutkanlık, baş dönmesi, baş ağrısı, ağız kuruluğu, PMS semptomlarının kötüleşmesi, şişkinlik, meme hassasiyeti ve kızarıklıklar yer almaktadır (Jurgens, 2009).

Yapılan randomize kontrol çalışmalarda *Crocus sativus*'un PMS'nin genel semptomlarını hafifletmede etkili olduğu görülmüştür. Safranın yan etkileri iştah, baş ağrısı, hipomani, sedasyon ve mide bulantısında artış veya azalmadır (Jurgens, 2009). Safranın PMS tedavisinde kullanılabileceği sonucuna varılmış ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Agha-Hosseini, 2008).

Ginkgo biloba geleneksel Çin tıbbında kullanılmaktadır. Klinik çalışmalar, ginkgo ekstraktının Alzheimer hastalığında, yaşa bağlı demanslarda, zayıf serebral ve

oküler kan akışında, PMS'nin semptomlarının önlenmesinde terapötik bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (McKenna, 2001). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada antipsikotik ilaç olan klorpromazinin neden olduğu hiperprolaktinemiye bağlı seksüel davranışlardaki olumsuz etkilerin ortadan kaldırılması amacıyla Ginkgo biloba ekstraktı verilmiş ve sadece klorpromazinde PRL düzeyleri artarken ikisinin birlikte kullanıldığı gruplarda PRL düzeylerinin artmadığı görülmüştür (Al-Sowayan et al., 2017). Aynı zamanda Ginkgo biloba ekstraktının seksüel siklus üzerinde toksik etki gösterdiği ve dişi farelerde implantasyon önleyici ve abortif özelliklere sahip olabileceği gösterilmektedir (Elmazoudy and Attia, 2012).

Mine çiçeği familyasına ait mor çiçekli bir çalı olan Vitex agnus castus (VAC), Akdeniz ülkeleri ve Orta Asya'da yetişmektedir. Ortak adını bitkinin iffet ilhamı verdiği inancından almaktadır. Antik Yunan ve Roma'da cinsel isteği azaltmak amacıyla kullanılmıştır, Orta Çağ'daki keşişler aynı amaçla kullanmaya devam etmişlerdir. Bundan dolayı ortak adı "Monk's pepper" olmuştur (Gardiner, 2000).

Tablo 1.5. Vitex agnus castus'un botanik özellikleri (Gardiner, 2000'den uyarlanmıştır)

Botanik			
Tıbbi tür	Vitex agnus castus		
Ortak isimler	- İbrahim'in balsamı	- Keşiş biberi	- Vitex
	- Hayıt	- Güvenli ağaç	
	- İffetli ağaç meyvesi	- Kenevir ağacı	
Botanik ailesi	Verbenaceae		
Bitki tanımı	Mor-mavi, 8-10 cm çiçeklerin ince sivri uçlarını taşıyan bir çalı veya yaprak döken küçük ağaç.		
Bitkinin şifalı kısmı	Biber tanesi büyüklüğündeki meyvesidir. Meyveleri aromatik ve biberli bir tada sahiptir.		

Almanya'da 1950'lerden beri standart bir hayıt müstahzarı mevcuttur ve inaktif ovaryumları ve uterus kanamalarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Alman Komisyonu E (bitki ve bitki kombinasyonunun güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için uzmanlardan oluşan komite), menstrüel problemler, mastalji ve PMS tedavisi için VAC önermektedir. Bunların yanında VAC, miyom kistlerini ve infertiliteyi tedavi etmek, P4 yetersizliğinden kaynaklanan abortusları engellemek ve plasentanın atılmasını sağlamak için kullanılmıştır (Gardiner, 2000).

Alman sağlık otoriteleri, laktasyondaki annelerde, KL yetersizliği, menopoz semptomları ve yetersiz süt üretiminin engellenmesi/tedavi edilmesi amacıyla VAC

kullanılmasını önermektedir. Ergenlik çağında şekillenen sivilcelerin tedavisinde kullanılması yanında, geleneksel olarak sindirim yardımcısı, yatıştırıcı ve enfeksiyon önleyici olarak da kullanılmaktadır (Gardiner, 2000; Anonim, 2009).

Vitex agnus castus'un dopaminerjik aktiviteye sahip olduğu farmakolojik olarak kanıtlanmıştır. Bundan dolayı VAC, dopamin reseptör agonistleri veya antagonistleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Diğer bitkisel ilaçlarda olduğu gibi, VAC preparatlarının da eşzamanlı uygulanan diğer ilaçlarla etkileşim potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır (Van Die et al., 2009).

Vitex bitkilerinden elde edilen özlerle ilişkili yan etkiler hafif, geri dönüşümlü ve seyrek. Beşeri hastaların < %2'sinde gastrointestinal rahatsızlık, ürtiker, yorgunluk, baş ağrısı, ağız kuruluğu, taşikardi, mide bulantısı ve ajitasyon tespit edilmiştir (Dugoua et al., 2008).

İn vitro çalışmalarda VAC ekstraktının dopamin reseptörlerine bağlanarak PRL'yi inhibe ettiği, ratlarda hipofiz hücrelerinde FSH veya LH üretimini inhibe etmeden PRL'yi inhibe ettiği belirlenmiştir. Reprodüktif etkilerinin yanı sıra *Staphilococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Salmonella türleri*, *Escherichia coli* (%10-20), *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida pseudotropicalis* ve *Candida krusei* (%10-40) gibi mikroorganizmalara ve mantarlara karşı antimikrobiyal/antifungal etkisi olduğu da in vitro çalışmalarda belirlenmiştir (Gardiner, 2000).

Hiperprolaktinemi ve mastaljisi olan kadınlara yapılan bir çalışmada bromokriptin ve VAC ekstraktı verildiğinde, her iki grupta PRL düzeyinin düştüğü, mastalji olgularında ise her iki grupta da tedavi sonrası ağrının azaldığı görülmüştür. Bromokriptin ile tedavi edilen kadınların %12,5'inde bulantı ve kusma görülürken VAC ile tedavi edilenlerde herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir (Kılıçdağ vd., 2004).

Bunun yanında yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda VAC ekstraktının PRL'yi inhibe ettiği ve köpeklerde süt sekresyonunu sonlandırdığı görülmüştür (Jank and Ciszewski, 2017). Veteriner hekimlikte köpeklerde kullanılmak üzere VAC içeren tek preparat ProlactiNO®'dur ve VAC ile birlikte *Aesculus hippocastanum* (at kestanesi), *Taraxacum officinale* (karahindiba), *Phyllanthus niruri* (amla) ve *Petroselinum* (maydanoz) ihtiva etmektedir.

Jank ve Ciszewski (2017), 10 kg'dan küçük olan, açık yalancı gebelik belirtileri bulunan 5 köpeğe 14 gün süreyle prospektüsünde belirtildiği şekilde ProlactiNO®'yu tek başına uygulamış ve klinik etkinliğini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, hasta sahiplerinden alınan bilgiler ışığında; ajanın iyi tolere edildiği, yan etki göstermediği, meme bezlerinin küçüldüğü ve süt sekresyonunun sona erdiği sonucuna varmıştır.

ProlactiNO® içerisinde bulunan VAC haricindeki maddelerin yalancı gebelik belirtileri üzerine etkisi bulunmaktadır. Bu etkilerini diüretik ve anti-ödematöz özellikleri ile vücuttan su atılımı sağlayarak, süt üretimini engelleyerek ve sütle dolu meme bezinde ödemi azaltarak gösterirler (Jank and Ciszewski, 2017). Aesculus hippocastanum anti-ödematöz ve anti-inflamatuar özellik gösterirken Taraxacum officinale, Phyllanthus niruri ve Petroselinum ekstraktları diüretik özellik gösterir (Jank ve Ciszewski, 2017).

Aesculus hippocastanum'un anti-inflamatuar etkisi ratlarda yapılan çalışmalarda ortaya koyulmuştur. At kestanesinin anti-inflamatuar ajanı olarak bildirilen escin'in, kapillar damarlar üzerinde bir "sealing (mühürleme)" etkisi uygulayarak ve kapillar gözeneklerin sayısını ve/veya çapını azaltarak inflamasyonun ilk aşamasını etkilediği öne sürülmüştür (Barnes et al., 2007). Ayrıca escin, oksijen eksikliğinden kaynaklanan damar endotel hücrelerinin aktivasyonunu azaltır. Bu aktivasyon, unsurlarından biri ödem olan inflammatuar reaksiyonlar dizisini başlatır. Damar endotel hücrelerinin aktivasyonunun inhibisyonu bu nedenle anti-inflamatuar ve anti-ödematöz bir etkiye sahiptir (Sirtori, 2001). Meme bezlerindeki ödemin dolayısıyla laktasyonun azalmasını sağladığı için önem arz etmektedir (Jank and Ciszewski, 2017).

Taraxacum officinale, laksatif, antihipertansif, sindirim düzenleyici, diüretik ve toksin uzaklaştırıcı olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışma meme ve prostat tümörü büyümesinde azalma olduğunu ve karahindibanın yeni bir kanser önleyici ajan olarak önemli olabileceğini göstermiştir (Skidmore-Roth, 2010).

Phyllanthus niruri, Hint Ayurveda, Geleneksel Çin Tıbbı ve Endonezya Jamu gibi bitkisel ilaç sistemlerinde uzun bir geçmişe sahiptir. Bitkinin tamamı dizanteri, grip, vajinit, tümörler, diyabet, idrar söktürücü, sarılık, böbrek taşları ve hazımsızlık gibi pek çok durumda kullanılır. Bitki ayrıca hepatotoksisite, hepatit B, hiperglisemi ile viral ve bakteriyel hastalıkların tedavisinde de yararlıdır (Chopra et al., 1986). İnsan

alışmalarında *Phyllanthus niruri*'nin diüretik, hipotansif ve hipoglisemik etkileri gösterilmiştir (Devi et al., 1986).

Petroselinum antispazmotik, diüretik, emenagog (adet söktürücü), balgam söktürücü, antiromatizmal ve antimikrobiyal özelliklere sahiptir. Geleneksel olarak gazlı dispepsi, kolik, sistit, dizüri, yaşlılarda bronşitli öksürük, dismenore, fonksiyonel amenore, miyalji ve özellikle bağırsak kolikli gazlı dispepsi için kullanılmıştır (Barnes et al., 2007).

Yalancı gebelikte süt sekresyonu ya da laktasyonu sonlandırmak amacıyla bir fitoterapotik ajan olarak geliştirilen “ProlactiNO®” ticari isimli preparat veteriner sahada kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu ilacın etkinliği hakkında yapılmış geniş kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu bağlamda sunulan tez çalışması planlanmış ve 1) yalancı gebe olan köpeklerde süt sekresyonu sonlandırmak amacıyla mevcut medikal seçeneklere bir yenisinin eklenmesi, 2) “ProlactiNO®” ticari isimli preperatın klinik ve hormonal sonuçlarının karşılaştırmasının yapılması, 3) bakteriyel üreme olan süt örneklerinde adı geçen ajanın etken maddesi olan *Vitex agnus castus* ekstraktının antimikrobiyal etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. MATERİYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

Sunulan tezin hayvan materyalini, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Doğum ve Jinekoloji Kliniğine getirilen, yapılan muayenede yalancı gebelik bulgusu olan veya çeşitli nedenlerde laktasyonun sonlandırılmasına karar verilen, değişik ırk, yaş ve vücut ağırlığındaki 24 dişi köpek oluşturdu.

Laktasyon durdurma girişimleri açık yalancı gebelik semptomları gösteren ve yavruların sütten kesilmesi, yavruların ölmesi gibi bir nedene bağlı olarak laktasyon durdurulması gereken hayvanlarda yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen köpeklerin ırkları melez (n=8), Terrier (n=4), Husky (n=2), Alman çoban köpeği (n=1), Setter (n=3), Kangal (n=3), Cocker spaniel (n=1), French Bulldog (n=1), Rottweiler (n=1); yaş ortalamaları $34 \pm 24,9$ ay ve vücut ağırlıkları ortalama $19,2 \pm 8,7$ kg idi.

Sunulan çalışma OMÜ-HADYЕК yönelgesi kapsamında değerlendirildi ve teşhis ve tedaviye yönelik olarak kliniğe başvuran hayvanlarda yapılacak çalışmalar için HADYЕК kapsamında izin onayı gerekmediği kararı tarafımıza bildirildi (Ek-1).

Köpekler rastgele olarak VAC (n=12) ve KAB (n=12) olmak üzere iki gruba ayrıldı. VAC grubu tedavi grubu olarak KAB grubu ise kontrol grubu olarak kullanıldı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Grupların Oluşturulması

Yapılan klinik ve ultrasonografik muayeneler sonucunda açık yalancı gebelik tanısı koyulan ya da laktasyonun sonlandırılmasına karar verilen dişi köpekler rastgele olarak bir gruba dahil edildi.

Hayvanların çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildeydi: Yalancı gebelik için en az bir memesinde sekresyon olan, vajinal sitoloji ile diöstrüste/anöstrüste olduğu tespit edilen ve gebeliği ya da reproduktif bir patolojisi olmayan köpekler; laktasyonun sonlandırılması için de en az bir memesinde sekresyonu olan, yavrularından ayrılmış postpartum dönemdeki köpekler çalışmaya alındı.

