

## Köpeklerde İstenmeyen Gebeliklerin Sonlandırılmasına Güncel Medikal Yaklaşımlar

H. Tuğba YÜKSEL\*, Örsan GÜNGÖR\*\*

\*Ahmet Kurt Veteriner Kliniği, Eski Çeşme M. Cafer Paşa C. No:41/A, Bodrum/MUĞLA.

\*\*Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, İstiklal Yerleşkesi, BURDUR.

### Özet

Köpeklerde, sıklıkla karşılaşılan istenmeyen gebeliklerin sonlandırılmasında yıllardır farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler hayvanların bir daha gebe kalmasını engelleyebildiği gibi, mevcut gebeliğin sonlandırılmasını takiben tekrar gebe kalmasına da olanak sağlar. Hayvanların kalıcı olarak doğurganlığını kaybetmesini istemeyen hayvan sahipleri için, istenmeyen gebeliği sonlandırmak amacıyla çeşitli farmakolojik ajanlar tercih edilir. Bu kimyasal maddeler gebeliğin farklı dönemlerinde farklı yöntemlerle uygulanmaktadır. Son yıllarda en çok kullanılan farmakolojik maddeler; Prostaglandinler, Ergot Alkaloidleri, Mifepristone, Aglepristone, GnRH Agonistleri ve GnRH Antagonistleri'dir. Bu ilaçlar tek başlarına kullanılabildiği gibi, birlikte kullanıldıklarında daha başarılıdır. Köpeklerde gebeliğin ilk ve ikinci yarısında endokrinoloji farklıdır. Bu nedenle istenmeyen gebeliklerin sonlandırılması için yapılan girişimler gebeliğin ilk yarısı ve ikinci yarısı için farklılık gösterir.

**Anahtar sözcükler:** Köpek, gebeliğin sonlandırılması

### Current Medical Approaches to the Termination of Unwanted Pregnancies in Dogs

### Abstract

Throughout the years, different methods have been used to terminate unwanted pregnancies of dogs which have been often encountered. These methods may sterilize these animals as well as after the pregnancy is terminated these methods may also allow dogs to have an opportunity to get pregnant again. Pet owners who do not want their dogs to be sterilized, different pharmacological agents can be preferred to terminate the unwanted pregnancy. These chemical substances are applied at different terms of the pregnancy through different techniques. In recent years, the most commonly used pharmacological agents are prostaglandins, ergot alkaloids, Mifepristone, Aglepristone, GnRH Agonists and GnRH Antagonists. These medications can be used by themselves, but they are more successful when they are used in combination with each other. The endocrinology of dogs is not same in the first and second half-term of pregnancy. For this reason, the applications to terminate unwanted pregnancies in the first and second half-term of pregnancies are different from each other.

