

Tez Onay Formu

Onay

Enver Cemre Evcil tarafından hazırlanan "Gebe ve gebe olmayan köpeklerde bazı kan parametrelerinin (Antimüllerian Hormon, C-Reaktif Protein, Progesteron ve Hemogram) karşılaştırılması ve gebelik sürecindeki değişimi" başlıklı tez, kapsam ve nitelik açısından kalite standartlarına uygunluğu ile ilgili Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak 16/11/2022 tarihinde kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Adı – Soyadı

İmza

Jüri Başkanı ve Danışman: Prof. Dr. Selim Aslan

Jüri Üyesi:

Prof. Dr. Serhan Serhat Ay

Jüri Üyesi:

Doç. Dr. İbrahim Küçükaslan

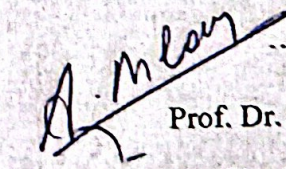
Jüri Üyesi:

Doç. Dr. Serkan Saymer

Eş Danışman:

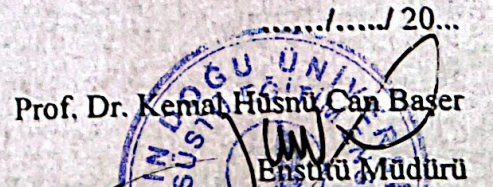
Doç. Dr. Osman Ergene

Anabilim/ Anasanat Dalı Başkanı Onayı

...../20...

Prof. Dr. Selim Aslan
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Başkanı

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

...../20...
Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can Başer
Enstitü Müdürü



Enver Cemre
Evcı

GEBE VE GEBE
OLMAYAN
KÖPEKLERDE
BAZI KAN
PARAMETRELER
N N
(ANT MÜLLER A
N HORMON, C-
REAKT F
PROTE N,
PROGESTERON
VE HEMOGRAM)
KAR ILA TIRIL
MASI VE
GEBEL K
SÜREC NDE K
DE M

DOKTO
RA TEZ

2022



**KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKÜMAN VE JENEKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GEBE VE GEBE OLMAYAN KÖPEKLERDE BAZI KAN
PARAMETRELERİNİN (ANTİMÜLLERAN HORMON, C-REAKTİF PROTEİN,
PROGESTERON VE HEMOGRAM) KARŞILAŞTIRILMASI VE GEBELİK
SÜRECİNDE Kİ DEĞİŞİMLER**

Doktora Tezi

Enver Cemre EVC

**VETERİNER FAKÜLTESİ
DOKÜMAN VE JENEKOLOJİ ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN: Prof. Dr. SELİM ASLAN

**LEFKOŞA
Ekim-2022**

**YAKINDO ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
DOKÜMAN VE JENETİK ANABİLİM DALI**

**GEBE VE GEBE OLMAYAN KÖPEKLERDE BAZI KAN
PARAMETRELERİNİN (ANTİMÜLLERAN HORMON, C-REAKTİF PROTEİN,
PROGESTERON VE HEMOGRAM) KARŞILAŞTIRILMASI VE GEBELİK
SÜRECİNDE KİMLİK**

DOKTORA TEZİ

Enver Cemre EVCİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Selim ASLAN

Ek Danışmanı

Doç. Dr. Osman ERGENE

Lefkoşa

Kasım, 2022

Tez Onay Formu

Onay

Enver Cemre Evcı tarafından hazırlanan "Gebe ve gebe olmayan köpeklerde bazı kan parametrelerinin (Antimüllerian Hormon, C-Reaktif Protein, Progesteron ve Hemogram) karşılaştırılması ve gebelik sürecindeki değişimi" başlıklı tez, kapsam ve nitelik açısından kalite standartlarına uygunluğu ile ilgili Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak 16/11/2022 tarihinde kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Adı – Soyadı

İmza

Jüri Başkanı ve Danışman: Prof. Dr. Selim Aslan

Jüri Üyesi:

Prof. Dr. Serhan Serhat Ay

Jüri Üyesi:

Doç. Dr. İbrahim Küçükaslan

Jüri Üyesi:

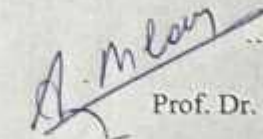
Doç. Dr. Serkan Sayiner

Eş Danışman:

Doç. Dr. Osman Ergene

Anabilim/ Anasanat Dalı Başkanı Onayı

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

/...../20...

Prof. Dr. Selim Aslan
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Başkanı

...../...../20...

Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can Başer
Enstitü Müdürü

Etik İkelere Uygunluk Beyanı

Bu tezin içinde sundu um verileri, bilgileri ve belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde etti imi; tüm bilgi, belge, de erlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sundu umu; çalı mada bana ait olmayan tüm veri, dü ünçe, sonuç ve bilgilere bilimsel etik kurallar gere i olarak eksiksiz ekilde uygun atıf yaptı ımı ve kaynak göstererek belirtti imi beyan ederim.

MZA

ENVER CEMRE EVC

Te ekkür

Bu tez çalı masında, akademik desteklerinden ve bana her geçen gn üretti i her ey için Prof. Dr. Selim Aslan'a te ekkrlerimi sunarım. E danı manım Doç. Dr. Osman Ergene'ye emeklerinden dolayı te ekkr ederim. Tezime ve çalı mama verdi i destekten dolayı A.Prof.Dr. Sabine-Schäfer-Somi' ye çok te ekkr ederim. Ayrıca alı malarım süresince bana anlayı gösteren tüm Do um ve Jinekoloji Ana Bilim Dalı hocalarıma te ekkrlerimi sunarım. Çalı mam esnasında odak noktamı korumamı sa layan tüm aileme te ekkrü bir borç bilirim.

Ara . Gör. Enver Cemre Evcı

Özet

GEBE VE GEBE OLMAYAN KÖPEKLERDE BAZI KAN PARAMETRELERİNİN (ANTİMÜLLER AN HORMON, C-REAKTİF PROTEİN, PROGESTERON VE HEMOGRAM) KAN ALIMI İLE İLİŞKİLİ KİŞİ ARATIRMASI VE GEBELİK SÜRECİNDE KAN ALIMI

Evcil, Enver Cemre

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Doktora

10-2022, 89 sayfa

Bu tez çalışmamızda gebeliğin farklı günlerinde ultrasonografik kontroller ile belirlenen gebelik dönemlerine paralel olarak, serum kan parametrelerinin (Hemogram, Serum progesteron, C-Reaktif Protein=CRP, Anti müllerian hormon=AMH) gebelik dönemleri sürecindeki değişimi ve gebe olmayan köpeklerde bu kan parametreleri bakımından verisel farklılıkların ortaya konulması amaçlanmıştır. Ayrıca AMH ve CRP değerlerinin yavru sayısı ve vücut ağırlığı ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada iki ırkta ait 20 köpek kullanılmıştır. Çalışma kapsamındaki hayvanlar 2 grupta incelenmiştir. Köpeklerde çiftleşme zamanı vajinal sitoloji ve progesteron değerlerine (P4) bakılarak belirlenmiştir. Progesteron değerinin >5ng/ml olduğu dönemde dişi köpekler çiftleştirilmiştir. Kan alımlarına çiftleşme sonrası 12. günde gruplar ayrılmadan başlanmıştır. Daha sonraki 25. günde ise ultrasonografik muayene sonucu (US) ise gebe olmadığı saptanan hayvanlar gebe değil (G-) grubuna alınmıştır. Tüm hayvanlarda kan 12.,25.,35.,45.,55. günlerde ve doğumun ertesi gününde alınmıştır. Ultrasonografik kontroller 12.,25.,35.,45. ve 55.günlerde yapılmıştır. Bu çalışmada iki grup oluşturulmuştur: Grup 1: Kontroller sonrasında gebe olduğu belirlenen köpekler (G+) (N=13) Grup 2: Çiftleşme sonrası gebe olmadığı belirlenen köpekler (G-) (N=7). Gebe olan köpeklerde kan alımı ve ultrasonografi kontrolleri doğumun ertesi gününe kadar devam etmiştir (D+1). Gebe olmayanlarda ise 63. güne kadar kan alımı ve ultrasonografi kontrolleri yapılmıştır. Ayrıca, gebe köpekler yavru sayısına göre G1A(1-2 yavru), G1B(3-4 yavru) ve G1C(5-11 yavru) ve vücut ağırlıklarına göre G1X(10 kg), G1Y(10-20 kg) ve G1Z(> 20 kg) olarak sınıflandırılmıştır.

Vena cephalica antibrachii'den alınan serum kan değerlerine Yakın Doğum Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Laboratuvarında bakılmıştır.

Bu çalışmada AMH yönünden gebelik döneminde gebeliğin 12. gününden, doğumdan sonraki birinci güne kadar (D+1) farklılık bulunmamıştır ve ayrıca gebe ve gebe olmayanlar (G-; 12. günden ve 63. güne kadar) arasında kontrol yapılan hiçbir dönemde istatistiksel yönden önemli herhangi bir farklılık elde edilmemiştir. Yavru sayısı göz önünde bulundurulduğunda ise G1A (1-2 yavru) ve G1B (3-4 yavru) AMH değerleri bakımından değişim gösterdiği ortaya konulmuştur. G1B (3-4 yavru) grubunun gebelik döneminin 12.

gününde di er gruplara karşı tırıldı ndaanlamlı derecede yüksek oldu u tespit edilmi tir (P<0,05). Köpekte CRP serum de erleri bakımından gebeli in 25., 35. ve 45. günlerinde G+ ve G- köpekler arasında anlamlı seviyede farklılıklar oldu u tespit edilmi tir (P<0,05 ve P<0,01). G+ grupta CRP de erleri'nin daha yüksek oldu u tespit edilmi tir. Ayrıca G+D+1 ve G- gruplarda 63. günde alınan kan örneklerinin sonucunda CRP de erleri bakımından önemli bir farklılık oldu u belirlenmi tir ve G+ grup, G- grupla karşı tırıldı nda de erlerin belirgin bir şekilde farklı oldu u saptanmi tir (P<0,01). Ayrıca yavru sayılarına göre gruplandırılarda da 12., 45. ve D+1 günde anlamlı farklılıklar elde edilmi tir ve yavru sayısının artmasıyla CRP de erlerinin arttı ı ortaya çıkmı tir. Progesteron de erinde ise sadece 35. günde G+ve G- köpekler arasında G+ lehine anlamlı bir farklılık elde edilmi tir (P<0,05). Do umun 55. gününde WBC, granülosit, HCT de erleri göz önünde bulunduruldu unda, G+ve G-gruptaki köpekler arasında önemli farklılık oldu u saptanmi tir. G+ grupta de erin daha yüksek oldu u görülmü tür (P<0,01). RBC, HGBD ve HCT parametrelerinden elde edilen veriler gebeli in 12. gününde yüksek iken, 45. gün ve di er ilerleyen günlerde önemli düzeyde dü tü ü (P<0,01; P<0,001) saptanmi tir.

Elde edilen sonuçlar Anti-Müllerian hormonunun gebelikle ilgili bir hormon olmadığı ancak gebelik sayısı ile ilişkilendirilebileceğini ortaya konulmu tur. Buna karşın CRP de erlerinin gebeli in izlenmesi bakımından göz önünde bulundurulması gereken bir parametre oldu u ortaya konulmu tur. Hemogramdaki de işikliklerinde hangi düzeyde oldu unun normal gebeli in izlenmesi bakımından yararlı olabileceğikanısına varılmı tir.

Anahtar kelimeler: Di i köpek, Progesteron, AMH, CRP, Gebelik

Abstract

COMPARISON OF SOME BLOOD PARAMETERS (ANTIMULLERIAN HORMONE, C-REACTIVE PROTEIN, PROGESTERONE AND HEMOGRAM) IN PREGNANT AND NON-PREGNANT DOGS AND THEIR CHANGE IN PREGNANCY

Evci, Enver Cemre

Department of Obstetrics and Gynaecology, PhD

10-2022, 89Pages

In this study, it was aimed to reveal the change of serum blood parameters (Hemogram, Serum progesterone, C-Reactive Protein=CRP, Anti müllerian hormone=AMH) during pregnancy periods in parallel with the pregnancy periods determined by ultrasonographic controls on different days of pregnancy and the data differences in terms of these blood parameters in non-pregnant dogs. In addition, the relationship between AMH and CRP values and the number of puppies and body weight was investigated. In the study, 20 dogs belonging to different breeds were used. The animals within the scope of the study were examined in 2 groups. Mating time in dogs is determined by vaginal cytology and progesterone values (P4). During the period when the progesterone value was >5ng/ml, bitches were mated together. Blood draws were started on the 12th day after mating without separating the groups. On the next 25th day, the animals that were found not to be pregnant as a result of ultrasonographic examination (US) were included in the (G-) group. In all animals, blood was taken on the 12th, 25th, 35th, 45th, 55th day. Ultrasonographic controls were performed on the 12th, 25th, 35th, 45th and 55th days. In this study, two groups were formed: Group 1: Dogs determined to be pregnant after controls (G+) (N=13) Group 2: Dogs determined not to be pregnant after mating (G-) (N=7). In pregnant dogs, blood collection and ultrasonography controls continued until the next day of birth (D+1). In non-pregnant dogs, blood collection and ultrasonography controls were performed until the 63rd day. In addition, pregnant dogs were classified as G1A (1-2 puppies), G1B (3-4 puppies) and G1C (5-11 puppies) according to the number of puppies and G1X (10 kg), G1Y (10-20 kg) and G1Z (> 20 kg) according to their body weight.

Serum blood values taken from vena cephalica antibrachii were examined in the laboratory of Near East University Faculty of Veterinary Medicine Animal Hospital.

In this study, there was no difference in terms of AMH in the gestational period from the 12th day of pregnancy until the first day after birth (D+1). Pregnant and non-pregnant dogs (G-; From day 12 to day 63), no statistically significant differences were obtained in any period of control. When the number of puppies is considered, it is revealed that G1A (1-2 puppies) and G1B (3-4 puppies) vary in terms of AMH values. The G1B (3-4 offspring) group was found to be significantly higher on the 12th day of the gestation period compared to other groups ($P<0.05$). It was found that there were significant differences between G+ and G-dogs in terms of CRP serum values in dogs on the 25th, 35th and 45th days of pregnancy ($P<0.05$ and $P<0.01$). It was determined that CRP values were higher in G+ group. In addition, as a result of the blood samples taken on the 63rd day in G-, D+1 in G+ groups, it

was determined that there was a significant difference in terms of CRP values and the values were significantly different when the G+ group was compared with the G-group ($P<0.01$).

In addition, significant differences were obtained in the grouping according to the number of puppies on the 12th, 45th and D+1 days and it was revealed that CRP values increased with the increase in the number of offspring. On the other hand, a significant difference in progesterone value was obtained between G+ and G-dogs only on day 35 in favor of G+ ($P<0.05$). Considering the WBC, granulocyte and HCT values on the 55th day of birth, it was determined that there was a significant difference between the dogs in the G+ and G-group groups. It was seen that the value was higher in the G+ group ($P<0.01$). Data from RBC, HGBD and HCT parameters showed that while it was high on the 12th day of pregnancy, it decreased significantly on the 45th day and other later days ($P<0.01$; $P<0.001$).

The results obtained revealed that the Anti-Müllerian hormone is not a pregnancy-related hormone, but it can be associated with the number of pregnancies. On the other hand, it has been revealed that CRP values are a parameter that should be considered in terms of monitoring pregnancy. It has been concluded that the level of changes in hemogram may be useful in terms of monitoring normal pregnancy.

Keywords; Bitch, AMH, CRP, Progesterone, Pregnancy

İçindekiler Tablosu

Tez Onay Formu	I
Etik İkelere Uygunluk Beyanı	II
Teşekkür Metni	III
Özet	IV,V
Abstract	VI
İçindekiler	VII,VIII,IV
Tablolar/ Resimler/Resimler Listesi	X,XI
Tez çerisinde Kısaltmalar	VIII

BÖLÜM I

Giri	1
------	---

BÖLÜM II

Kavramsal Temeller ve İlgili Araştırmalar

2.1. Köpeklerde Gebelik	2
2.1.1. Köpeklerde Gebelik Tanısı	3
2.2. Köpeklerde Vajinal Sitoloji	3
2.2.1. Vajinal örneklerin toplanması	4
2.2.2. Hücre Tiplerinin Sınıflandırılması	5
2.3. Köpeklerde Ultrasonografi	10
2.3.1. B-mode Ultrasonografi	12
2.3.2. Köpeklerde Gebelik boyunca B-mode Ultrasonografik Muayene Bulguları	18
2.4. Köpeklerde Gebelik Esnasında Hormonal Değişiklikler	20
2.4.1. Progesteron	20
2.4.2. Akut Faz Protein (CRP)	22
2.4.3. Anti-Müllerian Hormon	24

BÖLÜM III

3. Materyal	28
3.1. Hayvan Materyali ve Gruplandırılması	28
3.1.1. Hayvan Materyali	28
3.1.2. Hayvan Materyalinin gruplandırılması	29
3.2. Gruplarda tekraralama sıklığı	31
3.3. Metod	32

3.3.1. Ultrasonografik görüntülerin toplanması.....	32
3.3.2. Grup 1 (Gebelik pozitif) köpeklerde yapılan ultrasonografik görüntülerin toplanması.....	32
3.3.3. Grup 2 (Gebelik negatif) köpeklerde yapılan ultrasonografik görüntülerin toplanması.....	32
3.4. Kan örneklerinin toplanması ve saklanması.....	33
3.5. Gruplarda De erlendirilecek Parametreler.....	34
3.5.1. Hemogram parametreleri.....	35
3.5.2. CRP Ölçümü.....	35
3.5.3. AMH ve Progesteron Analizi.....	35
3.6. Elde Edilen De erlerin istatistiksel Olarak ncelenmesi.....	35

BÖLÜM IV

4. Bulgular.....	36
4.1. Anti-Mullerian Hormon (AMH), Progesteron (P4), C-Reaktif Protein (CRP) de erlerinin gebe ve gebe olmayan di i köpeklerdeki de erleri	36
4.2. Gebelik sürecinde gebe ve gebe olmayan köpekler arasındaki hemogram de erleri.....	38
4.3. AMH de erlerinin yavru sayısına göre de i imi.....	39
4.4. CRP de erlerinin yavru sayısına göre de i imi.....	40
4.5. Progesteron de erlerinin yavru sayısına göre de i imi.....	41
4.6. AMH, CRP ve P4 kan de erlerinin gebe köpeklerin vücut a ırlı ına göre de i imi.....	42
4.7. AMH, CRP ve P4 kan de erlerinin gebe köpeklerde örnek alınan günlerde gebelik sürecindeki de i imi	43
4.8. AMH, CRP ve P4 de erlerinin gebe olmayan köpeklerde örnek alınan günler arasındaki de i imi.....	45
4.9. WBC, GRAN, RBC, HGBD, HCT de erlerinin gebe köpeklerde örnek alınan günler arasındaki istatistiksel de i imi.....	46
4.10. WBC, GRAN, RBC, HGBD, HCT de erlerinin gebe olmayan köpeklerde örnek alınan günler arasındaki de i imi.....	47

BÖLÜM V

5. Tartı ma.....	48
------------------	----

BÖLÜM VI

6. Sonuç.....	54
7. Kaynakça.....	55

Ek

1. Ek. Etik Kurul Onay Formu.....	68	.
2. Ek. ntihal Rapor Formu.....	69	
Özgeçmi Formu.....	70	

Tablolar / ekiler / Resimlerin Listelenmesi

Tablolar

Tablo 1: Hayvan materyallerinin gruplandırılması

Tablo 2: Yavru sayılarına göre gruplandırma

Tablo 3: Annelerin a ırlı na göre gruplandırma

Tablo 4: AMH, CRP ve Progesteron De erlerinin gebe ve gebe olmayanlarda de i imi Mean±Std. Deviation

Tablo 5: WBC, Gran, RBC; HGB ve HCT de erlerinin gebe ve gebe olmayanlarda de i imi Mean±Std. Deviation

Tablo 6: AMH de erinin yavru sayısına göre de i imi

Tablo 7: CRP de erinin yavru sayısına göre de i imi

Tablo 8: Progesteron seviyesinin yavru sayısına göre de i imi

Tablo 9: AMH de erlerinin gebe köpeklerin vücut a ırlı na göre de i imi

Tablo 10: Gebelik pozitif olan köpeklerde AMH, CRP,P4 de erlerinin günlere göre de i imi

Tablo 11 Gebelik negatif olan köpeklerde AMH, CRP,P4 de erlerinin günlere göre de i imi

Tablo 12: Gebelik pozitif olan köpeklerde WBC, Granulosit, RBC, HGB ve HCT de erlerinin günlere göre de i imi

Tablo 13: Gebelik negatif olan köpeklerde WBC, Granülosit, RBC, HGB ve HCT de erlerinin günlere göre de i imi

ekiler:

ekil 1: Köpeklerde seksüel siklus dönemleri içerisinde vajinal örnek bulguları (Robinson ve Noakes, 2019).

ekil 2: CRP de erlerinin gebe ve gebe olmayan hayvanlara göre çizgisel tablosu

Resimler:

Resim 1: Vajinal sitoloji yöntemi için swapla örnek alımı(Davidson ve Eilts,2006)

Resim 2: Bazal hücrelerin mikroskopta görüntüsü (Allison,2006).

Resim 3: Parabazal hücrelerin mikroskopta görüntüsü (Allison,2006)

Resim 4: ntermediate hücrelerin mikroskopta görüntüsü (Eilts,2006)

- Resim 5: Çekirdekli süperfacial hücrelerin mikroskopta görüntüsü (Eilts,2006)*
- Resim 6: Çekirdeksiz süperfacial hücrelerin mikroskopta görüntüsü (Eilts,2006)*
- Resim 7: Vaginal sitolojide metöstrus hücrelerinin görüntüsü (Eilts,2006).*
- Resim 8: Vaginal sitoloji ile nötrofil lökosit infiltrasyonunun görünümü (Bowen, 1998).*
- Resim 9: Vaginal sitolojide köpük (foam) hücrelerinin görüntüsü (Eilts,2006)*
- Resim 10: 20. gündeki uterusdaki yavru kesesinin görüntüsü (England vd., 1990)*
- Resim 11: B-mode Ultrasonografi ile 20 günlük gebelik tanısı (Taverne ve Noakes, 2019)*
- Resim 12: B-mode ultrasonografi ile 22 günlük gebelik tanısı (Taverne ve Noakes, 2019)*
- Resim 13: B-mode ultrasonografi ile 25 günlük gebelik tanısı (Taverne ve Noakes, 2019)*
- Resim 14: B mode ultrasonografi ile 28 günlük gebelik tanısı (Taverne ve Noakes, 2019)*
- Resim 15: B mode ultrasonografi ile 35 günlük gebelik tanısı (Taverne ve Noakes, 2019)*
- Resim 16: B mode ultrasonografi ile 40 günlük gebelik tanısı (Taverne ve Noakes, 2019)*
- Resim 17: B-mode ultrasonografi ile 50 günlük gebelik tanısı (Taverne ve Noakes, 2019)*
- Resim 18: AMH esas olarak antral öncesi ve küçük antral foliküllerde üretilir. Bu, köpekler de dâhil olmak üzere birçok türde gösterilmiştir (Nagashima vd., 2016)*

Kısaltmalar ve Simgeler

G+: Gebelik pozitif

G-: Gebelik negatif

G1A: 1-2 yavrulu gebe köpekler

G1B: 3-4 yavrulu gebe köpekler

G1C: 5-11 yavrulu gebe köpekler

G1X: 0-10 kg arasında ki gebe köpekler

G1Y: 10-20 kg arasında ki gebe köpekler

G1Z: 20 kg üzeri gebe köpekler

CD: Koryonik boşluk çapı (chorionic cavity diameter)

CL:Korpus luteum

ICC: Yavru/gebelik kesesi iç çapı (inner chorionic cavity)

LH: Lüteinleştirici hormon

Mean:Ortalama değer

Median: Ortanca değer

MHz; Megahertz; USG-frekans aralığı

N: Sayı

PGF₂:Prostaglandin F₂

OD: Uterus dışı çapı (Outer uterine diameter)

ST: Suni tohumlama

StdDev: Standart sapma

StE: Standart hata

YK Ç: iç koryonik boşluk çapı (inner chorionic cavity) (ICC)

USG: Ultrasonografi

N:C: Nucleus ve Sitoplazma oranı

CRL: Yavru baş popo uzunluğu

BÖLÜM 1

G R

Bu çalı mada,di i köpeklerde gebeli in 12. gününden itibaren yapılan Antimüllerian Hormon (AMH), C-reactive protein (CRP), progesteron (P4)ve hemogram(CBC)'ingebeli in periyodik geli msürecindeki de i imi ile ilgili u sonuçlarınortaya konulması amaçlanmı tır:

- (1) Uzun süreli gebelik döneminde bu parametrelerdeki de i iklikler,
- (2) Gebe ve gebe olmayan köpekler arasındaki fark ve özellikle geç ve erken gebelik dönemi arasındaki fark,
- (3) AMH ve CRP'nin yavru sayısı ve anne a ırlı ı ile ili kisi.