Bu kriterleri sağlayan köpekler yanında memesinde kitle (n=2) ve Kennel Cough (n=3) olan hayvanlar da çalışmaya dahil edildi. Memesinde kitlesi olan hayvanların mastektomi operasyonuna alınabilmesi için ve Kennel Cough olanlar ise barınaktan

sahiplenilen ve genel kontrolleri yanında gerekli tedavilerinin yapılması istenildiği için çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya genel durumu iyi olan köpekler dahil edildiği için Kennel Cough olan köpeklerin hemogram ve serum biyokimyasal değerleri istatistiksel hesaplama dahil edilmedi.

Çalışmada tedavi süresi 10 gün ile sınırlandırıldı. Bu süreçte her iki grupta da semptomların tamamen ortadan kalkması başarı kriteri olarak belirlendi. Herhangi bir semptomun -tek memeden sekresyon gelmesi dahi- devam etmesi tedaviye cevap alınmadı olarak kabul edildi.

Her iki gruba alınan hayvanlar 10 gün süreyle tedavi edildi, uygulamaya cevap vermeyen olgularda 10 gün sonunda KAB uygulaması yapıldı. Bu hayvanlar tedaviye cevap vermedi olarak değerlendirildi ve sonraki uygulamalar nedeniyle KAB grubuna dahil edilmediler.

Memede laktasyon/sekresyon şikayeti ile gelen köpeklerin anamnez sonrasında sırasıyla fiziksel muayene, meme muayenesi, ultrasonografi, vajinal sitoloji ve hemogram ile serum biyokimyasal parametreleri değerlendirildi, uygun olanlar çalışmaya dahil edildi (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Çalışmaya dahil edilme sırasında yapılan muayeneler

Klinik Değerlendirme						
Anamnez	Son kızgınlık/doğum zamanı					
	Hayvanın kendini emmesi/yalaması					
	Sevdiği eşyalara karşı yaklaşımı, yuva yapma davranışı					
	Agresyon gibi davranış değişikliklerinin varlığı					
Fiziksel	Mukoza	Nabız				
	CRT	Solunum				
	Lenf yumruları	Vücut ısısı				
	Dehidrasyon derecesi					
Meme/meme bezleri	Sekresyon, memede şişkinlik, renk değişikliği, ısı artışı, ödem, ağrı					
Ultrasonografi	Ovaryum ve uterusun patolojik bulguları					
Vajinal sitoloji	Papanicolaou boyama yöntemi ile siklus tayini					
Hemogram	WBC	NEU	LYM	MON	EOS	BAS
	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC
	RDW-SD	RDW-CV	PLT	MPV	PDW	PCT
Serum biyokimya	ALP	AST			ALT	
	GGT	URE			KREA	
Mikrobiyoloji	Alınan süt örneğinin bakteriyel identifikasyon ve antibiyogramı					

Anamnezde köpeğin son proöstrüs kanama zamanı, kendini yalaması, varsa oyuncak, battaniye gibi eşyalarına yavru muamelesi yapması, yuva yapma davranışı, agresyon, laktasyonda ise doğum yapma zamanı ile yavrulardan ayrılıp ayrılmadığı

gibi bilgiler edinildi. Ayrıca hayvan sahiplerinin köpeği severken göğsünü ve karnını okşaması ya da onu rahatlatmak için memelerini sağıp sağmadıkları da not edildi.

Fiziksel muayeneler rutin yapılan mukoza rengi, kapillar dolum zamanı, lenf yumruları, dehidrasyon derecesi, nabız, kalp oskültasyonu, solunun sayısı ve akciğer oskültasyonu, vücut ısısının değerlendirilmesi ile yapıldı. Bu muayeneler için referans alınan değerler tablo 2.2’de gösterilmektedir.

Tablo 2.2. Köpekte referans alınan fiziksel muayene parametreleri (Gül, 2023’ten uyarlanmıştır)

Fiziksel Muayene bulguları	Referans
Mukoza rengi	Pembe : Normal Kırmızı : Hiperemik Mor : Siyanotik Beyaz : Anemik Sarı : İkterik
CRT	1-2 : Normal >3 : Uzamış
Lenf yumruları	Normal, hipertrofik, atrofik
Dehidrasyon (%)	0-5 : Hafif 6-8 : Orta 8-10 : Şiddetli >10 : Çok şiddetli
Kalp atım sayısı	70 – 120 atım/dk
Solunum sayısı	10 – 40 solunum/dk
Vücut ısısı (°C)	37,5 - 39,5

2.2.1.1. Meme Muayenesi ve Süt Örneklerinin Alınması

Her iki meme zinciri kendi içinde değerlendirilmek üzere, memelerde şişkinlik, palpasyonda ödem, ağrı, renk değişikliği, meme bezlerinin lobüler yapıları ile meme başı değişiklikleri değerlendirildi. Memelerdeki sekresyonun karakteri kanlı, kahverengi, seröz ya da süt içerikli olmasının yanında miktarı kaydedildi.

Meme sekresyonları -, + ve ++ olacak şekilde şiddetlerine göre değerlendirildi. Bu çalışmada en önemli yalancı gebelik bulgusu olan meme bezi gelişimi ve süt sekresyonuna ait değerlendirme kriterleri tablo 2.3’te gösterilmektedir.

Çalışmaya dahil edilen hayvanların meme başları %70’lik alkollü pamuk ile temizlendi ve steril svapla süt örnekleri alınarak bakteriyel identifikasyon ve antibiyogram yapılmak üzere Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalına gönderildi.

Tablo 2.3. Memelerdeki değişikliklerin sınıflandırılması (Gobello et al., 2001d ve Özyurtlu, 2004'ten uyarlanmıştır)

Sınıflandırma	Meme ve sekresyonun nitel karakteri
-	Meme bezlerinde değişiklik ve sekresyon yok (iyileşme ölçütü)
+	Meme gelişimi ve sağıldığında hafif sekresyon
++	Meme gelişimi ve sağıldığında yoğun sekresyon

2.2.1.2. Ultrasonografik Muayene

Ultrasonografi (MyLabTMFive VET, Esaote; 5-7,5 MHz prob) yalancı gebeliğin tanısının koyulması ve reproduktif sistem patolojilerinin (kistik endometriyal hiperplazi, piyometra, ovaryum/uterus tümörleri, ovaryum kistleri) elimine edilmesi için yapıldı. Semptom gösteren ve ultrasonografide gebelik ya da patoloji belirlenmeyen hayvanlar anamnez ve diğer bulgular ile birlikte değerlendirilerek yalancı gebe ya da diğer nedenlere bağlı laktasyon olarak değerlendirildi (Bkz. Tablo 2.1). Fetüs/ fetal yapıların görülmemesi, uterusu kalınlaşma ve sıvı toplanmasının olmaması, ovaryumlarda kist ya da başka patolojinin belirlenmemesi kriterler arasında yer aldı.

2.2.1.3. Vajinal Sitoloji

Vajinal sitoloji hem hayvanların seksüel siklus dönemlerinin belirlenmesi hem de patolojik durumların varlığının araştırılması amacıyla yapıldı. Vajinoskopi ile vajinaya girildikten sonra vajina mukozasının görünümü değerlendirilip, steril swap yardımıyla vajina mukozasının ventralinden alınan örnekler papanicolaou boyama yöntemi ile boyandı. Sitolojik değerlendirmede dönemsel hücre tipi ve yoğunluğu esas alındı (Tablo 2.4). Bu değerlendirmede erken ya da geç diöstrüs ayrımı yapılmadı.

Tablo 2.4. Sitolojik değerlendirmede östrüs siklus dönemleri

Siklus dönemleri	Sitolojik değerlendirme					
	Eritrosit	Nötrofil	Keratinize süperfisiyal (%)	Süperfisiyal (%)	İntermedi yer (%)	Bazal/ Parabazal (%)
PÖ	++	+/-	10	30	50	10
Ö	+	-	90	8	2	0
Erken DÖ	-	++	30	20	20	30
Geç DÖ	-	+	0	10	30	60
AÖ	-	+/-	0	2	3	95

PÖ: Proöstrüs; Ö: Östrüs; DÖ: Diöstrüs; AÖ: Anöstrüs

2.2.1.4. Hemogram ve Serum Biyokimyasal Değerlendirme

Kan örneklemeleri hem ilk muayene sırasında hem de çalışmaya dahil edilenlerde kontroller sırasında köpeklerin V. cephalica antebrachii'lerinden iki adet jel separatörlü bir adet EDTA'lı kan tüplerine alınarak yapıldı. Hemogram ölçümleri (Mindray, BC-5000 vet Lazer Kan Sayım Cihazı, Hasvet) 18 parametre EDTA'lı tüpe alınan kanlardan gerçekleştirildi. Serum biyokimya ölçümleri (Mindray, BS-120, BS-120Vet Tam Otomatik, Veteriner Programlı, Hasvet), jel separatörlü kan tüplerine alınan örnekler, 5000 devirde 10 dakika santrifüj (10000 Devir, Elektro-mag M615M santrifüj cihazı) edilerek çıkarılan serumlarından gerçekleştirildi. Serum biyokimyasal parametreler, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için, Alkalen fosfataz (ALP), Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Gama Glutamil transferaz (GGT), Kreatinin (Krea) ve Üre kullanılarak yapıldı.

2.2.1.5. Prolaktin Ölçümleri

Prolaktin ölçümlerinde kullanılmak üzere kanlar jel separatörlü kan tüplerine alınıp 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek çıkarılan serumlar -20 °C'de ölçümler yapılmaya kadar muhafaza edildi. Serum PRL, özel bir laboratuvar (Vetlab Veteriner Laboratuvar Hizm. Ltd. Şti, İstanbul, Türkiye), ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile, köpek spesifik PRL kiti (Dog PRL ELISA Kit; ELK Biotechnology CO. Ltd., USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Kitin kalibrasyon aralığı 0,16- 10 ng/ml ve en düşük tespit limiti 0,061 ng/ml idi.

2.2.2. Uygulamalar ve Takip

2.2.2.1. İlaç Uygulamaları

İlaç uygulamaları VAC grubunda prospektüste belirtilen dozlarda, günde 1 kez, KAB grubunda ise kabergolin 5 µg/kg dozdan günde 1 kez olacak şekilde 10 gün boyunca oral olarak verildi (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Çalışma grupları ve ilaç uygulamaları

Grup	n	Etken madde ve ticari isim	Uygulama dozu ve şekli
VAC	12	Vitex agnus castus, ProlactiNO® (Vet Expert)	ProlactiNO 30 tb*: 1/5 kg, oral ProlactiNO LB 40 tb*: 1/15 kg, oral
KAB	12	Kabergolin, Dostinex® (Pfizer)	5 µg/kg, oral

*: Prospektüste belirtildiği gibi; VAC: Vitex agnus castus; KAB: Kabergolin



Şekil 2.1. Çalışmada kullanılan ilaçların ticari preparatları

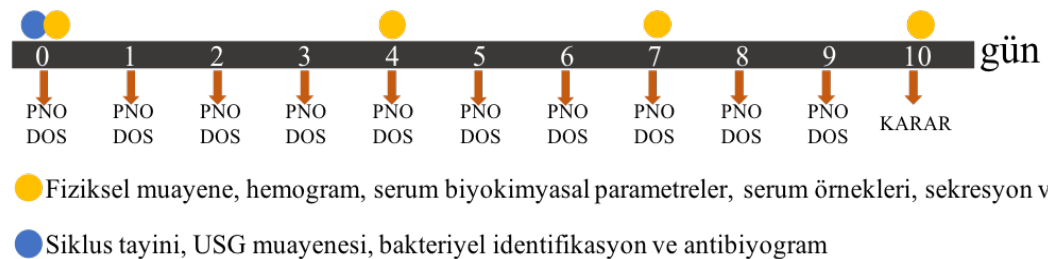
Her iki gruptaki hayvanlar için hayvan sahiplerine köpeklerinin memelerine dokunmamaları/ sağıyorlarsa sağmamaları önerildi. Tüm köpeklere Elizabeth yakalığı takıldı. Bu uygulamalar dışında su kısıtlaması, papatya çayı kompresi gibi başka bir uygulama yapılmadı.

Davranış değişikliklerinin daha iyi gözlemlenebilmesi amacıyla köpekler hospitalize edilmedi, sahipleri tarafından bakılmaya devam edildi.

2.2.2.2. Kontrol Muayeneleri

Tüm hayvanlarda kontroller ilk uygulamadan (0. gün) sonra 4., 7. ve 10. günde olmak üzere üç defa gerçekleştirildi, 10. günde laktasyonu sonlanmayanlarda tedavi başarısız olarak değerlendirildi.

Bu kontrollerde rutin fiziksel muayeneler, meme bezinde şekillenen değişiklikler, sekresyon düzeyi, hemogram ve serum biyokimya değerleri tarafımızca yapılırken (Şekil 2.2) hayvanlarda şekillenen davranış değişiklikleri, iştah ve su tüketimi bulguları hayvan sahiplerinden öğrenildi.



Şekil 2.2. Çalışma prosedürünün şematize edilmiş hali

2.2.2.3. Davranış ve Meme Değişikliklerinin Değerlendirilmesi

Muayene/uygulamanın ilk gününde (0. gün) hayvan sahibinden öğrenilen davranış semptomlarının uygulamalara bağlı olarak değişip değişmediği 4., 7. ve 10. günlerde not edildi.

Bu kontrollerde meme büyüklüklerindeki değişimler ile sekresyon karakteri ve miktarı değerlendirilerek not edildi. Bu değerlendirme tablo 2.3'e göre yapıldı.

