

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**SAĞLIKLI VE DOMİNANT AGRESYONLU
KÖPEKLERDE MONOAMİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

EBRU ÖZAYTEKİN AKBAŞ

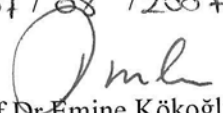
PROF.DR.H.TAMER DODURKA

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI/VETERİNER İÇ
HASTALIKLARI**

İSTANBUL-2007

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

07 / 08 / 2007

Prof. Dr. Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☐ Doktora ☒
Anabilim Dalı : İç Hastalıkları
Tez Sahibi : Ebru Özaytekin Akbaş
Tez Başlığı : Sağlıklı ve Dominant Agresyonlu Köpeklerde Monoamin Düzeylerinin Değerlendirilmesi
Sınav Yeri : İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 31 / 07 / 2007

Tez Sınav Jürisi

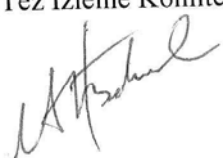
Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

1. Prof. Dr. Abdülkadir UYSAL (Başkan) (Tez İzleme Komitesi Üyesi) 

2. Prof. Dr. Arif KURTDEDE 

3. H. Tamer DODURKA (Danışman) (Tez İzleme Komitesi Üyesi) 

4. Doç. Dr. Murat YILDIRIM (Tez İzleme Komitesi Üyesi) 

5. Doç. Dr. Utku BAKIREL 

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Ebru Özaytekin Akbaş



İTHAF

Ayşe Sıla 'ya ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Tüm doktora eğitimim süresince yanımda olan ve hiçbir zaman yardımını esirgemeyen doktora hocam Sayın Prof.Dr.H.Tamer DODURKA'ya sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmamda izleme komitemde bulunan Prof.Dr. Abdulkadir UYSAL ve Doç. Dr. Murat YILDIRIM'a , örneklerimin incelenmesinde büyük destek veren İ.Ü. DETAE Öğretim üyesi Sayın Prof .Dr. Bora GÜVENER'e , istatistik analizlerimin yapılmasında kısa sürede çok yardımcı olan Prof.Dr.Halil GÜNEŞ'e ve tüm yazışmalarımda en ufak bir ayrıntıyı gözden kaçırmayan Nesrin ÇİÇEK BİLGİÇ'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Her zaman yanımda olan desteklerini esirgemeyen Beyza-Arif-Nergiz-ÖZAYTEKİN'e ve beni tüm engellerde yalnız bırakmayan kızım - eşim Ayşe Sıla-Dr.Murat AKBAŞ'A sonsuz teşekkürler.....

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	İX
ÖZET	X
ABSTRACT	Xİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DAVRANIŞ	3
2.1.1. TANIM:	3
2.1.2. DAVRANIŞ SORUNU TANIM:	3
2.1.3.KÖPEKLERDE GÖRÜLEN DAVRANIŞ SORUNLARININ SINIFLANDIRILMASI.....	4
2.1.5. ÜLKEMİZDE EN SIK GÖRÜLEN DAVRANIŞ BOZUKLUKLARI.....	9
2.2. AGRESYON.....	9
2.2.1. TANIM.....	9
2.2.2. AGRESYONUN NÖROBİYOLOJİSİ.....	10
2.2.3.KÖPEKLERDE AGRESYONUN SINIFLANDIRILMASI.....	11
2.3. DOMİNANT AGRESYON.....	11
2.3.1. DOMİNANT AGRESYONA SEBEP OLAN FAKTÖRLER.....	12
2.3.2. DOMİNANT AGRESYON BELİRTİLERİ.....	13
2.3.3. DOMİNANT AGRESYONDA TANI.....	14
2.3.5. DOMİNANT AGRESYONDA TEDAVİ.....	16
2.3.5.1. DAVRANIŞ TEDAVİSİ.....	16

2.3.5.2. MEDİKAL TEDAVİ.....	17
2.3.5.2.1. KISIRLAŞTIRMA.....	17
2.3.5.2.2..FARMAKOTERAPİ.....	18
2.4. NÖROTRANSMİTTER MADDE.....	19
2.4.1. TANIM.....	19
2.4.2. DAVRANIŞLA İLGİLİ NÖROTRANSMİTTERLER.....	19
2.4.2.1.DOPAMİN.....	19
2.4.2.2. NORADRENALİN.....	20
2.4.2.3. SEROTONİN.....	20
2.5. ANTİDEPRESANLARIN SINIFLANDIRILMASI.....	21
2.5.1. SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTORLERİ.....	22
2.5.2. FLUOKSETİN HIDROKLORÜR.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	33
KAYNAKLAR.....	38
ETİK KURUL KARARI.....	47
ÖZGEÇMİŞ.....	49

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Nörotransmitter maddelere etki eden ilaçlar.....	21
Tablo 4-1: Deneyin 0., 14. ve 30. günlerinde dominant agresyonlu ve agresyonsuz olup, Fluoksetin HCl uygulanan ve uygulanmayan köpeklerde 5HIAA'ya ait ortalama değerler(n=10).	27
Tablo 4-2: Deneyin 0., 14. ve 30. günlerinde dominant agresyonlu ve agresyonsuz olup, Fluoksetin HCl uygulanan ve uygulanmayan köpeklerde HVA'ya ait ortalama değerler (n=10).....	29
Tablo 4-3: Deneyin 0., 14. ve 30. günlerinde dominant agresyonlu ve agresyonsuz olup, Fluoksetin HCl uygulanan ve uygulanmayan köpeklerde MHPG'ye ait ortalama değerler (n=10).....	31

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CSF	: Cerebro Spinal Fluid
DA	: Dominant agresyon
DA	: Dopamin
NE	: Noradrenalin
5-HT	: Serotonin
5-HIAA	: 5-Hidroksindole-3-asetikasit
HVA	: Homovanilikasit
MHPG	: 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol
SSS	: Sentral Sinir Sistemi
SSRI	:Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

ÖZET

Özaytekin Akbaş,E (2007). Sağlıklı ve Dominant Agresyonlu Köpeklerde Monoamin Düzeylerinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doktora Tezi. İstanbul.

Anahtar Kelimeler:Dominant Agresyon, BOS, Monoamin, Nörotransmitter, Köpek

Çalışmamız, barınakta yaşayan Dominant agresyonlu köpeklerde davranışı etkilediği bilinen nörotransmitter madde düzeylerini ve serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetinin bu maddeler üzerindeki etkinliğini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Barınaklarda yaşayan dominant agresyonlu köpeklerde fluoksetin kullanımı sonrası nörotransmitter düzeylerini araştıran ilk çalışma olma özelliğindedir.

Araştırma materyalini çeşitli bakım evlerinde barındırılan köpekler arasında dominant agresyon davranışları gözlenen 20 (15'i erkek ve 5'i dişi) ve her hangi bir davranış bozukluğu olmayan değişik yaşlarda 20 adet köpek (11'i dişi ve 9 'u erkek) oluşturmuştur.

Fluoksetinin etkinliğini incelemek amacıyla davranışı etkileyen nörotransmitter maddelere ait monoamin metabolitleri (5HIAA, HVA ve MHPG) araştırılmıştır.

Sağlıklı ve dominant agresyonlu köpeklerde beyin omurilik sıvısında monoamin düzeylerinin değerlendirilmesi için tüm köpeklerden 0.,14.,30. günlerde BOS örnekler alınmış ve analizler HPLC elektro kimyasal dedektör ile yapılmıştır.

Fluoksetin uygulanan dominant agresyonlu köpeklerde monoaminlerin günlere göre değişimi 1. günde 248 pmol/ml, 14.günde 247 pmol/ml ve 30. günde 195 pmol/ml dir. Bu değerlerde günlere göre düşüş gözlenmiştir. Fluoksetin uygulanan agresyonsuz köpeklerde monoaminlerin günlere göre değişimi 1. günde 245 pmol/ml 14.günde 225 pmol/ml 30. günde 190 pmol/ml dir. Bu değerlerde günlere göre düşüş gözlenmiştir

Bu bulguların dominant agresyonun nörobiyolojisine ve bazı Avrupa ülkeleri dahil, birçok ülkede köpeklerde kullanılmayan fluoksetinin bu davranış bozukluğundaki öneminin anlaşılmasına katkı sağlayacağı inancındayız.

ABSTRACT

Özaytekin Akbaş,E (2007. Evaluation of Monoamine Levels in Healthy and Dominant-Aggressive Dogs. Istanbul University Institute of Health Science, Internal Medicine. Doktora Tezi. İstanbul.

Key Words: dominance agresion,CSF,neurotranmitter.,monoamine,dog

Evaluation of Monoamine Levels in Healthy and Dominant-Aggressive Dogs After the Use of Fluoxetine. Istanbul University Institute of Medical Sciences, Department of Internal Medicine Doctoral Dissertation. Istanbul.