BÖLÜM II

Kavramsal Temeller ve İlgili Ara tırmalar

2.1.Köpeklerde Gebelik

Veteriner Do um ve Jinekoloji alanında di i köpeklerde gebeli in, gebelik dönemlerinin ve gebelik sürecinde olu an patolojik de i imlerin belirlenmesinde ultrasonografi ve hormon ölçümleri rutin olarak kullanılmaktadır. Erken gebelik te hissi ve buna ba lı ortaya çıkan olgular, Veteriner Hekimler ve hasta sahiplerinin, hayvanlarının gebelik sürecinde bilgi edinmesi açısından de erlidir. Ayrıca istenmeyen gebelik olgularında, gebeli insonlandırılması için gerekli bulgularıda bize vermektedir (Kustritz,2005;Taverne ve Noakes, 2019).

Köpeklerde gebelik genel anlamda üç bölüme ayrılabilir (Onclin ve Verstegen, 1997).

- 1) Birinci üçte birlik dönem (İlk Trimester): Fertilizasyon ve erken embriyo dönemi olarakta adlandırılabilir. Fertilizasyon ile birlikte LH dalgasından 20 - 22 gün sonrasında olu an implantasyona kadar geçen zamandır.
- 2) kinciüçte birlik dönem (kinci Trimester): Embriyonik dönemin geç hali olarak da adlandırılabilir. Bu dönem ise implantasyon ile LH dalgasının 40 – 42. gün sonrasında olu an yavruda ossifikasyon yani kemik olu umuna kadar olan dönemdir. Yavrunun vital organlarının geli ti i dönemdir.
- 3) Son üçte birlik dönem (Üçüncü Trimester): Fötal kemikle me ile do uma kadar uzanan zaman dilimidir. Yavrunun vital organlarının geli ti i dönemdir

Gebe köpe in fizyolojisi, gebelik sırasında organizmadaki etkile imler ve genel metabolizma de i kenlerinin incelenmesi, gebenin klinik olarak de erlendirmesi gebelik sırasında olu acak patolojik bir durumun te hissi açısından son derece önemlidir.Dolayısıyla, normal gebelik sürecini kontrol altında tutabilmek için gebe köpe in erken gebelik a masındaki hormonal ve fizyolojik de i ikliklerinin ortaya konması önem ta ır.

Köpekte, gebelik süresinin de i ik olabilmesidavranı sal östrusun uzun sürmesi (3-21 gün), oosit maturasyonunun ovulasyondan sonra 3-4 gün içinde geli mesi ve di i üreme

kanalındaki sperm canlılığının uzun süre devam edebilmesi (6-11 güne kadar) nedeniyledir (Concannon vd.,1997).

2.1.1. Köpeklerde Gebelik Tanısı

Köpeklerde gebelik süresinin tam belirlenmesi açısından ölçüm yapılması gereken parametreler vardır. Bunlar ovulasyon zamanını belirleyen progesteron de erlerinin yükselmesi (<5 ng/ml) veya LH de erlerinin artması, zirve yapmasıdır (Johnson,2008). E er bu ölçümler yapılmıyor ve bu ölçümler yardımıyla çiftle me/tohumlamanın ne zaman yapıldı ı bilinmiyor ise, gebelik gününü saptamak çok kolay de ildir. Köpeklerde gebelik zamanı, çiftle me göz önünde bulunduruldu unda 58-72 gün arasında, LH pikigöz önünde bulunduruldu unda ise 65 gün olarak bildirilmektedir (Concannon,1983). Köpekler içinsperma maturasyonu olmasınedeniyle, ovulasyon öncesi çiftle se bile, ovulasyon olu ana kadar spermatozoa canlılığı ını koruyabilmektedir. Bu sürede 3-9 gün olarak saptanmı tır. Bu durum göz önünde bulunduruldu unda çiftle me ile do um arasında ki süre 72 güne kadar uzadı ı görülmü tür. Bununla birlikte, ovulasyon sonrası çiftle en köpekler de ise bu süreç, 58 güne kadar kısaldı ı görülmü tür (Concannon,1983;Perreira,2022).

2.2.Köpeklerde Vajinal Sitoloji:

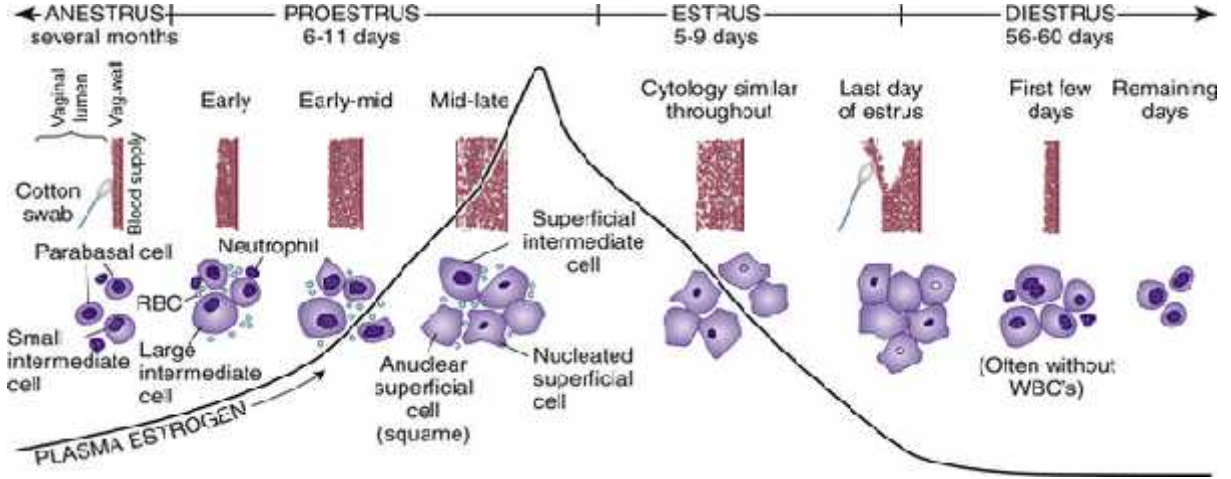
Köpeklerdeöstrüs döngüsünün a amaları cinsel davranı , fiziksel belirtiler (vulvada ödem, vajinal kanama) veya vajinal sitoloji ile tanımlanabilir. Erkek köpe i kabul etme dönemi, di iler arasında önemli ölçüde de i kenlik gösterir. Benzer ekilde, "proöstrüs kanaması" gibi belirtiler genellikle güvenilir olmayan göstergelerdir; di i köpeklerin bazılarında çok az kanama görülebilece inden tam anlamıyla farkedilmeyebilir veya kanama sırasında diöstrusa geçi oldu u gözlemlenmi tir. Böylelikle köpeklerde çiftle me için uygun olan zamanlamayı, proöstrüs kanamasına göre ayarlamanın ba arı ansı dü üktür.

Sitolojik de i iklikler ise siklusun altında yatan endokrin olaylarını tam olarak yansıttı ından, neredeyse her zaman "çiftle me zamanı" ve gebelik süresinin davranı sal veya fiziksel belirtilerden daha iyi bir göstergesi oldu u kanıtlanmı tır (Resim 1).

Köpek östrüs döngüsündeki sitolojik de i iklikler, östrojenin kan konsantrasyonlarındaki de i ikliklerini yansıtır. Östrojen seviyeleri, östrüs öncesi ve sırasında yükselir ve LH düzeyi ovulasyon öncesi dalgalanmasıyla ba lantılı olarak dü er. Yükselen

östrojen seviyeleri, östrus sırasında incelenen vajina içinde kornifikasyon alanlarını ortaya çıkarır. Ovulasyon ise LH dalgalanmasından iki gün sonra gerçekleşir (Concannon,1989).

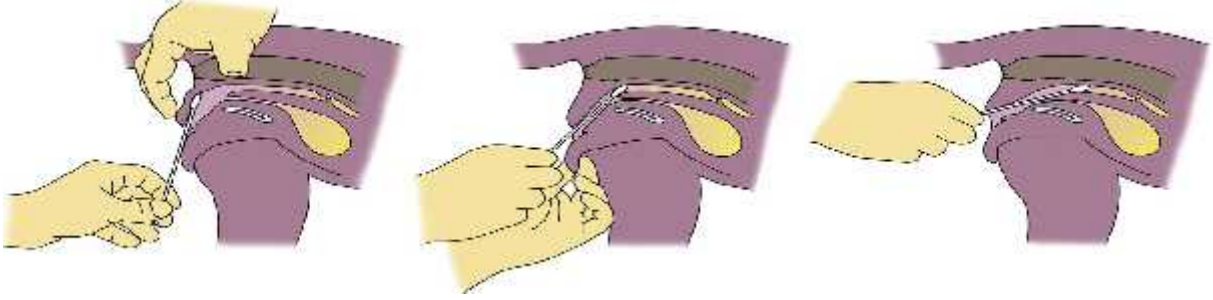
ekil 1: Köpeklerde seksüel siklus dönemleri içerisinde vajinal örnek bulguları (Robinson ve Noakes, 2019).



2.2.1. Vajinal örneklerin toplanması:

Kaudal vajinaya pamuk uçlu bir swab ile sürüntü yaparak hücreler elde edilir. Bazı durumlarda bu işlem vajinal spekulum yardımıyla da gerçekleştirilebilir (Resim 1). Vajinal akıntı yoksa dişi köpeği rahatsız etmemek adına swab steril salin ile nemlendirilebilir. Swab, klitoral fossayı geçebilmek için craniodorsal'a yönlendirilmelidir. Swab ile craniodorsale ulaşıldığında, ürethral orifisiyuma kadar nazıkçe sürüntü eklinde vajinal duvardan hücreler toplanmaya çalışılır (ekil 1). Daha sonra, hücrelerin dejenere olmasını önlemek için çubuğu minimum basınçla hafifçe yuvarlayarak bir cam slayta aktarılır. Tipik olarak Papanicolaou boyama yöntemi morfolojik olarak iyi detay sağlar, ancak başka boyama yöntemleri de kullanılabilir (Sharma,2016).

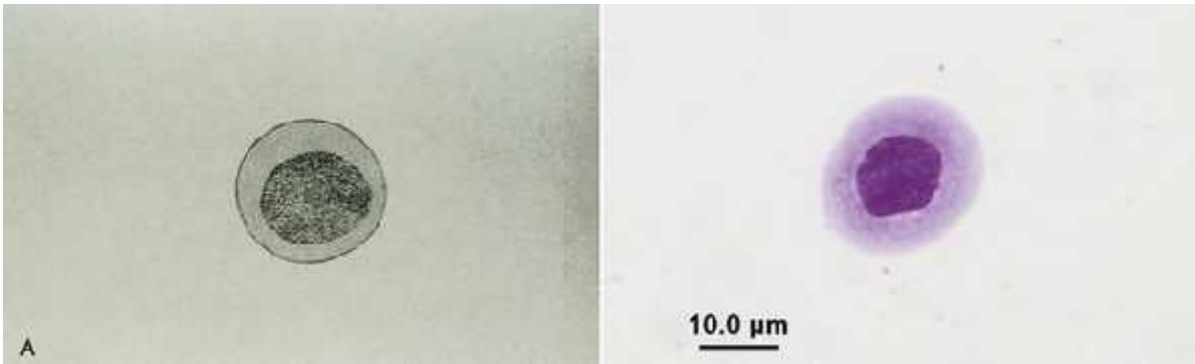
Resim 1: Vajinal Sitoloji yöntemi için swabla örnek alımı (Davidson ve Eilts,2006)



2.2.2. Hücre Tiplerinin Sınıflandırılması:

A) Bazal Hücreler

Bazal ve parabazal hücreler, vaginal sitolojide tespit edilebilecek en küçük vaginal hücrelerdir. Bu hücreler, vajinal ortamda gözlemlenen tüm epitel hücre tiplerine olu umuna yol açar. Yuvarlak çekirdekli ve büyük çekirdek-sitoplazma (N:C) oranına sahip hücrelerdir ve vajinal örneklerde nadiren görülürler. Nükleusları silindirik ve bazal konumludur. Özellikle östrus döneminde nadir olarak görülür, anöstrus döneminde ise parabazal hücreler ile birlikte gözlemlenir (Christie vd., 1972; Kraft ve Dürr, 1997).

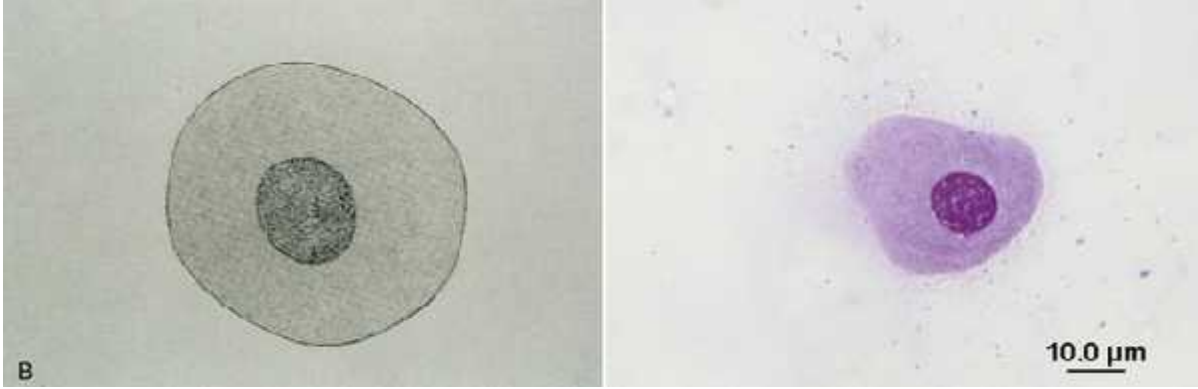


Resim 2: Bazal hücrelerin mikroskopta görüntüsü (Allison,2006).

B) Parabazal hücreler

Yuvarlak veya yuvarla a yakın ekilli ve yüksek çekirdek ya da sitoplazma oranına sahiptirler. Bu hücrelerin ortalama büyüklükleri 15-25 µm'dir. Nükleusları bulunur ve veziküler yapıdadır (Resim 3). Çekirdek sitoplazmaya oranla daha büyüktür. Parabazal hücreler genel olarak metaöstrus ve anöstrusta alınan örneklerde yaygın olarak bulunurlar ve

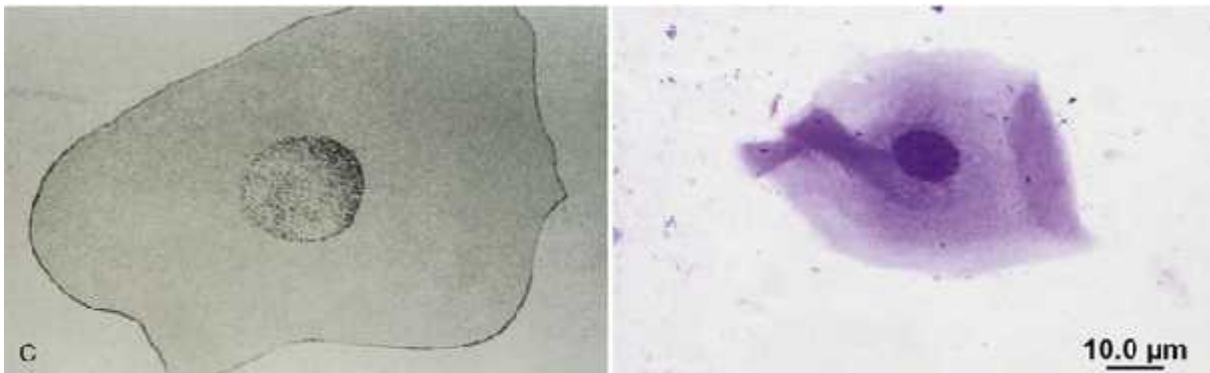
proöstrus döneminde ise genellikle az görüldü ü tespit edilmi tir. Östrus dönemindeki köpeklerde ise neredeyse hiç görülmedi i tespit edilmi tir (Kraft ve Dürr, 1997; CSU, 1998; Erüenal-Maral, 2000; Christie vd., 1972;).



Resim 3: Parabazal hücrelerin mikroskopta görüntüsü (Allison,2006)

C) ntermediate Hücreler

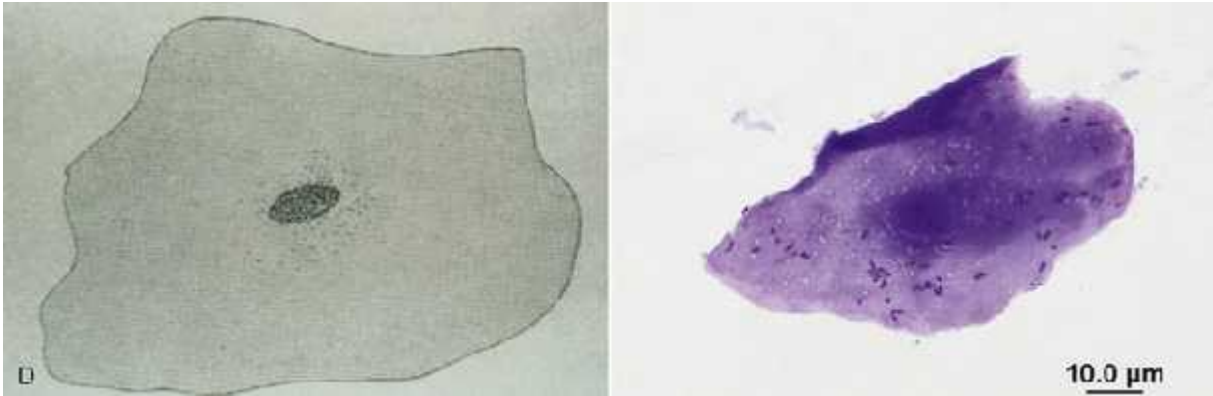
ntermediate hücreler, mevcut sitoplazma miktarına ba lı olarak boyut olarak de i ir. Hem küçük hem de büyük ara hücrelerin çekirdekleri boyut olarak parabazal hücre çekirdeklerine benzer olsa da, intermediate hücreler parabazal hücrelerin yaklaşık iki katı büyüklü ündedir. ntermediate hücreler veziküllü çekirdeklere sahiptir, ancak boyut olarak büyüdükçe, sitoplazmaları süperficial hücrelerin sitoplazmasına benzer ekilde düzensiz ve katlanmı hale gelir. ntermediate hücreleröstrus dönemi haricinde siklusun di er dönemlerinde tespit edilebilirler (Aslan vd., 1995; Kraft ve Dürr, 1997, Resim 4).



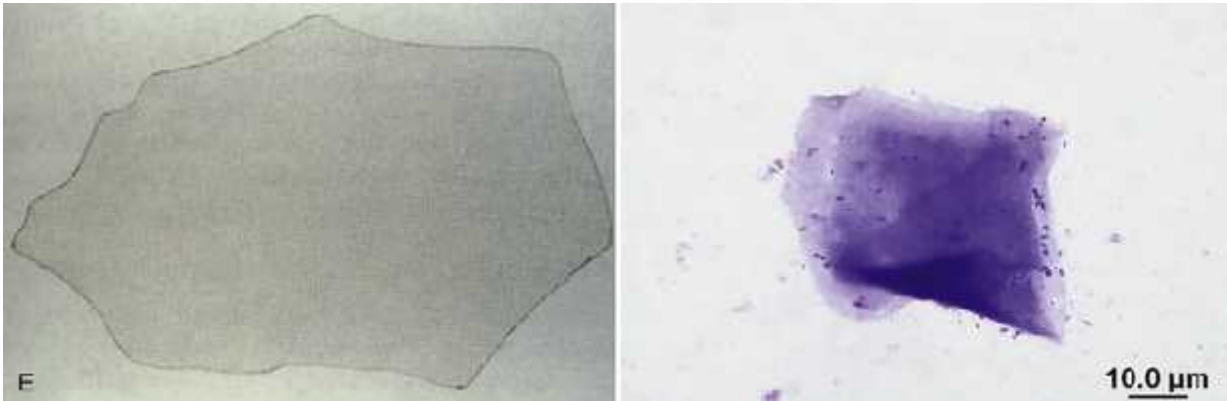
Resim 4: ntermediate hücrelerin mikroskopta görüntüsü (Eilts,2006).

D) Süperfisiyal Hücreler

Süperfisiyal hücreler, vajinal smearlerde görülen en büyük epitel hücreleridir. Bu hücreler çekirdekleri piknotik hale gelen ve daha sonra solan, genellikle çekirdeksiz formlara ilerleyen ölü hücrelerdir. Sitoplazmaları bol, kö eli ve kıvrımlıdır. Hücre büyüklükleri ortalama olarak 40-75 μm tespit edilmiştir. Hücreler dejenere oldukça sitoplazmalarında küçük vakuoller oluşabilir. Tabakalı skuamöz epitel hücrelerinin büyük, düz, ölü hücrelerinin dejenerasyon sürecine kornifikasyon denir; süperfisiyal epitel hücreleri genellikle kornifiye hücreler olarak adlandırılır. Küçük piknotik çekirdekli süperfisiyal hücreler ve çekirdeksiz süperfisiyal epitel hücreleri vajinal smearlerde büyük öneme sahiptir. Bu hücreler anöstrus döneminde bulunmaz ve tespit edilmez. Proöstrus döneminde ise bu hücrelerin sayıları artar. Bir sitoloji örneğinde yaygın olarak süperfisiyal hücrelerin tespit edilmesi, sitolojik östrusun en önemli bulgularından biri olduğu düşünülmektedir. Bu hücrelerin sayısal olarak azalması ise metaöstrusun başlangıcını anlatmaktadır (Christie vd., 1972; Aslan vd., 1995; Kraft ve Dürr, 1997; CSU, 1998; Erünel-Maral, 2000, Resim 5 ve 6).



Resim 5: Çekirdekli süperfisiyal hücrelerin mikroskopta görüntüsü (Eilts,2006).

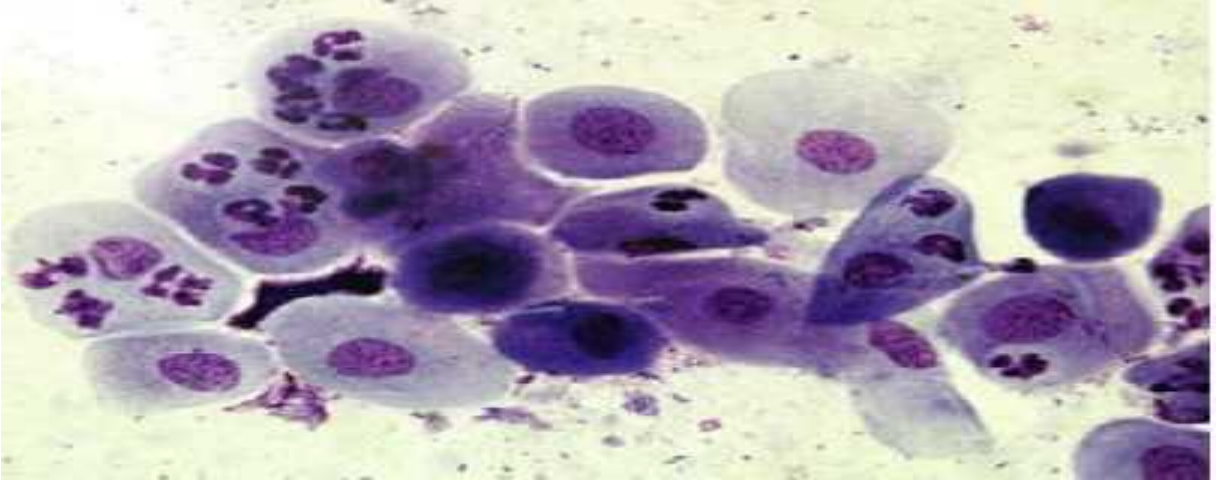


Resim 6: Çekirdeksiz Sperfacial hücrelerin mikroskopta görüntüsü (Eilts,2006).