**Keywords:** Bitch, pregnancy termination

## Giriş

Köpeklerin kızgınlıklarının ortalama 9 gün sürmesi nedeniyle, istenmeyen ve kaçak çiftleşmelerle sıklıkla karşılaşmaktadır. Bunun sonucunda köpeklerde istenmeyen gebelikler meydana gelmektedir (1). Köpeklerde, sıklıkla karşılaşılan istenmeyen gebeliklerin sonlandırılmasında yıllardır farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin hepsinin birbirlerine göre olumlu ve olumsuz yönleri vardır (2). Bu yöntemler hayvanların ömür boyu bir daha gebe kalmasını engelleyebildiği gibi, mevcut gebeliğin sonlandırılmasını takiben tekrar gebe kalmasına olanak sağlar. Fakat hayvanlarının doğurganlığının devam etmesini isteyen daha sonra kontrollü bir şekilde köpeklerini çiftleştirerek kendi ırkından yavru almayı isteyen hayvan sahipleri operatif yöntemi tercih etmezler (3). Hayvanların kalıcı olarak doğurganlığını kaybetmesini istemeyen hayvan sahipleri için, istenmeyen gebeliği sonlandırmak amacıyla çeşitli farmakolojik ajanlar tercih edilir. Bu kimyasal maddeler gebeliğin farklı dönemlerinde farklı yöntemlerle uygulanmaktadır. Köpeklerde gebeliğin sonlandırılmasında, doğrudan ya da dolaylı olarak progesteronun etkisinin ortadan kaldırılması hedeflenir (4, 5). Köpeklerde, plazma progesteron konsantrasyonu gebeliğin korunması için  $\geq 2\text{ng/ml}$  olmalıdır (6). Progesteron seviyesinin 48 saatten uzun süreyle kanda  $2\text{ ng/ml}$ 'nin altına düşmesiyle birlikte gebeliğin erken dönemlerinde abortus ya da embriyonik rezorbsiyon meydana gelmektedir (7). Progesteron endometriyal bez sekresyonlarını, endometriyal bütünlüğün sağlanmasını ve plasentanın bağlılığı sağlar. Ayrıca uterusun kontraktilesini baskılar (3). Köpeklerde gebeliğin ilk ve ikinci yarısında endokrinoloji farklıdır. Bu nedenle istenmeyen gebeliklerin sonlandırılması için yapılan girişimler gebeliğin ilk yarısı ve ikinci yarısı için farklılık gösterir (8).

Bu derlemede, istenmeyen gebeliklerin sonlandırılmasında kullanılan çok sayıda ilaç olmasına karşın, son yıllarda en çok kullanılan ilaçlar ve yapılan araştırmalar sonrası elde edilen en etkin kullanım yöntemleri hakkında bilgi verilecektir.

## Köpeklerde gebeliğin sonlandırılmasında kullanılan ilaçlar

### 1. Prostaglandinler

Prostaglandin veya onun analoglarından birinin uygulanmasından sonra

plazma progesteron konsantrasyonu düşer ve köpeklerde gebelik sonlanır (9, 10).

Köpeklerde gebeliğin ilk 14-28 günleri arasında prostaglandinlerin corpus luteum üzerine luteolitik etkileri bulunmamaktadır. Bu süreden sonra prostaglandinlerin corpus luteum üzerindeki bu özelliği devam etmekle birlikte PGF $2\alpha$ 'nın küçük dozlarına bile cevap alınabilmektedir. Prostaglandin F $2\alpha$ , başlangıçta düşük dozlarda (25- 30  $\mu\text{g/kg}$ ) ve sonra orta dozlarda (30-100 $\mu\text{g/kg}$ ) günde 2-3 defa, s.c. X 6-9 gün süre ile uygulanarak abortus ya da rezorbsiyon uyarılmaya çalışılır (6, 11, 12). Ancak en iyi cevabın çiftleşmeden yaklaşık 30 gün sonra alınabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca köpek sağlıklı ve 7 yaşından küçük olmalıdır (5, 13).

Yan etkilerinin azaltılması için her PGF $2\alpha$  enjeksiyonunu takiben köpekler 20-30 dakikalık yürüyüşlere çıkarılmalı, kusmanın engellenmesi amacıyla PGF $2\alpha$  uygulamasından 1-2 saat sonra beslenmelidir (6).

Uygulamaya abort olana kadar devam edilmesi gerekliliği ve bunun yaklaşık 5-7 gün sürdüğü ancak olgulara bağlı olarak 2-10 gün arasında değişebildiği bildirilmiş ve yapılan çalışmada prostaglandin uygulanan bütün gebe köpeklerin uygulamanın başlamasından 9 gün sonra abortusu tamamladığı belirtilmiştir (14).

Prostaglandin uygulamaları ile birlikte intravaginal olarak uygulanan Prostaglandin E (PGE) ile yapılan yardımcı tedavinin abortun tamamlanması için gereken süreyi kısalttığı belirtilmiştir (6).

Intravaginal olarak uygulanan 1-3 mg/kg/gün dozundaki misopristolün serviksi yumuşattığı ve abortustan önce gerekli olan servikal dilatasyonu hızlandırdığı, tedavi periyodu sadece PGF $2\alpha$  kullanılan köpeklerle göre 1-2 gün kısalttığı belirtilmiştir (15).