İlaç uygulamalarına bağlı olarak şekillenen iştah azalması, su tüketimi, idrar çıktısı, kusma gibi yan etkiler hayvan sahiplerinden öğrenildi.

2.2.2.4. Hemogram ve Serum Biyokimya Değişikliklerinin Değerlendirilmesi

Kontrol günlerinde tüm hayvanlara yapılan uygulamaların hemogram ve serum biyokimyası üzerine etkilerinin belirlenmesi için klinik muayene kısmında anlatıldığı şekilde kan alınarak laboratuvar sonuçları değerlendirildi.

2.2.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS 25,0 paket programı ile gerçekleştirildi. Hemogram ve serum biyokimyasal parametrelerin istatistiksel olarak analizi (Grup içi P değerleri) Friedman testi, her iki grupta tedavi sonundaki sekresyonun azalma grafiğindeki yüzde oranları iki oran z testi, PRL konsantrasyonlarındaki iki grup arası günlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ile grupların kendi içindeki karşılaştırılması Friedman testi ile gerçekleştirildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan hiçbir hayvanda çalışmadan hayvan çıkartılmasını gerektirecek önemli değişiklikler şekillenmedi. Çalışmaya başlangıçta 17 hayvan VAC grubuna 15 hayvan KAB grubuna olacak şekilde toplamda 32 hayvan dahil edildi. Ancak hasta - zamanında kontrollere getirmemesi, telefon ile aramalarımıza ve muayene çağrılarımıza olumlu yanıt vermemesi sebebiyle VAC grubundan beş, KAB grubundan üç hayvan çalışmadan çıkarıldı ve yerlerine kontrollerine tam olarak getirilen yeni hayvanlar koyularak her iki grubun 12 hayvandan oluşması sağlandı.

3.1. Yalancı Gebelik Bulguları

Anamnez bilgilerinden yalancı gebelik semptomlarının proöstrüs kanamasından $58,5 \pm 16,06$ gün (45-90 gün) sonra başladığı belirlendi.

Çalışmaya alınanlardan 4 tanesi laktasyon sonlandırma, 13 tanesi fizyolojik olarak şekillenen yalancı gebelik ve 7 tanesi diöstrüs döneminde OHE yapıldıktan sonra yalancı gebelik semptomlarını gösteren köpeklerden oluşmaktaydı.

Gruplardaki yalancı gebelik semptomlarına bakıldığında; VAC grubunda 4 köpeğin kendini yaladığı, bunlardan bir tanesinin aynı zamanda sahipleri tarafından sağıldığı, 2 köpeğin annelik davranışı gösterdiği ve yuva yapma arayışında olduğu, 1 köpeğin agresyon gösterdiği, KAB grubunda ise 4 köpeğin kendini yaladığı, 1 köpeğin annelik davranışı gösterdiği ve yuva yapma arayışında olduğu kaydedildi.

Tablo 3.1. VAC grubundaki köpeklerde belirlenen semptomlar

VAC	Sekresyon/ laktasyon	Annelik davranışı	Agresyon	Kendini yalama/ Sağılma
VAC1	+	-	-	+/+
VAC2	+	+	-	-
VAC3	+	∇	-	-
VAC4	+	-	-	+
VAC5	+	+	-	+
VAC6*	+	-	-	-
VAC7	+	-	-	-
VAC8*	+	-	-	-
VAC9*	+	-	-	-
VAC10	+	-	+	+
VAC11	+	∇	-	-
VAC12*	+	-	-	-

+: var; -: yok; ∇: Sütten kesilen laktasyondaki köpekler; *: Diöstrüs döneminde ovariyohisterektomi yapılanlar

Tablo 3.2. KAB grubundaki köpeklerde belirlenen semptomlar

KAB	Laktasyon/ Sekresyon	Annelik davranışı	Agresyon	Kendini yalama/ Sağılma
KAB1	+	-	-	+
KAB2	+	+	-	+
KAB3	+	-	-	+
KAB4	+	-	-	-
KAB5	+	∇	-	-
KAB6*	+	-	-	-
KAB7*	+	-	-	-
KAB8	+	-	-	+
KAB9	+	-	-	-
KAB10	+	∇	-	-
KAB11*	+	-	-	-
KAB12	+	-	-	-

+: var; -: yok; ∇: Sütten kesilen laktasyondaki köpekler; *: Diöstrüs döneminde ovariyo-histektomi yapılanlar

3.2. Fiziksel Muayene Bulguları

On günlük tedavi ve takip süresince VAC ve KAB gruplarının fiziksel muayenelerinde herhangi bir değişiklik saptanmadı. Mukoza rengi, CRT, lenf yumruları, dehidrasyon dereceleri, dakikadaki kalp ve solunum sayıları ile vücut ısıları normal referans aralıklarındaydı.

3.3. Yan Etkilere Ait Bulgular

Yan etkilerin belirlenmesinde hayvan sahiplerinin gözlemleri önemli yer tuttu. Buna göre hiçbir hayvanda iştah azalması, su tüketiminde azalma, ishal vb. gibi değişikliklerin şekillenmediği öğrenildi.

Diğer yandan KAB grubunda üç köpekte kusma şekillendiği belirlendi. İki köpekte uygulamanın ilk günü (uygulamadan ortalama 2 saat sonra), bir köpekte ise 7. günü kusma şekillendiği bilgisine ulaşıldı. Kusmaların normal olduğu ve kendiliğinden geçtiği belirlendi. Çalışmanın toplu olarak değerlendirilmesinde ise yapılan uygulamalardan sonra KAB grubunda yan etki oranı %2,5 olarak belirlendi.

Tablo 3.3. VAC ve KAB gruplarındaki yan etki oranı

Grup	Uygulama Sayısı	Kusma Sayısı	%
VAC	120	0	0
KAB	120	3	%2,5

3.4. Süt Sekresyonlarında Mikrobiyolojik Değerlendirme Bulguları

Çalışmaya dahil edilen hayvanlardan alınan sekresyon örneklerinin hiçbirinden bakteri identifiye edilemedi. Tüm örneklerin negatif sonuç vermesi sebebiyle antibiyogram yapılamadı.

3.5. Vajinal Sitoloji Bulguları

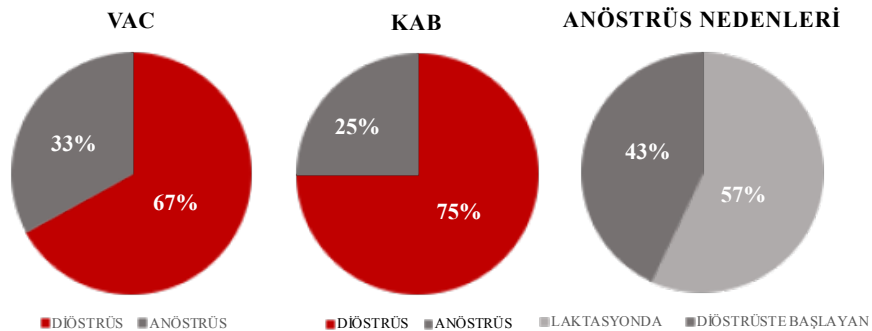
Anamnez bilgilerine göre çalışmaya alınan köpeklerin VAC grubunda 6 adetinin diöstrüs döneminde, 4 adetinin diöstrüs döneminde OHE yapılması sonrasında ve 2 adetinin postpartum laktasyonda olduğu; KAB grubunda 7 adetinin diöstrüs döneminde, 3 adetinin diöstrüs döneminde OHE yapılması sonrasında ve 2 adetinin postpartum laktasyonda olduğu belirlendi (Tablo 3.4).

Tablo 3.4. Her iki gruba ait siklus dönemleri

Grup	VAC (n=12)	KAB (n=12)
DÖ	6	7
OHE	4	3
Postpartum laktasyon	2	2

DÖ: Diöstrüs; OHE: Ovaryohistektomi

Vajinal sitoloji değerlendirmesinde hücre düzeyinde ayrıntılı bir değerlendirme yapılmadı. Hayvanların muayene anındaki selsüel siklus dönemi belirlendi. Buna göre VAC grubunda %67'si (8/12) diöstrüs, %33'ü (4/12) anöstrüs, KAB grubunda ise %75'i (9/12) diöstrüs, %25'i (3/12) anöstrüs döneminde oldukları belirlendi. Her iki gruptaki hayvanlarda anöstrüste olanların ise %57'si (4/7) postpartum laktasyondaki, %43'ü (3/7) sekresyonu diöstrüste başlayan ve uzun süredir devam eden köpeklerdi.



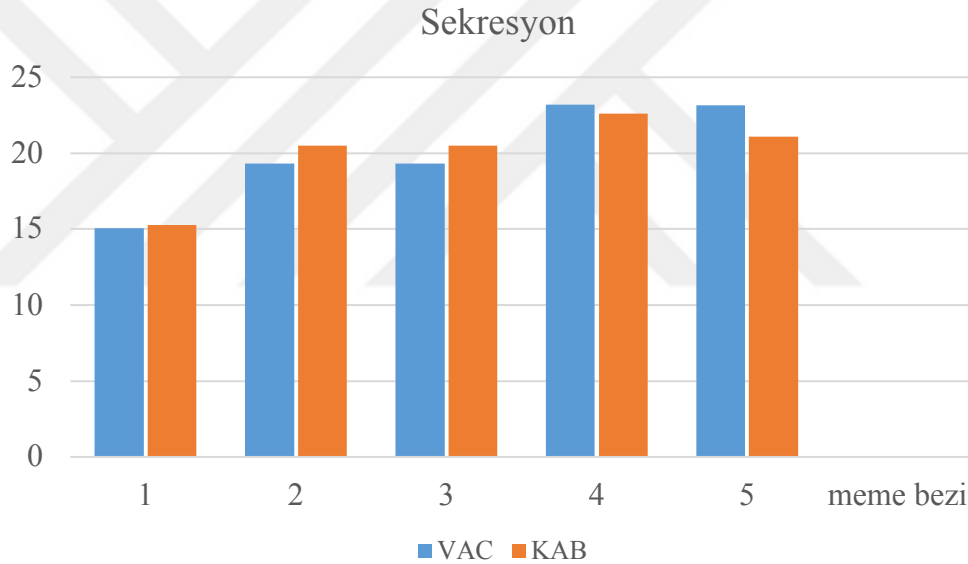
Şekil 3.1. Çalışmaya alınan hayvanların seksüel siklus dönemleri

3.6. Memedeki ve Davranıştaki Değişiklikler

Hayvan sahiplerine memelerine dokunulmaması söylendiği için burada elde edilen veriler muayenelerimiz sonucunda belirlendi.

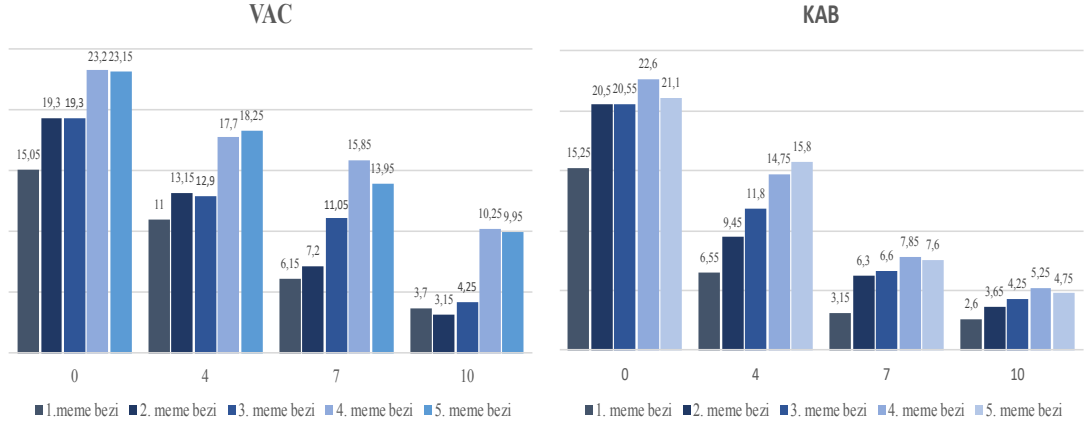
Buna göre çalışmada hiçbir köpekte inspeksiyon ve palpasyon ile belirlenen hiperemi, ödem ve ağrı gibi patolojiler belirlenemedi. Biri VAC grubunda (10 yaşlı) biri KAB grubunda (6 yaşlı) olan iki terrier ırkı köpekte memede solid kitle tespit edildi ve laktasyon sonlandırıldıktan sonra mastektomileri yapıldı. Patoloji sonuçlarına göre kitlelerin skiröz tubuler adenokarsinom ve malignant miks tümör oldukları belirlendi.

Genel değerlendirmede 4. ve 5. meme bezlerinin anatomik olarak diğerlerinden daha büyük olduğu ve meme sekresyonlarının daha fazla olduğu belirlendi (Şekil 3.2).