E) Di er Hücreler

Metastrus Hücreleri:

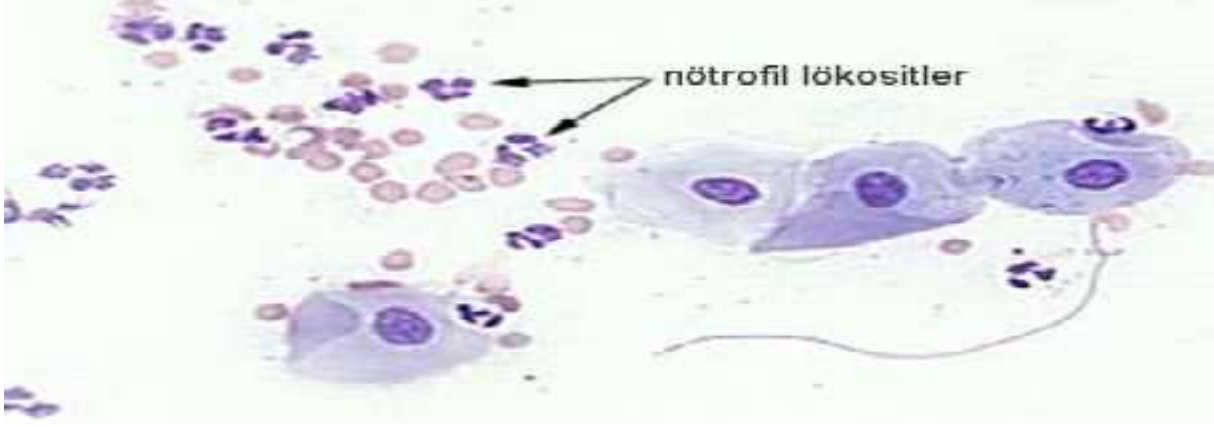
Hücre yapısına bakıldı ında sitoplazma renkleri genel olarak kırmızı kahve ve mavi oldu u tespit edilmi tir.Nötrofiller sitoplazma içerisine yerle ti i görülebilir. ntermediate hücrelerin geni lemi halidir (Christie vd., 1972; Feldman ve Nelson, 1996)



Resim 7: Vaginal sitolojide metöstrus hücrelerinin görüntüsü (Eilts,2006).

Nötrofiller:

Bu hücreler metöstrus döneminde fazlasıyla tespit edilir (Resim 8). Bazı durumlarda ise östrus döneminde tespit edilmekle birlikte, metöstrus harici dönemlerde tespit edilmesi mümkün de ildir (Christie vd., 1972;Feldman ve Nelson, 1996).



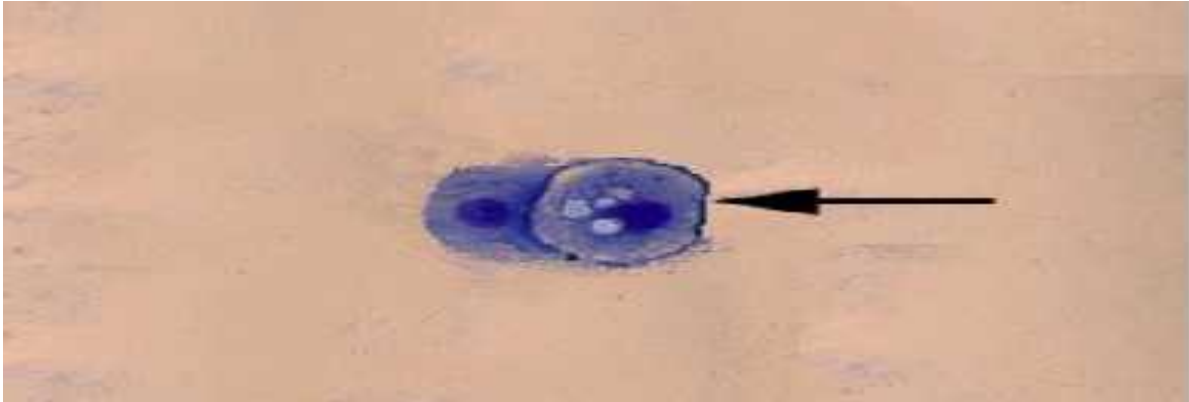
Resim 8: Vajinal sitolojik preparatta nötrofil lökosit infiltrasyonunun görüntüsü (Bowen, 1998).

Eritrositler:

Proöstrus dönemi bu hücrelerin en yaygın olduğu dönemdir. Fakat bu durum bazı di i köpekler için östrus döneminde ve hatta metaöstrus başlangıcında bile görülebilirler (Christie vd., 1972; Christiansen, 1984; Feldman ve Nelson, 1996).

Foam (Köpük) Hücreleri:

Metöstrus döneminde sık görülen, sitoplazmasında vakuol tanımlanamayan hücrelerin tıbbi ismidir (Christie vd., 1972; Christiansen, 1984; Feldman ve Nelson, 1996).



Resim 9: Vajinal sitolojide köpük (foam) hücrelerinin görüntüsü (Eilts,2006)

2.3.Köpeklerde Ultrasonografi

Ultrasonografi, köpeklerde gebelik tanısı, fetal yaşı, yavru boyutu ve fetüsün canlılığını gözlemleyebilmek açısından en çok tercih edilen yöntemdir. Gebelik testi, organogenezin izlenmesi ve organ yapı bozukluğunun testi gibi çok çeşitli yardımlar sağlayan bir araçtır. Piezo-elektrik kristalleri içeren dönüştürücü bir dokudan geçirilir, bir kısmı dokular tarafından yansıtılır ve transdüser tarafından geri alınır ve nokta ekranda

elektrik sinyallerine dönü türülür.Bu nokta çizgileri monitörde iki boyutlu görüntüler olarak belirlenir.Te his amaçlı ultrason dalgalarının frekansı 1-20 MHz arasında de i mektedir.Tanı amaçları için sektör, lineer ve convex tarayıcılar gibi farklı tipte proplar kullanılmaktadır(England, 1990; Blanco,2011).

Veteriner hekimlikte ultrasonografik uygulamalar, hayvanlarda organların yapı, biçim, duru ve konumlarını görüntüleme de yardımcı olur. Ultrasonografi uygulamaları ses dalgaları ile çalı ırlar ve ses dalgaları sıvı ortamdan geçemezler ve proba ses dalgaları geri dönemedi i için anekoik diye tabir edilen siyah alanlar görülür. ncelenen bölgedeki yo unluk gri ile beyaz arasında farklı tonlarda ekojenite gösterir. Bunlar ekojenite üzerinden hipoeoik ve hiperekoik olarak tanımlanabilir. Veteriner jinekolojide tanı amaçlı ultrasonografi köpeklerde çok sık kullanılır. Bu uygulamalar ise abdominal olarak gerçekleştirilir (Kustritz, 2005;Eker vd., 2006).

A, B ve M modları vardır; veteriner hekimlikteB modu en rutin olarak kullanılan moddur (Noakes vd. 2009).Köpeklerde ultrasonografik görüntüleme, fetal geli imi izlemek, gebelik ya ını ve do um süresini tahmin etmek, üreme yolu hastalıklarının te hisi ve yönetimi ve üreme denetlenmesi amaçlarıyla kullanılmı tır.Ayrıca, anormal gebeliklerin belirlenmesinde yardımcı olabilecek uteroplasental ve umbilikal arterler gibi fetal arterlerdeki kan akı hızı ve direnç indekslerinin incelenmesi için de kullanılabilmektedir(Davidson, 2009).

Gerçek zamanlı ultrasonografi gebelik te hisi için güvenli ve do ru bir yöntemdir. Gebe olan ve olmayan hayvanların ayrımı içinde güvenle kullanılabilen bir yöntemdir (Tavern vd.,1985).Hasta ve hekim için herhangi bir risk tanımlanmamı tır (Miles,1995; Orlandi vd.,2019).Ultrasonografik biyometri hem fetal canlılık de erlendirmesine hem de gebelik ya ı tahminine izin verir ve ayrıca yavrunun geli imine ili kin de bilgi verir (Yeager vd., 1992).Ço unlukla çiftle me bilinmiyorsa ve peri-ovulatu ar hormonal takip imkanı mevcut de ilse önemli bir tanı aracıdır.

B-mod ultrasonografi veya gerçek zamanlı ultrasonografi ise gebelik durumu, fötal sayı ve yavruların ya am fonksiyonlarını de erlendirilmesi gibi detaylı bilgileri bize sunmaktadır. u varki, yavru sayısını köpeklerde tam anlamıyla ultrasonografik bakıyla vermek mümkün de ildir (Toal,1986). Bunlara ek olarak, uterustaherhangi patoloji varlı ı ve üreme dı ı abdominal yapılarının ara tırılmasına izin verir. Birçok köpekte te his amaçlı ultrasonografi 5,0 MHz frekans ile elde edilebilir. Ufak ırklarda ise farklı olarak 7,5 MHz olan probun kullanılmasını gerekebilir (Miles,1995;Lopate,2018).

Erken gebelik te hisi, gebeli in istenmeyen ekilde kesintiye u raması ya da gebelik bozuklukları olan köpeklerde gereken medikalyardımları sa lar. Veteriner Hekimlerin ekonomik olarak genetik de eri olan di ilerde yani damızlık amaçlı kullanılan de erli ırklarda ve kısır tırma operasyonları öncesinde gebeli i te his etmesi, gebelik periyodunu sa lıklı idare ve ikame etmek adına yardımcı olabilir. Buna ek olarak erken gebelik te hisi ve do um a amalarını ortaya çıkarabilir (Kustritz, 2005).

Ayrıca, erken gebelik te hisi, yeterli tekniklerin tam anlamıyla olmamasından dolayı, embriyonik kayıpların tam olarak tespit edilmesi genellikle zordur. Embriyonik rezorpsiyon vakaları klinik olarak tespit edilemez (England, 1990; Toal, 1986).

Erken gebelik te hisinin konulmasında çe itli zorluklar vardır. Genellikle tanı istendi inde, özellikle diöstrusun ortasında (çiftle mesonrası 4. – 5. hafta), gebe ve gebe olmayan köpeklerde hormonal konsantrasyonların benzer oldu u bilinmektedir (Evans ve Anderton, 1992). Bu, köpek trofoblastının luteolizi önlemek için üretti i salgı proteinlerinin görünürdeki eksikli iyle açıklanabilir, bu da di er türlerde olu an davranı de i ikli i olmasına engeldir.

Köpeklerde erken gebelik te hisi, ultrasonografi ile yalnızca LH pikinden sonraki 21-26. günlerde (ovulasyondan sonra 19. gün) yapılabilir (Concannon, 1986). Bunun için iyi çözünürlüklü ekipman ve deneyimli bir hekim önemlidir.

B-mode ultrasonografi ile yapılan kontrollerde, amniyon sıvısının, gebeli in 19. ve 20. günleri kadar erken görülebildi i bildirilmi tir (Yeager vd., 1992; Aissi vd., 2008) ve bu zamanda veziküller uterusun lümeni içinde küresel yapılar olarak görünür ancak bu küçük, sıvı dolu yapılar, gebeli in erken döneminde barsaklarda olu an gaz tarafından gizlenebildi inden, ço u ara tırmacı, köpeklerin gebelik tayini için 25. güne kadar beklenilmesini önermektedir. B-mod ultrasonografi, son çiftle meden 24-25 gün sonra kullanıldı nda gebelik te hisinde %94–98 oranında, son çiftle meden 28 gün sonra ise gebelik te hisinde %99 oranında do ru oldu u bildirilmi tir. Fötal kalp atı larının 23 ile 28 günlük gebelikte görüldü ü bildirilmi tir (Bondestam, 1984) ve embriyo bipolar yapıdadır. Fötal hareketin 34-36 gün gebelik haftasından görülebildi i bildirilmi tir. Dorso-ventral gövde çapının ölçülmesi olsun veya olmasın fetusların biparietal kafa çapının ölçümünün, gebelik günü tespitinde ba arılı sonuçlar verdi i kanıtlanmı tir. Yapılan çalı malara göre de B-mode ultrasonografi ile gebeli in en erken 18 ile 19. günleri arasında belirlenece ini ortaya koymaktadır (England, 1990; Lopate, 2018). Ekstremitenin ilk görüntüleri genel olarak gebeli in 32 ile 34. günleri arasında ilk olarak tespit edilebilir. Embriyo ise ba ve kuyruk omuru arasız uzunlu u (CRL) ise 35-36. gün sonra tespit edilebilir. Yavrunun kemik olu umları

ise gebeli in 34. gününde belirgindir ve sonrasında ise bu yapılar hiperekoik olarak görünür. Bu yapılar da ultrasonografik gölgeler ortaya çıkar. İlk olarak kafatası kemikleri ortaya çıkar, ardından ise diğer kemik yapıları ortaya çıkar. Bu dönemde, kalbin görüntüsü hiperekoik olarak görüntülenebilir ve kalp atımları tespit edilebilir. Büyük damarların seyri de görüntülenmesi mümkündür, bu damarlar kraniyal ve kaudal olarak gözlemlenebilir.

2.3.1. B-Mode Ultrasonografi:

Tüm evcil hayvanlarda olduğu gibi köpeklerde de ultrasonografi, gebelik testi hisinde ana tanı yöntemlerinden biridir. Gebeliğin tanısı ile birlikte, çiftleşme zamanı bilinmeyen hayvanlarda gebelik günlerinin tayin edilmesi mümkündür. (Son vd., 2001; Kutzler vd., 2003; Luvoni ve Beccaglia, 2006). USG cihazlarının gelişimi ile birlikte sadece gebelik tanısında değil gebelik patolojileri veya gelişim bozukluklarının tanısında da doğru sonuçlar elde edilmektedir (England ve Russo, 2006). Yapılan araştırmalar genellikle düşük frekanslı problarla yapılmıştır. Karıncıya yerleştirilen 2,4 MHz'lik lineer prob kullanılarak, doğal çiftleşme veya suni tohumlamadan (ST) 28 gün sonra gebelik yüksek doğrulukla tespit edilebilmektedir. 77 köpek ile yapılan bir çalışmada, köpeklerden sadece bir tanesinde gebelik saptanamadığı için başarı oranı yaklaşık %99 olarak belirlenmiştir. Yanlış teşhis konan köpekte ise ilerleyen günlerde abort gerçekleştirilmiştir. Öte yandan 58 negatif gebelik testi konulan hayvanlarda ise herhangi bir doyum/abortus belirtisi gözlemlenmemiştir (Bondestam vd., 1984). Taverne ve arkadaşlarının (2019) 135 köpek ile yaptığı çalışmada, çiftleşme sonrası 20-49 günler arasında gebelik testi hisinde %92,9 duyarlılık, %96 özgüllük sonucuna varılmıştır.

Gebelik tanısı için en erken tespit 14 gün (Tainturier ve Moysan, 1984) ve 21 günde (Taverne ve Noakes, 2019) olduğu ortaya konmuştur. Buna ek olarak, çalışmalar 20 güne kadar beklemenin başarı oranının artırdığı da belirlenmiştir (Taverne ve Noakes, 2019).

Diğer çalışmalar ile desteklenmesiyle birlikte, ultrasonografi yöntemi ile köpek gebeliğinin 19. ve 21. günlerinde tespit edilebilse de 25. gün sonrası yavru keseleri tamamen ortaya çıkması sonucunda tanı rahatlıkla konulabilmektedir. Ovulasyon zamanı genelde tespit edilmediği için tanı genel olarak çiftleşme veya suni tohumlama sonrası 28 ile 30 gün aralığında yapılmaktadır (Kustritz, 2005).

İrksal büyüklük veya küçüklü ün do ru te histe önemli oldu u dü ünülmektedir,küçük ırk köpeklerdebüyük ırklara göre tanı daha zordur. Çiftle me sonrası 29. günde yapılan çalı maldaba arı oranı %40 iken,çiftle me sonrası 50. günde yapılan uygulamalarda ise bu oran %88'e çıkmı tır (Bondestam vd., 1984; Taverne ve Noakes, 2019).

Uzun tüylü köpeklerde tra i lemi olmaksızın sadece bol miktarda jel uygulayarak ve tüyleri iyice ayırarak USG yapılabilir. Tüylerin tra lanması bazı hasta sahipleri açısından problem yaratmazken bazıları tarafından olumsuz kar ılanabilir. Fakat tüyler içerisinde hava bulundurması dolayısıyla, görüntü üzerinde hatalara yol açabilir. Bu nedenle muayene öncesi tra görüntünün daha belirgin olmasını sa layacaktır veabdominal bölge net ve ayrıntılı görüntülenebilecektir (Taverne ve Noakes, 2019).

Uterus içerisinde fetüs implantasyonu, yavru keseleri ve sıvısıovulasyondan sonrası 17-18 günde, LH zirvesinden ise 18 veya 19 gün sonrasindatespit edilebilir (Yeager ve Concannon, 1990; Khatti vd., 2017). Köpeklerde gebeli in 18. ve 20. günleri arasında sıvıyla dolu yolk kesesinin koroid bo lu unu tamamen doldurdu u ve sıvının ortalama çapı 2 mm oldu u için anekoik oldu u görülebilir (Resim 10). Embriyonik doku henüz tespit edilememi tir(England vd., 2003; Kustritz, 2005; Salmano lu vd., 2006).



Resim 10: 20. gündeki uterusdaki yavru kesesinin görüntüsü (England vd., 2003)

Köpeklerde yavrunun içinde bulundu u kese19 günde te his edilebilir; bu esnadabu kese yakla ık 1 cm büyüklüktedir (Lopate, 2018). Bu dönemlerde uteruslümeninde dairesel anekoik yapılar halini almı tır. Hormonal olarak LH zirvesine bakıldı nda ise 18 veya 19 gün

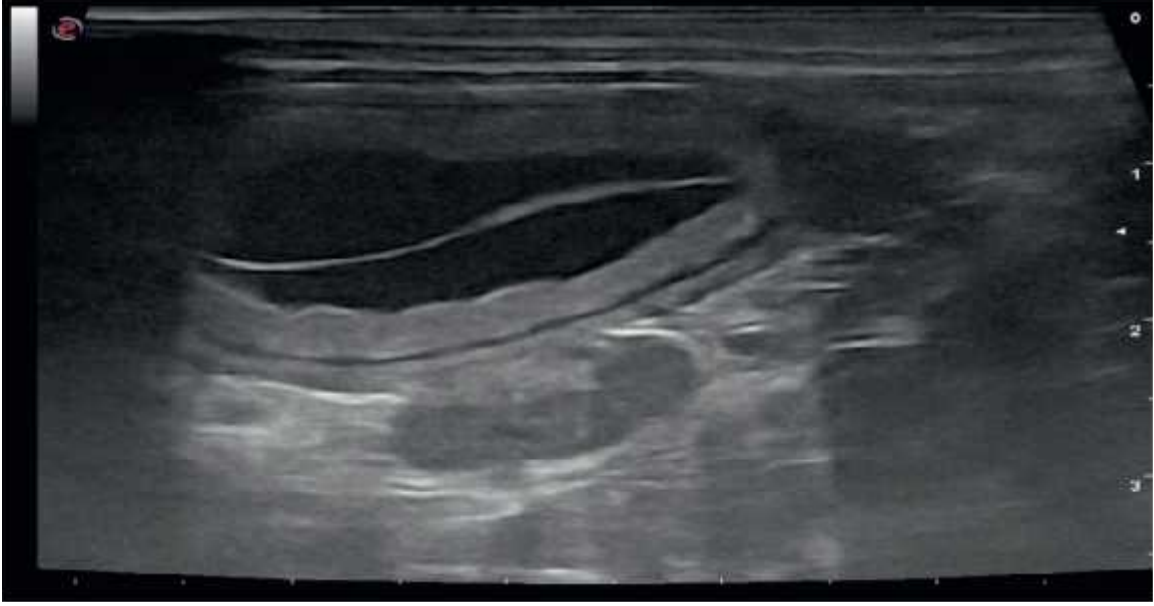
sonra ilk olarak tanısı konulabilir, 1-2mm büyüklüğünde olup büyüme a masındadır (Yeager vd., 1992). Embriyonal ekil ise gebeliğin 28. gününde bipolar olarak kabul edilir ve embriyonun kafa bölgesi 30. güne kadar anekoik bir alan olarak dü ünülebilir (Resim 11,12,13,14) (Khatti vd., 2017).



Resim 11: B-mode Ultrasonografi ile 20 günlük gebelik tanısı (Taverne ve Noakes, 2019)



Resim12: B-mode Ultrasonografi ile 22 günlük gebelik tanısı (Taverne ve Noakes, 2019)



Resim 13: B-mode Ultrasonografi ile 25 günlük gebelik tanısı (Resmin ortasında görülen sarı kesenin çizgisel ekli) (Taverne ve Noakes, 2019)

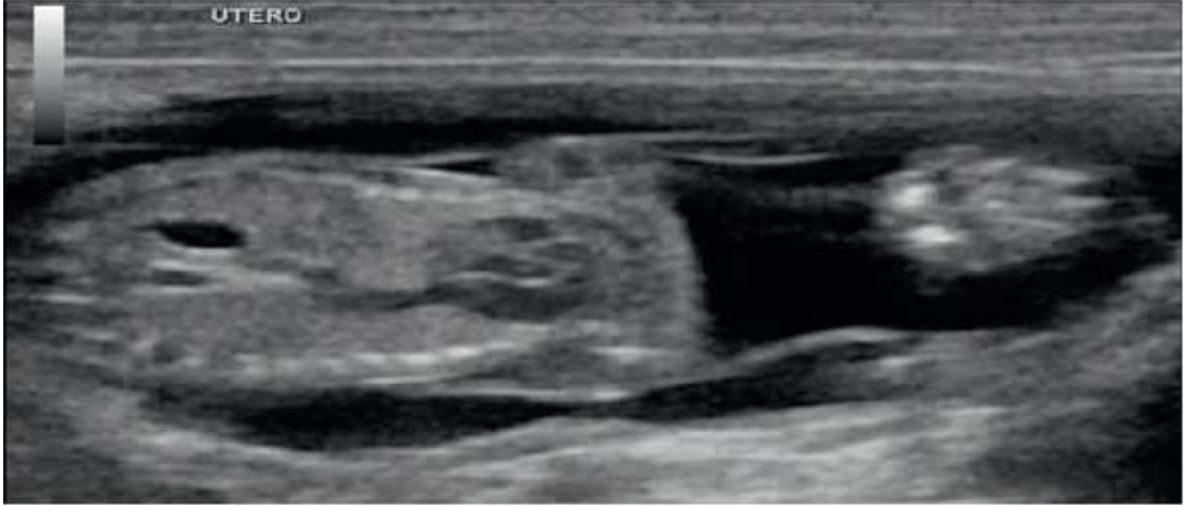


Resim 14: B-mode Ultrasonografi ile 28 günlük gebelik tanısı(Taverne ve Noakes, 2019)

Meme bezlerine paralel abdominal duvara yerleştirilen transdüser proba 29 günlük gebelikten itibaren embriyonik kalp atı tespit edilir (Helper, 1970; Khatti vd., 2017). Embriyonik kalp atı, LH pikinden 23 gün sonra parlak bir ekojenik titreşim olarak tespit edilir (Sridevi, 2013). Yeager ve Concannon (1990) ve Yeager vd., (1992), LH pikinden sonra sırasıyla 25 ve 34 gün kadar erken bir sürede kardiyak aktivite ve fetal hareketler saptamışlardır (Sridevi, 2013).

LH zirvesi sonrası 36. ve 38. günde yapılan muayenede ise fetal karaciğer ve içi sıvı dolu midenin kaudalini %90 oranında tanımlamak mümkündür. Birkaç gün sonrasında ise fetal mesane kaudo-abdominal bölgede tespit edilebilir ve detaylı muayene ile urakus tespit edilebilir. Bu olgular genel olarak LH zirvesi sonrasında 40-45. günlerde açıkça ortaya konulmaktadır (Sridevi, 2013).

Fetal uzuvların tanısı ise genel olarak 32-34. gebelik günleri sonrasında tanımlanabilir. Embriyonal baş-kuyruk mesafesi ise 36. güne kadar plasental uzunluğuna nazaran daha kısadır. Fetal kemik olguları 35. gebelik gününden itibaren net bir şekilde görülebilir ve sonrasında ki dönemde fetal kemikler hiperekoik alanlar olarak görülür ve görüntü üzerinde akustik bölgeler oluşturduğunu tespit edilir (Resim 15,16). Fetüs üzerinde ilk olarak kafatası olgusu görülür ardından ise aksiyal ve apendiküler kemik olguları gözlemlenir. Bunu takiben, hiperekoik kalp görüntüsü ve hareketi saptanabilir. Fetal ana damarlar tespit edilip, seyri izlenebilir (Resim 15) (Khatti vd., 2017; Sridevi, 2013).



Resim 15: B-mode ultrasonografi ile 35 günlük gebelik tanısı (Fetüsün görüntüsü; Kalp, sıvı dolu mide ve karaciğer tipik görüntüsü ortaya çıkar. Akciğerler bu dönemde hiperekoiktir.) (Taverne ve Noakes, 2019)

2.3.2. Köpeklerde Gebelik Boyunca B-Mod Ultrasonografi Muayene Bulguları

18-21. gün arasındaki bulgular:

Yolk kesesi büyüklü ü ortalama 2 mm çapındadır ve içi sıvı dolu oldu u için ses dalgaları yankılanmadı ı için anekoik görülür. Embriyonik dokular henüz tanımlanmamı tır(England vd. 2003;Kustritz, 2005;Salmano lu vd., 2006; Mantziaras, 2020).