Prostaglandin analoglarıyla yapılan çalışmalarda iyi sonuçlar alınmış ve daha düşük dozlarda kullanılmalarına karşın doğal PGF $2\alpha$ 'ya göre daha luteolitik ve ekbolik etkiye sahip olduğu, daha az yan etkilerin bulunduğu gözlenmiştir. Genellikle köpeklerde Fluprostenol ve cloprostenolün kullanıldığı ve bunların çiftleşmeden 25 gün sonra uygulandığı taktirde abortif etkili olduğu bildirilmiştir (6, 16).

### 2. Ergot Alkaloidleri

Ergot alkaloidleri dopamin agonisti olarak etkisini gösterir. Prolaktin sekresyonunu hipotalamik dopamini baskılayarak düzenler. Köpeklerde prolaktin gebeliğin orta ve geç dönemlerinde gerekli olan bir luteotropik

ajandır (20). Dopamin varlığında prolaktin sekresyonu baskılanır. Ergot alkaloidleri dopamin sekresyonunu stimüle ederek indirek olarak prolaktin sentez ve sekresyonunu baskırlarlar. Köpeklerde normal luteal fonksiyon için hem prolaktine hem de LH'ya gereksinim vardır (17).

### 2.1. Bromokriptine

Bromokriptin bir dopamin agonistidir ve bromokriptin ile indüklenmiş hipoprolaktinemi ile luteal progesteron sekresyonu sonlanırken progesteron 1 ng/ml'nin altına düşer ve gebeliğin ikinci yarısında abort oluşur. Bromokriptin'de olduğu gibi LH hormonu antiserumu uygulaması ile de, progesteronda düşüş sağlanarak abort oluşturulabilir (18).

Bromokriptin gebeliğin 30. gününden sonra uygulanarak abort sağlanabilir. Birinci yöntem gebeliğin 35. gününde başlayan 6 gün boyunca oral olarak günlük 0.1mg/kg doz uygulanmasıdır. İkinci uygulama ise 30. günden sonra 4 gün boyunca oral olarak 0.03mg/kg/günde 2 defadır. Bununla birlikte PGF2 $\alpha$  ile kombine edildiğinde daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (18, 19).

Bromokriptin iştahsızlık ve/veya anoreksi yapar. Diğer yaygın etkileri ise kusma ve depresyondur. Uygulama öncesi antiemetikler verilebilir. Bu yan etkiler prostoglandinle tedavi edilen köpeklerde gözlenen yan etkilere göre daha ciddi ve kalıcıdır (4).

### 2.2. Cabergoline ve Metergoline

Cabergoline ve metergoline bir dopamin agonistidir. Bir başka deyişle prolaktin inhibitörüdürler. Köpeklerde gebeliğin devamı için gerekli olan prolaktini baskılayarak gebeliğin sonlanmasına neden olurlar (20).

Günde 5 mcg/kg dozda, günde 1 defa 5-7 gün süreyle kullanılan cabergoline, prolaktin konsantrasyonunda ani bir düşüşe sebep olarak ciddi sistemik yan etki yaratmadan köpeklerde abort yapar (20).

PGF2 $\alpha$  ile kombine olarak kullanılan cabergoline uygulaması ile çiftleşmeden sonraki daha erken günlerde de başarılı sonuçlar elde edilmiştir (20).