Our study was planned to investigate the neurotransmitter levels known to affect behavior in dominant-aggressive dogs and the efficacy of fluoxetine, a serotonin reuptake inhibitor, in these neurotransmitters. This study is the first research that analyses the neurotransmitter levels after the use of fluoxetine in dominant-aggressive dogs living in pounds. The materials of our study are composed of 20 (15 male and 5 female) dogs that are observed to display dominant aggressive behavior and 20 (11 female and 9 male) dogs of different ages that do not have any behavior disorders among the dogs sheltered in various boarding homes. Monoamine metabolites (5HIAA,HVA, MHPG) that belong to the neurotransmitters, which affect behavior, were analyzed to examine efficacy of fluoxetine. CSF samples were taken from all dogs from cisternal space on the 0th, 14th, 30th days for the evaluation of the monoamine levels in the cerebrospinal fluid of healthy and dominant-aggressive dogs and analysis were made with HPLC electrochemical detector. Changes in monoamines according to days in dominant-aggressive dogs to which fluoxetine was applied were 248 pmol/ml on the 1st day 247 pmol/ml on the 14th day, 195 pmol/ml. on the 30th day. In these values, reduction was observed according to days. Changes in monoamines according to days in dogs without aggression to which fluoxetine was applied were 245 pmol/ml on the 1st day 225 pmol/ml on the 14th day 190 pmol/ml .on the 30th day. In these values, reduction was observed according to days .

We believe that these findings will contribute to the neurobiology of dominance aggression and realization of the importance of fluoxetine in behavior disorder, which is not used in dogs in many countries including some countries in Europe.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlk evcilleştiren hayvan olan köpekle insan ilişkilerinin bundan 14.000 yıl evvel başladığı kabul edilir. Bu tarihten itibaren köpek, insanın en yakın dostu olma özelliğine sahip olmuştur. İnsana bu kadar yakın olabilmek için, evcilleşme sürecinde köpeğin davranış repertuvarında bir takım değişiklikler olmuştur. Böylece köpek, atası olan kurttan oldukça farklı davranışlara sahip olan yeni bir tür haline gelmiştir. Köpek, muhteşem adaptasyon yeteneği ile davranışlarını insan toplumuna uygun hale getirmeyi başarsa da, 14.000 yıl kadar kısa sürede, bu yeni çevre koşullarına biyolojik olarak tam uyum sağlayamamıştır. Dolayısıyla köpek, yeni yaşam çevresiyle içsel yapısı arasındaki farklılıklardan dolayı çatışmalar yaşamaktadır. İçsel çatışmalar strese yol açar ve hayvanlar bu strese karşı agresyon, anksiyete veya depresyon benzeri psikolojik tepkiler verirler (21,22).

Agresyon çoğu kez köpek yaşamı için önemli ve gerekli bir davranış olsa da insan veya çevresindeki canlılarla köpeğin ilişkilerini olumsuz etkilemektedir. Böylece, köpeğinden zarar görüp, onu sokağa atan ya da ötanazi uygulatan hayvan sahibinin sayısı az değildir. Bu konuda ülkemizde istatistiki bir çalışma yoktur ancak, ABD’de her yıl milyonlarca köpek ötanazi ettirilmekte olup bu rakamın %50-80’inin davranış sorunundan kaynaklandığı bildirilmektedir (91).

Köpeklerin ötenazisi ile sonuçlanan davranış sorunlarının başında dominant agresyon gelmektedir. Bu nedenle dominant agresyon tedavisi, hekimliğimizde özel bir önem taşımaktadır (43,85).

Dominant agresyon çok sık görülen bir rahatsızlık olmasına rağmen, oluşum mekanizması ve tedavisi hakkında bilinenler sınırlıdır. Ancak, agresyonun nörobiyolojisi hakkında bilgilerin ilerledikçe bu sorunun nörotransmitter kimyasıyla yakın alakalı olduğu hakkında şüpheler kuvvetlenmektedir. Özellikle, agresyonlu köpeklerde serotonin düzeyinin düşüyor olması ve buna karşın selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin bu düzeyi yükselterek agresyon tedavisine yardımcı olması, hastalığın mekanizması hakkında ip uçları vermektedir (33,99,47,75).

Ev köpeklerinde görülen dominant agresyon olgularında nörotransmitter düzeylerini araştıran çalışmalara nadiren rastlanabilmektedir, ancak nörotransmitterleri barınakta yaşayan köpeklerde inceleyen bir araştırmaya rastlanılmamıştır.

Oysaki barınaklar, dominant hayvanları kolayca gözleme imkanı olan ortamlardır. Çünkü, barınak gibi, köpeklerin toplu olarak yaşadığı yerlerde mekan, gıda vb. paylaşılması gereken şeylerin genellikle yeterli olmaması nedeniyle köpekler arasında sürü düzeni oluşturulma ihtiyacı çıkmaktadır.

Çalışmamız, barınakta yaşayan dominant agresyonlu köpeklerde, davranışı etkilediği bilinen nörotransmitter madde düzeylerini ve serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetinin bu maddeler üzerindeki etkinliğini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Barınaklarda yaşayan dominant agresyonlu köpeklerde fluoksetin kullanımı sonrası nörotransmitter düzeylerini araştıran ilk araştırma olma özelliğindedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DAVRANIŞ

2.1.1. TANIM:

Davranış bir canlının gözlenebilir olan herhangi bir hareketi olarak tarif edilmektedir (50). Odendaal (70)'e göre davranış, normal ya da anormal diye nitelendirilmesi pek kolay olmayan, kompleks bir fenomendir. Bir canlının doğasına uygun olarak yaptığı bir hareketin, insanlar için hoş olmasa da hemen davranış problemi diye nitelendirilemeyeceği, insanların en fazla şikayet ettiği agresyon davranışları dahi evcil köpeğin atalarının vahşi yaşamda yaşayabilmeleri için son derece gerekli ve normal davranışlar olduğu vurgulanmıştır (37,84).

Bu nedenle bu tür davranışların bir kısmı araştırmacılar tarafından davranış bozukluğu değil, arzu edilmeyen davranışlar kategorisine alınmaktadır (73). Bu tür davranışlarla insan-köpek ilişkisi olumsuz etkilenmekte ortaya bir problem çıkmaktadır. Bu nedenle adı ister davranış bozukluğu isterse de arzu edilmeyen davranış olsun, bunlar dikkat edilmesi ve problem büyümeden düzeltilmesi gereken sorunlardır(25,73).

2.1.2. DAVRANIŞ SORUNU TANIM:

Köpek sosyal yaşamı, öğrenme yeteneği ve merakı ile insana en yakın evcil hayvandır (25,76,79). Evcilleşme süreci devam etmekte olan bir canlının atalarına ait davranışlara hala sahip olması son derece doğal sayılabilmektedir (25). Bir davranış bu hayvanı veya diğer hayvanları yada insanları olumsuz etkiliyorsa anormal olarak nitelendirilebilir (70). Bir çok insan, normal hayvan davranışını dahi bilmemekte ve çoğu kez, insan duygularını ve motivasyonlarını hayvanların davranışlarına yüklemektedir (43).

2.1.3 KÖPEKLERDE GÖRÜLEN DAVRANIŞ SORUNLARININ SINIFLANDIRILMASI:

J.S.J Odendaal (1997) davranış sorunlarını nedenlerine göre ele almış ve aşağıdaki gibi sınıflandırmıştır(70):

1.Genetik bozukluklarla ilgili davranış sorunları

1. Genetik beyin bozuklukları

- a. Hidrosefali
- b. Epilepsi

2. Doğuştan gelen fizyolojik fonksiyon bozuklukları

- a. Hormonal bozukluklar
- b. Pankreas yetmezlikleri

3. Irka özgü mizaç özellikleri

- a. Territorial agresyon
- b. Nedeni açıklanamayan agresyon

2.Gelişim safhası bozukluklarıyla ilgili davranış sorunları

1. .Doğum öncesi ve doğum sırası

- a. Annenin beslenme yetersizlikleri
- b. Annenin gebeliği esnasında çevresel faktörler
- c. Doğum sırasında oksijensizlik nedeniyle yavru beyinde hasar

2. Doğum sonrası

- a. Çevresel uyarımın yetersizliği nedeniyle beyin kapasitesinin gelişmemesi
- b. Annenin ilgisi ve uyarımları

3. Gençlik

- a. Sosyalizasyon eksikliği
- b. Seksüel deneyimlerin yetersizliği

4 Ergenlik

- a. Bilinmeyen nedenlerle olgunluğa erişememe, eziklik
- b. Anneden başka nesne ve hayvanları emme

5. Yaşlılık

- a. Organik problemler
- b. Yaşlılık

3. Türe özgü davranışlar

1. Epimeletik Davranış

- a. Annelik içgüsünün zayıflığı nedeniyle yavruların iyi bakılmaması
- b. Kuvvetli annelik içgüdüğü nedeniyle yavrularına ve hatta
- c. Başkalarının yavrularına aşırı ilgi göstermesi

2. Etepimeletik Davranış

- a. Hayvanın anneye aşırı düşkünlüğü nedeniyle, anneden ayrıldığında yeni ortama uyum zorluğu

3. Beslenme Davranışları

- a. Pika
- b. Koprofaji
- c. Polifaji
- d. Anoraksiya nervosa
- e. Hayvanın kendi postunu dişleriyle çiğnemesi