23-25. gün arasındaki bulgular:

Bu gün aralı nda konseptus 7 mm çapında, 15 mm uzunlu undadır ve embriyo hiperekoik bir yapıda görüntülenebilmektedir. Embriyonun yanında küresel sıvı dolu bir allantois kesesi tanımlanabilir. Fetüsün merkezinde kalp atı ları yanıp sönen bir frekansla gözlemlenebilir(England vd., 2003; Salmano lu vd., 2006; Mantziaras, 2020).

26-28. gün arasındaki bulgular:

Allantoisin hacmiartmı tır ve koryon ile vitellin kese arasına yerle ik vaziyette görüntülenmektedir. Amnion 25. günden sonra izlenebilir ve fötüsü saran belirgin hipoekoik bir zar olarak görüntülenmektedir (Eker vd., 2006; Mantziaras, 2020).

28-30. gün arasındaki bulgular:

Allantois büyüümü ve vitellin keseyi kısmen çevrelemi tir. Vitellin kese kutupları yassıla mı görünümündedir ve allantoisten daha küçüktür, fötüs bipolar ekojenik görüntü vermektedir (England vd., 2003; Mantziaras, 2020).

30. günden sonraki dönembulguları:

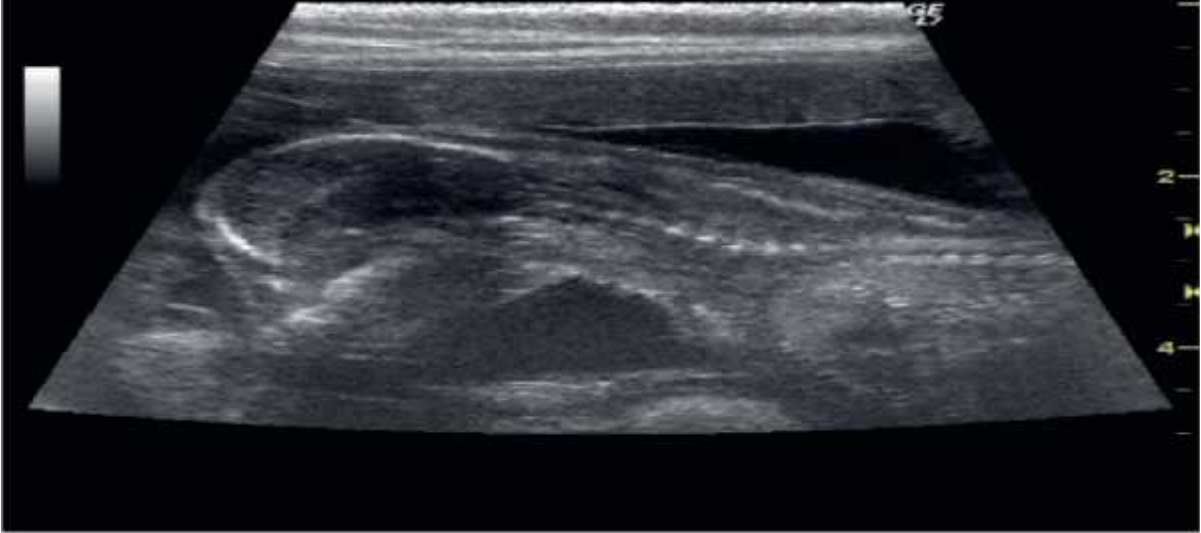
Allantoik zarlar vitellin keseyi sararak birle mi tir. Tubular vitellin kesenin zarı allantoisten daha ekojenik olarak ve yaygın katlanmı görünümü ile kolayca ayırt edilebilmektedir. Fötüsde büyüümü tür (England vd., 2003; Mantziaras, 2020).

30-35. gün arasındaki bulgular:

Bu dönemle birlikte fetal hareket ba lar. AyakuçlarıUSG'degörölmeye ba lar. Kıllar ve tırnaklar olu maya ba lar. Fötus yakla ık 18 - 30 mm boyundadır. Fötuslar köpek eklini almaya ba lar. Mide, safra kesesi ve idrar kesesi olu ur ve ultrasonografi de tespit edilecek büyüklü e geli ir. skelet sistemi olu maya ba lar.

36 – 42. gün arasındaki bulgular:

Embriyo halen plasental zondan kısadır. Akci erler ve karaci er olu ur.Fötüste en hızlı büyüme 32-55. günler arasında olur ve bu dönemde fetal hareketler görüntülenir. Otuz be inci günden sonra fetal ba , gövde ve abdomen belirlenebilir. Fetal iskelet 40. günden sonra gözlenir ve kemikler hiperekoik görünümündedir. Yine bu günden sonra yapılan ultrasonografik muayene ile alınan horizontal görüntüde fötusun ense-kuyruk sokumu uzunlu u zoner plasentanın uzunlu undan daha fazladır. Bu ölçümgebeli in 44-45. günlerinde görülen de i iklik olarak belirtilmektedir. Bu evrede hiperekoik kalp kapakçıkları hareketli olarak izlenir. Kırk be inci günden sonra anekoik mideyi, karaci erin kaudalinde olguların %90'ından fazlasında görüntülemek mümkündür. Birkaç gün sonra da idrar kesesi abdomenin kaudalinde görülebilir ve dikkatli bir muayene ile urachus görüntülenebilir (England vd., 2003; Kustritz, 2005; Eker vd., 2006; Pretzer, 2008). Ultrasonografide yanlış pozitif gebelik tanıları, idrar kesesinin yanlışlıkla uterus olarak tanımlanması veya konseptusların tanıdan sonra rezorpsiyonuna ba lı olabilir. Yanlış negatif tanıları ise, gebeli in henüz 23 günden erken olması ya da ba ırsaklardaki gazın küçük konseptusları perdelemesi sonucunda ortaya çıkabilir. Yavru sayımlarındaki hatalarda ise; do an yavruların tanıdakinden az çıkması, aynı yavrunun iki defa sayılmasına veya bazı fötüslerin rezorbe olmasına ba lı olabilir. Yavruların tanıdan fazla çıkması ise özellikle fötüs sayısı dörtten fazla oldu unda ortaya çıkmaktadır (England vd., 2003; Kustritz, 2005; Mantziaras, 2020; Resim 16 ve 17).



Resim 16: B-mode ultrasonografi ile 40 günlük gebelik tanısı (Taverne ve Noakes, 2019)



Resim 17: B-mode ultrasonografi ile 50 günlük gebelik tanısı (Kalp belirgin bir şekilde görülmektedir ve akciğer ekojenitesi kalbi çevrelediği görülmektedir. Karaciğer ise sağ tarafta hipoekojenik olarak görülmektedir (Taverne ve Noakes, 2019).

2.4.Köpeklerde Gebelik Esnasında Hormonal Değişimler

2.4.1. Progesteron

Gebelik esnasında en önemli hormon progesteron(P_4)olarak kabul edilir. Köpekte ovulasyonun zamanında, serum P_4 düzeyinin yaklaşık olarak 5–8 ng/ml'ye ulaşması gerekir (15,9 ile 25,4 nmol/L). Gebeliğin ekillenmesi ile birlikte, 10 ile 30. Günler arasında, bu değer 15 ile 85 ng/ml (47,7- 270,3 nmol/L)düzeyine yükselir. Gebeliğin son döneminde ise serum P_4 düzeyi; 4 ile 16 ng/ml'a (12,27–50,88 nmol/L arasında) düşer ve yaklaşık olarak iki hafta boyunca bu değerlerde kalır. Progesteron gebelik esnasında uterus ve hormonal sekresyonda önemli rol oynar. Bunlar endometriyum dokusunun doğru hazırlanması, yavrunun uterus içerisinde yerleşmesi, plasentanın gelişmesi ve devamlılığı, östrojen etkisinin tersi etkilerde çalışarak kontraksiyonları engellemesi ve uterusun üzerinde yavrunun tutunmasını sağlar. Bununla birlikte temel anlamda bakıldığında gebeliğin devamı, gebeliğin

fizyolojik de i imlerini ve yavrunun ya ama tutunmasını sa lar (Concannon, 1986; Lindforsberg,2010;Concannon, 2005; Vestergen-Onclin ve Vestergen, 2008).

Gebelik esnasında P₄korpus luteum (CL) tarafından üretilir. Progesteron ile birlikte LH ve prolaktin hormonlarının luteotrofik etkileri de vardır. Progesteron etkisiyle birlikte dopamin agonistlerinde azalmalar meydana gelir. Ovariohistektomi operasyonları veya hormonal uygulamalar sonrasında luteolizisin sa lanmasıyla birlikte gebelikler sonlanabilir. Köpeklerde siklus ortalama 6-8 ay arasında sürer. Bu süre2 haftalık bir foliküler evre, 2 ay kadar süren luteal evre,2 ile 4 ay süren endometriyal rejenerasyon evresi ve bunları takiben 1 ile 3 ay arasında anöstrus evresinden oluşmaktadır. Köpek gebelikleriCL'dan salgılanan P₄sayesinde devam eder. Gebeli in ortalarından itibaren prolaktin salgılanmaya başlar ve böyleceCL'un devamlılı nı sa lanır. Progesteron düzeyinde oluşan uzun süreli dalgalanmaya da 48 saat süreyle 2ng/ml de erinin altındaki düzeyi gebeli in erken dönemlerinde yavru kayıplarına ya da embriyonik rezorpsiyona yol açmaktadır (Gunzel-Apel vd., 2006).

Bununla birlikte gebelik esnasında birçok hormonal de i iklikler de gerçekleşir. Ultrasonografik ölçümlerin yanında normal ve normalden sapan kan de erlerine bakarak gebelik sürecindeki de i imlerin belirlenmesi önem kazanmaktadır.Tüm normal köpeklerde, gebe olan ve gebe kalmayan köpeklerde diöstrusda serum P₄düzeyleri yüksektir. Bunun sebebi ise di er türlerden farklı olarak CL'un gebeli e ba lı olmadan, varlı nı sürdürmesi yani uterustan etkili bir luteolizin sa lanamaması nedeniyle fonksiyonel kalması ve etkisinin devam etmesidir. Her ne kadar bazı çalı malarda gebe köpeklerde erken diöstrusta serum P₄düzeyleri, gebe olmayan köpeklere kıyasla daha yüksek olduğu belirtilse de çalı maların bazıları gebe ve çiftle tirilmemiş köpekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmektedir (Noakes,2009).

Klinik uygulamada, tohumlama için en uygun zamanı belirlemek üzere serum P₄düzeleleriniizlemek için çe itli yöntemler kullanılmı tır, çünkü bu yöntem, serum LH düzeyinin izlenmesinden daha pratikve ekonomiktir.Köpek üreme fizyolojisi ile ilgili daha önce yapılan çalı malar, P₄düzelelerinin LH artı ndan sonra büyük ölçüde de i e bilece ini göstermektedir.Bu nedenle, do um tarihinin, preovulatuvar LH artı ı sırasında meydana gelen P₄düzeledekiyükseli e ba lı olarak do ru bir ekilde tahminedilebilece i belirlenmi tir (Concannon vd.,1975).

Di ilerde gebelik tarihinin tahmini, embriyonik geli im hızı ile e zamanlı oldu undan ve preovulatuvar LH artı zamanı ile yavrunun geli imi arasında bir ili kinin olması mümkündür (Bysted vd.,2000).

Bu nedenle, gebelik yaşı ve dolayısıyla doğum tarihi, preovulatuvar LH artımdan itibaren doğru bir şekilde belirlenebilir. Beaglelarda yapılan çalışmalarda, preovulatuvar LH artımdan doğuma kadar geçen ortalama gebelik süresini 65 ± 1 gün olarak bildirmiştir (Concannon vd.,1975).

Gebelik, annenin bağışıklık sisteminin fizyolojik adaptasyonunu gerektiren proinflamatuvar bir durum olarak kabul edilir. Gebelik sırasında hem östrojen hem de P_4 'ün bağışıklık hücreleri üzerindeki etkisiyle endokrin ve bağışıklık faktörleri arasındaki bir etkileşimin katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Schumacher vd.,2014).

Ayrıca, anne vücut ağırlığı veya yavru boyutundan bağımsız olarak doğru tahminler elde edildiği görülmüştür. Bu sonuçlar, köpeklerin gebelik süresinin annenin vücut ağırlığı veya yavru boyutundan etkilenmediğini bildiren Linde-Forsberg vd., (2010) tarafından desteklenmektedir.

2.4.2. Akut Faz Protein (CRP)

C-reaktif protein (CRP), proinflamatuvar sitokinler tarafından uyarıldıktan sonra esas olarak karaciğerde üretilen bir akut faz proteindir (Ceron vd., 2005). Akut faz proteinleri yangı inhibitör görevi üstlenir ve bakteriyel proteinlere bağlanır (Gabay ve Kushner,1999). Köpeklerde yangıya bağlı olarak artan CRP konsantrasyonları 24-48 saatlik sürede zirve yapar ve yangı sonrası dört haftaya kadar tespit edilebilir düzeyde seyreder (Ceron vd.,2005). CRP, klinik muayenelerde hem akut hem de kronik yangısal bozuklukların bir belirteci olarak değerlendirilebilir (Ceron vd., 2008).

Akut faz proteinleri, gebelik gibi normal fizyolojik durumlarda ve yangısal hastalığın varlığında salgılanan bir molekül sınıfıdır. Diöstrus sırasında uterus yangısının ortaya çıkması ve elde edilen değerlerin farklı olmasından dolayı, bu testler aracılığıyla pyometrayı gebelikten ayırmak mümkün olabilir (Concannon,1997; Holst vd.,2019). C-reaktif protein

düzelelergebeli in ortasında zirve yapar ve gebeli in 20. gününden sonra gebe köpeklerin %78'inde belirgin bir ekilde yükseldi i bildirilmi tir (Eckersall,1993; Holst vd.,2019). Gebe köpeklerde ayrıca ovulasyondan dört ile be hafta sonra serum CRP konsantrasyonunun yakla ık 80 mg/L'ye kadar yükseldi i görülmü tür (Concannon,1996;Rotavd.,2019).CRP daha sonraki be hafta içerisinde normal seviyesine döner. Akut faz proteinlerinin ço u, pro-inflamatuar sitokinler, interlöykin 1(IL-1), IL-6 ve tümöral nekroz faktörü (TNF) sayesinde uyarıldıktan sonra hepatositler tarafından sentezlenir ve kan dola ımına salınır. Eckersall vd., (1993) gebelik süresi boyunca köpekleri de erlendirmi ve gebeliklerin ikinci yarısında CRP'nin belirgin ölçüde arttı nı ve do um sonrası ani bir dü ü oldu unutespit etmi tir. Köpeklerde gebelik sırasındaki CRP konsantrasyonlarının $77,5 \pm 7,1$ mg / dl'ye yükseldi ini ve bu de i ikli in gebelik sırasındaki hormonal profillere atfedilebilece ini bildirmi lerdir (Kuribayashi,2003;Holst vd.,2019;Rotavd.,2019).

Akut faz reaksiyon, lökositöz, vasküler geçirgenlik de i iklikleri ve metabolik de i iklikler dahil olmak üzere çe itli savunma reaksiyonları ile karakterizedir. Bu etkilerin ço una, esas olarak hepatositlerden salınan akut faz proteinleri adı verilen bir dizi plazma proteini aracılık eder. Köpeklerde, gebelik sırasında akut faz proteinlerinin düzeylerindeki de i iklikler bilinmektedir. Üç haftalık gebelikten sonra haptoglobin düzeyinde önemli bir artı tespit edilirken, seruloplazmin, glikoprotein ve alfa-2-globulin düzeyleri dört hafta sonra arttı tır(Vannuchi,2002).C-reaktif protein düzeyinin, gebeli in ortasında köpek serumunda yükseldi i gösterilmi tir(Eckersall,1993; Kuribayashi,2003). Fibrinojen ba ka bir akut faz proteindir ve P₄enjeksiyonlarının fibrinojen düzeyiniarttırdı ı bilinmektedir(Gentry,1981). Fibrinojen düzeyi, metoöstrüste döneminde ki gebe olmayan köpeklerde anöstrus döneminden önemli ölçüde daha yüksektir. Gebe köpeklerde ise gebe olmayan köpeklere göre östrus döngüsüne kar ılık gelen metaöstrus dönemine göre yakla ık üç kat daha yüksektir (Gentry,1981; Bunck,2001). nsan tıbbında, gebelik sırasında akut faz proteinlerindeki de i iklikler gebeli e özgü referans aralıklarını gerektirir (Larsson vd.,2008).

Gentry ve Liptrap (1981) plazmatik fibrinogenin gebelerde sapmalarını ölçmü tür veiki pik tespit etmi tir: biri gebelik ortasında, di eri ise do umun ba ladı ı dönemdedir.Gebe olmayanköpeklerde ise hiçbir de i iklik olmamı tır. İlk pik, embriyonik implantasyonla ili kilendirilmi tir (Eckersall ve di erleri, 1993). Buna ek olarak ise gebelikte endokrin hormonlarının etkisi diye atıfta bulunulmu tur (Kuribayashi vd.,2003).Bu nedenle, organizmanın bu olaya yanıtı genelle tirilmi bir yangısal reaksiyon olarak kabul edilebilir ve

akut faz protein düzeylerinin, esas olarak LH pikini takip eden 16–18. günlerde yer alan embriyonik implantasyonu takiben artı gösterdi i dü ünülmü tür (Concannon, 1986).

Geçmi te, köpeklerde erken gebelik te hisi için bir yakla ım olarak CRP ve di er akut faz reaksiyon düzeylerinin analizi önerilmi tir (Evans ve Anderton, 1992; Vannucchi ve di erleri, 2002).Do umdan sorumlu mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamı olsa da, miyometriyumda yangısal bir yanıtın kadınlarda ve di er memeli türlerinde meydana geldi i belirlenmi tir (Thomson ve di erleri, 1999; Mendelson ve Condon, 2005; Leong ve di erleri, 2008). Be erihkimlikte yapılan bir çalı amada kadınların do umdan önce, do um sırasında ve sonrasında CRP ölçümleri yapılmı ve çıkan sonuçlarda majör bir akut faz yanıtının fizyolojik bir olu um oldu u do rulanmı tır (Cicarelli ve di erleri, 2005). Fakat sadece çiftle me zamanı bilinen gebe köpeklerde yalnız CRP ölçümü ile do um zamanının belirlenmesi olanaksızdır.Ama CRP yakla an do umun kesin bir tahmini, uzun gözlem sürelerinden kaçınmak için çok yararlı olabilir ve sezaryen operasyonlarının zamanlaması için çok önemlidir(D bski vd., 2016). Serum P₄düzeido umdan önce azalarak (Onclin ve Verstegen, 1997)2 ng/ml'nin altına dü er (Hoffman,1999).P₄düzeiyi bu de erin altınadü tü ünde, do umun 48 saat içinde gerçekle mesi muhtemeldir (Rota vd., 2015; De Cramer ve Nöthling, 2018).

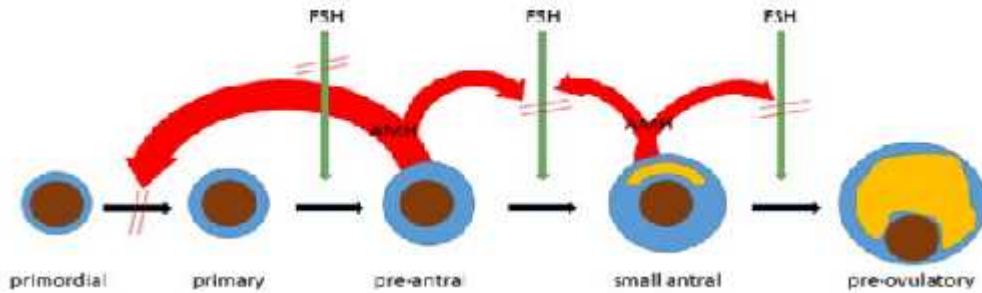
nflamasyon süreci sırasında, akut faz proteinlerinin daha yüksek serum düzeyine ula tı ı belirlenmi tir (Eckersall vd.,1993).Karaci erde üretilen bu proteinler, ate , artmı eritrosit sedimantasyon hızı ve nötrofili ile ili kili lökositoz gibi de i kenlere göre enflamatuar veya enfeksiyöz süreçlere sistemik yanıtın daha güvenilir göstergeleri olduklarına inanıldı ı için klinik muayenelerde de erlendirilmi tir (Jain, 2011).

Bununla birlikte, akut faz proteinleri sentez, da ılım ve eliminasyon gibi farklı metabolik özelliklere sahiptir.Bu nedenle, gebelik sırasında fibrinojen ve CRP düzeyleri, tüm akut faz proteinleri baz alınarak genelleme yapılması mümkün de ildir.Bu proteinlerden birinin düzeyindekiartı gebeli in erken döneminde gerçekle ebilir ve bu da erken gebelik te hisini mümkün kılar. Buna ek olarak CRP ölçümleri günümüzde birçok klinikte pratikte uygulanmaktadır ve do um zamanının belirlenmesinde kullanılabilmesi operasyon planlaması, gebeli in takibi ve yorumlanması açısından yararlı olaca ı üzerine yayınlar bulunmaktadır (Nielsen vd.,1990; Eckersall vd.,1993).

2.4.3. Anti Mullerian Hormonu (AMH)

Anti-Mullerian Hormon (AMH; inhibe edici hormon) büyüme hormonu - ailesine (Growth Hormon) ait bir glikoproteindir (Josso vd.,2001).

Anti-Mullerian Hormon, ovaryum'un granuloza hücreleri tarafından veya testis'in sertoli hücrelerinden eksprese edilir (Josso vd.,2001) ve FSH tarafından a ırı foliküler olu umunu inhibe ederek primer folikül olu umunu sınırlar. AMH salınımı, preantral ve küçük antral foliküllerde folikülogenezisin seçim a amasında en yüksek düzeydedir. Bu artı , foliküller geli tikçe ve FSH salınımının arttı ı seçim a amasına girerken azalır. Hormonun en önemli biyolojik rolü isminden de anla ılaca ı üzere erkeklerde fötal müller kanalının gerilemesini sa lamasıdır (Josso vd.,2001). Olgunla mamı sertoli hücreleri yüksek düzeyde AMH salgılar (Banco vd.,2012). Pubertas sonrası testosteron sayesinde, olgun sertoli hücreleri tarafından androjen reseptörüne ba lı olarak AMH üretimi sa lanır ve Leydig hücrelerinin aktivitesini de sa lamı olur (Racine vd.,1998). Di ilerde ise di er türlerde oldu u gibi köpeklerde de pre-antral ve küçük antral foliküllerde üretilir (Nagashima vd.,2016,Resim 18).



Resim 18. AMH esas olarak antral öncesi ve küçük antral foliküllerde üretilir. Bu, köpeklerinde de dahil oldu u birçok türde gösterilmi tir (Nagashima ve di erleri, 2016)

AMH'nin primordiyal folikül büyümesinin ba lamasını engeller (Durlinger vd., 2002), böylelikle ovaryumları folikül havuzundaki prematüre foliküllerin yıkılmasındankorur. Ek olarak, AMH'nin, FSH'nin pre-antral ve küçük antral foliküllerin büyümesi üzerindeki uyarıcı etkisini engeller (Durlinger vd., 2002) ve bu etkinin, siklus sırasında düzenleme açısından önemlidir. Polikistik ovaryum sendromu ve premature ovaryum yetmezli i gibi durumların de erlendirilmesinde, AMH tayini ile ovaryumun fonksiyonlarını yerine getirip getirilmedi ide ortaya konulabilmektedir (La marca,2006).Buna ek olarak ovaryum kalıntısı durumlarında da yine günümüzde tanı amaçlı olarak tıpta çokça kullanılmaktadır (Brodin vd.,2013).

Benzer şekilde AMH, ineklerde ovaryum gonadotropinine duyarlı folikül havuzunda follikül sayısını tahmin etmek için endokrin markeri olarak kullanılmı tır (Rico vd., 2009) ve süperovülasyon programlarına uygun donörlerin seçiminde ve süt ineklerinde en iyi düzeydeki aktarılabılır embriyoların üretilmesinde önemli bir klinik araç olarak kullanılır (Rico vd., 2012).

Di i hayvanlarda sadece ovaryum tarafından salınması dolayısıyla, ovaryuma ait fizyolojik ve patolojik anomalileri te his etme olanakları sunar (Turna-Yılmaz vd.,2015).

Kediler üzerinde yapılan bir çalı mada, AMH konsantrasyonu gebeli in 30-50. günleri arasında en yüksek düzeye ula tı ı saptanmı ve elde edilen verilerin gebe olmayan kedilere göre daha yüksek oldu u ortaya konulmu tur. lerleyen gebelik dönemlerinde ise düzeyleri inazaldı ı görülmü tür ($p<0,05$). AMH'ın ovaryumlar üzerinde de sekonder ve antral foliküllerin granüloza hücrelerinde ve CL'un interstisyel hücrelerinde immünpozitif oldu u gözlemlenmi tir ve bu immünpozitif alanların en yüksek düzeyinin ise 41. ve 46. gün civarında oldu u tespit edilmi tir ($p<0,05$). Korpora lutea sayısı ile ovaryum dokusundaki AMH sinyali arasında ise de pozitif korelasyon saptanmı tır ($p<0,05$). Ancak bu durum sadece gebeli in orta döneminde gözlemlenmi tir (Gültiken vd., 2022).