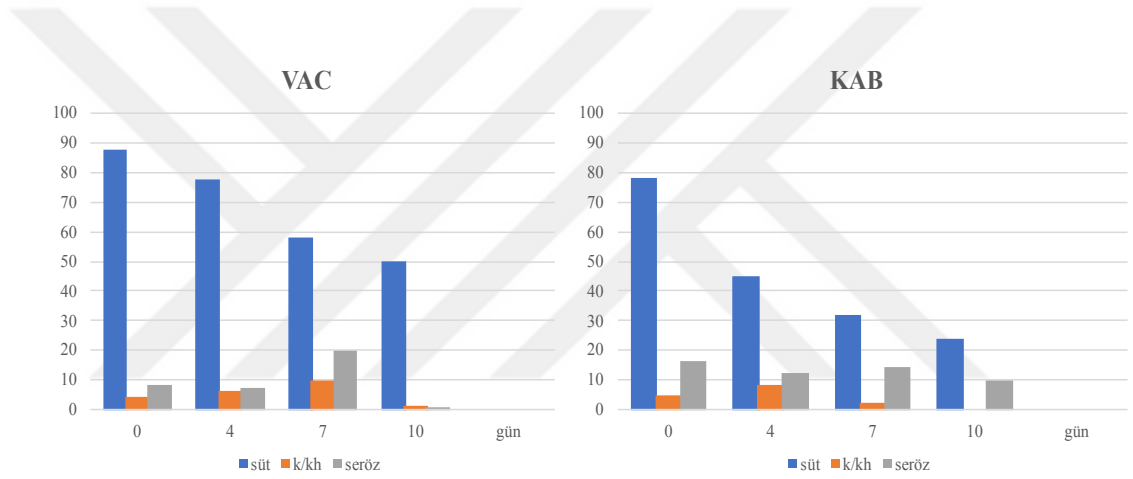


Şekil 3.2. Her iki grupta memelerdeki sekresyon oranları

Memelerdeki sekresyonun kanlı/kahverengi, seröz ya da süt içerikli olmasının yanında çıkan sekresyon miktarına göre görsel olarak değerlendirmesi kaydedildi (Şekil 3.3). Çalışma (VAC) grubunda başlangıçta sekresyon %87,7 süt; %4,1 kanlı/kahverengi ve %8,2 seröz karakterde iken tedavinin sonlandırıldığı 10. günde %50,1 süt; %1,1 kanlı/kahverengi ve %0,9 seröz sekresyonların azalma eğiliminde olduğu görüldü. Kontrol (KAB) grubunda ise başlangıçta sekresyon %78,1 süt; %4,9 kanlı/kahverengi ve %16,3 seröz karakterde iken tedavinin sonlandırıldığı 10. günde %24 süt; %9,7 seröz sekresyonların azalarak devam ettiği, kanlı/kahverengi sekresyonların ise tamamen sonlandırıldığı görüldü (Şekil 3.4).



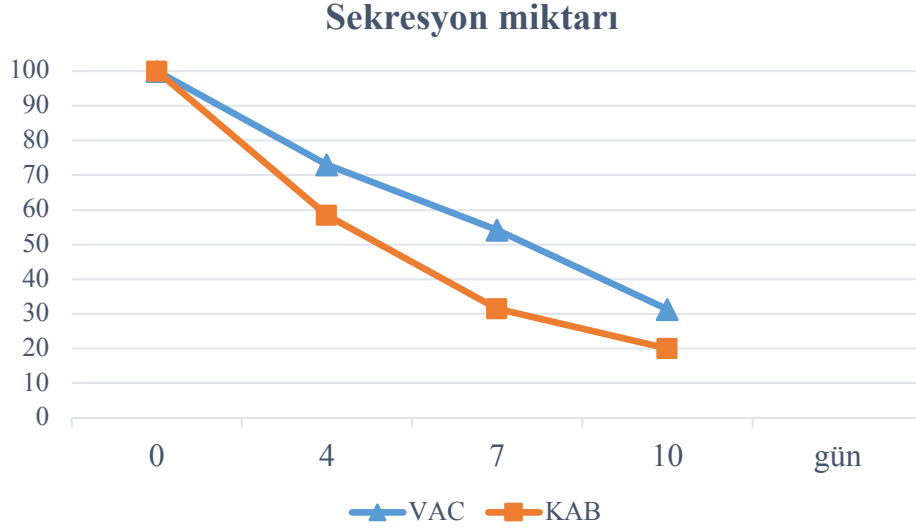
Şekil 3.3. VAC ve KAB gruplarında uygulama ve takip günlerindeki her bir meme zincirine ait sekresyon miktarı



Şekil 3.4. Her iki gruptaki sekresyon karakterleri (k/kh: kanlı/kahverengi)

Tedavi sonunda VAC grubundaki 2/12 hayvan ile KAB grubundaki 8/12 hayvanda sekresyonlar tamamen sonlandı. Gruplara göre sekresyon ortalama sonlanma süreleri VAC grubunda $8,5 \pm 1,5$ gün, KAB grubunda $8,25 \pm 1$ gün idi.

On günde tedavi edilemeyen VAC grubundaki 10/12 hayvan ile KAB grubundaki 4/12 hayvanın süt sekresyonundaki azalma değerlendirildiğinde; VAC grubunda sekresyonda %69,7 KAB grubunda %80 gerileme sağlandığı belirlendi (Şekil 3.5). Ancak her iki grubun sağladığı sekresyon düzeyi arasındaki gerilemede istatistiksel fark bulunamadı ($P=0,072$).



Şekil 3.5. Gruplarda sekresyon miktarının azalması

Tez çalışmasına alınan köpeklerin ilk günkü davranış değişiklikleri tabloda verildiği şekildedir (Bkz: Tablo 3.1 ve Tablo 3.2). Hasta sahiplerinden alınan anamnez ve gözlemler doğrultusunda elde edilen bilgiler Tablo 3.5'te sunulmuştur.

Tablo 3.5. Gruplardaki davranış değişikliklerinin normale dönme süreleri

GRUPLAR	Annelik davranışı	Agresyon	Kendini yalama / Sağılma
VAC1	-	-	2. günde sonlandı
VAC2	4. günde azaldı 8.günde sonlandı	-	-
VAC4	-	-	geçmedi
VAC5	5. günde azaldı 8. günde sonlandı	-	5. günde azaldı 8. günde sonlandı
VAC10	-	7. günde sonlandı	6. günde sonlandı
KAB1	-	-	geçmedi
KAB2	7. günde sonlandı	-	geçmedi
KAB3	-	-	2. günde sonlandı
KAB8	-	-	2. günde sonlandı

3.7. Hemogram ve Serum Biyokimya Bulguları

3.7.1. Hemogram Bulguları

Hemogram bulguları grupların kendi içlerinde değerlendirildi ve her iki grupta da yapılan uygulamalar sonunda hemogram parametrelerinin referans değerler dışına çıkmadığı belirlendi. Hemogram parametreleri içinde sadece monosit (MON) düzeyleri arasında istatistiksel farklılık (VAC'ta $P=0,013$; KAB'ta $P=0,03$) belirlendi (Tablo 3.6 ve Tablo 3.7).

Çalışma (VAC) grubunda WBC ve NEU değerleri 0. günde referans değerler dışında olmakla birlikte takip eden kontrollerde normal değerler arasında seyretmeye devam etti (Tablo 3.6).

3.7.2. Serum Biyokimya Bulguları

Biyokimya bulguları gruplar içinde değerlendirildiğinde VAC grubunda AST değerinde istatistiksel bir fark belirlendi. Sıfırıncı gün AST ve ALP, 4. ve 7. günlerde ALP ve tedavi süresince üre değerlerinin normal referans aralıklarından yüksek olduğu (Tablo 3.8); KAB grubunda üre haricindeki değerlerin referans değerler dışına çıkmadığı görüldü ve biyokimyasal değerlerin hiçbirinde istatistiksel önem belirlenemedi (Talo 3.9).

3.8. Prolaktin Bulguları

Prolaktin düzeylerinin grup içinde günlere göre karşılaştırılmasında; 0. günden 10. güne kadar VAC grubunda ($P=0,639$) ve KAB grubunda ($P=0,179$) istatistiksel bir önem belirlenemedi.

Diğer yandan PRL düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında 4. gün kontrolünde VAC grubundaki PRL düzeyinin 0,15 ng/ml ile KAB grubunun 0,63 ng/ml düzeyinden önemli ölçüde düşük olduğu belirlendi ($P=0,01$) (Tablo 3.10 ve Şekil 3.6)

Tablo 3.6. VAC grubu hemogram bulguları (X±SD)

Parametre	Referans değerler	gün				P değeri
		0	4	7	10	
WBC	6,00-17,00 10 ⁹ /l	16,63 ± 7,16	13,24 ± 1,88	12,50 ± 2,82	12,69 ± 2,84	0,401
NEU	3,62-12,30 10 ⁹ /l	11,90 ± 5,62	7,80 ± 2,40	8,06 ± 3,54	8,41 ± 2,26	0,499
LYM	0,83-4,91 10 ⁹ /l	1,94 ± 0,86	2,83 ± 2,42	2,07 ± 0,93	2,40 ± 1,19	0,225
MON	0,14-1,97 10 ⁹ /l	1,27 ± 1,03	0,95 ± 0,74	0,90 ± 0,67	0,80 ± 0,77	0,003
EOS	0,04-1,62 10 ⁹ /l	1,47 ± 2,43	1,81 ± 1,96	1,45 ± 1,21	1,31 ± 0,90	0,074
BAS	0,00-0,12 10 ⁹ /l	0,03 ± 0,03	0,03 ± 0,03	0,03 ± 0,03	0,03 ± 0,03	0,563
RBC	5,1-8,5 10 ¹² /l	6,1 ± 1,3	6,3 ± 1,5	6,2 ± 1,2	6,2 ± 1,2	0,662
HGB	11,0-19,0 g/dl	14,7 ± 2,8	13,3 ± 4,6	14,7 ± 2,7	15,2 ± 3,1	0,590
HCT	0,33-0,56 %	0,40 ± 0,07	0,40 ± 0,07	0,41 ± 0,08	0,41 ± 0,08	0,808
MCV	60,0-76,0 fl	61,8 ± 18,1	64,1 ± 9,5	66,8 ± 3,8	67,4 ± 3,5	0,433
MCH	20,0-26,2 pg	24,3 ± 3,1	23,1 ± 3,9	24,1 ± 3,4	24,7 ± 1,9	0,626
MCHC	300-380 g/l	363,0 ± 30,9	360,1 ± 23,2	359,1 ± 38,6	368,1 ± 17,9	0,376
RDW-CV	0,12-0,17 %	0,15 ± 0,03	0,17 ± 0,04	0,16 ± 0,03	0,16 ± 0,03	0,345
RDW-SD	33,2-46,3 fl	40,3 ± 5,1	40,1 ± 6,1	41,4 ± 5,5	42,2 ± 6,6	0,889
PLT	117-490 10 ⁹ /l	305,1 ± 93,8	343,9 ± 139,5	348,1 ± 136,2	316,6 ± 118,5	0,393
MPV	8,0-14,1 fl	9,8 ± 1,2	10,1 ± 1,7	9,9 ± 1,1	9,8 ± 1,1	0,943
PDW	12,0-17,5 adet	15,5 ± 0,3	14,5 ± 2,7	15,5 ± 0,6	15,5 ± 0,7	0,392
PCT	0,9-5,8 ml/l	2,9 ± 0,8	3,3 ± 1,1	3,5 ± 1,2	3,1 ± 1,1	0,424

Tablo 3.7. KAB grubu hemogram bulguları (X±SD)

Parametre	Referans değerler	gün				P değeri
		0	4	7	10	
WBC	6,00-17,00 10 ⁹ /l	13,20 ± 3,41	12,28 ± 3,69	11,65 ± 4,09	11,93 ± 3,16	0,553
NEU	3,62-12,30 10 ⁹ /l	8,66 ± 2,92	7,57 ± 3,54	7,22 ± 2,83	7,85 ± 2,41	0,500
LYM	0,83-4,91 10 ⁹ /l	2,67 ± 1,06	2,99 ± 1,24	2,90 ± 1,45	2,47 ± 0,71	0,585
MON	0,14-1,97 10 ⁹ /l	0,67 ± 0,39	0,51 ± 0,30	0,52 ± 0,32	0,58 ± 0,30	0,013
EOS	0,04-1,62 10 ⁹ /l	1,20 ± 0,78	1,20 ± 0,80	0,99 ± 0,65	1,00 ± 0,50	0,510
BAS	0,00-0,12 10 ⁹ /l	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,02 ± 0,02	0,566
RBC	5,1-8,5 10 ¹² /l	6,4 ± 0,9	6,4 ± 0,9	6,1 ± 1,1	6,8 ± 1,4	0,266
HGB	11,0-19,0 g/dl	16,1 ± 2,8	16,1 ± 2,1	15,3 ± 2,8	16,5 ± 1,9	0,246
HCT	0,33-0,56 %	0,43 ± 0,06	0,44 ± 0,06	0,42 ± 0,07	0,46 ± 0,08	0,375
MCV	60,0-76,0 fl	68,5 ± 3,4	68,2 ± 3,4	68,4 ± 3,5	68,1 ± 3,9	0,607
MCH	20,0-26,2 pg	21,2 ± 8,9	24,9 ± 2,1	25,2 ± 1,6	24,6 ± 2,6	0,769
MCHC	300-380 g/l	367,75 ± 17,47	366,06 ± 24,63	341,47 ± 97,29	359,84 ± 29,86	0,485
RDW-CV	0,12-0,17 %	0,14 ± 0,01	0,14 ± 0,03	0,14 ± 0,03	0,16 ± 0,01	0,447
RDW-SD	33,2-46,3 fl	37,0 ± 4,1	33,7 ± 9,9	36,8 ± 3,2	36,9 ± 3,2	0,635
PLT	117-490 10 ⁹ /l	330,5 ± 94,3	323,2 ± 112,5	312,8 ± 134,5	370,1 ± 151,6	0,866
MPV	8,0-14,1 fl	9,5 ± 1,1	9,6 ± 0,9	9,8 ± 1,3	9, ± 1,33	0,729
PDW	12,0-17,5 adet	15,7 ± 1,1	15,5 ± 0,3	15,4 ± 0,5	15,5 ± 0,3	0,289
PCT	0,9-5,8 ml/l	3,1 ± 0,9	3,1 ± 0,9	2,6 ± 1,3	3,5 ± 1,2	0,676