4. Boşaltım davranışları

- a. Uygun olmayan işeme ve dışkılama
- b. Dışkı yapmama
- c. Regurgitasyon

5. Rekabetçi davranışlar

- a. Aşırı avlanma içgüdü
- b. Aşırı annelik içgüdü
- c. Aşırı liderlik iddiası
- d. Aşırı territorializm
- e. Aşırı oyun saldırganlığı
- f. Öğrenilmiş saldırganlık
- g. Korku saldırıları
- h. .Bekçi köpeklerinde saldırganlık azlığı

6. Üreme davranışları

- a. İktidarsızlık
- b. Nenfomania
- c. Yalancı gebelik
- d. Olağandışı zamanlarda süt salgılaması

7. Allelomimetik davranışlar

- a. Diğer türlerin davranışlarını taklit
- b. Diğer türlerle iletişim kurmaya direnç

8. Araştırmacı davranışlar

- a. Çevreyi aşırı araştırmacı ve meraklı davranışlar
- b. Çevreye ilgisizlik
- c. Meraklı ,amaçsız gezme ve toprak kazma

9. Uyuma davranışları

- a. Narkolepsi
- b. Uyku kalitesinde bozukluk

10. Yuva Davranışları

- a. Annelerde yuva hazırlama davranışlarında aşırılık
- b. Uygunsuz yuva hazırlama davranışları
- c. Yuvayı aşırı koruma

4. Sosyal davranışlarla ilgili davranış sorunları

- 1. Dikkat çekme davranışları
- 2. Sürü düzenine yönelik davranışlar
 - a. Baskınlık saldırganlığı
 - b. Submissif davranışlar
 - c. Baskın olmaksızın merteye belirsizliğiyle ilgili saldırganlık
- 3. Diğer hayvanları rahatsız edici davranışlar
- 4. İnsan hayvan ilişkileri
 - a. Antropomorfizm
 - b. Sahibinin aşırı düşkünlüğüne bağlı olarak çıkan sorunlar
 - c. Sahibinin ilgi azlığı, sosyal uyarım yetersizliği

5. Adaptasyon stratejileri-Çevreye uyum bozuklukları

- 1. Anksiyete
 - a. Kompulsif davranış
 - b. Tahrip edici davranışlar
 - c. Aşırı havlama
 - d. Fobi

e .Panik

2. Farklı hedefe yönelmiş davranışlar

- a. Yönelmiş saldırganlık
- b. Cinsel tercihte sapma
- c. Avlanma içgüdüsel dürtüsünün başka hedeflere yönelmesi

3. Psikosomatik bozukluklar

- a. Astım atakları
- b. Otomutilasyon
- c. Mide bağırsak ülserleri

4. Ruhsal bozukluklar

- a. Depresyon
- b. Mani
- c. Yavru Yeme
- d. Sanrı
- e. Paranoya, Şizofreni, Psikopatik davranışlar

2.1.4. KÖPEKLERDE SIK GÖRÜLEN DAVRANIŞ BOZUKLULARI

Köpeklerde görülen davranış bozuklukları aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (2,34,36,70).

- 1. Agresyon
- 2. Dikkat çekme davranışları
- 3. Yavrularıyla İlgilenmeme
- 4. Uzaklaşma
- 5. Korku
- 6. Yalnızlık endişesi
- 7. Tahrip edici Davranışlar
- 8. Çukur Kazma
- 9. Yavrularını yeme

10. Koprofaji
- 11.Yalancı Gebelik
- 12.Evde Pisleme

2.1.5.ÜLKEMİZDE EN SIK GÖRÜLEN DAVRANIŞ BOZUKLUKLARI

Dodurka (25) tarafından, 250 köpekte üzerinde yapılan çalışmada hayvan sahiplerinin % 99.6' sının köpeklerinde davranış bozukluğunda şikayet ettiğini belirtilmiş ve hayvan sahiplerinin en sık şikayet ettiği davranış bozukluklarını aşağıdaki gibi sıralanmıştır.

1. Saldırganlık %74
2. Korku %69
3. Dikkat çekme davranışı %59
4. Yalnızlık endişesi %26
5. Evde pisleme %25

2.2 AGRESYON

Gerek ülkemizde gerekse de yurt dışında yapılan çalışmalar köpeklerde en sık görülen davranış sorununun agresyon olduğunu ortaya koymuştur (35).

2.2.1 TANIM :

Agresyon, davranış biyolojisindeki tanımına göre, türdeşler arasında veya iki ayrı tür arasında şekillenen düşmanca tavır ve hareketlerdir.Bazı durumlarda, örneğin hayvanın korktuğu esnada ya da bölgesini veya yiyeceğini doğal koruma davranışı sırasında gözlenen bir savunma mekanizması olup normal bir davranış olduğu, ancak bu davranışın aşırı ve kontrol edilemez halinin zarar verici olduğu belirtilmiştir. Çoğu kez en şiddetli agresyonu kendi türündeki hayvanlara karşı gösterirler. Sürü halinde yaşayan köpekler arasındaki kavgaya neden olan en önemli faktör, sürü içinde uyumlu bir düzenin sağlanması için yapılan kavga yani liderlik mücadelesidir (2,19,28,42,). Köpeklerde en sık karşılaşılan davranış

sorunlarından biri olan agresyon, köpeklerin ötanazisi ve insanların zarar görmesi ile sonuçlanan en rahatsız edici ve en tehlikeli köpek davranış sorunlarından biridir (43,44).

Beaver(4)'a göre agresyonun görülme sıklığı %42-59 olup kısırlaştırılmamış erkeklerde insidens daha yüksektir. Kısırlaştırılmamış erkeklerde %52, kısırlaştırılmış ve kısırlaştırılmamış dişilerde bu oranın %16 olduğu görülmüştür.

Davranış sorunu olan agresyon bedensel bir sorundan da kaynaklanabilir. Endokrin bozukluklar, hipotiroidizm gibi endokrin hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, beyin tümörleri, hepatik ensefalopati, hiperkinezi, psikomotor epilepsi, kongenital bozukluklar ve kalıtsal hastalıklar agresyonun tıbbi sebeplerinin sadece birkaçıdır (50). Bu nedenle öncelikle tıbbi sebepler araştırılmalıdır (11,19,50).

Agresyonun ortaya çıkışında ırksal ya da kişisel farklılıklar da etkilidir. Bu yüzden, arkadaş canlısı, oyuna meraklı köpekler bile başka bir köpek tarafından uyarıldığında agresif ya da tehlikeli olabilirler. Cairn terrierlerin itaatsiz davranışı, Rottweiller ya da Amerikan Staffordshire terrierlerin tehditkar hareketleri belirgin dominant hareketlerdir. Bunun yanında Retriever ya da Spinger spaniel gibi geçmişten beri sosyal, hoşgörülü ve oyun canlısı köpeklerde bu güzel özelliklerin yanı sıra güçlü dominant özellikler de gözlenebilir. Çok sosyal hayvanlarda dahi agresyon görülebilmesinin nedeni bireysel özelliklerin bazen ırk özelliklerinin önüne geçmesidir (50,32).

2.2.2 AGRESYONUN NÖROBİYOLOJİSİ:

Agresyonun nörobiyolojisi tam olarak anlaşılmamakla beraber, agresyon ve serotonin düşmesi arasında korelasyon saptayan araştırmalar bulunmaktadır. Çeşitli türlerde serotonerjik fonksiyon bozukluğu ile agresyon arasında ilişki bulunduğu saptanmıştır (18, 19). Dominant agresif bir köpeğin postmortal BOS 5-HIAA düzeyi agresif olmayan laboratuvar köpeklerinkinden daha düşük çıkmıştır (64).

Bu konu özellikle insan hekimliğinde oldukça çok çalışılmıştır (14, 18, 41). 5-HT ve diğer monoaminlerin metabolizmasından sorumlu enzim olan MAO A' daki ailesel

defektlerin agresyonla bağlantılı olduğu görülmüştür (83). Ayrıca, transgenik ratlarda 5-HT1B reseptör yokluğu ile bağlantılı olarak agresyon düzeyinin arttığı gözlenmiştir (30).

Raleigh, M.J. (82)' ye göre bazı agresyonlarda diğer monoaminlerde de bozukluklar bulunur, ancak bu araştırmacıya göre hiçbir agresyon nörokimyasal olarak bir diğerine eş değer değildir.