2.4.3.1 Erkek köpeklerde ve kedilerde AMH hormonunun klinik uygulamaları

2.4.3.1.1. Kriptor idizm ve kastrasyon olguları

Anti Mülllerian Hormon, erkek kedilerde kastrasyon durumunu te his etmek için güvenilir bir testtir (Axner ve Holst,2015). AMH konsantrasyonları yeti kin erkeklerde yüksektir ve pubertas öncesi ise daha da yüksektir (Axner ve Holst,2015).AMH analizi erke in ya ına bakılmaksızın testis varlı ın belirlenmesi için kullanılabilir. Köpeklerde, buza ılarda ve atlarda, AMH analizi testis dokusunu abdominal olup olmamasına bakılmaksızın öngörülmesini sa lar (Claes vd.,2014). AMH analizi, kimyasal kastrasyonun (örne in deslorelin ile) de erlendirilmesi için uygun de ildir, çünkü bu uygulamanın köpeklerde AMH konsantrasyonlarının artmasına neden oldu u belirlenmi tir (Holst,2015).

2.4.3.1.2. Sertoli hücre tümörlerinin varlı ının saptanması

Anti Mülllerian Hormon'nun, olgunla mamı ve neoplastik sertoli hücrelerinin saptanması açısından iyi bir belirteç oldu u bulunmu tur (Banco vd.,2012). Sertoli hücre

kökenli testis tümörleri olan köpekler, sağlıklı köpeklere veya di er testis patolojileri olan köpeklere göre on ile bin kat daha yüksek serum konsantrasyonuna sahiptir (Ano vd., 2014; Holst ve Dreimanis, 2015).

2.4.3.1.3. nfertilite çalı maları

Anti Müllerian Hormon'un sertoli hücresinin, germ hücrelerinin besleyici bir rolü vardır. Ayrıca spermatogenezi düzenleyen endokrin ve parakrin maddelerin üretimi, androjen ba layıcı proteinin salgılanması ve leydig hücreleri ile etkile im dahil olmak üzere önemli i levlere sahiptir (Holstein vd.,2003). Serum AMH konsantrasyonu sertoli hücre görevlerini yansıtt ından, erkek hayvanlarda subfertilite olgularında ek bir tanı parametresi olu turabilir (Domain,2022). Erkeklerde, seminal plazmadaki AMH konsantrasyonunun, sperm sayısı ve motilitesi ile ili kili oldu u gösterilmi tir (Andersen ve 2016).

2.5. Di i köpeklerde ve kedilerde AMH hormonunun klinik uygulamaları

2.5.1. Ovarian Remnant Sendrom (ORS)

Anti Müllerian Hormon analizi ile kısırlandırılmı kedi ve köpekler ile kısırlandırılmamı olanlar ayırt edilebilir (Place vd.,2011). Yapılan bir çalı mada kısırlandırılmamı ve kısırlandırılmı 29 di i köpe in 27/30'u (%90) do ru bir ekilde tespit edilmi tir (Themmen vd., 2016). Kedilerde ise AMH analizi, kısırlandırılmı di ileri kısırlandırılmamı di ilerden ayırt etmek için güvenilir bir test olarak tanımlanmı tir ve 16 kısırlandırılmamı ve 15 kısırlandırılmı di inin tümünü do ru bir ekilde tespit edilmi tir (Axner & Strom Holst, 2015).

AMH, kedilerde (Place vd., 2011) ve köpeklerde (Turna Yılmaz vd., 2015) ORS te hisi için yapılan çalı malarda AMH'nin ortalama serum düzeyleri kısırlandırılmı di i köpeklerde ($0,28 \pm 0,09$ ng/ml), kısırlandırılmamı di i köpekler ($4,26 \pm 0,82$ ng/ml) ve ORS'li köpeklere ($4,4 \pm 1,09$ ng/ml) göre önemli ölçüde daha dü ük tespit edilmi tir (Turna Yılmaz vd., 2015).

2.5.2. Granulosa hücre tümörleri

AMH, kadınlarda (La Marca vd.,2006), kısıraklarda (Claes vd., 2014) ve ineklerde (El-Sheikh Ali vd., 2013) granüloza hücreli tümörler (GCT) için spesifik bir belirteçtir. Kedi veya köpekde bu kullanıma ilişkin yayınlanmış bir makale olmasa da yüksek AMH konsantrasyonları elde edilebileceği düşünülmektedir.

2.5.3. infertilite

İnsanlarda yüksek AMH konsantrasyonları, anovulatuvar infertilitenin yaygın bir nedeni olan polikistik over sendromunun teşhisinde faydalıdır (Jamil vd., 2016). Azalmış ovaryum rezervi ve ilerlemiş folikülogenez nedeniyle doğurganlığı azalmış obez hastalarda düşük AMH konsantrasyonları tespit edilmiştir (Jamil vd., 2016).AMH konsantrasyonları kısırlaştırılmamış hayvanlar arasında deyimlik gösterir, ancak AMH konsantrasyonlarının ineklerde (Monniaux ve diğerleri, 2012) ve kadınlarda (Van Disseldorp vd., 2010) siklus aşamasından nispeten bağımsız olduğu düşünülmektedir. Hem köpeklerde hem de kedilerde hayvanlar arası büyük deyimlikler vardır (Axner ve Strom Holst, 2015; Nagashima vd., 2016; Place vd., 2011), bu ise fertilite üzerindeki bağıntısının tespit edilmesini güç kılacaktır. AMH analizinin infertilite araştırmalarında kullanımını bu türler için değerlendirilmemiştir.

2.5.4. n-vitro fertilizasyon teknikleri ve ORS

AMH düzeyi, sıçanlarda (Ireland vd., 2011) ve kadınlarda antral folikül sayısını (AFS) yansıtır. AMH düzeyinin ölçülmesi analizi, ineklerde embriyo transferi için gonadotropin tedavisi sonrasında foliküller ve ovaryum tepkisini tahmin etmek için faydalıdır (Ricovd., 2012).Ayrıca keçide embriyo üretimi için yol göstericidir çünkü AMH yüksekli inegöre yaklaşıklık olarak folikül sayısını tahmin etmek mümkündür (Monniaux vd., 2011). İnsan in-vitro fertilizasyon uygulamalarında yaygın olarak kullanılan bir araçtır (Brodin vd.,2013). Köpeklerde, LH zirvesinden önce, erken antral folikül sayısındaki artışı ve düğüle aynı zamana denk gelen bir AMH zirvesi tanımlanmıştır (Nagashima vd., 2016). Bu nedenle, AMH'deki artışın, östrusun başlangıcının tahmin edilmesini sağladı ve AMH'nin izlenmesinin, ovulasyonu 10 gün önceden tahmin edilmesini mümkün kıldı ön sürülmüştür. Bu, IVF için ovulasyon öncesi oositlerin toplanmasını daha iyi hale getirebilir. AMH ve AFS arasındaki korelasyon, nesli tükenmekte olan köpek ırklarında, en iyi üreme çiftlerinin planlanması ve yaşı bireylerde popülasyon planlaması için potansiyel dere sahiptir (Nagashima vd., 2016).

2.5.5. Cinsel farklılaşma bozukluklarında AMH üzerinde ki değişim

Anti Müllerian Hormon ölçümleri insanda cinsel gelişim bozukluklarının araştırılmasında klinik olarak kullanılabilir (Josso vd.,2001). Örneğin, Klinefelter sendromlu (47,XXY) erkeklerde, pubertas sonrasında normalin altında AMH konsantrasyonları bulunur ve bu durum, testis dokusunun ileri düzeydeki yıkımı ile açıklanabilir (Akslaede vd., 2011).Kastrasyon sonrası testis dokusu bulunan erkek hayvanlardaki AMH değerlerinde artış gözlemlenirken, adrenal androjen üretimi yüksek olan dişi köpeklerin olgularında ise dişi referans değerlerinde AMH seviyesi gözlemlendiği tespit edilmiştir (Johansen vd.,2013). Köpek ve kedide cinsiyet gelişim bozukluğu (DSD) rapor edilmiştir (Meyers-Wallen, 2012), ancak bu türlerde DSDara tırmalarında AMH analizinin kullanımına ilişkin henüz bir rapor bulunmamaktadır.

BÖLÜM III

Materyal ve Metot

3. Materyal ve Metot

3.1.Hayvan Materyali ve Gruplandırılması:

3.1.1. Hayvan Materyalinin Oluşturulması

Bu çalışmada hayvan materyalini, 2018-2020 yılları arasında, Yakın Doğu Üniversitesi Hayvan hastanesine gebelik kontrolü için getirilen klinik olarak sağlıklı toplam 20 adet dişi köpek oluşturulmuştur. Ara tırma gebelik pozitif ve gebeliği negatif olarak saptanan köpeklerden oluşturulmuştur. Hayvan sahiplerine onay formu imzalatıldıktan sonra köpekler çalışmaya alınmıştır (Yakındoğu Üniversitesi 66 numaralı ve 03/2019 tarihli Etik Kurul Kararı).

Çalı manın hayvan materyalini olu turan de i ik ırklardaki (Alman çoban köpe i, ngiliz Pointer, Golden Retriever, Labrador Retriever, Cocker Spaniel, Terrier, Litse cyprus hound, Melez) köpeklerin ya ları 2 ile 7 ya (ortalama 5,2±0,78 SE) arasındaydı. Canlı a ırlıkları ise 6,2 ile 30 kilogram arasında de i mekteydi (ortalama 18,7±1,89kg SE).

3.1.2. Hayvan materyallerinin gruplandırılması:

Hayvanlar ikigrupta incelendi. Hayvan sahipleri tarafından Yakın Do u Hayvan Hastanesine getirilen köpeklerde çiftle me zamanı vajinal sitoloji ve P4de erlerine bakılarak belirlendi (>5 ng/ml). Proöstrus döneminden ba layarak iki günlük aralıklarla köpeklerden vajinal sitoloji örnekleri alındı, süperfisiyal hücrelerin artmaya ba ladı ında günlük olarak sitoloji tekrarlandı. Yüzeysel hücrelerin kornifikasyonu %70-80'e ula tı ında ve P4 de erleri >5-8 ng/ml'ye yükseldi inde di i köpekler çiftle tirildi. Tüm köpeklerde, çiftle meden sonraki gün ilk gün olarak kabul edildi. Çiftle meden sonraki ilk kan örne i 12. günde alındı. Gebelikler ultrasonografik olarak 25. ve 35. günlerde do rulandı. Gebeli in 25. ve 35.günlerinde gebe olmadı ı belirlenen hayvanlar gebe de il grubuna (G-) alındı. Gebe hayvanlarda ise gebelik kontrollerine 25.,35.,45. ve 55. günlerde devam edildi. Gebeli i devam eden köpekler (G+) 12. günden itibaren gebe olarak kabul edildi (DC-N3 Vet, Convex Prob, 5 MHz, Mindray, Senszen, Çin). Ultrasonografi kontrolleri gebe (n=13) ve gebe olmayan (n=7) hayvanlarda 25., 35., 45. ve 55. günlerde yapıldı; kan örnekleri 12. günden ba layarak do umdan sonraki bir güne kadar (D+1) kontrol günlerinde yapıldı. G- köpeklerde, kan örnekleme 12. günden itibaren G+'ler ile aynı günlerde alındı. Son örnekleme ise ovulasyon sonrası 63. gününde yapıldı (Concannon,1983). Kan örnekleritam kan sayımı (CBC) için EDTA'lı tüplere; P4, AMH ve CRP ölçümü için serum ayırıcı tüplere alındı.

Kan örnekleri 10 dakika süreyle 1500 g'da santrifüjedildi. Çıkan serum analiz a masına kadar -20°C'de saklandı. CBC için kan örnekleri aynı gün BC-2800Vet veteriner hematoloji analizörü (Mindray, Shenzhen, Çin) ile ölçüldü.

Bu durumda çalı mada iki grup elde edildi:

Grup 1: Ultrasonografik kontroller sürecinde gebe oldu u belirlenen köpekler (G+; n=13)

Grup 2: Çiftle meden sonra gebe kalmadı ı belirlenen köpekler : (G-; n=7)

Hayvan materyalinin gruplandırılması a a ıdaki tabloda verilmi tir (Tablo 1).

Tablo 1: Hayvan materyallerinin gruplandırılması

Grup	Gebelik	n	Bakılan Parametreler	USG inceleme	
Grup 1 (G+)	Pozitif	13	AMH, CRP, P4, CBC	Ultrasonografik	Alanların incelenmesi
Grup 2 (G-)	Negatif	7	AMH, CRP, P4, CBC	Ultrasonografik	Alanların incelenmesi

Bu gruplara ek olarak doğum sonrasında yavru sayılarına göre alt gruplandırma yapıldı. Doğumunda 1-2 yavru olan hayvanlarda (n=6) G1A, 3-4 yavru olan hayvanlarda (n=4) G1B ve 5-11 yavru doğum yapan hayvanlarda (n=3) ise G1C grubuna dahil edildi (Tablo 2). Bir başka alt grup ise annelerin vücut ağırlığına (kg) göre yapıldı. Buna göre G1X(<10 kg, n=5), G1Y(10-20 kg, n=4) ve G1Z(20-30 kg, n=4) olarak oluşturuldu (Tablo 3).

Tablo 2: Yavru sayılarına göre gruplandırma

Grup	Yavru sayısı	n	Bakılan Kan Parametreleri
G1A	1-2	6	AMH, CRP, P4, CBC
G1B	3-4	4	AMH, CRP, P4, CBC
G1C	5-11	3	AMH, CRP, P4, CBC

Tablo 3: Annelerin ağırlığına göre gruplandırma

Grup	Vücut ağırlığı (kg)	N	Bakılan Kan Parametreleri
------	---------------------	---	---------------------------

G1X	<10	5	AMH, CRP, P4, CBC
G1Y	10-20	4	AMH, CRP, P4, CBC
G1Z	20-30	4	AMH, CRP, P4, CBC

3.2.Gruplardaki Tekrarlanma Sıklığı

G+ ve G- uygulamaya aynı anda başlandı. Grupların tamamında çiftlemeden sonraki 12. Günden itibaren sırasıyla 25.,35.,45.,55., günde kontroller yapılarak örnekleri toplandı. Buna ek olarak G+ grupta doğumun ertesini günü kan alımı ve kontroller yapılırken G- grupta 63. günde kan alımı ve kontrolü yapıldı.

3.3.Metod:

3.3.1. Ultrasonografik Görüntülerin Toplanması:

Araştırma kapsamında Yakın Doğu Hayvan Hastanesinde bulunan Mindray Dc-N3 Vet Diagnostik Ultrason ultrasonografi cihazı (konveks prob,5 MHz ve B-mode) ile saptanılan resimler kullanılmıdır. Elde edilen görüntüler bilgisayar ortamına .png formatında kaydedildi. Bu görüntüler gebelik günleri ve köpek ismi olmak üzere ayrı ayrı klasörlenerek kayıt altına alındı. Ultrasonografi cihazının parlaklık ve kontrast gibi bütün ayarlarının aynı olmasına dikkat edilerek tüm hayvanların USG görüntüleri alındı. Ayrıca probunaçısı ve dokuya uzaklığı gibi tüm ayarlar tek örnek olacak şekilde uygulanması sağlandı. Tüm köpeklerin transabdominal pozisyonda muayenesi yapılarak tek örneklik sağlanmasına dikkat edildi. Görüntüler üzerinde olabilecek tüm hataları ortadan kaldırmak için her uygulamada 20-25 arası görüntü kayıt edildi.

3.3.2. Grup G+ (Gebelik pozitif) köpeklerde yapılan ultrasonografik görüntülerin toplanması:

Çiftlemeden sonrası tüm köpeklerde 25. günden itibaren ultrasonografi görüntüleri kaydedilmeye başlandı. Bununla birlikte 25.günde G+ için yapılan ultrasonografi muayenesinde ilk olarak gebelik haftasını olup, sonrasında yavru keselerinin büyüklükleri dikey ve yatay olarak ölçüldü. Buna ek olarak, uterus duvarında kalınlık ve malar da ölçüldü.

35.günde ise fetal kalp atımı ölçümleri yapıldı. Fetal canlılık ve yavru sularının miktarı takip edildi. Gebeliğin 35.,45. ve 55. günlerinde de yine aynı işlemler tekrarlandı. Bu yöntemle yapılan tüm muayenelerde oluşabilecek fetal resorpsiyonlar ve abortlar açısından da tüm gebe hayvanların kontrolü sağlandı.

3.3.3. Grup G- (Gebelik negatif) köpeklerde yapılan ultrasonografik görüntülerin toplanması:

Çiftle meden sonrası 25. günde gebelikleri negatif olarak saptanan tüm köpekler bu gruba dahil edildi. Yapılan ultrasonografik muayeneler ise yine 25. günden başlandı. Daha sonra sırasıyla 35.,45. ve 55. günlere tekrar edildi. Bu muayenelerde herhangi bir uterus enfeksiyonu veya uterus ta kalınlaşma olup olmadığı izlendi.

3.4.Kan Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Hem G+ hem G- köpeklerde kan örneklerinin toplanmasına çiftle meden sonraki 12. günde başlandı ve USG kontrollerinin yapıldığı tüm günlerde kan örneklemeleri gerçekleştirildi. Bu günler dışında G+ grupta doğumun gerçekleştirildiği ertesinde (D+1) ve G- köpeklerde 63. Günde örneklemeler yapıldı. Tüm örnekler 10 ml steril vakumlu tüplere vena cephalica antebraçii'den alındı. Tüm hayvanlardan toplam 120 adet kan örneği elde edildi. Elde edilen bu kan örneklerinden P4, CRP ve AMH düzeyleri ölçüldü.

Hormon ölçümleri, üretici talimatlarına uygun olarak enzim immünoassay test kitleri kullanılarak gerçekleştirildi. Enzim immünoassay prosedürlerinin yıkama ve okuma adımlarında MW-12A Mikroplaka Yıkayıcı ve MR-96 Mikroplaka Okuyucu Mindray, Shenzhen, Çin) kullanıldı.

Progesteron analizleri, yarı malıba lanma prensibine dayanan enzime bağımlı bir immüno sorbent tahlil (ELISA) kiti kullanılarak yapıldı (Progesteron ELISA-DE 1561, LOT23K032, Demeditec Diagnostis GmbH, Kiel, Almanya). Tahlilin kalite kontrolünde serum kontrol örneği kullanıldı. Tahlil içi ve tahliller arası varyasyon katsayıları (CV) sırasıyla %2,93 ve %4,75 idi. Ayrıca, düşük ve yüksek aralıklı numuneler, geri kazanımları hesaplamak için seyreltilmiş ve seri seyreltmelerde ölçülmüştür; %92,8 ile %107,6 arasında değişmektedir.

CRP düzeyleri, sandviç enzimine bağımlı immüno sorbent testine (Köpek CRP'ye özgü antikor ile kaplanmış), Köpek CRP ELISA (TE1024 Parti No. 220521 TECO®) (Favrot vd.,2021)

dayanan bir köpek spesifik tahlil kiti kullanılarak ölçüldü ve üreticinin protokolleri takip edildi. Her analiz seti için iki seviyeli serum kontrol numunesi do ruluk kontrolü için test edildi. Ayrıca, do rusallı ı de erlendirmek, ba ka bir deyi le do ruluk kontrolü için seri seyreltme testi yapıldı. Geri kazanım (%), sonuçları orta ve yüksek aralıklara dü en hayvanlardan elde edilen ilgili seyreltilmi numune serisinde de erlendirildi. Hesaplanan geri kazanımlar %97,8 – 108 arasındaydı. Tahlilin hassasiyetini kontrol etmek için, tahlil içi ve tahliller arası varyasyon katsayısı (%CV) dü ük kontrol için %3,72 ve %4,50 olarak hesaplandı; Yüksek kontrol için sırasıyla% 3,08 ve 3,70 saptandı.

AMH, daha önce köpekler de dahil olmak üzere çe itli memeli türleri (AMH Gen2 ELISA, A79765, Beckman Coulter-Immunatech s.r.o, Chezhia) (Alm ve Holst,2018;Kowalewski vd.,2011) dahil olmak üzere çalı malarda bildirilen bir ELISA kiti kullanılarak test edildi. Çift monoklonal antikorlar kullanılarak olgun bölgedeki epitoplara özel olarak hedeflenen iki bölgele bir immünoassaydır. AMH Gen II kitini üreticinin talimatlarını izleyerek gerçekleştirildi. Dü ük (2,20-3,66 ng/mL) ve yüksek (7,10-11,9 ng/mL) serum kontrol numuneleri analiz sertifikasında belirtilen limitlere uygun olarak belirlendi. Tahlil içi ve dı ı CV% de erleri dü ük kontrol için %2,99 ve %5,56 olarak hesaplandı. Ayrıca, sonuçları orta ve yüksek aralıklara dü en hayvanlardan elde edilen örneklerden elde edilen olgusallık ve geri kazanımların (%) %96,7-103,2 arasında oldu unu de erlendirmek için seri seyreltme testi gerçekleştirildi.

Hayvanlardan serum seperatör tüplere vena cephalica antebrachiiden uygun venipüktür tekni i ile 10 ml tüpe kan örnekleri alındı. K₂EDTA örnekleri tam kan sayımı için kullanıldı. Örnekler daha Tanı Laboratuvarına sevk edildi. Serum örnekleri pıhtıla mayı takiben 1500 g x 10 dakika olacak ekilde ayrıldı (K241, BRK5324, Centurion Scientific, West Sussex, UK). Serum örnekleri analiz i lemine kadar -80°C' de muhafaza edildi. Serum örnekleri Eppendorf tüplere alınıp, Yakın Do u Üniversitesi Biyokimya Labaratuarında muhafaza edildi.

3.5.Gruplarda De erlendirilen Parametreler

Alınan kan örneklerinde a a ıdaki parametrelere bakılmı tır;

1. Hemogram (Tam Kan Sayımı) (Serum; n=120 adet)
2. Serum progesteron ölçümleri (Serum; n=120 adet)

3. C-Reaktif Protein ölçümleri (Serum; n= 120 adet)
4. Anti müllerian hormon ölçümleri (Serum; n= 120 adet)

3.5.1. CBCparametresi

Tam kan sayımı Yakın Do u Üniversitesi Hayvan Hastanesi bünyesinde bulunan Tanı laboratuvarındaki BC-2800Vet veteriner hematoloji analizöründe (Mindray, Shenzen, China) yapıldı.

3.5.2. CRP Ölçümü

Yangıdurumunun de erlendirilmesi amacıyla akut faz yanıtın göstergesi olan CRP (Canine CRP, Randox, UK) Yakın Do u Üniversitesi Hayvan Hastanesi bünyesinde bulunan Tanı laboratuvarındaki otomatik biyokimya analizöründe (BS120, Mindray, Shenzen, China) tespit edildi.

3.5.3. AMH ve Progesteron Analizi

Serum örneklerinde AMH ve P4 düzeylerinin tespit edilmesi için kullanıma hazır ticari ELISA kiti kullanıldı (sırası ile AL-116 Canine AMH, Ansh Labs, US; DE1561, Demeditec, Germany). ELISA testlerinde yıkama ve okuma a amalarında sırası ile MW-12A Mikropilaka Yıkayıcı ve MR-96 Mikropilaka Okuyucu (Mindray, Shenzen, China) kullanıldı.

3.6.Elde Edilen De erlerin istatistiksel Olarak ncelenmesi:

statistiksel analiz için SPSS Statistics 26.0, IBM, USA programı kullanıldı. Ortalama de er ve standart hata tanımlayıcı istatistikler (\pm SE) uygulanarak elde edildi. De erlerin homojenlik da ılımı Shapiro-Wilk normallik testi ile test edildi. Homojen olmayan veriler için, iki grup arasındaki farklılı ı ortaya çıkarmak için Kruskal Wallis testikullanıldı ve tüm gruplar arasındaki genel fark belirlendi ve daha sonra her grup arasındaki de i imi ayrı olarak test etmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler de erlendirildi inde, normal olarak da ıtılan veriler için Tek Yönlü Anova (Tukey), de erlerin homojen olmayan da ılımı için Tek Yönlü Anova (Tamhane'nin) kullanıldı. Homojen da ıtılmı veriler için T-Testi testi kullanıldı. istatistiksel anlamlılık açısından en dü ük de er olan $P<0,05$ de eri temel olarak alındı.

BÖLÜM IV

Bulgular ve Yorumlar

4. BULGULAR

4.1. Anti-Mullerian Hormon (AMH), Progesteron (P4), C-Reaktif Protein (CRP) de erlerinin gebe ve gebe olmayan di i köpeklerdeki de erleri

Gebelik sürecinde örneklemlerin yapıldı ı günlerde G+ ve G-hayvanlarınAMH düzeyleri arasında herhangi belirgin bir de i iklikbelirlenememi tir (Tablo 4).