Tablo 3.8. VAC grubu serum biyokimya bulguları (X±SD)

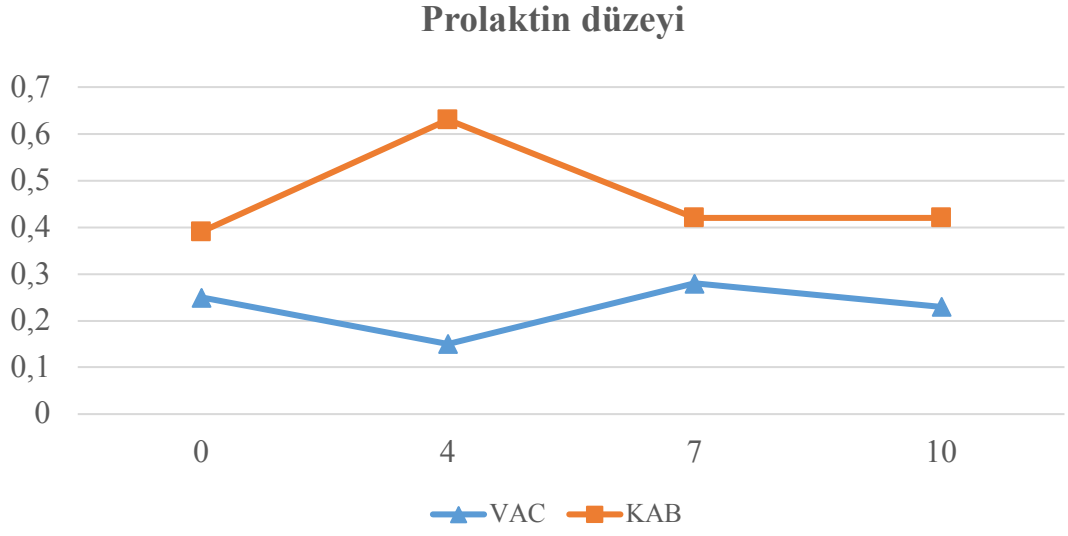
Parametre	Referans değerler	Günler				P değeri
		0	4	7	10	
ALP	7-115 U/L	118,1 ± 82,9	91,5 ± 79,8	67,3 ± 67,1	56,1 ± 29,8	0,221
ALT	10-109 U/L	45,8 ± 31,4	37,4 ± 23,3	40,3 ± 27,1	39,2 ± 31,1	0,348
AST	18-56 U/L	41,3 ± 21,9	27,5 ± 11,3	21,2 ± 4,7	24,5 ± 4,6	0,023
GGT	0-8 U/L	5,1 ± 1,9	4,5 ± 2,2	3,8 ± 3,1	4,7 ± 2,7	0,375
ÜRE	9-26 mg/dl	26,8 ± 10,8	32,9 ± 14,3	42,2 ± 44,9	27 ± 12,7	0,440
KREA	20-150 mmol/L	69,4 ± 23,4	74,1 ± 25,2	81,7 ± 30,7	77,8 ± 19,6	0,217

Tablo 3.9. KAB grubu serum biyokimya bulguları (X±SD)

Parametre	Referans değerler	Günler				P değeri
		0	4	7	10	
ALP	7-115 U/L	47,6 ± 28,8	47,3 ± 24,0	45,1 ± 21,6	47,1 ± 13,7	0,463
ALT	10-109 U/L	39,7 ± 12,5	40,5 ± 14,9	41,1 ± 15,2	37,2 ± 16,3	0,803
AST	18-56 U/L	26,5 ± 11,1	21,3 ± 5,1	23,1 ± 7,1	24,3 ± 6,3	0,458
GGT	0-8 U/L	4,5 ± 1,7	4,9 ± 2,1	5,3 ± 1,5	5,38 ± 2,1	0,355
ÜRE	9-26 mg/dl	27,8 ± 12,2	27,2 ± 10,2	28,2 ± 9,9	24,7 ± 11,4	0,724
KREA	20-150 mmol/L	86,7 ± 29,6	81,1 ± 29,8	93,8 ± 34,1	88,1 ± 15,7	0,581

Tablo 3.10. Prolaktin değerleri (X±SD)

Grup	Günler				P değeri
	0	4	7	10	
VAC (ng/ml)	0,25 ± 0,17	0,15 ± 0,12	0,28 ± 0,17	0,23 ± 0,19	0,639
KAB (ng/ml)	0,39 ± 0,49	0,63 ± 0,72	0,42 ± 0,23	0,42 ± 0,29	0,179
P değeri	0,514	<0,01	0,114	0,052	



Şekil 3.6. Her iki grupta 0., 4., 7. ve 10. günlere ait prolaktin konsantrasyonu grafiği

4. TARTIŞMA

Seksüel siklusun östrüs döneminden yaklaşık 1-3 ay sonra görülen yalancı gebelik olgusu fizyolojik ve psikolojik bir süreçtir (Jöchle et al., 1989). Semptom gösterse de göstermese de gebe olmayan diöstrüste tüm köpekler yalancı gebe olarak kabul edilir. Buna bağlı olarak orta ve geç diöstrüste tüm dişi köpeklerde meme gelişimi, döngünün diğer herhangi bir aşamasından çok daha fazladır. Bu süre içinde meme gelişmesi yaklaşık 4. haftada en üst düzeyine çıkar (Concannon, 1986). Meme bezlerindeki sekresyon süt gibi fizyolojik bir akıntı olabileceği gibi bazen kanlı/kahverengi de olabilir ancak bu mastitis olarak değerlendirilmez. Mastitis postpartum dönemde görülebileceği gibi yalancı gebe köpeklerde de görülebilir (Marti et al., 2010). Dolayısıyla şiddetli laktasyon, galaktostaz, enfeksiyon ve inflamasyon ile komplike hale gelebilir ve bu nedenle yalancı gebelik olgularının tedavi edilmesi gereklidir (Marti et al. 2010; Momont et al. 2002). Ayrıca davranış değişiklikleri hayvan sahiplerini rahatsız edebilir.

Yalancı gebelik tedavisi amacıyla şimdiye kadar kullanılan yöntemlerin çeşitli dezavantajları söz konusudur. Ergot alkaloidlerinden bromokriptin ve metergolinin yarı ömürlerinin kısa olmasından dolayı günde iki uygulama yapılmasının gerekmesi, bromokriptin ve kabergolinin kusma etkisi ile metergolinin agresyon, aşırı uyarılma ve sızlanma gibi etkilerinin olması ile uzun süreli tedavi gerektirmeleri bu ilaçların en büyük dezavantajlarıdır (Arbeiter et al., 1988; Harvey et al., 1997; Razzaque et al., 2008; Voith, 1980). Steroid hormonlar ise piyometra, meme tümörü gibi reproduktif patolojilere yol açmaktadır (Razzaque et al., 2008). Bir homeopatik ajan olan Thuja D30 başarılı sonuç vermiş ancak beş günlük tedavinin ardından 21. günde tüm köpeklerde sekresyonun tamamen sonlandığı bildirilmiştir (Özyurtlu, 2004). Bu nedenle yeni yöntem arayışı devam etmektedir.

Son yıllarda beşeri hekimlikte ilaç kalıntılarını azaltmak, direnç oluşumlarını engellemek amacıyla, kullanıma bağlı yan etkilerinin olmaması gibi birçok avantajı olan bütüncül tıp uygulamalarına yer verilmektedir. Bu uygulamalar kapsamında olan fitoterapi veteriner hekimlik alanında da popüler olmaya başlamıştır. Buna paralel olarak veteriner pet sahasında birçok hastalığa dair ürünler çıkmaya başlamıştır. Yalancı gebelik için geliştirilen ve pet kliniklerinde kullanılmaya başlayan VAC preperatı ProlactiNO® bunlardan biridir.

Sunulan tez çalışmasında yalancı gebeliğin süt sekresyonu ve davranışsal değişiklikleri yanında laktasyonun sonlandırılmasında fitotöropatik ajan olan VAC'ın etkinliğinin araştırılması ve saha koşullarına uygunluğu araştırılmıştır.

Yukarıda da bahsedildiği üzere diöstrüs döneminde gebe olmayan her köpek yalancı gebe olarak kabul edilir.

Bilindiği gibi PRL evcil memelilerde meme gelişimi ve üreme davranışı üzerinde etkilidir (Jöchle, 1997). Prolaktin yetersizliği oluşturulan farelerde doğum sonrası, laktasyonun ve annelik davranışlarının azaldığı gözlenmiştir. Laktasyon sürecinde ön beyin dokusunda nöronlar, bulbus olfaktoryusa göç ederek annenin yavrudaki değişimlere ve ihtiyaçlarına odaklanmasına yardımcı olmaktadır. Benzer durum, yalancı gebelik geçiren hayvanlarda da gelişmektedir (Vural vd., 2015).

Daha önce değinildiği gibi yalancı gebelik fizyolojik bir durumdur ve bu nedenle fiziksel muayene bulgularında bir değişiklik olmaması normaldir. Kullanılan ilaçlar/ ajanlar ise klinikte rutin olarak değerlendirilen fiziksel muayene parametreleri üzerine bir etki yapmamaktadır.

Diğer yandan tedavilerin yol açtığı yan etkiler olabilir. Yan etkiler ilaçların kullanımını sınırlayan/ engelleyen önemli faktörlerdir. Bir bulgunun yan etki sayılabilmesi için ilacın kullanım alanı dışında beklenmeyen/ istenmeyen bir etki göstermesi gerekir (Due, 2023). Bu bağlamda yalancı gebelik/ laktasyon sonlandırma amacıyla kullanılan ilaçların yan etkileri iyi bilinmektedir.

Metergolinin hem periferik hem de merkezi sinir sisteminde uzun süreli ve güçlü bir anti-serotoninerjik etkisi vardır ve bundan dolayı yan etki olarak sıklıkla anksiyete, agresyon, aşırı uyarılma ve sızlanma görülür (Ferrari et al., 1980; Gobello et al., 2001c). Okkens et al. (1997) yapmış oldukları çalışmada köpeklerde sızlanma ve agresyon ile karşılaşmışlardır.

Bromokriptin kan beyin bariyerini geçerek hipotalamusla birlikte beynin diğer merkezlerini de uyarabilmektedir. Bu sebeple bromokriptin kusma, depresyon ve davranış değişiklikliklerine yol açmaktadır. Kabergolin ise kan beyin bariyerini çok az geçer ve beyindeki merkezleri etkileme potansiyeli bromokriptine kıyasla daha azdır (Gobello et al., 2001c).

Yalancı gebelik tedavisi için bromokriptin kullanılan bir çalışmada %91 oranında mide bulantısı ve/ veya kusma şekillenmiştir (Janssens, 1986). Yapılan başka

bir çalışmada düşük ve yüksek dozdan gruplara bromokriptin verilmiş, düşük dozdan uygulanan grupta %10 ishal, %20 kusma; yüksek doz verilen grupta %20 ishal, %40 kusma ve %10 poliüri ile karşılaşmıştır. Kusmaların antiemetik kullanımına rağmen geçmediği rapor edilmiştir (Küplülü vd., 1992). Kabergolinin yalancı gebeliği sonlandırması için yapılan çalışmalarda %4,54 (Baştan vd., 1998) ve %1,5 (Harvey et al., 1997) oranlarında kusma olduğu rapor edilmiştir. Bromokriptin ve kabergolinin kullanıldığı bir çalışmada ise yan etki oranlarının sırasıyla 7. günde %30, 14. günde %20; 7. ve 14. günlerde %20 şeklinde olduğu ve tedavilerin sonlandırılmasını gerektirmeyecek kadar hafif olduklarını bildirmişlerdir (Gobello et al., 2001d).

Vitex agnus castus'un beşeri hastalarda %2'den daha az oranda gastrointestinal rahatsızlıklar, ürtiker, yorgunluk, baş ağrısı, ağız kuruluğu, taşikardi, mide bulantısı ve ajitasyon gibi hafif, geri dönüşümlü ve seyrek yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Dugoua et al., 2008). Köpeklerde yalancı gebelik kullanımına bağlı olarak gelişen bir yan etki bildirilmemiştir (Jank and Ciszewski, 2017).

Bu bağlamda sunulan tez çalışmasında KAB grubunda belirlenen %2,5 oranındaki antiemetik kullanımı olmadan kendiliğinden geçen kusma görülmesi ve VAC uygulamasında ise bir yan etki görülmemesi literatür bilgi ile uyumlu bulunmuştur.