### 3. Mifepristone (RU 486)

Mifepristone bir progesteron reseptör antagonistidir (21, 22). Bu ilaç oral olarak aktif olup, gebeliğin 30. gününden sonra uygulanmaya başlandığında köpeklerde güvenli ve etkili bir gebelik sonlandırıcısıdır. Ancak

antiprogesterinler kullanılarak abortun uyarılması çiftleşme gününden gebeliğin son dönemine kadar yapılabildiği halde 30. güne kadar yapılan uygulamalarda rezorbsiyon, daha sonraki günlerdeki uygulamalarda ise abort gözlenmiştir (23). 32. günden sonra başlayan uygulamada mifepristone 2.5 mg/kg dozda BID 4-5 gün süresince kullanılabilir. Preovulatr LH pikinden 40-45 gün sonra serum progesteron konsantrasyonu 1mg/ml'nin altına düşer. Tedaviye başlandıktan 33.5  $\pm$  7.5 saat sonra doğumun ilk gözle görülebilir semptomları başlar. Üç ile dört gün içerisinde yan etki görülmeksizin gebelik sonlandırılabilir (4).

Mifepriston gebelik süresinin ortasında kullanıldığında köpeklerde abort oluşturur ve köpeklerde serum progesteron konsantrasyonu 2 ng/ml'nin altına düşmeden önce bütün fötusların abortu gözlenir. Bu olay, bu ilacın bir progesteron reseptör antagonisti gibi rol yaptığını gösterir. Bu etki uterus düzeyinde olup luteal fonksiyona etkiden bağımsızdır. Gebeliğin sonlanmasının ardından sekonder olarak luteal fonksiyonda prematüre bir gerileme söz konusu olabilir (4).

Köpeklerde yapılan araştırmalarda progesteron reseptör blokörü uygulamalarında progesteronun azalmasının PGF2 $\alpha$  salınımıyla başlamadığı gözlenmiştir. Bu araştırmalarda progesteronun blokajı doğumun başlamasına, davranışsal değişimlere ve servikal açılmaya sebep olmuştur. Ancak P<sub>4</sub> seviyesi değişmemiştir çünkü luteolizis köpeklerde PGF2 $\alpha$ 'ya bağlıdır (4).

### 4. Aglepristone (RU534)

Aglepristone, progesterone reseptör antagonisti olarak görev yapar. Progesteron reseptörlerine yüksek affinite göstererek bağlanır ve progesteronun biyolojik etkisini göstermesine engel olur. Yarışmalı bağlanarak etkisini gösterir. Buna bağlı olarak da doğum, aglepristone kullanılarak progesteron aktivitesinin blokajı ile başlatılabilir (24).

Aglepristone gebeliğin her döneminde kullanılabilir. Hatta hemen ovulasyon sonrası kullanılıncaya konsepsiyonu önler (25).

Köpeklere ovulasyon sonrası 30. günden itibaren (ultrases ile gebeliğin teşhisinden sonra) 24 saat aryla 2 uygulama, 10 mg/kg s.c. aglepristone uygulanmış, uygulamadan 4-7 gün sonra gebelik sonlanmış, hafif bir vaginal akıntı dışında hiçbir yan etki gözlenmemiştir. Ultrasonografik inceleme ile aglepristone'un fötal rezorbsiyona değil de aborta yol açtığı gözlenmiştir. (26). Aglepristone uygulaması sırasında (10 mg/kg/24 saat ara ile, iki enjeksiyon) prolaktinin

plazma konsantrasyonunda bir artış saptanmış, progesteronun konsantrasyonunda ise bir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak tedavi bitiminde 8-34 gün içerisinde plazma progesteron konsantrasyonu 1 ng/ml altına düşmüştür (27).

Aglepristone'un, PGF<sub>2α</sub> ile birlikte uygulanması, köpekte doğumu uyarmak için yeterli olan diğer bir metottur: 10 mg/kg aglepristone uygulamasından 12 saat sonra 160 µg/kg PGF<sub>2α</sub> ve bundan 12 saat sonra aglepristone+PGF<sub>2α</sub> uygulamasından 2 saat sonra amniotik sıvının vulval akıntısı, diğer 2 saatte ise ilk yavrunun abortu gözlenmiştir. Abortta bir duraksama durumunda oksitosin uygulaması ile devam sağlanabilir.

### 5. GnRH Agonistleri

GnRH hipofiz tarafından FSH ve LH salgılanmasını uyaran, nörosekretör hücreler tarafından pulsatil şekilde sentezlenen ve salınan hipotalamik bir decapeptittir (28).