2.2.3. KÖPEKLERDE AGRESYONUN SINIFLANDIRILMASI

Çeşitli araştırmacılara göre, köpeklerde agresyon aşağıdaki gibi sıralanabilmektedir (2,34,36,69):

- Korku ve kendini savunma için agresyon
- Territorial agresyon
- Sürü agresyonu
- Irk ve Kalıtıma bağlı agresyon
- Sosyalleşme dönemine bağlı agresyon
- Cinsiyete bağlı agresyon
- Hastalıklara bağlı agresyon
- Dominant agresyon
- Diğer agresyonlar

2.3. DOMİNANT AGRESYON:

Dominant agresyon, köpeklerde görülen en yaygın davranış problemidir (18,86,102). Köpekler genellikle dominant hiyerarşiler oluşturan sosyal bir türdür. Dominant agresif köpeklerin aile fertlerini kendi dominant hiyerarşisinin parçası görüp kendilerini aile üyelerinden daha yüksek pozisyona taşıdığını savunanlar vardır. Dominant hiyerarşi hangi hayvanın yiyeceğe, dinlenme yerine ve çiftine ilk erişim sağladığını belirleyen sosyal bir

sistem olarak kabul görür. Ev köpeklerinin aile üyelerini bir sürü olarak algıladıkları ve aile dinamiklerini hiyerarşik yapı içerisinde gördükleri düşünülür (2,5,55,60,88,102).

Dominant agresyon vakası cins, cinsiyet ve yaş ayırımı yapılmaksızın her köpekte görülebilir. Fakat literatürde, genç erkek köpekler ve safsanlar (English Springer Spaniels, Doberman Pinscher, Lhasa Apso) daha fazla yer almaktadır. Blacshaw (6), dominant agresyon tanısı koyduğu köpeklerden % 16'sının Bull terrier, %15'inin Alman çoban köpeği, %9.2'sinin Terrier, %8'inin Labrador retriever, %5.7'sinin Poodle ve İspanyol cocker ve %4.6'sının ise Rottweiler olduğunu bildirmiştir (6,102). Dişi köpeklerde beyinin prenatal androjene maruz kalması sonucunda erkeksi hareketlerin arttığı ve buna paralel olarak da agresyonun arttığı savunulmaktadır (62).

Yapılan bir araştırmada, 59 agresyon vakasının 42'sinin sahibine, 17'sinin ise yabancılara yönelik olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç, hayvan sahibine gösterilen agresyon vakaların daha ciddi olduğunun göstergesi olarak yorumlanmıştır(28,42) Dominant agresif bir köpek, aile üyelerinin hepsine karşı agresif davranış sergileyebilir: Hatta kendilerine karşı bariz şekilde baskın veya uysal olan bir kişiye karşı tipik olarak hiç agresyon göstermez. Agresyon yalnızca köpeğe bir şekilde (örneğin köpeği kucaklayarak, direk göz teması kurarak, ağzını/ayaklarını/veya boynunu tutarak ve/veya yiyecek, oyuncak veya bir dinlenme yeri gibi bir kaynak için çatışma içerisine girerek) karşı duran veya onunla bir mücadele içerisine giren kişiye karşı gösterilir (74,102).

2.3.1 DOMİNAT AGRESYONA NEDEN OLAN FAKTÖRLER (2)

1- **Kalıtım:** Genetik faktörlerin bu hastalıkta etkili olduğu, köpeğin sağlıklı bir aile ortamında yetiştirilse dahi sorunlu hale gelebileceği gösterilmiştir.

2-**Hormonal etkenler:** Erkek köpeklerde daha sık ortaya çıktığı, ovariohisteroktomiyi takiben dişi köpeklerde daha belirgin hale geldiği, her zaman etkili olmamakla beraber progestin tedavisi gören ve kastre olan erkeklerde problemin ciddiyetinin azaldığı bildirilmiştir

3-**Sahibinin yetersiz baskınlığı:** Agresyon vakalarının en önemli nedenlerinden birinin hayvan sahibi ile köpek ilişkisinden kaynaklanan sorun olduğu belirtilmiştir.

4- **Bilinçsiz köpek yetiştirme:** Hayvan sahibinin hiyerarşik yapı içerisindeki yerini belirleyememesi, hayvanıyla aynı yatakta yatması, kendine ait eşyaların üzerine çıkmasına izin vermesi ve rekabetçi oyunlarda köpeğin kazanmasını sağlayarak davranış probleminin doğrudan gelişimine etki etmese bile kalıtsal olarak yatkın köpekler bu gibi davranışlar sonrasında dominant agresyona eğilim göstermektedir.

5- **Hayvan sahibinin agresyonu pekiştirici davranışları:** Çoğu vakada hayvan sahipleri köpeklerinin davranışlarına karşı geçmişte gösterdikleri tepki şekli bu tür istenmeyen özelliklerin gelişiminde etkilidir.

6- **Uygun ceza yetersizliği:** Köpeklerin agresif davranışlar sergilediğinde sahipleri tarafından cezalandırılmamaları da davranışın pekişmesine yol açabilmektedir.

7- **Hayvan sahiplerinin hatalı inanışları:** Bazı hayvan sahipleri yemek yerken köpeğin yemekleri almak istemesini onlara hırlamasını, uyurken rahatsız etmesini normal bir davranış olarak kabul ederler. Böylece her istediği yapılan köpekte bu tür davranış değişiklikleri sık görülmektedir.

2.3.2 DOMİNANT AGRESYON BELİRTİLERİ (2,22):

- Korku ve anksiyete hallerinin ortaya çıkması,
- Tuvalet eğitiminin bozulması,
- İdrar kaçırma,
- Kendin zarar verme veya aşırı yalanma gibi takıntılar,
- Çevreye karşı dikkat ya da ilgisizlik,
- Eşyalara ya da bahçeye zarar verme,
- Gıda niteliğinde olmayan şeyleri yeme,
- İştahsızlık ya da aşırı iştah,
- İnsanlarla iletişimin bozulması,
- Uyku bozuklukları,
- Aşırı havlamalar,
- Asabilik ve saldırganlığın artması,
- Aşırı hareketlilik ya da aksine aşırı sakinlik,
- Cinsel anormallikler,

- Annelikle ilgili davranış anormallikleri,
- Kuytu yerlere saklanma,
- Beş duyuda işlev kaybıyla ilgili belirtiler,
- Aktivitede azalma,
- Eşyaları hizalamada yanılmalar,
- İnsanları, mekanları, eşyaları veya evcil hayvanları tanımada azalma,
- Östrojen yetmezliğine bağlı olarak idrar kaçırma,
- Hafızanın ve öğrenme kabiliyetinin bozulması.

2.3.3. DOMİNANT AGRESYONDA TANI

Davranış sorunu hakkında araştırmaya gidilmeden önce organik sebepler araştırılmalıdır. Köpeğin geçmişine bakılarak, gerek görülürse kan kimyası, hormon analizleri, idrar analizi, radyografi, Elektro-Ensefalografi ve Magnetik Rezonans tetkikleri yapılmalıdır (50). Zira hipotiroidizm ve agresyon arasındaki ilişki köpeklerde rapor edilmiş ve bu daha çok dominant ve idiopatik agresyonda gözlenmiştir. Buna istinaden levatiron sodyum tedavisi sonrası agresif davranışların ortadan kalktığı görülmüştür (20). Bu tıbbi sebepler ve katkıda bulunan faktörler eradike edilerek köpeğin aile üyelerinin her biriyle ilişkisinin değerlendirilmesini de içeren detaylı bir davranış anamnezi agresyonun sebeplerini ayırt etmek için gerekli olacaktır (50).

Dominant köpeğin anamnezi alınırken çoğu kez aşağıdaki bilgilere ulaşılır (28):

- Kapıdan önce köpeğin çıkmasına izin verilir.
- Köpek sahibinden önce beslenir
- Köpek sahibiyle birlikte uyur (ısırma vakalarının % 65 'i bu bölgede gerçekleşir)
- Dominant köpek bazı bölgelere sahibinin (köşeler, masa altları vb.) girmesiyle sahibine saldırır.

Bu bağlamda dominant köpek, aileyi köpek sürüsü olarak görür ve insan davranışlarını, köpek davranışı olarak yorumlayarak insanlara tepki gösterir ve sürüdeki az baskın hayvana nasıl davranıyorsa insanlara da öyle davranır.(2)

Dominant agresyonda Oferrall (71) ve Dodman' (19) tarafından çeşitli kriterler ortaya konulmuştur. Buna göre dominant agresyonlu köpekler aşağıda belirtilen uyaranlardan en az beşine karşı agresif tavır sergilerler

- Yemek yerken köpeğin gıdasına dokunmak
- Yemek yerken köpeğin yanından geçmek
- Yemek yerken kabına yemek eklemek
- Gerçek ya da oyuncak kemiğini uzaklaştırmak
- Yemek yerken sevdiği gıdasına dokunmak.
- Çaldığı bir objeyi geri almak
- Fiziksel olarak uyandırmak
- Dinlenirken fiziksel olarak rahatsız etmek
- İsteddiği yere giderken kısıtlamak
- Kaldırmak
- Sevmek
- Tedavi uygulamak
- Ağızına yada burnuna dokunmak
- Tırnaklarını kesmek
- Taramak
- Banyo yaptırmak ya da kurulamak
- Tasmaşını takıp çıkartmak
- Tasmaşından tutup geri çekmek
- Tasmaşına uzanmak
- Bakışlarını dikmek
- Yüksek sesle azarlamak
- Gazete ya da el gösterilerek uzaktan tehdit etmek
- Vurmak
- Kafesteyken yanında yürümek
- Köpek koltukta otururken onunla konuşmak ya da üzerine yürümek
- Fiziksel ya da sözlü olarak koltuktan uzaklaştırmak
- Komutlara cevap vermesini sağlamak

2.3.5. DOMİNANT AGRESYONDA TEDAVİ

Bir vakada davranış tedavisi mi yoksa ilaç tedavisinin mi ön plana çıkacağı söyleyebilmek için öncelikle altta yatan faktörlerin saptanmış olması ve tanının konması gerekir (24).