Vajinal sitoloji yalancı gebelik olgularında seksüel siklus döneminin belirlenmesi ve uterus patolojilerinin tanısında yardımcı tanı yöntemi olması amacıyla kullanılmaktadır. Yukarıda da bahsedildiği gibi yalancı gebelik siklusun diöstrüs döneminde ortaya çıkar (Gobello, 2021; Johnston et al., 2001). Bu dönemde reproduktif sistem P4 etkisi altındadır ve diöstrüs döneminin ikinci yarısından sonra PRL devreye girer (Feldman and Nelson, 2004a). Progesteronun azalmaya PRL'nin artmaya başladığı bu aşamada bazı hayvanlarda yalancı gebeliğin bulguları ortaya çıkabilir. Ancak bu değişiklik vajinal sitolojiye yansımaz (Johnston et al., 2001a). Dolayısıyla olguların sitolojik diöstrüs döneminde olması beklenir.

Bu tez çalışmasında VAC grubunda olguların %67'si ile KAB grubundakilerin %75'i sitolojik diöstrüs döneminde geri kalanı ise anöstrüs döneminde çıkmıştır. Bunun iki nedeni olduğunu düşünmekteyiz: Birincisi olguların diöstrüs döneminde başlamasına rağmen sekresyon olan memelerin (sağılma ya da hayvanın kendini yalaması gibi sebeplerle) uyarılmasının neticesinde sekresyonun anöstrüs döneminde

de devam etmesi, ikincisi ise doğum sonrası laktasyonun durdurulması için getirilen köpeklerin olmasıdır, ki bilindiği üzere köpeklerde doğumla birlikte diöstrüs sona erer ve anöstrüs başlar (Feldman and Nelson, 2004a).

Yalancı gebelik tedavisinde beklenen/istenen memede ve davranışta şekillenen değişikliklerin ortadan kaldırılmasıdır. Zira bazı olgularda mastitis gibi meme patolojileri görülebilir (Romagnoli, 2009).

Mastitiste memelerde şişkinlik, ağrı, ödem, abdominal deride renk değişikliği ve kanlı/kahverengi sekresyon görülebileceği gibi bazı olgulara genel durum bozukluğu eşlik edebilir (Wheeler et al., 1984). Antepartum ve postpartum laktasyondaki köpeklerde akut mastitis prevalansının sırasıyla %23 ve %54,2; subklinik mastitis prevalansının %54,2 ve %23,9 olduğu, yalancı gebelikte ise akut mastitis prevalansının %27; subklinik mastitis prevalansının %21,9 olduğu bildirilmiştir (Jung et al., 2002).

Bu çalışmada meme sekresyonlarından alınan örneklerin hiçbirinde mikrobiyolojik üreme olmadı. Burada sadece aerobik ekim yapıldığı belirtmekte fayda olmakla birlikte yapılan tetkikler ve muayeneler neticesinde olguların hiçbirinde mastitis şekillenmediğini söyleyebiliriz.

Yalancı gebelik sağaltımında sekresyonların sonlandırılmasındaki başarı oranlarına bakıldığında bromokriptin kullanılan çalışmalardan birinde 4 gün kullanım neticesinde hayvanların %81'inde (Janssens, 1986) sekresyon tamamen sonlanmış ya da seröz bir akıntı olarak devam etmiş, bir diğerinde ise 4 günlük tedavinin 10. gününde hayvanların %85'inde (Küplülü vd., 1992); kabergolinin kullanıldığı çalışmalardan birinde tedavi 4 gün sürmüş, tedavinin 7. gününde %100'ünde (Baştan vd., 1998), tedavinin 5 gün sürdüğü bir başka çalışmada ise %73,1'inde (Harvey et al., 1997); bromokriptin ve kabergolinin kullanıldığı bir çalışmada 14 gün bromokriptin ve 7 gün kabergolin kullanılan gruplardaki köpeklerin 14 gün sonunda %90'ında (Gobello et al., 2001d); homeopatik ajan olan Thuja D30'un 5 gün kullanıldığı bir çalışmanın 21. gününde hayvanların %100'ünde (Özyurtlu, 2004) sekresyonların sonlandığı kaydedilmiştir.

Çalışmada VAC grubundaki köpeklerin %16,7'inde sekresyonlar tamamen sonlanırken KAB grubundakilerin %66,7'sinde sekresyonlar tamamen sonlandı. Bunun yanında 10 günlük tedavinin sonunda sekresyonu sonlanmayanların ise VAC grubunda %68,7; KAB grubunda %80 oranında sekresyonlarında gerileme sağlandı.

Yalancı gebelik geçiren köpeklerde huzursuzluk, iştahta ve aktivitede azalma, agresyon ve karın yalama gibi psikolojik veya davranışsal değişiklikler, yuvalama, cansız nesnelere annelik yapma, diğer köpeklerin yavrularını evlat edinme gibi maternal davranış değişiklikleri ile kilo alımı, meme büyümesi, süt sekresyonu ve bazen karın kasılmaları gibi geç dönem gebelikteki fiziksel değişiklikler görülebilmektedir (Gobello et al., 2001c; Singh et al., 2018).

Bu çalışmaya dahil edilen köpeklerde başlangıçta her iki grupta %100 oranında görülen bulgu memelerden sekresyon gelmesiydi. Bunu %33 oranında kendini yalama, %29 oranında annelik davranışı ve %4,2 oranında agresyon izledi. Bu bulgularımız yukarıdaki literatür bilgi ile uyumludur.

Yalancı gebelik tedavisinde davranışsal değişiklikler değerlendirildiğinde bu değişikliklerin bromokriptin kullanılan bir çalışmada %80 (Janssens, 1986), kabergolin kullanılan çalışmalarda %73,1 (Harvey et al., 1997) ve %100 (Baştan vd., 1998), homeopatik bir ajan olan Thuja D30'un kullanıldığı bir çalışmada %100 (Özyurtlu, 2004) oranında düzeldiği bildirilmiştir.

Sunulan çalışmada davranış değişikliği olan köpeklerin VAC grubunda %85,7'sinin KAB grubundakilerin ise %60'ının 8. güne kadar normale döndüğü kaydedildi.

Çalışmaya alınan hayvanların hematolojik parametreleri VAC grubunda 0. gün WBC ve NEU değerleri dışında normal referans aralıklarındaydı. Her iki grup için de monosit değerleri arasında istatistiksel fark olsa da klinik olarak önem arz etmedi. Ajala et al. (2011) yapmış oldukları çalışmada yalancı gebelik gösteren 8 hayvanda eritrositik parametrelerde (PCV, RBC, Hb, MCV ve MCHC) istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmiştir. Yapılan başka bir çalışmada OHE sonrası RBC, Hb, PCV, MCV, MCH ve MCHC parametreleri OHE öncesine göre düşük, WBC ve PLT değerleri ise daha yüksek çıkmıştır. Ancak OHE öncesi ve sonrası arasında hematolojik parametrelerde önemli bir değişiklik gözlenmediği sonucuna varılmıştır (Fazio et al., 2015). Tez çalışmasında diöstrüste ovaryohisterektomi yapıp

yalancı gebelik semptomu gösteren hayvanların hemogram sonuçları da benzer değerlere sahiptir.

Başka bir çalışmada hiperprolaktinematik kadınlarda PRL'nin baskılanmasında uzun etkili dopamin agonisti kabergolinin çeşitli dozlarının biyokimyasal etkinliği ve yan etki profili araştırılmış olup 4 haftalık çalışma dönemi öncesinde, sırasında ve sonrasında PRL değerlendirmesine dayalı olarak ilaç güvenliği, istenmeyen semptom veya bulgular, hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından tedavi etkinliği değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi, sırası ve sonrasında anormal değerlerin sıklığı tüm gruplarda düşük bulunmuş ve en yaygın anormal bulgu, 1. günde görülen (%11,2) anemi olmuştur. Haftada iki kez 0,5, 0,75 veya 1 mg kabergolin alan hastaların önemli bir kısmında başlangıca göre hemoglobin (Hb) düzeylerinde azalma görülmüştür. Bu değişimler tedavinin kesilmesini veya terapötik müdahale edilmesini gerektirmemiştir (Webster et al., 1992).

İlaçlar karaciğer hasarının önemli bir nedenidir. Yaklaşık bine yakın ilaç, toksin ve bitkinin karaciğer hasarına neden olduğu bildirilmiştir ve ilaçlar tüm şiddetli karaciğer yetmezliği vakalarının %20-40'ından sorumludur (Mahmood et al., 2010). Çoğu ilaca bağlı karaciğer hasarı iyi huyludur ve ilaç kesildikten sonra düzelmektedir (David and Hamilton, 2010). İlaçlara bağlı olarak böbrekler üzerinde toksik etkiler hem yaygın hem de beklenen bir durumdur. Herhangi bir ilacın nefrotoksik potansiyeli vardır ve bazıları birden fazla hasara neden olabilmektedir (Zager, 1997). Hiperprolaktinematik kadınlarda yapılan bir çalışmada bromokriptin ve kabergolin kullanımına bağlı olarak karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına bakılmıştır. Bromokriptin ile tedaviden sonra ALP, AST ve ALT aktivitelerinde ve üre ile kreatinin konsantrasyonlarında önemli artışlar elde edilmiş ancak değerler normal referans aralıklarında bulunmuştur. Kabergolin grubunda, yalnızca ALT ve AST aktivitelerinde hafif artışlar elde edilmiştir. Her iki ilacın da karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerinde önemli bir yan etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (Mahmood et al., 2010). Erkek fareler üzerinde yapılan bir çalışmada kabergolinin biyokimyasal parametreler üzerine etkinliği değerlendirilmiş ve yüksek doz uygulanması sonucu ALT ve üre konsantrasyonlarının normalden yüksek olduğu sonucu elde edilmiştir. Ancak düşük dozlarda kullanıldığında bu değerlerde önemli bir yükselme olmadığından yan etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (İbraheem, 2016).

Yapılan tez çalışmasında ProlactiNO® ve Dostinex® kullanımının hematolojik parametreler ile karaciğer ve böbrek serum biyokimyasal değerlerine olumsuz bir etki etmediği görülmüştür.

Gobello et al., (2001d) yalancı gebelik semptomu gösteren 30 hayvanı rastgele 3 grubuna ayırarak ilk grubu 7 gün plasebo olarak, ikinci grubu 14 gün, günde 2 defa 7,5 µg/kg dozdan bromokriptin, üçüncü grubu ise günde 1 kez 5 µg/kg dozdan 7 gün boyunca kabergolin ile tedaviye almıştır. Çalışmanın ilk günü PRL seviyesi $17,7 \pm 2,05$ ng/ml olarak bulunmuş, tedavi boyunca tedavi edilen grupların PRL seviyeleri, plasebo grubundan daha düşük bulunmuştur. Bir haftalık tedaviden sonra PRL seviyelerinde bromokriptin ile tedavi edilenlerde %49,23, kabergolin ile tedavi edilenlerde %75,82 oranında azalma görülürken, plasebo grubunda $102,16 \pm 46,20$ oranında artış saptanmıştır.

Laktasyonun durdurulması için yapılan bir çalışmada postpartum erken dönemdeki Beagle ırkı (n=5) köpeklerle PRL konsantrasyonu ve süt sekresyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere enjektabl kabergolin uygulanmış ve postpartum 3. günden 12. güne kadar günde iki kez, 16. güne kadar günde 1 kez kan alınmıştır. Postpartum 6. günde plasebo subkutan, 9. günde 0,1 ml/kg dozdan subkutan kabergolin enjeksiyonu yapılmıştır. Bu tedavi öncesi 6 günlük izleme sırasında serum PRL’de sirkadiyen değişiklik belirlenirken kabergolin enjeksiyonundan 1 gün sonra serum PRL konsantrasyonunda %80’lik bir azalma gözlenmiştir. Kabergolin enjeksiyonunun yapıldığı gün öğleden sonra, PRL serum konsantrasyonunda hızlı bir düşüş olmuş; ortalama PRL değerleri $56,2 \pm 10,2$ ng/ml’den (kabergolin uygulaması öncesi, 144. saat) $9,8 \pm 5,8$ ng/ml’ye düşmüştür (uygulama sonrası, 156. saat), köpeklerden 3 tanesinin serum PRL konsantrasyonları testin tespit edilebilir minimum seviyesinin altında sonuç vermiştir. Tedavi öncesi ve sonrası skorlar karşılaştırıldığında sekresyonun önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (Romagnoli et. al., 2009).

Yapılan bir çalışmada VAC ve KAB östrüsün indüklenmesi için kullanılmış, bu amaçla her iki grupta da vajinal sitoloji sonuçlarına göre östrüs (n=1, 1), diöstrüs (n=2, 2) ve anöstrüs (n=3, 3) dönemlerindeki toplam 12 köpek çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi süresi 5 hafta olup, her hafta kan alınıp hormon seviyelerine bakılmıştır. Ortalama serum PRL konsantrasyonu, 5 haftada iki grup arasında anlamlı

bir fark göstermemiş, konsantrasyondaki değışiklikler haftalar arasında da önemli ölçüde farklı bulunmamıştır (Mogheiseh et. al., 2017).

Bu çalışmada hem VAC hem de KAB grubundaki serum PRL konsantrasyonları uygulamalar öncesi de (0. gün) dahil olmak üzere daha önceki çalışmalarda belirtilen sonuçlardan çok daha düşük bulunmuştur. Prolaktin konsantrasyonlarındaki bu değışken sonuçların bireysel farklılık, ırk ve prolaktinin moleküler ağırlıklarındaki farklılıklardan ya da uygulanan prolaktin ölçüm yönteminden kaynaklanabileceğı düşünölmektedir.