GnRH analogları, deslorelin gibi, önce stimülasyon ve sonra reseptör down regülasyona neden olduklarından dolayı üreme döngüsünü engellemede kullanılabilir. Östrusun engellenmesinde derialtı implant şeklindeki uygulamalarla 1 yıldan fazla süre için GnRH salınımının devamını sağlamada başarılı olunabilir (29).

Köpeklerde östrus siklusunun ertelenmesi amacıyla kullanılan ve yan etkisi olmayan uzun etkili GnRH agonisti deslorelinin, gebeliğin devamı için gerekli olan progesteronu, LH hormonu salınımını baskılayarak ortadan kaldıracılabileceği düşünülmüştür. Köpeklerde LH, luteotrop hormon olarak gebelik süresince P<sub>4</sub>'ün luteal sekresyonunda gereklidir (3). Bu nedenle yavaş salınan GnRH agonistlerinin, LH hormonunu baskılaması nedeni ile gebeliğin sonlandırılması amacıyla kullanılabiliceceği fikrine varılmıştır.

GnRH agonistlerinin uygulamasından sonra gonadotrop hormonların seviyesinde ani bir artışı (flare effect) takiben bu hormonların düzeyi en alt seviyeye iner (30). GnRH agonistleri, adenohipofizdeki reseptörleri sürekli uyarak duyarsızlaştırır ve bunun sonucunda da FSH ve LH salınımı ortadan kalkar (31, 32).

Köpeklerde istenmeyen gebeliklerin sonlandırılması amacıyla yapılan araştırmada; GnRH agonistlerinin gebeliği sonlandırabiliceği belirlenmiştir. Ayrıca uygulamanın, köpek üzerinde fazla enjeksiyon yapılmaması nedeni ile, diğer abortus indüklemesi uygulamalarından daha zahmetsiz, daha ucuz ve anne üzerinde daha az olumsuzluk meydana getirdiği de görülmüştür (29). Güngör ve ark. (29), uzun

etkili GnRH analogu olan deslorelini köpeklere, deri altı yolla, çiftleşme sonrası 20-25. günde uygulamışlar, uygulamayı takiben progesteron değerini 8. günde gebeliğin devamı için gerekli olan miktarın altına düşürdüğü ve 10. günde tek doz PGF<sub>2α</sub> uygulaması ile birlikte kombine edildiğinde gebeliği sonlandırabiliceğini belirlemişlerdir.

### 6. GnRH Antagonistleri

GnRH uygulamasını takiben down regülasyon etkisi gonadotropinlerin CL'u desteklemesini geri çekilmesi denemelerinde kullanılabilir. Benzer olarak GnRH antagonistlerinin günlük uygulanması luteal fonksiyonun baskılanmasında başarılıdır (5). GnRH antagonistleri LH hormonu salgılanan hormonun (LHRH) antagonistidir. Bunlar hipofiz hücrelerinin membranlarında bulunan reseptörlere bağlanarak endojen LHRH'nın bu reseptörlere bağlanmasını yarışmalı olarak engeller. Bu etki tarzıyla LH salınımını baskılar (33). Sirkülasyondaki gonadotropinler ve gonadal steroidler antagonistlerin tek uygulamasıyla 2 saat içinde çok düşük konsantrasyonlara geriler. Supresyon hemen görülür ve başlangıçta stimüle edici bir etki görülmeden uygulama sürdüğü sürece devam eder (34).

İlk nesil GnRH antagonistlerinin mast hücrelerinin degranülasyonu ve histamin salınımı gibi yan etki skalasından dolayı kullanımları oldukça kısıtlıdır. Yarılanma ömürleri kısa olduğu için günlük enjeksiyona ihtiyaç duyulur (35).

Üçüncü nesil GnRH antagonistlerinin metabolik devamlılığı daha iyidir ve daha az alerjik yan etkiye sahiptir (36).