C-Reaktif Proteinin,25. ve 35. günlerdeki düzeylerinde G+ grupta 38,26 ve 32,54 mg/L ile çok yüksek düzeyde farklılık bulunurken ($P<0,05$) G- grupta 15,66 ve 15,97 mg/L düzeyleri ile fark bulunamamı tır.Kırk be inci günde ise G+ köpeklerde 19,54 mg/L olan ortalama serum CRP düzeyi G- köpeklerde 5,18 mg/L olarak saptanmı tır ($P<0,01$). D+1 günündeki örneklerde 36,24 mg/L ile G+ grupta yüksek bulunanCRP düzeyiG- grupta 10,10 mg/L düzeyinde bulunmu tur ($P<0,01$; Tablo 4). CRP düzeyinin G+ ve G- grupları arasındaki farklılık ekil 2'de gösterilmi tir.

Progesteron de erlerininG+ ve G- köpeklerde kar ıla tırılmasında 35. gün dı ındaki günlerde herhangi bir farklılık elde edilmemi tir. Gebeli in 35.gününde G+'lerde P4 de eri 89,70 ng/ml iken G-'lerde köpeklerde 40,04 ng/ml olarak bulunmu tur ($P<0,05$)

Tablo 4: AMH, CRP ve Pogesteron De erlerinin gebe ve gebe olmayanlarda de i imi Mean±Std. Error

AMH (ng/ml)

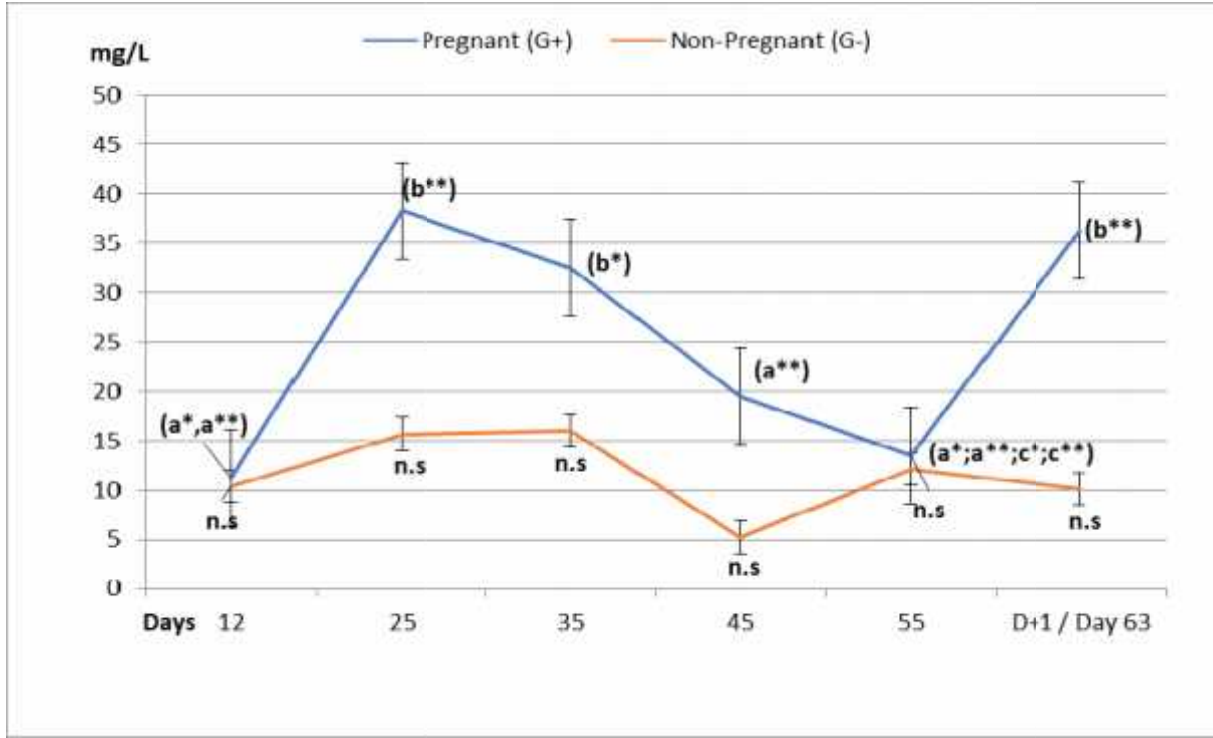
CRP(mg/L)

P4 (ng/ml)

Grup	G+	G-	G+	G-	G+	G-
12. Gün	0,72±0,13	0,34±0,77	11,21±4,84	10,38±5,61	86,47±20,62	80,55±31,79
25. Gün	0,54±0,11	0,28±0,07	38,26±4,54	15,66±8,23	99,06±23,01	63,90±25,84
			(a*)	(b*)		
35. Gün	0,64±0,10	0,36±,11	32,54±4,44	15,97±5,87	89,70±18,69	40,04±17,93
			(a*)	(b*)	(a*)	(b*)
45. Gün	0,68±0,14	0,44±0,16	19,54±4,60	5,18±1,25	59,82±16,19	45,12±31,04
			(a**)	(b**)		
55. Gün	0,87±0,19	0,37±0,06	13,50±3,64	12,13±5,52	24,24±7,87	22,53±14,34
D+1/Day	0,38±0,07	0,33±0,04	36,24±4,61	10,10±5,77	10,43±9,12	31,55±18,64
63			(a**)	(b**)		

Gebelik pozitif: (G+) , Gebelik negatif: (G-),a*:b*=P<0,05; a**:b**=P<0,01

ekil 2: CRP de erlerinin gebe ve gebe olmayan hayvanlara göre çizgisel tablosu:



a*:b* P<0,05; a**:b** P<0,01; a*:c* P<0,05; b:c P<0,05; a**:c** P<0,01. G- grup: n.s.=non-significant.

4.2. Gebelik Sürecinde Gebe Ve Gebe Olmayan Köpekler Arasındaki CBC De erleri

WBC de erleri bakımından gebe ve gebe olmayan gruplar arasında sadece 55. günde istatistiksel yönden önemli bir fark saptandı. Bu günde WBC de erleri G+ grubunda $13,25 \times 10^9 / L$ iken G- grubunda $11,17 \times 10^9 / L$ olarak bulunmu tur (P<0,01)

Aynı ekilde G+ ve G-köpekler arasında gebeli in 55. günü ve do umdan bir gün sonra alınan kan örneklerinde granülosit de erleri bakımından önemli düzeyde farklılık saptandı. Ortalama de erler kar ıla tırıldı ı zaman G+'lerde 55. günde ortalama de er %10,43 iken bu de er G-'de %8,32 olarak bulunmu tur (P<0,01). Do umdan bir gün sonra alınan kan örneklerinde ise G+ grubunda ortalama de er %10,67 iken, G-grubunda %8,12 olarak bulunmu tur (p<0,05).

RBC ve HGB de erleri bakımından gruplar arasında hiçbir dönemde önemli düzeyde bir farklılık elde edilmemi tir. Buna kar ılıklı HCT de erleri bakımından G+ grubunda 45. günü ortalama de er %38,28 iken, G- grubunda %46,70 (P<0,05) ve 55. günde G+'da %36,73 iken G-'de %45,14 olarak bulunmu tur (P<0,01). G+ grubunda G-'e göre bu günlerde önemli düzeyde HCT de erlerinde dü ü ler gözlenmi tir (Tablo 5).

Tablo 5: WBC, Gran, RBC; HGB ve HCT De erlerinin gebe ve gebe olmayanlarda de i imi Mean±Error

Grup/ Gebeli k Günler i	WBC($10^9/L$)		Gran (%)		RBC($10^9/L$)		HGB (g/dl)		HCT (%)	
	G+	G-	G+	G-	G+	G-	G+	G-	G+	G-
12	13,78±1, 85	12,40±1, 26	10,79±1, ,72	10,00±1, 24	6,52± 0,18 ^(#)	6,61± 0,34	14,90± 0,56 ^(#)	14,57±0 ,64	47,14± (#)	1,30 2,55
25	11,01±0, 75	11,90±1, 72	8,77± 0,65	9,55± 1,63	5,79±0, 27	6,09± 0,31	12,99± 0,77	13,80±0 ,57	41,71± 2,21	42,51± 2,25
35	16,19±1, 76	13,78±1, 66	12,22±1 ,96	10,98±1, 38	5,69±0, 19	6,64± 0,49	12,63± 0,47	13,97±0 ,77	40,95± 1,34	44,55± 2,97
45	16,45±1, 59	13,55±1, 41	13,15±1 ,44	11,09±1, 44	5,31±0, 24 ^(&*)	6,57± 0,39	11,56± 0,55 ^(&*)	14,65±0 ,90	38,28± 1,8 ^{(a); (&*)}	46,70± 2,74 ^(b)
	P<0,01		P<0,01		P<0,05					
55	13,25±1, 44 ^(a)	11,17±0, 66 ^(b*)	10,43±1 ,28 ^(a)	8,32± 0,4 ^{5(b*)}	5,08±0, 20 ^(b)	6,41± 0,44	11,56± 0,57 ^(b)	13,87±0 ,70	36,73± 1,41 ^{(a); (&*)}	45,14± 3,22 ^(b*)
	P<0,01		P<0,01		P<0,01					
D+1/D 63	14,06±1, 38	10,93±0, 95	10,67±1 ,39 ^(a)	8,12± 0,64 ^(b)	5,21±0, 25 ^(b)	6,87± 0,41	11,36± 0,52 ^(b)	15,14±0 ,69	37,51± 1,59	48,62± 3,29
P			P<0,05							

G+ = gebe grupta ki köpekler (n=13) , G- = gebe olmayan köpekler (n=7); D+1 = do um sonrası ertesı gün, Gün63 = gebe olmayan grupta metöstrusun 63. günü; WBC= Beyaz kan hücresi, Gran%=Granülosit yüzdesi, RBC=kırmızı kan hücresi toplamı, HGB= hemoglobin, HCT= hematokrit; De i ik harfler gebe (G+) ve gebe olmayan (G-) grupta ki de i ikleri simgelemektedir.

(a:b = p<0,05; a:b*=p<0,01) 12 ile 63 gün arasında ki farklılıkları ise semboller simgelemektedir (#:&* P<0,01; #:&** P<0,001).

4.3.AMH de erlerinin yavru sayısına göre de i imi

AMH de erleri bakımında yavru sayıları göz önünde bulunduruldu unda, sadece 12. günde G1A grubunun di er gruplara göre farklı oldu u saptanmı tır (Tablo 6). Buna göre G1B grubunda AMH de erlerinin die er gruplara göre 1,13 ng/ml ile daha yüksek oldu u tespit edilmi tir (P<0,05). En dü ük de er istatistiksel yönden önemli bulunmasa da G1C AMH de erinin en dü ük düzeyde (0,35 ng/ml) oldu u belirlendi. Di er günlerde yavru sayısı bakımından herhangi bir farklılık saptanamamı tır.

Tablo 6: AMH de erinin yavru sayısına göre de i imi

AMH (ng/mL, X±SEM)					
GebelikGü nleri/ Gruplar	12	25	35	45	55
G1A	0,56 ±0,15 ^(b;c)	0,45±0,10	0,57±0,52	0,68±0,15	0,96±0,24
N=6					
G1B	1,13±0,21 ^(a)	0,73±0,27	0,74±0,20	0,63±0,17	0,62±0,24
N=4					
G1C	0,35±0,16 ^(b;c)	0,32±0,16	0,45±0,22	0,37±0,19	0,52±0,19
N=3					

G1A: 1-2 yavrusu olan gebe köpekler; G1B: 3-4 yavrusu olan gebe köpekler; G1C: 5-11 arasında yavrusu olan anneler; a:b = P<0,05, a:c=P<0,05

4.4.CRP de erlerinin yavru sayısına göre de i imi

CRP de erleri bakımından ise 12. günde G1A grubu, G1B ve G1C gruplarından farklı bulundu ayrıca G1A ve G1C grupları arasında da önemli istatistiksel farklılık saptandı. G1A grubunda 4,13 mg/L olan serum de eri, G1B’de 15,84 mg/L ve G1C’te 18,87 mg/L de erine yükseldi (P<0,05; P<0,001). Gebeli in 35. gününde ise G1B’de 24,18 mg/L olan ortalama de er G1C’de 38,87 mg/L olarak tespit edilmi tir. Ayrıca gebeli in 45. gününde CRP de erleri bakımından G1A ve G1B;G1A ve G1C arasında istatistiksel yönden önemli farklılıklar elde edilmi tir. (P<0,01; P<0,001). G1A grubunda 45. günde 12,40 mg/L de eri tespit edilmi ken, G1B de bu de er 25,76 mg/L de erine çıkmı tir. Bu de er G1C grubunda ise 24,40 olarak saptanmı tir (Tablo 7).

Tablo 7: CRP de erinin yavru sayısına göre de i imi Mean±STD. Error

CRP (mg/L)					
Gruplar/ Gebelik	12	25	35	45	55

Günleri					
G1A	4,13±1,75 ^(a)	35,80±6,63	32,95±5,27 ^(a,b)	12,40±2,64 ^(a)	10,45±3,03
N=6					
G1B	15,84±11,06 ^(b,c)	34,06±11,02	24,18±11,10 ^(a)	25,76±12,25 ^(b,c)	18,35,3±10,5
N=4					7
G1C	18,87±16,08 ^(c)	45,57±2,95	38,87±4,00 ^(b)	24,40±11,75 ^(c)	13,55±6,88
N=3					
P	a:b <0,05		a:b <0,01	a:b<0,001	
	a:c <0,001			a:c<0,01	

G1A: 1-2 yavrusu olan gebe köpekler; G1B: 3-4 yavrusu olan gebe köpekler; G1C: 5-11 arasında yavrusu olan anneler; a:b = P<0,05, a:c=P<0,05

4.5. Progesteron de erlerinin yavru sayısına göre de i imi

Yavru sayıları ele alındı nda, P4düzeyleri açısından hiçbir dönemde anlamlı farklılık tespit edilememi tir (Tablo 8).

Tablo 8: Progesteron seviyesinin yavru sayısına göre de i imi

Gruplar/ Gebelik	P4(ng/mL)					Do um+1
	12	25	35	45	55	

Günleri						
G1A (1-2 yavru) N=6	94,58±56,4 1	128,89±106, 36	123,55±79, 14	85,88±72, 35	39,17±37, 17	21,45±48, 22
G1B (3-4 Yavru) N=4	90,77±121, 82	72,53±57,10	74,35±53,0 3	52,63±40, 74	14,45±7,6 1	0,73±0,39
G1C (5-11 Yavru) N=3	116,33±127 ,05	79,70±64,79	70,60±60,0 0	39,51±40, 40	10,34±7,4 8	0,88±0,30
P	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s

G1A: 1-2 yavrusu olan gebe köpekler; G1B: 3-4 yavrusu olan gebe köpekler; G1C: 5-11 arasında yavrusu olan anneler; n.s: Not significant=önemli değil (P>0,05)

4.6. AMH, CRP ve P4 kan değerlerinin gebe köpeklerin vücut ağırlığına göre değişimi

AMH değerleri bakımından G+ köpeklerin vücut ağırlığı göz önünde bulundurulduğunda, gebeliğin 12. ve 25. gününde G1X grubunda diğer gruplara göre anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (Tablo 9). G1X grubu ile G1Y arasında yapılan karşılaştırmada gebeliğin 12. gününde belirgin bir fark saptanamamıştır (P<0,05). G1X grubu ile G1Z grubu karşılaştırılmasında ise yine gebeliğin 12.gününde anlamlı bir fark ortaya konulmuştur (P<0,01). Benzer şekilde 25. günde G1X grubunda ki AMH değerleri, G1Z grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (P<0,05). AMH değerlerinin G1X grubunda en yüksek değerleri saptanmıştır.

CRP ve P4 düzeyleri bakımından vücut ağırlığı göz önünde bulundurulduğunda gebeliğin hiçbir döneminde anlamlı bir fark ortaya konulamamıştır.

Tablo 9: AMH değerlerinin gebe köpeklerin vücut ağırlığına göre değişimi

Grup/ Gebelik Günleri	AMH (ng/ml)		
	G1X (n=5)	G1Y (n=4)	G1Z (n=4)

12	1,20±0,12 ^(a)	0,62±0,12 ^(b,c)	0,21±0,05 ^(c)
25	0,91±0,16 ^(a)	0,42±0,13 ^(a;b)	0,21±0,07 ^(b)
35	0,95±0,15 ^(a)	0,53±0,15 ^(a)	0,34±0,06 ^(a)
45	1,11±0,22 ^(a)	0,46±0,14 ^(a)	0,35±0,15 ^(a)
55	1,31±0,33 ^(a)	0,72±0,33 ^(a)	0,46±0,14 ^(a)

G1X: Vücut a ırlı ı 10kg altında olan gebe köpekler; G1Y: Vücut a ırlı ı 10 ile 20kg arasında olan gebe köpekler; G1Z: Vücut a ırlı ı 20kg üzeri olan gebe köpekler; a:b = P<0,05, a:c=P<0,01

4.7.AMH, CRP ve P4 kan de erlerinin gebe köpeklerde örnek alınan günlerde gebelik sürecindeki de i imi

Gebelik sürecinde ki söz konusu parametrelerdeki de i iklikler Tablo 9’da gösterilmi tir. G+ köpeklerde gebelik günleri arasında AMH de erleri bakımından gebeli in hiçbir gününde istatistiksel açıdan önemli bir de i iklik elde edilmemi tir (P>0,05, Tablo 10).

CRP de erleri, gebeli in 12. gününde 11,21 mg/L de eriyle en dü ük düzeydeyken bu de erlerin gebeli in 25. ve 35. günlerinde önemli düzeyde artı gösterdi i (38,26mg/L ve 32,54 mg/L; P<0,05; P<0,01) tespit edilmi tir. Buna kar ılık 25. (38,26mg/L) ve 35. (32,54mg/L) günlere göre özellikle 55. (13,50mg/L) günde de erlerin önemli ölçüde dü tü ü (P<0,01) belirlenmi tir. Do umun ertesini gününde ise CRP de erlerinde yeniden 12. gebelik gününe göre önemli düzeyde bir artı gözlemlendi i belirlenmi tir (P<0,01, Tablo 10).

P4 de erleri bakımından ise, gebelik döneminde önemli düzeyde farklılık görülmemi ve sadece D+1 günüile 12., 25. ve 35. gebelik günleri arasında önemli düzeyde farklılık belirlenmi tir (Tablo 10).

Tablo 10: Gebelik Pozitif olan köpeklerde AMH, CRP,P4 de erlerinin günlere göre de i imi günlere göre de i imi

G+(Gebelik pozitif)	AMH (ng/mL)	CRP (mg/L)	P4 (ng/mL)
Gebelik günleri			
12	0,72±0,13	11,21±4,84 ^(a*,a**)	86,47±20,62 (a)
25	0,54±0,11	38,26±4,54 (b**)	99,06±23,01(a)
35	0,64±0,10	32,54±4,44 (b*)	89,70±18,69(a)
45	0,68±0,14	19,54±4,60	59,82±16,19
55	0,87±0,19	13,50±3,64 ^(a*;a**;c*; c**)	24,24±7,87
Do um +1	0,38±0,07	36,24±4,61 ^(b**)	10,43±9,12 (b)
P	P: n,s	a*:b* P<0,05; a**:b** P<0,01; a*:c* P<0,05; b:c P<0,05; a**:c** P<0,01	a:b P<0,05

4.8.AMH, CRP ve P4 de erlerinin gebe olmayan köpeklerde örnek alınan günler arasında ki de i imi

Söz konusu parametrelerin hiçbirinde gebe olmayan hayvanlarda 12. günden 63. güne kadar olan zaman biriminde herhangi bir farklılık tespit edilememi tir (Tablo 11).

Tablo 11. Gebelik negatif olan köpeklerde AMH, CRP,P4 de erlerinin günlere göre de i imi günlere göre de i imi

<i>G- (Gebelik Negatif)</i>	AMH (ng/mL)	CRP (mg/L)	P4 (ng/mL)
<i>Gebelik Günleri</i>			
12	0,34±0,77	10,38±5,61	80,55±31,79
25	0,28±0,07	15,66±8,23	63,90±25,84
35	0,36±,11	15,97±5,87	40,04±17,93
45	0,44±0,16	5,18±1,25	45,12±31,04
55	0,37±0,06	12,13±5,52	22,53±14,34
63. Gün	0,33±0,04	10,10±5,77	31,55±18,64
P	P:n.s	P:n.s	P:n.s

4.9.WBC, GRAN, RBC, HGBD, HCT de erlerinin gebe köpeklerde örnek alınan günler arasındaki istatistiksel de i imi

RBC de erleri gebeli in 12. gününde $6,52 \times 10^9/L$ iken, gebeli in 45., 55. günlerinde ve D+1 günü 12. güne göre $P < 0,01$ ile önemli düzeyde düşük bulunmu tur ($5,08 \times 10^9/L$ ve $5,31 \times 10^9/L$ arasında). Aynı ekilde HGBD de erleri gebeli in 12. gününde $14,90 \text{ g/dl}$ iken

gebeli in 45., 55. ve D+1 günlerinde sırasıyla 11,56 g/dl; 11,56 g/dl ve 11,36 g/dl ortalama de erleriyle 12. güne göre önemli ölçüde dü ük de erler elde edilmiştir (P<0,01). Aynı ekilde gebeli in 12. gününde yüksek olan (%47,14) HCT de erlerinin gebeli in 45., 55. ve D+1 günlerinde önemli ölçüde dü tü ü ortaya konulmu tur (Tablo 12).

Tablo 12: Gebelik pozitif olan köpeklerde WBC, Granulosit, RBC, HGB ve HCT de erlerinin günlere göre de i imi günlere göre de i imi

G+ (Gebelik Pozitif)	WBC(10⁹/L)	Gran (%)	RBC(10⁹/L)	HGB (g/dl)	HCT (%)
<i>Gebelik</i> <i>günleri</i>					

12	13,78±1,85	10,79±1,72	6,52± 0,18 ^(a)	14,90± 0,56 ^(a)	47,14± 1,30 ^(a)
25	11,01±0,75	8,77± 0,65	5,79±0,27	12,99± 0,77	41,71± 2,21
35	16,19±1,76	12,22±1,96	5,69±0,19	12,63± 0,47	40,95± 1,34
45	16,45±1,59	13,15±1,44	5,31±0,24 ^(b)	11,56± 0,55 ^(b)	38,28± 1,8 ^(b)
55	13,25±1,44	10,43±1,28	5,08±0,20 ^(b)	11,56± 0,57 ^(b)	36,73± 1,41 (b;b*)
63. Gün	14,06±1,38	10,67±1,39	5,21±0,25 ^(b)	11,36± 0,52 ^(b)	37,51± 1,59 (b;b*)
P	P:n,s	P:n,s	P<0,01	P<0,01	a:b P<0,01; a:b P<0,001

4.10. WBC, GRAN, RBC, HGBD, HCT de erlerinin gebe olmayan köpeklerde örnek alınan günler arasında ki de i imi

Söz konusu kan parametreleri bakımından ölçüm yapılan günler arasında istatistiksel yönden önemli hiçbir de i ikli in meydana gelmedi i tespit edilmi tir (Tablo 13).

Tablo 13: Gebelik Negatif olan köpeklerde WBC, Granülosit, RBC, HGB ve HCT değerlerinin günlere göre değişimi:

G- (Gebelik Negatif)	WBC($10^9/L$)	Gran (%)	RBC($10^9/L$)	HGB (g/dl)	HCT (%)
Gebelik Günleri					
12	12,40±1,26	10,00±1,24	6,61± 0,34	14,57±0,64	46,41± 2,55
25	11,90±1,72	9,55± 1,63	6,09± 0,31	13,80±0,57	42,51± 2,25
35	13,78±1,66	10,98±1,38	6,64± 0,49	13,97±0,77	44,55± 2,97
45	13,55±1,41	11,09±1,44	6,57± 0,39	14,65±0,90	46,70± 2,74
55	11,17±0,66	8,32± 0,45	6,41± 0,44	13,87±0,70	45,14± 3,22
63. Gün	10,93±0,95	8,12± 0,64	6,87± 0,41	15,14±0,69	48,62± 3,29
P	P:n.s	P:n.s	P:n.s	P:n.s	P:n.s

BÖLÜM V

Tartı ma

Bu çalı mada gebe ve gebe olmayan köpekler arasındaki AMH, CRP düzeyleri ile kan parametreleri arasındaki farkın ortaya koyulması; bu parametrelerin gebelik süresince ve do umdan bir gün sonrasına kadar olan de i ikliklerin belirlenmesi;AMH ve CRP düzeyleri ile yavru sayısı ve annenin vücut a ırlı ı arasında bir ili ki olup olmadı ının belirlenmesi amaçlandı.