5. SONUÇ

Yürütölen bu tez çalışması sonunda VAC içeren preperatın köpeklerde yalancı gebelikte görölen davranış değışiklikleribi ortadan kaldırmada yüksek oranda başarılı olduğu görölmüştür.

Yalancı gebelik tedavisinde günümüzde kullanılmakta olan prolaktin inhibitörlerinden kabergolin, metergolin ve bromokriptinde görölebilecek yan etkilerin hiçbirine VAC kullanımında rastlanmamıştır.

Vitex agnus castus kullanımına bağılı olarak hematolojik ve serum biyokimyasal parametreler üzerine olumsuz bir etki şekillenmemiş, organ fonksiyonlarında bir patolojiye rastlanılmamıştır. Bu şekilde yan etkilerinin olmaması VAC'ın daha yüksek dozlarda ve sürelerde de güvenilir bir şekilde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Meme bezlerindeki sekresyonlar on günlük tedavinin sonunda tamamen sonlanmasa da büyük ölçüde azaldığı kaydedilmiştir. Uygulama dozu ya da sıklığının değıştirilmesi veya daha uzun süreli kullanılmasıyla birlikte daha başarılı sonuçlar elde edilebileceğı kanaati oluşmuştur.

KAYNAKLAR

- Agha-Hosseini, M., Kashani, L., Aleyaseen, A., Ghoreishi, A., Rahmanpour, H., Zarrinara, A.R. and Akhondzadeh, S. (2008). Crocus savitus L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomised and placebo-controlled trial. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 115 (4), 515-519.
- Ajala, O. O., Fayemi, O. O. and Kolawole, T. O. (2011). Short Communication Erythrocytic parameters as indicators for differentiating between the pregnant and pseudopregnant bitches in Nigeria. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 26 (1), 19-22.
- Allen, W. E. (1986). Pseudopregnancy in the bitch: the current view on aetiology and treatment. *Journal of Small Animal Practice*, 27, 419-424.
- AL-Sowayan, N.S. and Sheikh, A.T. (2017). Reiterate and integrate the adverse effect of antipsychotic agent and its attenuation by Ginkgo Biloba Extract on reproductive system and functions of rodents. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5 (8), 118-135.
- Anonim. (2009). Vitex agnus-castus. *Alternative Medicine Review*, 14 (1), 67-70.
- Arbeiter, K., Brass, W., Ballabio, R. and Jöchle W. (1988). Treatment of pseudopregnancy in the bitch with cabergoline, an ergoline derivative. *The Journal of Small Animal Practice*, 29, 781-788.
- Barnes, J., Anderson, L.A. and Phillipson, J.D. (Eds.). (2007). *Herbal Medicines*. Pharmaceutical Press.
- Baştan, A., Findik, M., Erüinal, N., Aslan, S. and Kılıçoğlu, Ç. (1998) The use of cabergoline for treatment of pseudopregnancy in dogs with the purpose of suppressing lactation. *Reproductin in Domestic Animals*, 33, 49-53.
- Buckrell, B.C. and Johnson, W.H. (1986) Anestrus and spontaneous galactorrhea in a hypothyroid bitch. *Canadian Veterinary Journal*, 27, 204-205.
- Chopra, R. N., Nayar, S. L. and Chopra, I. C. (1986). *Glossary of Indian Medicinal Plants*. Catholic Press.
- Concannon, P.W. (2011) Reproductive cycles of the domestic bitch. *Animal Reproduction Science*, 124, 200-210.
- Concannon, P.W., Castracane, V.D., Temple, M. and Montanez, A. (2009) Endocrine control of ovarian function in dogs and other carnivores. *Animal Reproduction*, 6(1), 172-193.
- Concannon, P.W. (1986) Canine physiology of reproduction. Burke, T. (Ed). *Small Animal Reproduction and Infertility*. (p. 23-77). Philadelphia: Lea and Febiger.
- Cortese, L., Oliva, G., Verstegen, J., Ciaramelle, P. and Persechino, A. (1997). Hyperprolactinemia and galactorrhea associated with primary hypothyroidism in a bitch. *The Journal of Small Animal Practice*, 38, 572.
- David, S., and Hamilton J. P. (2010). Drug-induced liver injury. *US Gastroenterology & Hepatology Review*. 6, 72-80.
- Davidson, A. (2006). Current concepts on infertility in the bitch. *Waltham Focus*, 16 (2), 13-21.
- Devi, M. V., Satyanarayana, S. and Rao, A. S. (1986) Effect of Phyllanthus niruri on the diuretic activity of Punarnava tablets. *Journal of Research and Education in Indian Medicine*, 5, 11-12.
- Di Carlo, G., Pacilio, M., Capasso, R. and Di Carlo, R. (2005). Effect on prolactin secretion of Echinacea purpurea, hypericum perforatum and Eleutherococcus senticosus. *Phytomedicine*, 12 (9), 644-647.

- Due, A. (2023). What are side effects? *European Journal for Philosophy of Science*, 13 (1), 16.
- Dugoua, J.J., Seely, D., Perri, D., Koren, G. and Mills, E. (2008). Safety and efficacy of chaste tree (*Vitex agnus-castus*) during pregnancy and lactation. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 1, E74-E79.
- Elmazoudy, R.H. and Attia, A.A. (2012) Efficacy of Ginkgo biloba on vaginal estrous and ovarian histological alterations for evaluating anti-implantation and abortifacient potentials in albino female mice. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 95, 444-459.
- Fazio, E., Medica, P., Cravana C., Pupillo, A. and Ferlazzo A. (2015). Effects of ovariectomy in dogs and cats on adrenocortical, haematological and behavioural parameters. *Acta Scientiae Veterinariae*, 43, 1-8.
- Feldman E. C. and Nelson R. W. (2004a) Ovarian Cycle And Vaginal Cytology. Feldman E. C., and Nelson R. W. (Eds.). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. (p. 752-774). Saunders.
- Feldman E. C. and Nelson R. W. (2004b). Breeding, Pregnancy, And Parturition. Feldman E. C., and Nelson R. W. (Eds.). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. (p. 775-807). Saunders.
- Feldman E. C. and Nelson R. W. (2004c). Periparturient Diseases. Feldman E. C., and Nelson R. W. (Eds.). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. (p. 808-834). Saunders.
- Ferrari, C., Reschini, E., Peracchi, M. and Crosignani, P. G. (1980). Endocrine profile and therapeutic employment of a new prolactin-lowering drug, metergoline. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 11, 1-16.
- Gardiner, P. (2000). Chasteberry. *The Center for Holistic Pediatric Education and Research*, (p. 1-14) Erişim: 10 Şubat 2020, <https://www.yumpu.com/en/document/view/7155687/chasteberry-vitex-agnus-castus-longwood-herbal-task-force>
- Gerres, S. and Hoffmann, B. (1994). Investigations on the role of progesterone in the endocrine control of overt pseudopregnancy in the bitch: application of an antigestagen and effects on corpus luteum function. *Animal Reproduction Science*, 35, 281-289.
- Gobello, C., Baschar, H., Castex, G., de la Sota, R. L. and Goya, R. G. (2001a). Dioestrous ovariectomy: a model to study the role of progesterone in the onset of canine pseudopregnancy. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 55-60.
- Gobello, C., Colombani, M., Scaglia, H., de la Sota, R.L. and Goya, R.G. (2001b). Heterogeneity of circulating prolactin in the bitch. *Reproduction Nutrition Development*, 41, 505-511.
- Gobello, C., Concannon, P. W., and Verstegen, J. (2001c). Canine pseudopregnancy: a review. Concannon P. W., England G. and Verstegen J, (Eds.). *Recent Advances in Small Animal Reproduction*. (p. 1-11). International Veterinary Information Service (www.ivis.org).
- Gobello, C., de la Sota, R. L. and Goya, R. G. (2001d). Study of the change of prolactin and progesterone during dopaminergic agonist treatments in pseudopregnant bitches. *Animal Reproduction Science*, 66, 257-267.
- Gobello, C. (2021). Revisiting canine pseudocyesis. *Theriogenology*, 167, 94-98.
- Golmakani, N. and Zagami, S. E. (2011). Use of medicinal plants in the treatment of premenstrual syndrome: a review. *The Journal of American Science*, 7 (5), 60-64.

- Gudermuth, D. F, Concannon, P. W., Daels, P. F. and Lasley, B. L. (1998). Pregnancy-specific elevations in fecal concentrations of estradiol, testosterone and progesterone in the domestic dog (*Canis familiaris*). *Theriogenology*, 50, 237-248.
- Harvey, M. J. A., Cauvin, A., Dale, M., Lindley, S. and Ballabio, R. (1997). Effect and mechanisms of the anti-prolactin drug cabergoline on pseudopregnancy in the bitch. *Journal of Small Animal Practice*, 38, 336-339.
- Hatipoğlu, F.Ş. (1996). Homeopati, bazı homeopatik maddeler ve veteriner hekimlikte kullanım alanları. *Türk Veteriner Hekimliği Dergisi*, 8, 47-53.
- İbraheem, S. R. (2016). Physiological and histological study for the effect of escalation doses of dostinex (cabergoline) on male mice through some biochemical parameters. *Journal of Biotechnology Research Center*, 10 (1), 42-47.
- Jank, M., and Ciszewski, D. T. (2017). Pseudopregnancy in bitch. How to support the owner and the animal? Erişim: 10 Şubat 2020, <https://www.vetexpert.info/wp-content/uploads/ProlactiNO-case-study.pdf>
- Janssens, L. A. A. (1986). Treatment of pseudopregnancy with bromocriptin, an ergot alkaloid. *Veterinary Record*, 119, 172-174.
- Johnston, S., Kustritz, M. and Olson, P. (2001a). The canine estrous cycle. Johnston, S., Kustritz, M., and Olson P (Eds). *Canine and Feline Theriogenology*. (p. 16-31). Saunders.
- Johnston, S., Kustritz, M. and Olson, P. (2001b). Canine pregnancy. Johnston, S., Kustritz, M., and Olson P (Eds). *Canine and Feline Theriogenology*. (p. 66-104). Saunders.
- Johnston, S., Kustritz, M. and Olson, P. (2001c). Disorders of the mammary glands of the bitch. Johnston, S., Kustritz, M., and Olson P (Eds). *Canine and Feline Theriogenology*. (p. 243-256). Saunders.
- Jöchle, W., Arbeiter, K., Post, K., Ballabio, B. and D'aver, A.S. (1989) Effects of pseudopregnancy, pregnancy and interoestrous intervals of pharmacological suppression of prolactin secretion in female dogs and cats. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 39, 199-207.
- Jöchle, W. (1997). Prolactin canine and feline reproduction. *Reproduction in Domestic Animals*, 32, 183-193.
- Jung, C., Wehrend, A., König, A. and Bostedt, H. (2002). Investigations about the incidence, differentiation and microbiology of canine mastitis *Der Praktische Tierarzt* 83, 508-511.
- Jurgens, T. and Whelan, A.M. (2009) Advising patients on the use of natural health products to treat premenstrual syndrome. *Canadian Pharmacists Journal*, 142 (5), 228-233.
- Kalkan, C. ve Öcal, H. (2013). Üreme Fizyolojisi. Kaymaz, M., Fındık, M., Rışvanlı, A., ve Köker, A. (Eds). *Köpek ve Kedilerde Doğum ve Jinekoloji*. (s. 27-62). Medipres Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Sti., 2013; 27-62.
- Kaiser, D. (2007). Wiederentdeckt: ein grundlegendes manuskript Hahnemanns. *Zeitschrift für Klassische Homöopathie*, 33 (03), 112-120.
- Kızıl, Ö. ve Atam, S. (2016). Homeopati ve veteriner hekimlikte homeopatik tedavi uygulamaları. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 30 (3), 243-246.
- Kılıçdağ, E. B, Tarım, E., Bağış, T., Erkanlı, S., Aslan, E., Özşahin, K. and Kuşçu, E. (2004). Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 85, 292-293.