### Kaynaklar

1. Johnston SD, Kustritz VR, Olson PNS. (2001). *Prevention and termination of canine pregnancy*. Ed(s): Johnston SD, Kustritz VR, Olson PNS, Canine and Feline Theriogenology. WB Saunders Company, Philadelphia, p: 168-192.
2. Concannon PW, England G, Verstegen J. (2000). Recent advances in small animal reproduction. Ed(s): P.W. Concannon, G. England, J. Verstegen and C. Linde-Forsberg. Publisher: *International Veterinary Information Service (www.ivis.org)*, Ithaca, New York, USA, (11.05.2011).
3. Concannon PW. (2004). Contraception in dogs and cats. *29th World congress of the World Small Anim Vet Assoc*, Rodos, Greece.

4. Eilts BE. (2002). Pregnancy termination in the bitch and queen. *Clin Tech Small An P.* 17: 116-123.
5. England GCW. (1994), Hormonal manipulation of breeding in the bitch. *The Veterinary Annual.* 34: 189-200.
6. Feldman EC, Nelson RW. (1997). Canine female reproduction, *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, W.B. Saunders Co., Philadelphia, p:556-600.
7. Günzel-Apel AR, Zabel S, Bunck CF, Dieleman SJ, Einspanier A, Hoppen HO. (2006). Concentrations of progesterone, prolactin and relaxin in the luteal phase and pregnancy in normal and short- cycling german shepherd dogs. *Theriogenology.* 66: 1431-1435.
8. Braakman A, Okkens AC, Haaften B. (1993). Medical methods to terminate pregnancy in the dog. *Comp Contin Educ Pratt Vet Small Anim Pract.* 15: 1505-1512.
9. Feldman EC, Davidson AP, Nelson RW, Nyland TG, Munro C. (1993). Prostaglandin induction of abortion in pregnant bitches after misalliance. *J Am Vet Med Assoc.* 202: 1855-1858.
10. Fieni M, Fuhrer D, Tainturier JF, Bruyas, Dridi S. (1989). Use of PGF<sub>2α</sub> analog, cloprostenol, for pregnancy termination in dogs. *J Reprod Fertil Suppl.* 39: 332-333.
11. Concannon PW. (1986). Canine pregnancy and parturition. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 16: 453-475.
12. Romagnoli SE, Camillo F, Novellini S, Johnson SD, Cela M. (1996). Luteolytic effects of prostoglandin F<sub>2α</sub> on day 8 to 19 corpora lutea in the bitch. *Theriogenology.* 45: 397-403.
13. Romagnoli S. (2006). Control of reproduction in dogs and cats: use and misuse of hormones. World Congress WSAVA/FECA/CSAVA, Prague, Czech Republic.
14. Johnson CA. (1992). False pregnancy, disorders of pregnancy, parturition and the postpartum period. Ed(s): Nelson RW, Couto CG, *Essentials of Small Animal Internal Medicine*, Mosby Year Book, Boston, p:677-678.
15. Cain JL. (1998). Drugs used to treat reproductive disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 28: 395-410.
16. Concannon PW. (1986). Current veterinary therapy, small animal practice. 9<sup>th</sup> edition, W. B. Saunders Co. ; Philadelphia, p: 1218-1240.
17. Erunal-Maral N, Aslan S, Findik M, Yüksel N, Handler J, Arbeiter K. (2004). Induction of abortion in queens by administration of cabergoline (Galastop) solely or in combination with the PGF<sub>2α</sub> analogue Alfaprostol (Gabbrostim). *Theriogenology.* 61: 1471-1475.
18. Gobello C, Castex G, Corrada Y, Klima L, de la Sota RL, Rodríguez R. (2002). Use of prostaglandins and bromocriptine mesylate for pregnancy termination in bitches. *J Am Vet Med Assoc.* 220:1017-1019.
19. Palmer CW, Post K. (2002). Prevention of pregnancy in the dog with a combination of prostaglandin F<sub>2α</sub> and bromocriptine. *Can Vet J.* 43: 460-462.
20. Onclin K, Silva LD, Verstegen JP. (1995). Termination of unwanted pregnancy in dogs with the dopamine agonist, cabergoline, in combination with a synthetic analog of PGF<sub>2α</sub>, either cloprostenol or alphaprostol. *Theriogenology.* 43: 813-822.
21. Heikinheimo O, Haukkamaa M, Lahteenmaki P. (1989). Distribution of RU486 and its demethylated metabolites in human. *J Clin Endocrinol Metab.* 68: 270-275.
22. Sarkar NN. (2002). Mifepristone: bioavailability, pharmacokinetics and use-effectiveness. *Eur J Obstet Gyn.* 101: 113-120.
23. Cetin Y, Macun HC, Beceriklisoy HB, Schäfer-Somi S, Aslan S. (2010). Intravaginal application of misoprostol improves pregnancy termination with cabergoline and alfaprostol in dogs. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 123: 236-242.
24. Hoffman B, Schuler G. (2000). Receptor blockers-general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. *Anim Reprod Sci.* 60-61: 295-312.
25. Wiebe VJ, Howard JP. (2009). Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. *Top Companion Anim M.* 24: 71-99.
26. Hoffmann B, Busges F, Engel E, Kowalewski MP, Papa P. (2004). Regulation of corpus luteum-function in the bitch. *Reprod Domest Anim.* 39: 232-240.
27. Galac S, Kooistra HS, Butinar J, Bevers MM, Dieleman SJ, Voorhout G, Okkens AC. (2000). Termination of mid-gestation pregnancy in bitches with aglepristone, a progesterone receptor antagonist. *Theriogenology.* 53: 941-950.
28. Hull ME, Kenigsberg DJ. (1987). Gonadotropin releasing hormone: function and clinical use. *Lab Manag.* 25: 51-58.
29. Güngör Ö, Kaya M, Gürbulak K, Oral H, Kaya S, Kaçar C. (2010). Use of GnRH Agonist (Desloreline) in Combination with PGF<sub>2α</sub> on the Termination of Pregnancy in Bitches. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.* 16: 903-908.
30. Wright PJ, Verstegen JP, Onclin K, Jochle W, Armour AF, Martin GB, Trigg TE. (2001).