- İtaat eğitimi, daha önceden bu eğitimi almışsa komutların pekiştirilmesi
- Köpeğe sosyal mertebesinin öğretilmesi
- Hayvan sahibinin davranışların düzeltilmesi
- Başka köpeklerle problem varsa sürü düzeninin kurulmasına yardımcı olunması
- Çevresel uyaranların kontrolü
- Bu uyarılara karşı duyarsızlaştırma
- Zıt koşullandırma
- Fiziksel olmayan cezalar
- İlaç tedavisi
- Kısırlaştırma(23)

2.3.5.1.DAVRANIŞ TEDAVİSİ

Dominant problemlerde öncelikli olan tedavi davranış tedavisidir ve birçok köpekte agresyon bu tedavilerle azaltılabilir ya da yok edilebilir (17,42,50,102).

Dominant agresyon için uygulanacak davranış tedavisinde ana hatlar aşağıda sunulmuştur(2,105):

- Sahibin sorunu daha iyi anlamasını sağlamak
- Köpekle mücadeleye girmemek
- Köpek sahibinin köpeğe karşı otorite arttırması
- Köpek sahibiyle köpek arasındaki etkileşim kurallarındaki değişiklikler
- Bakım ve muhafaza şartlarındaki değişiklikler
- Sahiplerin yanlış inanışlarını değiştirmek
- Belirli eğitim önlemleri

- Sistematik davranış terapisi prosedürleri
- Kastrasyon
- Medikal tedavi

Davranış değişimi programlarındaki başarı köpek sahibinin köpeği sürü hayvanı olarak görüp gözlemlemesi ve davranış değişimi teknikleri ile birleştirmesi esasına dayanmaktadır.(17). Örneğin, köpek sahibi köpek üzerinde baskı kurarak köpeğini itaatkar pozisyona getirmelidir. Bunu uzatılmış tımarlama, sevme, sarılma, yemek ya da oyuncaklarını önünden almaya çalışarak yapabilir (16,62).

Reisner tarafından yapılan bir çalışmada birçok dominant agresif köpek meydan okuma olmaksızın uygulanan tedavide ilerleme gözlemlendiği sonucuna varılmıştır. Birçok diğer davranış bilimci köpeklerde dominant agresyonun idaresinde meydan okumasız yaklaşımları savunmaktadır (17).

Tedavide öncelikle sahibin soruna bakış açısı ve sorun ne kadar ciddi gördüğü önemlidir. Bazen fiziksel ve duygusal özellikleri nedeniyle köpeği üzerinde otorite kuramayan insanlara, köpeğin kendini daha az dominant hissetmesini sağlayacak günlük itaat eğitimi yapabilecekleri stratejiler gösterilmeli, köpeği cezalandırılmasından kaçınarak ödül bazlı itaat eğitimi kullanılmalı ve köpeğin evdeki statüsü değiştirilmelidir. Örneğin, evdeki eşyaların üzerine ve yatağa çıkmasına müsaade edilmemelidir (2,5,42,43).

2.3.5.2 MEDİKAL TEDAVİ

Dominant agresyonda uygulanan medikal tedavi yöntemleri olarak kısırlaştırma ve farmakoterapi sayılmaktadır (2,51).

2.3.5.2.1 KISIRLAŞTIRMA

Blacksaw ve ark. (5), dominant agresyonlu köpeklerde kastrasyon uygulanmasının bazen saldırganlığı azaltmakta yardımcı olabileceği düşüncesindedir. Bu görüşü destekleyen

başka bir çalışmada, diğer köpekler ya da aile üyelerine yönelik agresyona sahip köpeklerin % 25’inde kastrasyon sonrasında %50 ile %90 düzeyinde iyileşme gözlenmiştir (2).

Agresyon tedavisinde, kısırlaşmayla aynı etkiye sahip sayılabilecek olan sentetik progestinlerin kullanımıyla (Medroxyprogesterone acetate veya megestrol acetate) %75 oranında başarı elde edilmiştir (5,53).

2.3.4.2.2. FARMAKOTERAPİ

Dominant Agresyonda davranış terapisi, tedavinin özünü oluşturmakla beraber çeşitli amaçlarla ilaç kullanımının da endike olduğu bildirilmektedir (24). Köpekler arasındaki liderlik kavgaları önleyebilmek ve ev halkına yönelik tehditler arttığında bu tedavi başlatılmalıdır. Buradaki amaç agresyonu durdurmak ve köpeğe, dominant olmadığı öğretilirken yani sürü düzeni baştan kurulurken istenmeyen saldırılara engel olmaktır (22).

Dominant agresyon tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlar aşağıda sıralanmıştır (51,73,87):

- Fluoksetin,
- Amitriptilin
- Clomipramine
- Propranolol
- Fenobarbital
- Megestrol asetat
- Karbamazepin
- Lityum .

Köpeklerde dominant agresyon vakalarının tedavisinde selektif serotonin geri alımın inhibitörlerinin kullanımı diğer psikotropik ilaçlardan daha anlamlı görülmektedir (51). Çünkü, dominant agresyonun birçok hayvan türünde serotonerjik mekanizmalar tarafından modüle edildiğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Beyinde ve beyin omurilik sıvısında

(BOS) serotonin metabolit düzeyindeki düşüklüğün agresyondaki artışla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. (19,27,67).

Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden en çok kullanılan Fluoksetin HCl'nin dozu köpeklerde peros yolla 0.5-1mg/kg arasındadır (19).

Reseptör: İlaçların hücreye özgü bir cevabı ortaya çıkarabilmek veya ortadan kaldıracabilmek için etkilediği makromoleküler yüzeylerdir (47,64,106).

2.4. NÖROTRANSMİTTER MADDE

2.4.1.TANIM:

Nörotransmitter maddeler SSS'de iki nöron arasında veya bir nörondan nöron olmayan başka bir hücreye impuls iletiminden sorumlu temel ögelerdir. Sinapslarda, akson ucundan (presinaptik uç) salıverilirler ve diğer hücrenin membranını (postsinaptik membran) etkilerler (47). Nöral iletim herhangi bir psikolojik değişikliğe uygun şekilde artar veya azalır. Böylece nörotransmitter düzeylerinde değişimler, davranış bozukluklarının oluşumuna katkıda bulunurlar (33,99).

2.4.2. DAVRANIŞLA İLGİLİ NÖROTRANSMİTTERLER :

2.4.2.1. DOPAMİN (DA) :

Dopamin SSS'de yaygın olarak bulunabilen bir katekolamindir. Triozin hidroksilasyon yolu ile L-Dopa'ya bu da derkarboksilasyon yolu ile dopamine dönüşür. Dopaminerjik uçta, sitoplazma içindeki dopamin, monoaminoksidaz (MAD) ve kateşol-O-metiltransferaz (COMT) tarafından dihidroksifenilasetikasid (DOPAC) ve dopaminin ana metaboliti olan homovanillik asid (HVA)'a metabolize olurlar. Nöronlardan salınan dopaminin davranış üzerindeki etkisi, nöronal dolaşımdaki bilgi transferinin modüler etkilerinin kullanılmasıyla gerçekleşir. Noradrenalinle birlikte motivasyonel uyanıklık ve ödül pekiştirme sistemini düzenleyen dopamin seviyesindeki kısmi artışlar stereotipik ve kompulsif bozukluklara sebep olabilir (47,106).

2.4.2.2 .NORADRENALİN (NA) :

Noradrenalin esas olarak Merkezi Sinir Sisteminde noradrenarik nukleus pons'daki locus ceruleus'ta lokalize olmakla beraber, alt beyin sapında küçük bir nöron grubunda da bulunmaktadır. Dopamin β hidroksilaz aracılığı ile noradrenaline dönüşerek, MAO ve COMT ile vanillylmandelic asit (VMA) ve 3- metoksi-4-hidrofenilglükole (MHPG)'ye metabolize olur.(103). Noradrenalin etkilerini α ve β reseptörler aracılığıyla oluşturmaktadır(40,85). Beyin de noradrenalin büyük bir alarm sistemidir. Bu da yemek ve uyumak gibi euovegatif fonksiyonlarda (10,97,107) azalmaya neden olur. Aynı zamanda noradrenalin, duyu durum, uyku, uyanıklık siklusları, ağrı, anksiyete ve organizmanın çevreye yöneliminde önem taşır (29,65,68,93,106).