Di i köpeklerin çiftle me zamanları vaginal sitoloji (Piknotik ve keratinize süperfisiyal hücreler yakla ık %80 ve progesteron de erleri ölçülerek (>5 ng/ml) belirlendi (Simmons,1970;Johnston,2001).Gebelik süreci 25. günden ba layarak ultrasonografik kontrollerle belirlendi(Lopate,2018). Do um süreci ise P4düzeyinin dü ü ü ile (<2ng/ml) belirlendi (Papa,2020; Kowalewski vd.,2011). Bu yöntemler reproduksiyon alanında rutine girmi ve özellikle gebelik zaman ve sürecinin belirlenmesi açısından sürekli uygulanan yöntemlerdir.

Elde edilen de erler bakımından 35. günün dı ında P4 düzeyleri açısından, G+ve G- hayvanlar arasında P4 düzeyininistatistiksel yönden anlamlı olmadı ı ortaya konuldu. Bazı çalı malar G+ köpekler ile G- köpekler arasında P4 düzeyleri bakımından herhangi bir de i iklik bildirmemi olsa da (Holst vd.,2019) bazı çalı malar LH artı ından 4-6 hafta sonra bir fark oldu unu göstermi tir (Eckersall vd.,1993). Fakat P4 düzeyleri kar ıla tırılarak gebeli in köpeklerde belirlenemeyece i uzun süredir bilinmektedir (Kustritz,2005).

Ultrasonografi muayenesi ile embriyonik/fetal kontrol ve geli iminin yanı sıra gebelik süresince olu abilecek problemler izlenebilmektedir(Barr,1988). Bu çalı mada ultrasonografik kontroller bu amaçla uygulanmı tır.

Alınan kan örneklerinden yapılan analizler sonucunda G+ ve G- köpeklerin AMH düzeyleri arasında anlamlı fark gözlemlenmemi tir. Elde etti imiz bulgular, be eri hekimlikte elde edilen bulgularla paralellik göstermektedir (Peluso vd.,2014; Mei vd.,2016). Buna göre AMH'nin ovaryum folikül rezervinin belirlenmesinde önemli oldu u saptanırken, in vitro

fertilizasyon veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu sonrası embriyo gelişiminin izlenmesinde yararlı olmadığı ortaya konmuştur. İnsanlarda yapılan diğer bir çalışmada (Tal vd., 2014), gebeliğin klinik gelişimi, implantasyon ve serum AMH düzeyi arasında bir ilişki olmadığı ortaya konmuştur. AMH, gebeliğin gelişimi sırasında köpeklerde önemli bir rol oynamamaktadır. Benzer şekilde, dişilerde köpeklerde östrus siklusu sırasında değişimi (Walter vd.,2019). Bununla birlikte; kedilerde (Gültiken vd.,2022), serum AMH dişileri gebeliğin 30-50. günleri arasında en üst düzeyine ulaşır ve bu dönemde gebelerde serum AMH düzeylerinin gebelerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($P < 0,05$). Folikül gelişiminin kedilerde gebelik sırasında da meydana geldiği bilinmektedir ve gebeliğin 30. ve 50. günleri arasında AMH'deki artışlar bu gelişimi desteklemektedir (Gültiken vd.,2022). Bu nedenle AMH'nin dişi folikül gelişim üzerinde sınırlı görünmektedir; gebelik sırasında fizyolojik bir rolüne kadar kanıtlanamamıştır. Elde edilen sonuçlar gebelik sırasında folikül gelişimi olmayan türlerde AMH serum düzeylerinin gebelik sırasında değişim sonuçlarını desteklemektedir.

Östrus siklusu sırasında, östrusun başlamasından 6 gün öncesine kadar son üç hafta içinde en yüksek AMH düzeyi tespit edilebilmektedir (Walter vd.,2019). Başka bir çalışmada, köpeklerde ovulasyondan dört gün önce AMH'de bir artışın belirlendiğini göstermiştir (Nagashima vd.,2016). Korpus luteum varlığında AMH düzeyleri önemli ölçüde değişmez, gebe ve gebelerden olmayan köpeklerde durum böyledir. Bu, P4 düzeyinin seyri ile ilgilidir, çünkü gebe veya gebelerden olmayan köpeklerde P4 düzeylerinde büyük farklılıklar meydana gelmez (Onclin ve Verstegen,1997). Gebe ve gebelerden olmayan köpeklerde, steroid aktivitesi (15-ketodihidroPGF₂; steroidojenik akut düzenleyici protein; siklooksijenaz 2) ve steroid mekanizmalarını düzenleyen faktörler açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (Kowalewski vd.,2011). Bu çalışmada bu durumun AMH salınımı açısından da farklı olmadığı ortaya konmuştur.

Bu çalı mada elde edilen sonuçlar, gebeli in 12. gününde, 1-2 yavrulu (GIA) köpeklerin AMH de erlerinin, 3-4 yavrulu (G1B) gebe köpeklere göre istatistiksel yöndenönemli ölçüde daha dü ük oldu u belirlenmi tir; ancak GIA'da ki de erler dörtten fazla yavrusu olan gruba göre daha yüksek olarak bulunmu tur ($P<0,05$). Bu de i iklikler erken gebelik döneminde uterusda lokal ve sistemik de i ikliklerin gebelik dönemlerine göre de i mesiyle açıklanabilir (Schäfer-Somivd.,2008; Graubner vd.,2017; Tavares vd.,2022; Kowalevski vd., 2015). Köpek embriyoları aktif olarak enzimleri, proteinleri, hormonları ve di er faktörleri salgılar; benzer ekilde, maternal endometriyum, luteal olu umdan sonra, ovulasyon sonrası 10. gün civarında, E2'nin plazma düzeylerini, daha sonra prolaktin ve relaksin üzerinde tekrar artar ve gebe uterusda da lokal etkiler gösterir. Bununla birlikte, artan köpek yavrusu sayısı ile birlikte AMH'deki artı mın neden dört yavru ile sınırlı oldu unu açıklayabilmek için daha ileri çalı malara gerek bulunmaktadır. Bu çalı mada hasta sayısı oldukça dü ük oldu u için bu bulgunun daha ileri çalı malarla kanıtlanması gerekmektedir.

Bu çalı manınbir di er bulgusu da köpeklerin vücut a ırlı ının (kg) artmasıyla AMH de erlerinin azaldı ıdır. Gruplar arasında önemli düzeyde farklılık sadece 12. ve 25. günlerde belirlenmi tir. Bununla birlikte, tüm gebelik boyunca önemli ölçüde farklılıkları belirlemek bu çalı mada mümkün olmu tur. Benzer bulgular Hollinshead vd.,(2017) küçük-orta boy ırk ve orta boy ırklar arasında AMH de erleri açısından bir fark saptanmazken, küçük ırk ve dev ırk köpekler arasında fark saptanmı tır. AMH'nin ortalama de eri küçük ırk köpeklerde 5,6 ng/ml iken, dev ırk olanlarda 1,75 ng/ml'ye dü mü tür ($P<0,01$). Vücut a ırlı ı ve ya ın gebe köpeklerde serumAMH düzeyi ile ili kili oldu u kanıtlanmı tır (Hollinshead vd.,2017). Bununla birlikte, Hollinshead vd., (2017) çalı masında, serumAMH düzeyi, tohumlamadan önce östrus sırasında ölçülmü ve daha sonra gebelikle ili kilendirilmemi tir; bu nedenle, AMH de erlerinin folikül sayılarıyla daha fazla ili kili oldu u varsayılmaktadır.

Bu çalı mada köpek gebeli i sırasında, AMH de erlerinin hem yavru sayısına ba lı olarak hem devücut a ırlı ma ba lı olarak de i ti inive bu de i ikli in esas olarak gebeli in erken döneminde ve gebeli in ortasına kadar önemli oldu utespit edilmi tir. Bu plasenta olu umu ile ili kili olabilir. Bu olgunun nedenlerini ve fizyolojik fonksiyonlarını aydınlatmak için ileri çalı malara ihtiyaç vardır.

Akut faz proteinleri (AFP) savunma, pıhtıla ma, proteoliz ve doku onarımının sistemik düzenlenmesini destekler. AFP'ler uzun zamandır klinik tanı parametreleri olarak kullanılmaktadır (Schrödl vd.,2016). Akut faz reaksiyonu (AFR), lökositoz, vasküler geçirgenlik de i iklikleri ve metabolik de i iklikleri içeren birçok savunma reaksiyonunu gösterir. AFR'nin di i köpeklerde gebelik sırasında de i ti i bildirilmektedir. Serum CRP düzeylerinin gebelik ortasında arttı ı bildirilmi tir(Kuribayashi,2003;Eckersall,2010).

Bu çalı mada, gebelik süresince G+ ve G- grupları arasında CRP de erleri bakımından anlamlı farklılıklar oldu unu bulunmu tur. CRP de erleri 12. ve 25. günler arasında artı göstermi ve daha sonra bu de erler 35. ve 45. günlerde dü ü görülmü tür. u var ki, serum CRP düzeyleri 25-45. günler arasında G- grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmu tur. Bu bulgu CRP düzeylerinin G+'lerde 21. günde kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek oldu unu bulan ba ka bir çalı ma tarafından do rulanmı tir (Holst,2019). Köpek gebeli i sırasında, CRP düzeyilaboratuvar referans de erlerinin üzerindedir ve yangı süreçlerisırasında tespit edilen de erlerden daha yüksektir (Holst,2019).

Çalı mamızda gebeli in 45 ve 55.günlerinde CRP düzeyleribakımından anlamlı bir dü me saptanmı ve D+1 de erler önemli ölçüde tekrar artmı tir. Di er ara tırmacılar da benzer ekilde, serum CRP düzeylerinin gebeli in ilk yarısında arttı ını, do umdan önce azaldı ını ve do umdan sonra tekrar arttı ını bulmu lardır (Kuribayashi,2003; Eckersall,2010).

implantasyon ve plasantasyon dönemlerinde geli en fonksiyonel olguların, uterusu endokrin hormon sekresyonunu etkileyen AFP yanıtına neden oldu u bilinmektedir

(Kuribayashi,2003;Eckersall,2010).CRP ölçüm de erleri yapılan analizlere ba lı olarak de i ebilir; bununla birlikte, G+ ve G- köpeklerin CRP düzeyleri arasındaki farklar ve gebelik sırasındaki de i iklikler elde edilen ölçüm verileri de gözönünde bulundurularak do rulanmı tır (Rota,2019). Yangısal yanıt, köpekte erken gebeli in bir göstergesidir, çünkü yangısalde i iklikler CRP düzeyinde bir artı a neden olur (Rota,2019). Lokal yangının insan hekimli inde de implantasyon açısından önemli oldu u gösterilmi tir (Dekel,2014). mplantasyon döneminde meydana gelen bu dü ük düzeydeki geçici pro-inflamatuar aktivite ve implantasyon sonrası döneme geçi , gebelik sırasında CRP'deki artı ı açıklamaktadır (Schäfer-Somivd.,2008).

Igıncı yeni bir bulgu, 45. güne kadar gözlemlenen artan köpek yavrusu sayısı ile CRP de erlerindeki artı tır. En olası açıklama, artan sayıda plasenta bölgesinin daha belirgin bir yangısal reaksiyona ve ardı ık olarak daha yüksek CRP sekresyonuna neden olmasıdır. Çinli kadınlar üzerinde yapılan bir ara tırmaya göre (Mei,2016), sa lıklı yavrular do uran kadınlarda gebelik ya nının artmasıyla CRP de erlerinin arttı ı belirlenmi tir. Bununla birlikte gebelik sırasında CRP'deki artı m, bu çalı mada da sa lıklı do an yavruların geli imi ile ili kili olaca mı dü ündürmektedir. Ölü veya güçsüz do an yavruların olmaması ve çalı ma sürecinde yavruların geli iminin istenen düzeyde olması bu savı güçlendirmektedir.

Bu tez çalı masında embryo ve folikül sayılarını köpekte belirlemek mümkün de ildir. Bu yüzden çok erken dönemde olu an embriyonik ölümleri yok saymak mümkün de ildir. Bu da di er de i ik sonuçların elde edilmesine neden olmu olabilir. Ultrasonografi ile fötüs sayısının köpeklerde belirlenme olana ı dü üktür (England ve Allen,1990; Toal vd.,1986). Köpekte gebeli in 30. gününden önce yavru sayısının önceden en yüksek do rulukla belirlenme oranı %38 olmu tur (England,1992). Bu çalı manın amaçlarından biride bu oldu u halde tüm dikkatli ölçüm ve ultrasonografik kontrollere kar ın do ru bir sayım elde edilememi tir.

u varki, ilerleyen günlerde köpeklerde gebeliklerin %5-15'inde spontan rezorpsiyonu saptanabilmektedir (England,1992). Ultrasonografi muayenesi ise bu durumlarda embriyonik ve fetal aktivitenin ve fetal gelişimin izlenmesinde yararlıdır (England,1990). Embriyonik sıvının ekojenitesindeki azalmı hacim, embriyonik kitlede kayıp veya azalma, saptanamayan kalp atışı ve uterus duvarının kalınlaşması ise mortalitenin ultrasonografik belirtileridir (England,1992). Bu çalışmada 30. günden sonra yavru ölümleri tespit edilmemiştir. Bu tip erken embriyonik rezorpsiyonlar bu çalışmada gözden kaçmış olsa da, CRP serum düzeyini etkilemezler çünkü CRP'nin gebelerde ki değeri im düzeyi anlamlı olarak bulunmuştur. G+ ve G- köpeklerin CRP düzeylerindeki farklar ve gebelik sırasındaki değerlikler anlamlı bulunmuştur (Rota,2019).

Bu çalışmadaki ilginç bulgu, CRP seviyelerinin G1A grubundaki gebe köpeklerde (1-2 yavru) G1B (3-4 yavru) ve G1C (5-11 yavru) gruplarına kıyasla anlamlı derecede düşük olmasıdır. Bulgu, daha fazla yavru (G1B ve G1C) olan gruplarda yangısal yanıtın daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bunun nedeni plasentanın oluşumu ve gelişmekte olan embriyonun endometriyuma implantasyon gibi değerimlerin akut faz yanıtının olmasını sağlamaktadır (Eckersall,1993) ve endokrin hormonların gebelik boyunca rolü de göz önünde bulundurulmalıdır (Kuribayashi,2003).

Doğum yaklaştıkça, gebeliğin 55. gününde, G4 ve G- köpekler arasında WBC, GRAN ve HCT düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ($P < 0,01$). G+ grupta WBC ve GRAN daha yüksekken, HCT daha düşük bulunmuştur. Hayashi, (1974) tarafından da aynı sonuçlar elde edilmiştir. G+, RBC, HGB ve HCT, 45 ile 55. günlerden başlayarak anlamlı olarak azalmıştır. G- grupta bu parametrelerde fark saptanmamıştır. Normokromik normositik aneminin köpeklerde gebeliğin ortasında geliştiği daha önce ortaya konmuştur (Concannon,1977). Hematokrit değerlerinin gebeliğin 60-62. günlerinde %38,7 ve %30,6'ya düştüğü bildirilmiştir (Hayashi,1974; De Cramer vd.,2018). Bu çalışmada hematokrit

de erleri 12. günde %47,14'ten 45. günde %38,28'e dü mü ve bu azalmanın D+1'e kadar devam etti i bulunmu tur. Bazı yazarlar normokromik normositik aneminin normal bir fizyolojik de i iklik oldu unu öne sürerken (Concannon,1977), bazıları ise bazı durumlarda sorunları önlemek için uygun müdahalelerin gerekli olabilece ini öne sürmektedir (De Cramer,2016). Bununla birlikte, bu çalı mada, hematokrit de erlerindeki uzun süreli azalmaya ra men yavrular normal olarak geli mi tir ve tedaviye gereksinim duyulmamı tır.

BÖLÜM VI

Sonuç ve Öneriler

Bu çalı mada annelerin yavru sayısı ve vücut a ırlı ı ile ili kili olarak AMH ve CRP düzeylerindeönemli de i iklikler bulunmu tur. Bu çalı manın daha büyük köpek popülasyonu ile yapılması bu elde edilen de erlerde önemli standardizasyonu olu turabilecektir. Plasentasyon bölgelerinin sayısının artmasıyla akut faz yanıtındaki de i iklikler mantıklı görünse de, AMH düzeylerindeki de i ikliklerin nedeni tam anlamıyla bu çalı mada açıklanamı tır ve bu konuda daha çok reseptör düzeyinde moleküler çalı malar gerektirmektedir. Bununla birlikte, gebe köpeklerde CRP'de gebe olmayan köpeklere kıyasla anlamlı ve gebelik sırasında devam eden artı , gebeli im fizyolojik bir göstergesidir. Ultrasonografik inceleme ve kan de erlerinin taranması ile birlikte, gebeli in seyri hakkında CRP ölçümleri ile önemli bilgiler elde edilebilece ini görülmektedir. Bu çalı ma, AMH ve CRP ölçümleriyle elde edilen verilerin ileride erken dönem yavru sayısını belirlemede önemli olaca nı göstermektedir. Veri standardizasyonu sonucunda e ik de erlerin bulunmasıyla erken dönemde yavru sayısına ili kin bilgi edinmek mümkün olabilir. Ayrıca anne a ırlı ı ile AMH de erleri arasında ili ki olması gebelik sırasındaki annenin metabolik yönden izlenmesi için önemli bir sonuç olabilece ini dü ündürmektedir.

KAYNAKÇA

1. Aissi, A., & Slimani, C. (2008). Ultrasonographic appearance of the gestational structures throughout pregnancy in bitches. *Am J Anim Vet Sciences*, 3(1), 32-35.
2. Aksglæde, L., Skakkebak, N. E., Almstrup, K., & Juul, A. (2011). Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. *Acta paediatrica*, 100(6), 793-806.
3. Ali, H. E. S., Kitahara, G., Nibe, K., Yamaguchi, R., Horii, Y., Zaabel, S., & Osawa, T. (2013). Plasma anti-Müllerian hormone as a biomarker for bovine granulosa-theca cell tumors: comparison with immunoreactive inhibin and ovarian steroid concentrations. *Theriogenology*, 80(8), 940-949.
4. Alm, H., & Holst, B. S. (2018). Identifying ovarian tissue in the bitch using anti-Müllerian hormone (AMH) or luteinizing hormone (LH). *Theriogenology*, 106, 15-20.
5. Andersen, J. M., Herning, H., Witczak, O., & Haugen, T. B. (2016). Anti-Müllerian hormone in seminal plasma and serum: association with sperm count and sperm motility. *Human Reproduction*, 31(8), 1662-1667.
6. Aslan, S., Erüinal, N., Kılıço lu, Ç., Fındık, M., Ba tan, A., Kaymaz, M., Topaçlıo lu, S. (1995). Einsatz der Papanicolau-Färbemethode zur Vaginalzytologischen Untersuchung bei der Hündin. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.* 42(4): 431-439.
7. Axner, E., & Strom Holst, B. (2015). Concentrations of anti-Müllerian hormone in the domestic cat. Relation with spay or neuter status and serum estradiol. *Theriogenology*, 83, 817-821.
8. Banco, B., Veronesi, M. C., Giudice, C., Rota, A., & Grieco, V. (2012). Immunohistochemical evaluation of the expression of anti-Müllerian hormone in mature, immature and neoplastic canine Sertoli cells. *Journal of Comparative Pathology*, 146(1), 18-23.

9. Barr, F. J. (1988). Pregnancy diagnosis and assessment of fetal viability in the dog: a review. *Journal of Small Animal Practice*, 29(10), 647-656.
10. Beccaglia, M., & Luvoni, G. C. (2006). Comparison of the accuracy of two ultrasonographic measurements in predicting the parturition date in the bitch. *Journal of small animal practice*, 47(11), 670-673..
11. Blanco, P. G., Rodríguez, R., Rube, A., Arias, D. O., Tórtora, M., Díaz, J. D., & Gobello, C. (2011). Doppler ultrasonographic assessment of maternal and fetal blood flow in abnormal canine pregnancy. *Animal Reproduction Science*, 126(1-2), 130-135.
12. Bondestam, S., Kärkkäinen, M., Alitalo, I., & Forss, M. (1984). Evaluating the accuracy of canine pregnancy diagnosis and litter size using real-time ultrasound. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 25(3), 327-332.
13. Brodin, T., Hadziosmanovic, N., Berglund, L., Olovsson, M., & Holte, J. (2013). Antimüllerian hormone levels are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(3), 1107-1114.
14. Bunck, C. F., Mischke, R., & Günzel-Apel, A. R. (2001). Investigation of the fibrinolytic system during nonpregnant and pregnant oestrous cycles of bitches. *Journal of Reproduction and fertility. Supplement*, 57, 207-214.
15. Bysted, B. V., & Greve, T. (2000). Developmental Biology- Activation of the embryonic genome in the dog. *Theriogenology*, 53(1), 269-269.
16. Cerón, J. J., Eckersall, P. D., & Martínez Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, 34(2), 85-99.
17. Cerón, J. J., Martínez-Subiela, S., Ohno, K., & Caldin, M. (2008). A seven-point plan for acute phase protein interpretation in companion animals. *The Veterinary Journal*, 1(177), 6-7.

18. Christie, D.W., Bailey, J.B., Bell, E.T. (1972). Classification of cell types in vaginal smears during the canine oestrous cycle. *British Vet. J.* 128: 301-310.
19. Cicarelli, L. M., Perroni, A. G., Zugaib, M., De Albuquerque, P. B., & Campa, A. (2005). Maternal and cord blood levels of serum amyloid A, C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-8 during and after delivery. *Mediators of inflammation*, 2005(2), 96-100.
20. Claes, A., Ball, B. A., Corbin, C. J., & Conley, A. J. (2014). Anti-Müllerian hormone as a diagnostic marker for equine cryptorchidism in three cases with equivocal testosterone concentrations. *Journal of Equine Veterinary Science*, 34(3), 442-445.
21. Concannon, P., Whaley, S., Lein, D., & Wissler, R. (1983). Canine gestation length: variation related to time of mating and fertile life of sperm. *American journal of veterinary research*, 44(10), 1819-1821.
22. Concannon, P. W., Gimpel, T., Newton, L., & Castracane, V. D. (1996). Postimplantation increase in plasma fibrinogen concentration with increase in relaxin concentration in pregnant dogs. *American journal of veterinary research*, 57(9), 1382-1385..
23. Concannon, P. W. (1997). A review for breeding management and artificial insemination with chilled or frozen semen. In *Proceedings of canine reproduction Symposium* (pp. 1-17).
24. Concannon, P. W. (1986). Canine pregnancy and parturition. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 16(3), 453-475.
25. Concannon, P. W., Hansel, W., & Visek, W. J. (1975). The ovarian cycle of the bitch: plasma estrogen, LH and progesterone. *Biology of reproduction*, 13(1), 112-121.

26. Concannon, P. W., McCann, J. P., & Temple, M. (1989). Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 39, 3-25.
27. Concannon, P. W., Holder, C., & ME, Powers (1977). Pregnancy and parturition in the bitch.
28. Davidson, A., & Eilts, B. (2006). Advanced small animal reproductive techniques. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42(1), 10-17.
29. Davidson, A. P., & Baker, T. W. (2009). Reproductive ultrasound of the bitch and queen. *Topics in companion animal medicine*, 24(2), 55-63.
30. De Cramer, K. G. M., & Nöthling, J. O. (2018). The precision of predicting the time of onset of parturition in the bitch using the level of progesterone in plasma during the preparturient period. *Theriogenology*, 107, 211-218.
31. De Villiers, W. J., Louw, J. P., Strachan, A. F., Etsebeth, S. M., Shephard, E. G., & De Beer, F. C. (1990). C reactive protein and serum amyloid A protein in pregnancy and labour. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 97(8), 725-730.
32. D bski, B., Nowicki, T., Zalewski, W., Ochota, M., Mrowiec, J., & Twardo , J. (2016). Evaluation of acute phase proteins in clinically healthy dairy cows in perinatal period and during lactation. *Polish journal of veterinary sciences*, (3).
33. Dekel, N., Gnainsky, Y., Granot, I., Racicot, K., & Mor, G. (2014). The role of inflammation for a successful implantation. *American Journal of Reproductive Immunology*, 72(2), 141-147.
34. Domain, G., Buczkowska, J., Kalak, P., Wydooghe, E., Banchi, P., Pascottini, O. B., ... & Van Soom, A. (2022). Serum Anti-Müllerian Hormone: A Potential Semen Quality Biomarker in Stud Dogs? , *Animals*, 12(3), 323.