- Kooistra, H. S. and Okkens, A. C. (2002). Secretion of growth hormone and prolactin during progression of the luteal phase in healthy dogs: a review. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197, 167-172.
- Kooistra, H. S. and Okkens, A. C. (2001). Secretion of prolactin and growth hormone in relation to ovarian activity in the dog. *Reproduction in Domestic Animals*, 36 (3-4), 115-119.
- Kooistra, H. S. and Okkens A. C. (2002). Secretion of growth hormone and prolactin during progression of the luteal phase in healthy dogs: a review. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197, 167-172.
- Kustritz, M. (2012). Managing the Reproductive Cycle in the Bitch. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 42, 423-437.
- Lee, W. M, Kooistra, H. S, Mol, J. A, Dieleman, S. J. and Schafers-Okkens, A. C. (2006). Ovariectomy during the luteal phase influences secretion of prolactin, growth hormone, and insulin-like growth factor-I in the bitch. *Theriogenology*, 66, 484-490.
- Lopate, C. (2012). Reproductive Physiology of Canine Pregnancy and Parturition and Conditions of the Periparturient Period. Lopate, C. (Ed). *Management of Pregnant and Neonatal Dogs, cats and exotic pets*. (p. 25-42). John Wiley & Sons.
- Mahmood I. H. and Al-Husaynei, A. J. (2010). Comparative effects of bromocriptine and cabergoline on serum prolactin levels, liver and kidney function tests in hyperprolactinemic women. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 26 (2), 255-260.
- Marti, J. A. and Fernandez, S. (2010). Clinical approach to mammary gland disease. England, G., and Heimendahl, A. von. (Eds.). *BSVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology*. (p. 155). British Small Animal Veterinary Association.
- Mckenna, D.J., Jones, K. and Hughes, K. (2001). Efficacy, safety, and use of ginkgo biloba in clinical and preclinical applications. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 7 (5), 70-86, 88-90.
- Mogheiseh, A., Nazifi, S., Ahmadi, M. R., Arkadani, Z. S. S. and Bandariyan, E. (2017). Comparing the Vitex-castus extract and cabergoline effects on estrous induction in female dogs. *Comparative Clinical Pathology*, 26, 1099-1103.
- Momont, H., and Barber J. A. (2002) – Mammary disorders. Kustritz M. R. (eds.). *Small Animal Theriogenology*. (p. 421). Butterworth- Heinemann.
- Okkens, A. C, Dieleman, S. J, Kooistra, H. S. and Bevers, M. M. (1997). Plasma concentrations of prolactin in overtly pseudopregnant Afghan hounds and the effect of metergoline. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 51, 295-301.
- Onclin, K. and Verstagen, J. P. (1997). Secretion patterns of plasma prolactin and progesterone in pregnant compared with nonpregnant dioestrous beagle bitches. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 51, 203-208.
- Özyurtlu, N. (2004). *Dişi köpekte yalancı gebeliğin sağaltımında homeopati uygulamasının etkisi*. Doktora tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Özyurtlu, N. and Alaçam, E. (2005). Effectiveness of Homeopathy for the Treatment of Pseudopregnancy in Bitches. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 29, 903-907.
- Özyurtlu, N., Ay, S. S. and Alaçam E. (2006). Evaluation of vaginal smears, and progesterone and relaxin levels in pregnant, and overt and covert pseudopregnant bitches. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 30, 465-470.

- Pakgohar, M., Ahmadi, M., Salehi Surmaghi, M., Mehran, A. and Akhondzadeh, S. (2005). Effect of hypericum perforatum L. for treatment of premenstrual syndrome. *Journal of Medicinal Plants*, 4 (15), 33-42. vdv
- Papanikolaou, A. A. (2016). *Pseudopregnancy of the bitch in connection to prolactin*. PhD thesis. University of Veterinary Medicine Department and Clinic of Reproduction.
- Ramey D. W. and Rollin, B. E. (2004). Historical aspects of some CAVM therapies. Ramey D. W. and Rollin, B. E. (Eds.). *Complementary and Alternative Veterinary Medicine Considered*. (p. 17-53). Iowa State Press, Blackwell Publishing Company.
- Razzaque, W. A. A., Husein, K., Agarwal, S. and Kumar, S. (2008). False pregnancy in bitch. *Veterinary World*, 1 (3), 92-95.
- Rehm, S., Stanislaus, D. J. and Williams, A. M. (2007). Estrous cycle-dependent histology and review of sex steroid receptor expression in dog reproductive tissues and mammary gland and associated hormone levels birth defects. *Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, 80 (3), 233-245.
- Robinson, B. and Noakes, D.E. Reproductive physiology of the female. Noakes, D. E., Parkinson, T. J., and England, G. (Eds.) *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. (p. 2-34). Elsevier.
- Romagnoli, S. (2009). An update on pseudopregnancy. WSAVA (World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings), 1-5.
- Romagnoli, S., Milani, C., Perin, S., Ballabio, R., Stelletta, C., Mollo, A. and Gelli, D. (2009). Effect of an injectable cabergoline formulation on serum prolactin (PRL) and milk secretion in early postpartum beagle bitches. *Reproduction in Domestic Animals*, 44 (Suppl.2), 148-151.
- Romagnoli, S. (2017). Practical use of hormones in small animal reproduction. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, 41 (1) 59-67.
- Root, A. L., Parkin, T. D., Hutchison, P., Warnes, C. and Yam, P. S. (2018). Canine pseudopregnancy: an evaluation of prevalence and current treatment protocols in the UK. *Veterinary Research*, 14, 1-12.
- Rufo, J. G., Gazzano, A. and Mariti, C. (2016). Prolactin in female domestic dogs: a mini-review. *Mathews Journal of Veterinary*, 1 (1), 1-3.
- Singh, L. K., Bhimte, A., Pipelu, W. Mishra G. K. and Patra M. K. (2018). Canine pseudopregnancy and its treatment strategies. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 6 (3), 1076-1078.
- Sirtori, C. R. (2001). Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacological Research*, 44 (3), 183-193.
- Skidmore-Roth, L. (2010). Dandelion. Myers, T. (Ed). *Mosby's Handbook of Herbs and Natural Supplements*. (p. 224-228). Mosby Elsevier.
- Tek, Ç. ve Gültiken, N. (2013). Gebelik ve Fizyolojisi. Kaymaz, M., Fındık, M., Rişvanlı, A. ve Köker A (Eds.). *Köpek ve Kedilerde Doğum ve Jinekoloji*. (p. 109-133). Medipres Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Sti.
- Thangamani, A., Srinivas, M., Chandra, P. B., Anusha, K. and Sadasiva, R.K. (2018). Canine pseudopregnancy: a review. *Journal of Veterinary Science and Technology*, 7 (1), 7-11.
- Tsutsui, T., Kirihaara, N., Hori, T. and Concannon, P. W. (2007). Plasma progesterone and prolactin concentrations in overtly pseudopregnant bitches: a clinical study. *Theriogenology*, 67, 1032-1038.
- Turner, P. (1980). Clinical trials of homoeopathic remedies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 9, 443-444.

- Van Die, M. D., Bone, K. M., Burger, H. G., Reece, J. E. and Teede, H.J. (2009). Effects of a combination of *Hypericum perforatum* and *Vitex agnus-castus* on PMS-like symptoms in late-perimenopausal women: Findings from a subpopulation analysis. *Journal of Alternative Complementary Medicine*, 15 (9), 1045-1048.
- Verstegen-Onclin, K. and Verstegen J. (2008). Endocrinology of pregnancy in the dog: a review. *Theriogenology*, 70, 291-299.
- Voith, V. L. (1980). Functional significance of pseudocyesis. *Modern Veterinary Practice*, 61, 75-79.
- Vural, M. R., Küplülü, Ş., Yazlık, M. O., Canatan, H. E. ve Öz, B. (2015). Prolaktin ve inhibitörleri. *Türkiye Klinikleri Journal Veterinary Sciences - Obstetrics Gynecology - Special Topics*, 1 (2), 26-35.
- Webster, J., Piscitelli, G., Polli, A., D'Alborton, A., Falsetti, L., Ferrari, C., Fioretti, P., Glordano G., L'Hermite, M., Ciccarelli, E., Crosignani, P. G., DeCecco, L., Fadini, R., Faglia, G., Flamigni, F., Tamburrano, G. and Scanlon, M. F. (1992). Dose-dependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinaemia: a placebo controlled, double blind, multicentre study. *Clinical Endocrinology*, 37, 534-541.
- Wheeler, S., L., Magne, M. L., Kaufman, J., Husted, P. W. Allen, T. A., and Olson, P. N. (1984). Postpartum disorders in the bitch. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 6, 493-500.
- Zager, R. A. (1997) Pathogenetic mechanisms in nephrotoxic acute renal failure. *Seminars in Nephrology*, 17 (1), 3-14.

EK-1



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

Sayı : 68489742-604.01.03-E.12021
Konu : HADYЕК izin onayı gerekmeyiği hk.

14/07/2020

PROF.DR.MURAT FINDIK
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

Sahipli Hayvanlar üzerinde Araştırma amaçlı çalışma yapmak üzere başvuran Prof. Dr. Murat FINDIK'ın 2020/30 Kabul nolu "Köpeklerde Yalancı Gebelik Olgularında ve Laktasyonun Durdurulması Gerektiğinde Antiprolaktin Etkili Vitex Agnus Castus Kullanımının Etkinliğinin Araştırılması" başlıklı projesi 14.07.2020 tarihli Kurul toplantısında OMU-HADYЕК'in yönergesi kapsamında değerlendirilmiş ve Teşhis ve tedaviye yönelik olarak kliniğe başvuran hayvanlarda yapılacak çalışmalar için HADYЕК kapsamında izin gerekmektedir. Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ
HADYЕК Başkanı

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü
Telefon: 0362 312 19 19 Faks: 0362 457 60 91
Elektronik Ağı: <http://www.omu.edu.tr/>


Kep Adresi:
omu@hs01.kep.tr

Hayriye ÇELİK
Dahili Tel: 2588

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile iletmiştir.
Evrak teyidi <https://ebyssorgu.omu.edu.tr> adresinden 86G6-PXB0-0LMG kodu ile yapılabilir.

ÖZ GEÇMİŞ

İpek İnan, Devrek (Hamidiye Anadolu) Lisesi'ni bitirdikten sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden Veteriner Hekim unvanı ile 01.07.2016 tarihinde mezun oldu. 2017 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Doğum ve Jinekoloji (Veteriner) Ana Bilim Dalı Doktora programına başladı. 2018 yılından bu yana araştırma görevlisi olarak görev yapan İpek İnan, orta derecede İngilizce bilmektedir.

İletişim Bilgileri

ORCID ID : 0000-0002-9215-5055.

Yayınlar:

1. İnan, İ., ve Fındık, M. (2023, Mart). *Kedilerde meme hiperplazisine klinik yaklaşım*. [Bildiri sunumu]. 5. Uluslararası Gıda, Tarım ve Veteriner Bilimleri Kongresi, Kars.
2. İnan, İ., ve Fındık, M. (2023, Mart). *Kedi ve köpek neonatlarında bakım ve besleme*. [Bildiri sunumu]. 5. Uluslararası Gıda, Tarım ve Veteriner Bilimleri Kongresi, Kars.
3. Binli, F., İnan, İ., Büyükbudak, F., Gram, A., Kaya, D., Liman, N., Aslan, S., Fındık, M., and Ay, S. S. (2022). The efficacy of a 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor for the termination of mid-term pregnancies in dogs. *Animals*, 12(18), 2475-2495.
4. Binli, F., Büyükbudak, F., İnan, İ., Fındık, M., ve Serhan Serhat Ay (2022, Mart). *Uterusun inguinal kanala fitiklaşmasının klinik olgular ve literatür taraması bazında incelenmesi*. [Bildiri sunumu]. Türk Veteriner Jinekoloji Derneği IX. Ulusal & III. Uluslararası Kongresi, Antalya.
5. Büyükbudak, F., İnan, İ., Aksu, A. G., Ferahoğlu, V., Ay, S. S., ve Fındık, M. (2022, Mart). *İki kedide metastatik granuloza - teka hücre tümörü*. [Poster sunumu]. Türk Veteriner Jinekoloji Derneği IX. Ulusal & III. Uluslararası Kongresi, Antalya.
6. İnan, İ., Binli, F., Büyükbudak, F., Ferahoğlu, V., Aksu, A. G., Fındık, M., ve Ay, S. S. (2022, Mart). *Ovaryum remnant sendrom olgularının retrospektif incelenmesi*. [Bildiri sunumu]Türk Veteriner Jinekoloji Derneği IX. Ulusal & III. Uluslararası Kongresi, Antalya.
7. Binli, F., Büyükbudak, F., İnan, İ., Fındık, M., and Ay, S. S. (2021). Complete uterine prolapse in a cat. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 68(4), 417-421.
8. İnan, İ., Binli, F., Ay, S. S., ve Fındık, M. (2019, Ekim). *Bir köpekte inguinal meme bezine fitiklaşan uterusda gebelik olgusu*. [Poster sunumu]. Türk Veteriner Jinekoloji Derneği VIII. Ulusal II. Uluslararası Kongresi, Antalya.

9. Binli, F., İnan, İ., Büyükbudak, F., Önyay, T., Ay, S. S., ve Fındık, M. (2019, Ekim). *Bir köpekte görülen periparturient vaginal ruptur ve SIPS olgusuna cerrahi ve medikal yaklaşım*. [Poster sunumu]. Türk Veteriner Jinekoloji Derneği VIII. Ulusal II. Uluslararası Kongresi, Antalya.
10. Binli, F., İnan, İ., Kaya, D., Aslan, S., Fındık, M., and Ay, S. S. (2019, Ekim). The effect of trilostan on clinical hematologic and biochemical parameters for mid-term dog pregnancy termination: preliminary results. [Bildiri sunumu]. Türk Veteriner Jinekoloji Derneği VIII. Ulusal II. Uluslararası Kongresi, Antalya.
11. Binli, F., İnan, İ., and Fındık, M. (2019, Nisan). *Ovaryohisterektomi yapılmış bir kedide şekillenen unilateral gebelik olgusu* [Bildiri sunumu]. Klivet 2019 Uluslararası VII. Bahar Sempozyumu Kedi ve Köpeklerde Pediatri, Antalya.
12. Binli, F., İnan, İ., ve Fındık, M. (2017, Ekim). *Ovaryohisterektomi yapılmış bir kedide şekillenen unilateral gebelik olgusu* [Poster sunumu]. Türk Veteriner Jinekoloji Derneği VII. Ulusal I. Uluslararası Kongresi, Marmaris.
13. Ay, S. S., Binli, F., Karaca, E., İnan, İ., Güvenç, T., ve Fındık, M. (2017, Ekim). *Dişi bir himalayan kedide nöroendokrin tümör olgusu* [Poster sunumu]. Türk Veteriner Jinekoloji Derneği VII. Ulusal I. Uluslararası Kongresi, Marmaris.