2.4.2.3 SEROTONİN : (5-HT)

Serotonin yaygın olarak beyine dağılmış bir monoamindir ve nöronları beyin kökünü orta ve rafe bölgeleri ile üst beyin sapında yer almaktadır (4,63). Triptofan'dan sentezlenen serotonin 5-HIAA dengeli metabolitini üretmek üzere MAO tarafından deamine edilir. Beyinle birlikte trombositlerde ve barsak duvarında da bulunan serotonin, duyu durum ve fevri davranış kontrolüyle yakın ilişki içindedir (4,10,107). Serotonerjik nörotransmisyonun fonksiyon bozukluklarında depresyon, anksiyete, panik, obsesif ve kompulsif bozukluklar ve yeme bozukluklarını şekillenebilir. Serotonin düzeyindeki azalış mania ve agresyon, artış ise stereotipik davranışların oluşumuna neden olabilir (10,54,67,77).

Tablo: 2.1 Nörotransmitterlere Etki Eden İlaçlar (24)

nörotransmitter	Etkisini arttıranlar	Etkisini azaltanlar
DOPAMİN	MAO inhibitörleri	Fenotiyazin
	Opiot agonistleri	Lityum
	Ergot alkaloidleri	
	Amfetamin	

	Apomorfin	
NORADRENALİN	Amfetamin	β -Bloklerler
	MAO inhibitörleri	Lityum
	Alfa –Adrenerjik agonistler	Reserpin
	Klomipramin	Klonidine
	Desipramin(selektif)	
	Protriptilin(selektif)	
SEROTONİN	MAO inhibitörleri	Nigerkolin
	Klomipramin	
	Fluoksetin	
	Sertralin	
	Buspiron	
GABA	Benzodiyazapin	Tentilen tetrazol
	Sodyum valproate	Pikrotoksin

2.5. ANTİ DEPRESANLARIN SINIFLANDIRILMASI (47,58,64):

- Trisiklik antidepresanlar
- Monoamin oksidaz inhibitörleri
- Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
- Diğer antidepresanlar .

Antidepresanlar beşeri hekimlikte depresyon ve birçok davranış bozukluğunun tedavisinde kullanıldığı gibi, hayvanların davranış bozukluğu tedavilerinde de uygulama alanı bulmaktadır. 5HIAA/NA sistemleri arasındaki biyokimyasal dengesizliğin bu

bozuklukların altında yatan sebep olduğu ileri sürülmektedir (51,91). Bu nedenle davranış bozukluklarının tedavisinde kullanılan birçok antidepresan ilaç, serotonin ve noradrenalin düzeylerini yükselterek etki etmektedir. En uygun antidepresan seçimine davranış probleminin tam olarak teşhis edilmesi ile karar verilir (38,51,71,92).

2.5.1 SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ :

Non Trisiklik antidepresanlar grubunda yer alırlar. Trisiklik antidepresanların sebep olduğu epileptojenik etkinlik, antikolinerjik etkiler, yüksek dozda kardiyotoksikite ve hipotansiyon gibi ortak yan etkileri ortadan kaldırmak amacıyla geliştirilmişlerdir. Güvenli yan etki profiline sahip olduğundan klasik antidepresanların yerini almıştır (7,47,75).

Fluoksetin, sertralin, paroksetin, fluvoksamin, trazodon, indalpin ve zimelidin selektif serotonin geri alım inhibitörleri arasında sayılmaktadır. SSRI ilaçların etki mekanizması sinaptik aralıkta geri alımın inhibe edilmesine bağlı olarak serotonerjik aşırımın artırılması esasına dayanır (84,96).

2.5.2 FLUOKSETİN HİDROKLORÜR :

Fenilpropilamin türevi olan bu ilaç özgül ve güçlü bir nöronal geri alım engelleyicisi olup serotonin geri alımını bloke eder. Oral alımından sonra %72-90'ı sistemik dolaşıma geçerek, karaciğerde etkin şekli olan norfluoksetin'e dönüştürülür ve plazma proteinlerine % 94 oranda bağlanır (47,58,98).

Fluoksetinin, noradrenalin ve dopamin geri alımını etkilememesi, muskarinik, histaminergik, adrenergik ve serotonerjik reseptörleri trisiklik antidepresanlara göre daha az etkilemesi yan etkileri de azaltmaktadır (104). Fluoksetinle köpekte yapılan çalışmalarda agresyon tedavisinde başarı oranı yüksektir (2, 19).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın materyalini 2004-2005 yılları arasında İzmit Köseköy Belediyesi bakım evlerinde barındırılan değişik yaşlardaki köpekler arasında dominant agresyon davranışları gözlenen 20 (15'i erkek ve 5'i dişi) ve her hangi bir davranış bozukluğu olmayan 20 adet köpek (11'i dişi ve 9 'u erkek) oluşturmuştur.

Dominant agresyonlu köpeklerin seçiminde O'farrell(70) ve Dodman(19)' ın belirtmiş olduğu kriterler kullanılmıştır. Bu araştırmacılar tarafından sayılan uyaranlardan en az beşine karşı agresif tavır sergileyen köpekler dominant agresyonlu olarak kabul edilmişlerdir.

Bakıcının verdiği anamnezi takiben gözlem altına alınan köpeklerden Dominant agresyon kriterlerine uygun olanlar materyal olarak seçilmişlerdir. Yapılan rutin muayenelerle, çalışmaya alınan köpeklerde klinik düzeyde bir hastalık saptanmamıştır.

3.1. Deney ve Kontrol Grupları

10 adet dominant agresyonlu (Grup B) ve 10 adet agresyonsuz (Grup A) köpeğe Fluoksetin HCl uygulanmıştır. İlaç uygulanmayan agresyonsuz köpeklerden oluşturulan Grup C, Grup A'nın kontrol grubu olarak; ilaç uygulanmayan dominant agresyonlu köpeklerden oluşturulan Grup D ise Grup B' nin kontrol grubu olarak alınmıştır. C ve D grupları ayrıca dominant agresyonlu ve agresyonsuz köpeklerde monoamin düzeylerini incelemek amacıyla değerlendirilmişlerdir. Buna göre oluşturulan gruplar aşağıda sunulmuştur:

Grup A: İlaç uygulanan agresyonsuz köpekler (n: 10)

Grup B: İlaç uygulanan dominant agresyonlu köpekler (n: 10)

Grup C: İlaç uygulanmayan agresyonsuz köpekler (n: 10)

Grup D: İlaç uygulanmayan dominant agresyonlu köpekler (n: 10)

3.1.2. Bakım ve Beslenme koşulları

Köpekler barınaklarda, kulaklarına numaralı küpeler takılarak kendi ortamlarında herhangi bir değişiklik olmayacak biçimde barındırılmışlardır. Beslenme ve bakım uygulamalarında da bir değişikliğe gidilmemiştir.

3.1.3. Deney Prosedürü

İlaç uygulanmasından önce (sıfırıncı gün) ve sonraki 14. ve 30. günlerde monoamin düzeylerini saptamak amacıyla tüm köpeklerden BOS (beyin omurilik sıvısı) örnekleri alınmıştır.

3.1.4. BOS Örneklerinin Alınması

Örnekler, sabahları 6⁰⁰ -10⁰⁰ saatleri arasında alındı. İşlem öncesi, 10 mg/kg dozda kas içi ketamine hidrokloride enjeksiyonu ile genel anestezi uygulandı.

BOS örnekleri alınacak, anestezi altındaki köpekler, sağ taraflarına yatırılıp başları öne eğilmiş bir pozisyona getirildiler. Hayvanların cisterna manga bölgesi traş edilerek, alkol ve Betadine® Solüsyonu ile dezenfekte edildi. 22 gauge x 1.5 inc spinal steril kanülle punksiyon yapılarak 3-4 ml BOS alındı. Alınan örnekler 15-20 dakika bekletildikten sonra 3.000 devir/dakikada 15 dk. süre ile santrifüje edildiler. Bu yöntemle ayrılan süpernatant, steril saklama tüplerine alınıp üzerlerine 20 mcl EDTA ve 0.02 molar 20mcl Na S205 eklenerek HPLC ölçümlerine kadar – 70 °C de derin dondurucuda saklandılar (9,46,89,95,101).

3.1.5. Analitik prosedürler

Alınan BOS örneklerinde serotonin metaboliti 5-HIAA, dopamin metaboliti HVA ve noradrenalin metaboliti MHPG düzeylerinin Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve elektro kimyasal dedeksiyon yöntemi ile ölçümleri yapıldı (12,89,94).

3.1.6. MA ve metabolitlerinin HPLC Analizleri

Analizlerde Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve elektro kimyasal dedeksiyon yöntemi ile Waters -HPLC ekipmanları ve HP 3390 İntegratör kullanılmıştır. Waters HPLC ekipmanları; pompa sistemi Waters 510, enjeksiyon modülü Rheodyne manuel enjeksiyon portu (loop hacmi 20 µl) , Water Symmetry C 18 5 µm paslanmaz analitik çelik (25x0.4cm) kolondan oluşmuştur. Çalışmada EDTA 10 mM, SOS (Sodyumoktansulfanat) 10 mM , NaCl (Sodyumklorür) 1mM, Na H₂PO₄ (Sodyumhidrojenfosfat) 1mM karışımı kromatografik analizde mobil faz olarak kullanıldı. Mobil fazın pH sı 4.85 ve akış hızı 1.2 ml/dakika olarak uygulandı

Metabolit düzeyleri incelenen tüm BOS örneklerine internal standart olarak DHBA (Dihidroksibenzilamin)eklendi

Örneklerin analizine geçmeden önce, her gün çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanan metabolit standart çözeltileri HPLC'ye uygulandı. Standart çözeltilerle elde edilen kromatogramlar ile her metabolit ölçümünün lineer olduğu konsantrasyon aralığı bulundu.