Suppression of the oestrous responses of bitches to the GnRH analogue deslorelin by progestin, J Reprod Fertil Suppl. 57: 263-268.

31. Padula AM. (2005). GnRH analogues-agonists and antagonists, Anim Reprod Sci, 88: 115-126.

32. Padula AM, Macmillan KL. (2005). Restoration patterns for luteinizing hormone and ovarian function following treatment with GnRH agonist implants (deslorelin) for 7, 14 or 21 days in cycling dairy cows, Anim Reprod Sci. 87: 11-24.

33. Karten MJ, Rivier JE. (1986). Gonadotropin-releasing hormone analog design structure-function studies toward the development of agonists and antagonists: rationale and perspective. Endocr Rev. 7: 44-66.

34. Vickery BH, McRae GI. (1980). Synchronization of oestrus in adult female rats by utilizing the paradoxical effects of an LH-RH agonist. J Reprod Fertil. 60: 399-402.

35. Bagatell CJ, Conn PM, and Bremner WJ. (1993). Single-dose administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist, Nal-Lys (antide) to healthy men. Fertil Steril. 60: 680-685.

36. Tarlatzis BC, Bili H. (2004). Safety of GnRH agonists and antagonists. Expert Opin Drug Saf. 3: 39-46.

**Yazışma Adresi: H. Tuğba YÜKSEL**

**Ahmet Kurt Veteriner Kliniği, Eski Çeşme M. Cafer**

**Paşa C. No:41/A, Bodrum / MUĞLA.**

**Telefon: 0252 316 76 98**

**e-posta: [yettugbayuksel@gmail.com](mailto:yettugbayuksel@gmail.com)**