35. Durlinger, A., Visser, J., & Themmen, A. (2002). Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone. *Reproduction*.
36. Eckersall, P. D., Harvey, M. J., Ferguson, J. M., Renton, J. P., Nickson, D. A., & Boyd, J. S. (1993). Acute phase proteins in canine pregnancy (*Canis familiaris*). *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 47, 159-164.
37. Eckersall, P. D., & Bell, R. (2010). Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The veterinary journal*, 185(1), 23-27.
38. Eker, K., Salmano lu, M. R., & Vural, S. A. (2006). Unilateral leiomyoma in the mesosalpinx of a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42(5), 392-394.
39. Enginler, S. O., Ate , A., Diren Sı ırcı, B., Sonta , B. H., Sönmez, K., Karacam, E& Gürel, A. (2014). Measurement of C reactive protein and Prostaglandin F2 Metabolite Concentrations in Differentiation of Canine Pyometra and Cystic Endometrial Hyperplasia/Mucometra. *Reproduction in domestic animals*, 49(4), 641-647.
40. England, G. C. W., Allen, W. E., & Porter, D. J. (1990). Studies on canine pregnancy using B mode ultrasound: development of the conceptus and determination of gestational age. *Journal of Small Animal Practice*, 31(7), 324-329.
41. England, G. C. W. (1992). Ultrasound evaluation of pregnancy and spontaneous embryonic resorption in the bitch. *Journal of Small Animal Practice*, 33(9), 430-436.
42. England, G., Yeager, A., & Concannon, P. W. (2003). Ultrasound imaging of the reproductive tract of the bitch. *Concannon PW, England G, Verstegem III J, Linde-Forsberg C. Recent advances in small animal reproduction. Ithaca: International Veterinary Information Service*.
43. Erünal-Maral, N. (2000). Di i köpeklerde vaginal sitoloji, vaginoskopi ve hızlı progesteron test yöntemlerinin optimum çiftle me zamanının saptanması amacıyla

- kullanımı. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
44. Evans, J. M., & Anderton, D. J. (1992). Pregnancy diagnosis in the bitch: the development of a test based on the measurement of acute phase proteins in the blood. In *Annales de zootechnie*, Vol. 41, No. 3-4, pp. 397-405.
 45. Forsberg, C. L. (2010). Pregnancy diagnosis, normal pregnancy and parturition in the bitch. In *BSAVA Manual of canine and feline reproduction and neonatology* (pp. 89-97). BSAVA Library.
 46. Gabay, C., & Kushner, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England journal of medicine*, 340(6), 448-454.
 47. Gentry, P. A., & Liptrap, R. M. (1981). Influence of progesterone and pregnancy on canine fibrinogen values. *Journal of Small Animal Practice*, 22(4), 185-194.
 48. Graubner, F. R., Gram, A., Kautz, E., Bauersachs, S., Aslan, S., Agaoglu, A. R., & Kowalewski, M. P. (2017). Uterine responses to early pre-attachment embryos in the domestic dog and comparisons with other domestic animal species. *Biology of reproduction*, 97(2), 197-216.
 49. Gültiken, N., Yarim, M., Aslan, S., Gürlür, H., Yarim, G. F., Tuncay, M., ... & Schäfer-Somi, S. (2022). Expression of Anti-Müllerian Hormone and Its Type 2 Receptor in the Ovary of Pregnant and Cyclic Domestic Cats. *Animals*, 12(7), 877.
 50. Hayashi, M. (1974). Composition of the blood of adult Beagle bitches during the estrous cycle, pregnancy and postpartum period. *Japanese Journal of Animal Reproduction*.
 51. Hollinshead, F. K., Walker, C., & Hanlon, D. W. (2017). Determination of the normal reference interval for anti Müllerian hormone (AMH) in bitches and use of AMH as a potential predictor of litter size. *Reproduction in Domestic Animals*, 52, 35-40.

52. Holst, B. S., Gustavsson, M. H., Johannisson, A., Hillström, A., Strage, E., Olsson, U., ... & Lilliehöök, I. (2019). Inflammatory changes during canine pregnancy. *Theriogenology*, *125*, 285-292.
53. Holst, B. S., & Dreimanis, U. (2015). Anti-Müllerian hormone: a potentially useful biomarker for the diagnosis of canine Sertoli cell tumours. *BMC Veterinary Research*, *11*(1), 1-7.
54. Jain, S., Gautam, V., & Naseem, S. (2011). Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, *3*(1), 118.
55. Jamil, Z., Fatima, S. S., Ahmed, K., & Malik, R. (2016). Anti-mullerian hormone: above and beyond conventional ovarian reserve markers. *Disease markers*, *2016*.
56. Johnson, C. A. (2008). Pregnancy management in the bitch. *Theriogenology*, *70*(9), 1412-1417.
57. Johnston, S. D., Kustritz, M. R., & Olson, P. N. S. (2001). Canine parturition—eutocia and dystocia. *Canine and feline theriogenology*, 105-128.
58. Josso, N., di Clemente, N., & Gouédard, L. (2001). Anti-Müllerian hormone and its receptors. *Molecular and cellular endocrinology*, *179*(1-2), 25-32.
59. Hoffmann, B., Riesenbeck, A., Schams, D., & Steinetz, B. G. (1999). Aspects on hormonal control of normal and induced parturition in the dog. *Reproduction in Domestic Animals*, *34*(3 4), 219-226.
60. Khatti, A., Jena, D., Singh, S. K., Mondal, T., & Singh, S. V. (2017). Application of Ultrasonography in Canine Pregnancy-An Overview. *International Journal of Livestock Research*, *7*(2), 20-27.
61. Kowalewski, M. P., Gram, A., Kautz, E., & Graubner, F. R. (2015). The dog: nonconformist, not only in maternal recognition signaling. In *Regulation of Implantation and Establishment of Pregnancy in Mammals* (pp. 215-237). Springer,

Cham.

62. Kowalewski, M. P., Meyer, A., Hoffmann, B., Aslan, S., & Boos, A. (2011). Expression and functional implications of Peroxisome Proliferator—Activated Receptor Gamma (PPAR) in canine reproductive tissues during normal pregnancy and parturition and at antiprogesterin induced abortion. *Theriogenology*, 75(5), 877-886.
63. Kraft, W., Dürr, U. M. (1997). *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. 4. Auflage. Stuttgart: Schattauer, S. 199-209.
64. Kuribayashi, T., Shimada, T., Matsumoto, M., Kawato, K., Honjyo, T., Fukuyama, M., ... & Yamamoto, S. (2003). Determination of serum C-reactive protein (CRP) in healthy beagle dogs of various ages and pregnant beagle dogs. *Experimental animals*, 52(5), 387-390.
65. Kustritz, M. V. R. (2005). Reproductive behavior of small animals. *Theriogenology*, 64(3), 734-746.
66. Kustritz, M. V. R. (2005). Pregnancy diagnosis and abnormalities of pregnancy in the dog. *Theriogenology*, 64(3), 755-765.
67. Kutzler, M. A., Yeager, A. E., Mohammed, H. O., & Meyers-Wallen, V. N. (2003). Accuracy of canine parturition date prediction using fetal measurements obtained by ultrasonography. *Theriogenology*, 60(7), 1309-1317.
68. La Marca, A., Stabile, G., Artesisio, A. C., & Volpe, A. (2006). Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Human reproduction*, 21(12), 3103-3107.
69. Larsson, A., Palm, M., HANSSON, L. O., Basu, S., & Axelsson, O. V. E. (2008). Reference values for α 1 acid glycoprotein, α 1 antitrypsin, albumin, haptoglobin, C reactive protein, IgA, IgG and IgM during pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 87(10), 1084-1088.

70. Lindhardt Johansen, M., Hagen, C. P., Johannsen, T. H., Main, K. M., Picard, J. Y., Jørgensen, A., ... & Juul, A. (2013). Anti-müllerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development. *International journal of endocrinology*, 2013.
71. Lopate, C. (2018). Gestational aging and determination of parturition date in the bitch and queen using ultrasonography and radiography. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 48(4), 617-638.
72. Mantziaras, G., & Luvoni, G. C. (2020). Advanced ultrasound techniques in small animal reproduction imaging. *Reproduction in Domestic Animals*, 55, 17-25.
73. Mei, Z., Li, H., Serdula, M. K., Flores Ayala, R. C., Wang, L., Liu, J. M., & Grummer Strawn, L. M. (2016). C reactive protein increases with gestational age during pregnancy among Chinese women. *American Journal of Human Biology*, 28(4), 574-579.
74. Meyers-Wallen, V. N. (2012). Gonadal and sex differentiation abnormalities of dogs and cats. *Sexual Development*, 6(1-3), 46-60.
75. Miles, K. (1995). Imaging pregnant dogs and cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 17(10), 1217-1220.
76. Nagashima, J. B., Hansen, B. S., Songsasen, N., Travis, A. J., & Place, N. J. (2016). Anti müllerian hormone in the domestic dog during the anestrus to oestrous transition. *Reproduction in Domestic Animals*, 51(1), 158-164.
77. Nielsen, F. R., Bek, K. M., Rasmussen, P. E., Qvist, I., & Tobiassen, M. (1990). C-reactive protein during normal pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology*, 35(1), 23-27.
78. Noakes, D., Parkinson, T., & England, G. (2009). Dystocia and other disorders associated with parturition. *Noakes DE, Parkinson TJ, England GCW*, 207-305.

79. Onclin, K., & Verstegen, 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.
80. Orlandi, R., Vallesi, E., Boiti, C., Polisca, A., Troisi, A., Righi, C., & Bargellini, P. (2019). Contrast-enhanced ultrasonography of maternal and fetal blood flows in pregnant bitches. *Theriogenology*, 125, 129-134.
81. Papa, P. C., & Kowalewski, M. P. (2020). Factors affecting the fate of the canine corpus luteum: Potential contributors to pregnancy and non-pregnancy. *Theriogenology*, 150, 339-346.
82. Peluso, C., Fonseca, F. L. A., Rodart, I. F., Cavalcanti, V., Gastaldo, G., Christofolini, D. M., ... & Bianco, B. (2014). AMH: An ovarian reserve biomarker in assisted reproduction. *Clinica Chimica Acta*, 437, 175-182.
83. Rico, C., Drouilhet, L., Salvetti, P., Dalbies-Tran, R., Jarrier, P., Touzé, J. L., ... & Monniaux, D. (2012). Determination of anti-Müllerian hormone concentrations in blood as a tool to select Holstein donor cows for embryo production: from the laboratory to the farm. *Reproduction, Fertility and Development*, 24(7), 932-944.
84. Rico, C., Fabre, S., Médigue, C., Clemente, N. D., Clément, F., Bontoux, M., ... & Monniaux, D. (2009). Anti-Müllerian hormone is an endocrine marker of ovarian gonadotropin-responsive follicles and can help to predict superovulatory responses in the cow. *Biology of reproduction*, 80(1), 50-59.
85. Rota, A., Charles, C., Starvaggi Cucuzza, A., & Pregel, P. (2015). Diagnostic efficacy of a single progesterone determination to assess full term pregnancy in the bitch. *Reproduction in domestic animals*, 50(6), 1028-1031.
86. Rota, A., Milani, C., Contiero, B., Artusi, E., Holst, B. S., & Romagnoli, S. (2019). Evaluation of serum C-reactive protein concentration as a marker of impending

- parturition and correlation with progesterone profile in peri-partum bitches. *Animal reproduction science*, 204, 111-116.
87. Schäfer Somi, S., Beceriklisoy, H. B., Budik, S., Kanca, H., Aksoy, O. A., Polat, B., ... & Aslan, S. (2008). Expression of genes in the canine pre implantation uterus and embryo: implications for an active role of the embryo before and during invasion. *Reproduction in domestic animals*, 43(6), 656-663.
 88. Sharma, M., & Sharma, N. (2016). Vaginal cytology: an historical perspective on its diagnostic use. *Adv. Anim. Vet. Sci*, 4(6), 283-288.
 89. Schrödl, W., Büchler, R., Wendler, S., Reinhold, P., Muckova, P., Reindl, J., & Rhode, H. (2016). Acute phase proteins as promising biomarkers: Perspectives and limitations for human and veterinary medicine. *PROTEOMICS–Clinical Applications*, 10(11), 1077-1092.
 90. Schumacher, A., Costa, S. D., & Zenclussen, A. C. (2014). Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy. *Frontiers in immunology*, 5, 196.
 91. Simmons, J. (1970). The vaginal smear and its practical application. *Veterinary Medicine and Small Animal Clinic*, 65, 369-373.
 92. Sridevi, P. (2013). Ultrasonographic diagnosis and monitoring of pregnancy in the bitch-a review. *Journal of Veterinary and Animal Sciences*.
 93. Tainturier, D., & Moysan, F. (1984). Bitch pregnancy diagnosis by echotomography. *Revue de Medecine Veterinaire (France)*.
 94. Tal, R., Seifer, D. B., Kxanimov, M., Malter, H. E., Grazi, R. V., & Leader, B. (2014). Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 211(1), 59-e1.

95. Tavares Pereira, M., Papa, P., Reichler, I. M., Aslan, S., & Kowalewski, M. P. (2022). Luteal expression of factors involved in the metabolism and sensitivity to oestrogens in the dog during pregnancy and in non pregnant cycle. *Reproduction in Domestic Animals*, 57(1), 86-97.
96. Taverne, M. & Noakes (2019). *Pregnancy and Its Diagnosis*. U: Veterinary Reproduction & Obstetrics (Noakes, DE, TJ Parkinson, GCW England).
97. Themmen, A. P., Kalra, B., Visser, J. A., Kumar, A., Savjani, G., de Gier, J., & Jaques, S. (2016). The use of anti-Müllerian hormone as diagnostic for gonadectomy status in dogs. *Theriogenology*, 86(6), 1467-1474.
98. Toal, R. L., Walker, M. A., & Henry, G. A. (1986). A comparison of real time ultrasound, palpation and radiography in pregnancy detection and litter size determination in the bitch. *Veterinary radiology*, 27(4), 102-108.
99. Turna Yilmaz, Ö., Toydemir, T. S. F., Kirsan, I., Gunay Ucmak, Z., & Caliskan Karacam, E. (2015). Anti-Müllerian hormone as a diagnostic tool for ovarian remnant syndrome in bitches. *Veterinary Research Communications*, 39(3), 159-162.
100. Vannucchi, C. I., Mirandola, R. M., & Oliveira, C. M. (2002). Acute-phase protein profile during gestation and diestrous: proposal for an early pregnancy test in bitches. *Animal reproduction science*, 74(1-2), 87-99.
101. Verstegen, J., Dhaliwal, G., & Verstegen-Onclin, K. (2008). Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*, 70(3), 364-374.
102. Walter, B., Feulner, H., Otzdorff, C., Klein, R., Reese, S., & Meyer-Lindenberg, A. (2019). Changes in anti-Müllerian hormone concentrations in bitches throughout the oestrous cycle. *Theriogenology*, 127, 114-119.
103. Yeager, A. E., Mohammed, H. O., Meyers-Wallen, V., Vannerson, L., & Concannon, P.

W. (1992). Ultrasonographic appearance of the uterus, placenta, fetus, and fetal membranes throughout accurately timed pregnancy in beagles. *American Journal of Veterinary Research*, 53(3), 342-351.

Ekler

Ek 1.

Etik Kurul Onayı



YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 27/03/2019
Toplantı No : 2019/03
Proje Başvuru No : 66

Yakın Doğu Üniversitesi, Veteriner Hekimliği Fakültesi'nden, Sorumlu Araştırmacı Prof. Dr. Selim Aslan tarafından hazırlanan "Gebe köpeklerde ultrasonografik bulguların değişik kan parametreleri ile ilişkisi" başlıklı araştırma önerisi Kurulumuzca etik olarak uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emine KOÇ	(BAŞKAN)	
1. Prof. Dr. Tamer YILMAZ	(ÜYE)	
2. Prof. Dr. Vedat SAĞMANLIGİL	(ÜYE)	
3. Doç. Dr. Dilek ARSOY	(ÜYE)	
4. Doç. Dr. Bilgen BAŞGUT	(ÜYE)	
5. Doç. Dr. Serdar SUSEVER	(ÜYE)	
6. Yrd. Doç. Dr. Savaş Volkan GENÇ	(ÜYE)	
7. Vet. Hek. Umut SAYILI	(ÜYE)	
8. Avukat Burak NOLAN	(ÜYE)	
9. Vet. Hek. Meliha TEMİZEL	(ÜYE)	

Ek 2.

ntihal Raporu

ORIGINALITY REPORT			
13%	8%	6%	%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS
PRIMARY SOURCES			
1	Enver Cemre Evcı, Selim Aslan, Sabine Schäfer-Somi, Osman Ergene et al. "Monitoring of canine pregnancy by considering Anti-Mullerian hormone, C-reactive protein, progesterone and complete blood count in pregnant and non-pregnant dogs", Theriogenology, 2022 Publication	5%	
2	acikbilim.yok.gov.tr Internet Source	4%	
3	docs.neu.edu.tr Internet Source	3%	
4	www.ebeargekongresi.com Internet Source	<1%	
5	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Publication	<1%	
6	www.researchgate.net Internet Source	<1%	
7	actavet.org		

	Internet Source	<1 %
8	www.bad.org.tr Internet Source	<1 %
9	eprints.lancs.ac.uk Internet Source	<1 %
10	www.balkanmedicaljournal.org Internet Source	<1 %
11	www.pearsonjournal.com Internet Source	<1 %

Exclude quotes Off
Exclude bibliography Off

Exclude matches Off

ÖZGEÇM

- Adı Soyadı** : Enver Cemre Evcı
- Do um Tarihi** : 15/04/1993
- Unvanı** : Ara . Gör.
- Ö renim Durumu** : Doktora
- Çalı tı ı Kurum** : Yakın Do u Üniversitesi Veteriner Fakültesi Do um ve Jinekoloji Anabilim Dalı

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Veteriner Fakültesi-Veteriner Hekimli i	Yakında u Üniversitesi	2011-2016
Y. Lisans			
Doktora	Do um ve Jinekoloji Anabilim Dalı	Yakın Do u Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi	2016-2022

5. Akademik Unvanlar

- Yardımcı Doçentlik Tarihi :
Doçentlik Tarihi :
Profesörlük Tarihi :

6. Yönetilen Yüksek Lisans ve Doktora Tezleri

6.1. Yüksek Lisans Tezleri

6.2. Doktora Tezleri

Gebe Köpeklerde de i ik kan parametrelerinin ultrasonografi ile ili kisi

7. Yayınlar

7.1. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI, SSCI, Arts and Humanities)

Darbaz, I., Sayiner, S., Ergene, O., Seyrek Intas, K., **Zabıter, F.**, Evcı, E. C., & Aslan, S. (2021). The Effect of Comfort-and Hot-Period on the Blood Flow of Corpus Luteum (CL) in Cows Treated by an OvSynch Protocol. *Animals*, 11(8), 2272.

<https://doi.org/10.3390/ani11082272>

Evcı, E., Aslan, S., Ergene, O., Darbaz, I., Seyrek-Intas, K., Sayiner, S., & Wehrend, A. (2022, March). Relationship between ultrasonographic findings and different blood parameters in pregnant dogs. In *REPRODUCTION IN DOMESTIC ANIMALS* (Vol. 57, pp. 7-7). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY.

Evcı, E., Aslan, S., Schafer-Somi S., Ergene, O., Darbaz, I., Seyrek-Intas, K., Sayiner, S., & Wehrend, A. (2022, March). Monitoring of canine pregnancy by considering Anti-Mullerian hormone, C-reactive protein, progesterone and complete blood count in pregnant and non-pregnant dogs –**Theriogenology- YAYIN A AMASINDA**

7.2. Uluslararası di er hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

7.3. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

Enver Evcı, Feride Zabitler, Cansu Benar , Osman Ergene, İsfendiyar Darbaz, Selim Aslan, Bir Köpekte Pyometra Nedeniyle İekillenen Spontan Uterus, Uluslararası Veteriner Hekimlik Kongresi, 2017, Rixos Sungate Otel, Antalya (**Poster**)

Darbaz, İ., Seyrek-Inta , K., Ergene, O., **Zabitler, F.**, Evcı, E., Aslan, S.. (2018). Bir köpekte vestibulitis ve vaginitis ile komplike tekrarlayan vulval intertrigo. XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & II International Veterinary Surgery Congress of Turkey, Kaya Artemis Otel, Bafra 20-23 Eylül 2018 –KKTC, Özet kitabı sf. 224-225, (Poster).

Zabitler, F., Evcı, E.C., Somi, S.S., Aslan, S. (2019). Doğum Sonrası Dönemde Yavru Kedi Ve Köpeklerde Görülen Neonatal Hastalıklar Ve Bu Hastalıklara Doğum Ve Jinekolojik Yaklaşımlar - Neonatal Diseases in Kittens and Dogs in Postpartum Period and Gynecological Approaches to These Diseases, Türk Veteriner Jinekoloji Derneği VIII. Ulusal & II. Uluslararası Kongresi, Özet kitabı sf.26 (S-29 numarası ile Sözlü Sunu, 10 – 13 Ekim 2019, Antalya

E. C. Evcı, S Aslan, O Ergene, I Darbaz, K Seyrek-Inta , S Sayiner, A Wehrend (2022). Gebe Köpeklerde Ultrasonografik Bulgular ile Farklı Kan Parametreleri Arasındaki İlişki Türk Veteriner Jinekoloji Derneği IX. Ulusal & III. Uluslararası Kongresi, Özet kitabı sf.165-166 (S-018 numarası ile Sözlü Sunu, 24 – 27 Mart 2022, Antalya

Evcı, E., Aslan, S., Ergene, O., Darbaz, I., Seyrek-Intas, K., Sayiner, S., & Wehrend, A. (2022, March). Relationship between ultrasonographic findings and different blood parameters in pregnant dogs. In *REPRODUCTION IN DOMESTIC ANIMALS* (Vol. 57, pp. 7-7). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY.

Darbaz, I., Sayiner, S., Ergene, O., Seyrek-Inta , K., Zabitler, F.&**Evcı, E.C.** (2022). Konfor ve Sıcak Periyodun OvSynch Protokolü ile Tedavi Edilen İneklerde Korpus Luteum (CL) Kan Akı kanlı ı Üzerine Etkisi - The Effect of Comfort-and Hot-Period on the Blood Flow of Corpus Luteum (CL) in Cows Treated by an OvSynch Protocol, Türk Veteriner Jinekoloji Derneği IX. Ulusal & III. Uluslararası Kongresi, Özet kitabı sf.173-174 (S-022 numarası ile Sözlü Sunu, 24 – 27 Mart 2022, Antalya

7.4. Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler

7.5. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

Darbaz, İ., Seyrek-Inta , K., Ergene, O., **Zabitler, F.**, Evcı, E., Aslan, S.. (2018). Bir köpekte vestibulitis ve vaginitis ile komplike tekrarlayan vulval intertrigo. XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & II International Veterinary Surgery Congress of

Turkey, Kaya Artemis Otel, Bafra 20-23 Eylül 2018 –KKTC, Özet kitabı sf. 224-225, (Poster).

Zabıtlar, F., Evcı, E.C., Somi, S.S., Aslan, S. (2019). Doğum Sonrası Dönemde Yavru Kedi Ve Köpeklerde Görülen Neonatal Hastalıklar Ve Bu Hastalıklara Doğum Ve Jinekolojik Yaklaşımlar - Neonatal Diseases in Kittens and Dogs in Postpartum Period and Gynecological Approaches to These Diseases, Türk Veteriner Jinekoloji Derneği VIII. Ulusal & II. Uluslararası Kongresi, Özet kitabı sf.26 (S-29 numarası ile Sözlü Sunu, 10 – 13 Ekim 2019, Antalya

Darbaz, I., Sayıner, S., Ergene, O., Seyrek-İntaş, K., Zabıtlar, F.&Evcı, E.C. (2022). Konfor ve Sıcak Periyodun OvSynch Protokolü ile Tedavi Edilen İneklerde Korpus Luteum (CL) Kan Akımı Üzerine Etkisi - The Effect of Comfort-and Hot-Period on the Blood Flow of Corpus Luteum (CL) in Cows Treated by an OvSynch Protocol, Türk Veteriner Jinekoloji Derneği IX. Ulusal & III. Uluslararası Kongresi, Özet kitabı sf.173-174 (S-022 numarası ile Sözlü Sunu, 24 – 27 Mart 2022, Antalya

7.6. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

7.7. Diğer yayınlar

8. Projeler

YDU- svitçe Ortak Çalışması; Maturation of canine fetomaternal axis role of utero/placental prostaglandins in the induction of parturition. (Görev; Araştırmacı) (2019-Devam Ediyor)

YDU BAP; SAG-2019-1-059 sayılı “Gebe köpeklerde ultrasonografik bulguların dehidratasyon parametreleri ile ilişkisi”, (Görev; Araştırmacı) (2019-Devam ediyor)

9. Diğer Görevler

10. Bilimsel ve Mesleki Kurullara Üyelikler

11. Ödüller

12. Son iki yılda verdiğiniz lisans ve lisansüstü düzeydeki dersler için aşağıdaki tabloyu doldurunuz.

Akademik Yıl	Dönem	Dersin Adı	Haftalık Saati		Öğrenci Sayısı
			Teorik	Uygulama	
2021-2022	Güz	LVS 209- Saim Hijyeni ve Mastitisten Korunma	2		25