Santrifüje edilerek üzerine 20 µl EDTA ile 0.02 molar 20 µl NaS₂O₅ eklenen ve -70°C de muhafaza edilen BOS örnekleri oda ısısında çözündürüldü ve bu örnekler doğrudan HPLC'ye enjekte edildi.

Elde edilen örnek kromatogramları standart kromatogramlar ile elde edilen linearite ölçülerinde karşılaştırılarak metabolit konsantrasyonları hesaplandı. (32, 41, 91).

Bu işlemler İ.Ü.DETAE İlaç Araştırma Birim Laboratuarında yapılmıştır.

3.1.7. İlaç uygulamaları

Çalışmamızda kullanılan tek ilaç Fluoksetin HCl'dir. Lily İlaç Ticaret Limited Şirketi'nden etken madde olarak, toz halinde temin edilmiştir. 1 mg/ canlı ağırlığa olacak şekilde tartılarak boş kapsüllere yerleştirilmişlerdir.

Deney ve kontrol gruplarında kullanılan Fluoksetin HCl'nin veriliş yolu ve dozları aşağıda sunulmuştur (19,66).

Grup A: 1 ay süresince per os yolla, günde 1 kez, 1mg/kg

Grup B: 1 ay süresince per os yolla, günde 1 kez, 1mg/kg

Grup C: 1 ay süresince per os yolla, günde 1 kere boş kapsüller verildi

Grup D: 1 ay süresince per os yolla, günde 1 kez boş kapsüller verildi.

3.1.8. İstatistiki Analizler

Bu çalışmada, incelenen özellikler için değişik gruplardaki alt-gruplara ait düzeylerin ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında, Duncan'ın(26) *Multiple Range Test*'i kullanılmıştır. Elde edilen verilerin analizinde, incelenen faktörler arasında önemli düzeyde interaksiyon bulunmadığı varsayılmış ve hazırlanan modellere göre kurulan denklemler, GLM (*General Linear Models*) prosedüründen yararlanılarak çözülmüştür.

İstatistiki analizlerle aşağıdaki değişkenler test edilmiştir:

- 1)Fluoksetin uygulanmayan agresyonsuz ve dominant agresyonlu köpeklerdeki mono amin düzeyleri
- 2)Fluoksetin uygulanan dominant agresyonlu köpeklerde monoaminlerin günlere göre değişimi
- 3)Fluoksetin uygulanan ve uygulanmayan dominant agresyonlu köpeklerin monoamin düzeyleri arasındaki farklılıklar

4. BULGULAR

4-1. Serotonin (5HIAA) Bulguları

0., 14. ve 30. günlerde, dominant agresyonsuz ve dominant agresyonlu grup ile Fluoksetin HCl uygulanan ve uygulanmayan gruplara ait serotonin (5HIAA) değerleri Tablo 4-1’de verilmiştir.

Tablo 4-1: Deneyin 0., 14. ve 30. günlerinde dominant agresyonlu ve agresyonsuz olup, Fluoksetin HCl uygulanan ve uygulanmayan köpeklerde 5HIAA’ya ait ortalama değerler (n=10). n=10)

Grup	Uygulama	0. Gün	14. Gün	30. Gün
A- Agresyonsuz	Fluoksetin HCL	245,57±32,072 ^a	225,93±22,368 ^b	190,83±11,926 ^{bb}
B – Dominant Agresyonlu	Fluoksetin HCL	248,33±27,416 ^a	247,19±27,808 ^b	195,68±18,508 ^{bb}
C – Agresyonsuz	Boş kapsül	231,24±36,046 ^a	208,04±21,566 ^a	215,01±23,448 ^{aa}
D – Dominant Agresyonlu	Boş kapsül	200,13±25,714 ^a	217,46±16,648 ^a	214,54±14,820 ^{aa}

^{a, b, c} : Her satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar istatistik bakımından önemlidir (P<0,05).

^{A, B} : Dominant agresyonsuz Fluoksetin HCl li ile Dominant agresyonsuz ilaçsız gruplar arasında ve Dominant agresyonlu Fluoksetin HCl’li ile Dominant agresyonlu ilaçsız gruplar arasında 30. gündeki farklılıklar istatistik bakımından önemlidir (P<0,05).

Çalışmamızda, dominant agresyonsuz olup Fluoksetin HCl uygulanmış grupta 0., 14. ve 30. günlerdeki 5HIAA'ya ait ortalama değerlerde ($P<0,05$) düzeyinde önem taşıyan alçalmalar görülmüştür.

Dominant agresyonlu ve Fluoksetin HCl uygulanmış grupta 0., 14.ve 30. günlerdeki 5HIAA'ya ait ortalama değerlerde ($P<0,05$) düzeyinde önem taşıyan alçalmalar belirlenmiştir.

0., 14. ve 30. günlerde 5HIAA'ya ait ortalama değerler bakımından dominant agresyonsuz ve ilaç uygulanmayan grupta önemli bir değişiklik görülmemiştir.

0., 14. ve 30. günlerde ait 5HIAA'ya ait ortalama değerler bakımından dominant agresyonlu ve ilaç uygulanmayan grupta önemli bir değişiklik görülmemiştir.

30. gündeki 5HIAA'ya ait ortalama değerler bakımından dominant agresyonlu ve ilaç uygulanan grupta dominant agresyonlu olup ilaç uygulanmayan gruba göre önemli ($P<0,05$) bir farklılık belirlenmiştir.

30. gündeki 5HIAA'ya ait ortalama değerler bakımından dominant agresyonsuz olup ilaç uygulanan grupta, ilaç uygulanmayan gruba göre önemli ($P<0,05$) bir farklılık saptanmıştır.

0., 14. ve 30. gündeki 5HIAA'ya ait ortalama değerler bakımından dominant agresyonsuz olup ilaç uygulanan grup ile dominant agresyonlu olup ilaç uygulanan grup arasında önemsiz farklılıklar belirlenmiştir.

0., 14. ve 30. gündeki 5HIAA'ya ait ortalama değerler bakımından dominant agresyonsuz ve ilaç verilmeyen grupla dominant agresyonlu olup ilaç verilmeyen grup arasında önemsiz farklılıklar izlenmiştir.

4.2.HVA Bulguları

Dominant agresyonsuz ve Dominant Agresyonlu grup ile Fluoksetin HCl uygulanan ve uygulanmayan köpeklerin 0., 14. ve 30. günlerdeki HVA değerleri Tablo 4-2'de verilmiştir.

Tablo 4-2: Deneyin 0., 14. ve 30. günlerinde dominant agresyonlu ve agresyonsuz olup, Fluoksetin HCl uygulanan ve uygulanmayan köpeklerde HVA'ya ait ortalama değerler (n=10).

Grup	Uygulama	0. Gün	14. Gün	30. Gün
A-Agresyonsuz	Fluoksetin HCl	397,53±26,611 ^a	393,12±27,058 ^a	387,26±34,352 ^a
B-Dominant Agresyonlu	Fluoksetin HCl	365,80±53,309 ^a	364,25±52,527 ^a	365,41±54,865 ^a
C-Agresyonsuz	İlaçsız	373,43±36,570 ^a	376,32±37,457 ^a	375,47±33,898 ^a
D-Dominant Agresyonlu	İlaçsız	369,51±44,455 ^a	381,78±41,776 ^a	367,11±43,171 ^a

^a : Her satırda aynı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar istatistik bakımından önemli değildir (P>0,05).

0., 14. ve 30. günlerde, dominant agresyonsuz olup Fluoksetin HCl uygulanmış grupta HVA'ya ait ortalama değerler belirgin bir değişiklik görülmemiştir.

0., 14. ve 30. günlerde dominant agresyonlu ve Fluoksetin HCl uygulanmış gruplarda HVA'ya ait ortalama değerlerde farklılık oluşturacak bir değişiklik belirlenmemiştir.

0., 14. ve 30. günlerde dominant agresyonsuz olup Fluoksetin HCl uygulanmayan grupta HVA'ya ait ortalama değerlerin birbirine oldukça yakın düzeylerde olduğu görülmüştür.

0., 14. ve 30. günlerde dominant agresyonlu olup Fluoksetin HCl uygulanmayan grupta HVA'ya ait ortalama değerlerde yine önemli düzeyde farklı bir değişiklik görülmemiştir.

0., 14. ve 30. günlerde dominant agresyonlu ve Fluoksetin HCl uygulanan grup ile dominant agresyonlu olup Fluoksetin HCl uygulanmayan gruplar arasında HVA düzeyleri açısından önemsiz farklılıklar belirlenmiştir. HVA düzeylerinde 0., 14. ve 30. günlere ait değerlerde dalgalı değişim görülmüş, fakat bir yükselme görülmemiştir. Aynı zamanda Dominant agresyonsuz olup Fluoksetin HCl uygulanan grupta dominant agresyonsuz olup Fluoksetin HCl uygulanmayan gruba göre HVA düzeylerinde önemsiz farklılıklar belirlenmiştir.

0., 14. ve 30. günlerde dominant agresyonsuz olup Fluoksetin HCl uygulanan grup ile dominant agresyonlu ve Fluoksetin HCl uygulanan grup arasında HVA ortalama değerleri bakımından önemsiz farklılıklar belirlenmiştir. HVA düzeylerinde 0., 14. ve 30. günlere ait değerlerde dalgalı değişim görülmüş, fakat bir yükselme görülmemiştir. Aynı zamanda dominant agresyonsuz olup ilaç uygulanmayan gruba dominant agresyonlu olup ilaç uygulanmayan gruba göre önemsiz farklılıklar saptanmıştır.

4.4 MHPG Bulguları

0., 14. ve 30. günlerde, dominant agresyonsuz ve dominant agresyonlu grup ile Fluoksetin HCl uygulanan ve uygulanmayan gruplara ait MHPG değerleri Tablo 3-2’te verilmiştir.

Tablo 4-1: Deneyin 0., 14. ve 30. günlerinde dominant agresyonlu ve agresyonsuz olup, Fluoksetin HCl uygulanan ve uygulanmayan köpeklerde MHPG'ye ait ortalama değerler (n=10).

Grup	Uygulama	0. Gün	14. Gün	30. Gün
A- Agresyonsuz	Fluoksetin HCl	37,56±3,852 ^a	36,00±3,644 ^a	34,49±1,886 ^a
B- Dominant Agresyonlu	Fluoksetin HCl	36,13±1,802 ^a	35,26±1,453 ^a	35,67±1,453 ^a
C-Agresyonsuz	Boş kapsül	32,36±11,430 ^a	30,13±8,945 ^a	30,49±1,989 ^a
D- Dominant Agresyonlu	Boş kapsül	33,37±5,632 ^a	33,00±4,617 ^a	33,28±5,137 ^a

^a : Her satırda aynı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar istatistik bakımından önemli değildir (P>0,05).

0., 14. ve 30. günlerde dominant agresyonsuz olup Fluoksetin HCl uygulanmış grupta MHPG'ye ait ortalama değerlerde belirgin bir değişiklik görülmemiştir.

0., 14. ve 30. günlerde dominant agresyonlu ve Fluoksetin HCl uygulanmış grupta MHPG'ye ait ortalama değerlerde de farklılık oluşturacak bir değişiklik görülmemiştir.

0., 14. ve 30. günlerde dominant agresyonsuz olup ilaç verilmeyen grupta MHPG'ye ait ortalama değerler birbirine oldukça yakın düzeylerde görülmüştür.

0., 14. ve 30. günlerde dominant agresyonlu olup ilaç verilmeyen grupta MHPG'ye ait ortalama değerlerde yine önemli düzeyde farklı bir değişiklik görülmemiştir.

0., 14. ve 30. günlerde dominant agresyonlu ve Fluoksetin HCl uygulanan grupla dominant agresyonlu olup ilaç verilmeyen grup arasında önemsiz farklılıklar belirlenmiştir. MHPG'nin düzeylerinde 0., 14. ve 30. günlere ait değerlerde dalgalı değişim görülmüş, fakat bir yükselme görülmemiştir. Aynı zamanda Dominant agresyonsuz olup Fluoksetin HCl uygulanan grupla dominant agresyonsuz olup ilaç uygulanmayan gruba göre MHPG düzeylerinde önemsiz farklılıklar belirlemiştir..

0., 14. ve 30. günlerde dominant agresyonsuz olup Fluoksetin HCl uygulanan grup ile dominant agresyonlu ve Fluoksetin HCl uygulanan gruplar arasında MHPG düzeylerinde önemsiz farklılıklar belirlenmiştir. MHPG'nin düzeylerinde 0., 14. ve 30. günlere ait değerlerde dalgalı değişim görülmüş, fakat bir yükselme görülmemiştir. Aynı zamanda dominant agresyonsuz ve ilaç uygulanmayan grupta dominant agresyonlu olup ilaç uygulanmayan gruba göre 0. 14. ve 30. gündeki ortalama MHPG değerleri arasında önemsiz farklılıklar belirlemiştir.

5. TARTIŞMA

Köpeklerde çeşitli agresif davranışlardan bahsedilmekte ancak en sık rastlanılanın dominant agresyon olduğu vurgulanmaktadır(18,86,102). Ülkemizde yapılan araştırmalar da aynı sonuca ulaşılmıştır(25). Sık rastlanan bu sorunun çözümü için çeşitli davranış tedavisi ve medikal tedavi seçenekleri önerilmektedir. Dominant agresif bozuklukta davranış tedavisi yapılsa bile hayvan sahiplerinin köpekleriyle iletişimini sağlamak ve saldırı hadiselerini önlemek açısından ilaçlı tedavinin önemi çeşitli araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır. Ayrıca, davranış tedavisinin yeterli olmadığı ya da yapılamadığı durumlarda agresyon düzeyini azaltıcı ilaçların endike olduğu vurgulanmıştır (51,73,87).

Davranış sorunlarının çözümünde ilaç seçimi ayrı bir zorluk taşımaktadır. Her vakanın birbirinden farklı oluşu, ilaçların yan etkileri, hayvan sahiplerinin ilaç kullanmaktaki isteksizliği gibi nedenlerle ilaç kullanımının başarısı şüphelidir. Köpeklerde dominant agresyon vakalarının tedavisinde selektif serotonin geri alım inhibitörleri yaygın bir uygulama alanı bulmaktadır (51). Bu gruba ait olan Fluoksetin HCl son yıllarda başarıyla kullanılan ve en az yan etkiye sahip ilaçlardan biridir.(51,58). Araştırmamızda diğer antidepressanlar arasından Fluoksetin HCL'nin tercih edilme nedeni ilacın yukarıda bahsedilen özellikleridir.

Literatürde ev köpeklerinde görülen dominant agresyon olgularında monoamin düzeylerini araştıran çalışmalara nadiren rastlanabilmektedir, ancak monoaminler açısından barınaktaki köpekleri inceleyen bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Dolayısıyla agresyonun nörobiyolojisi ve nörofarmakolojisinin henüz tam anlamıyla anlaşılmadığı göze çarpmaktadır (88).

Dominant agresyonun birçok hayvan türünde serotonerjik mekanizmalar tarafından modüle edildiğine dair kanıtlar giderek artmaktadır (19,81,82). Değişik hayvan türlerinde depresyon, agresyon, anksiyete gibi değişik psikopatolojilerde agresyon düzeyinde düşüşler gözlenmiştir (19,27,67,80).

Ancak serotonin benzeri nörotransmitterler değişik çevre koşullarına göre kolayca değişim gösterdikleri için, agresyondaki düzeyleri ve bunları etkeyen ilaçlara verdikleri yanıtların daha ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir (18,63).

Bu çalışma barınaklarda yaşayan dominant agresyonlu köpeklerde fluoksetin kullanımı sonrası monoamin düzeylerini araştıran ilk araştırma olma özelliğindedir.

SSS monoamin metabolitleri daha önce köpeklerde ölçülmüştür. Fakat bunlar veya diğer merkezi monoamin turnoverlarının köpeklerin davranışı arasındaki ilişki üzerine çalışmalar sınırlıdır (87). Bu nedenle agresyonlu hayvanlarda monoamin düzeylerinin farklı koşullarda ölçülmesi agresyon nörobiyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Barınaklar değişik ırk ve yaştaki köpeklerin bir arada tutuldukları ve genellikle hayvanların paylaşması gereken gıdaların kalitatif ya da kantitatif açıdan yeterli olmadığı, stresli ortamlardır.

Köpek sürülerinde en iyi yiyeceğin, en iyi yerin, dişi vb. açısından dominant hayvanların önceliklere sahip olduğu bilinmektedir (2,5,55). Dolayısıyla barınak ortamları dominant hayvanları kolayca gözleme imkanı bulunan ortamlardır. Çalışmamız, monoamin düzeylerini inceleyen önceki çalışmalardan daha farklı çevre koşullarına sahip olması nedeniyle barınak köpekleri üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızın materyalinin seçiminde Oferrall(70) ve Dodman(19)'nın önerdiği kriterler kullanılmıştır. Seçilen köpekler çalışma esnasında yine aynı ortamlarında tutulmuşlardır. Bu uygulamamızın nedeni Landsberg ve ark.(51)'na göre, agresif davranışın sergilenmesinde çevresel faktörlerin etkili olmasıdır. Böylece köpeklerin çevresinde bakım ve beslenme koşulları dahil herhangi bir değişiklik yapılmamasına dikkat edilmiştir.

Reisner ve ark. (88), yaptıkları çalışmada cinsiyetin ve yaştan monoamin konsantrasyonlarındaki ilişkisini incelemişler, 5HIAA düzeylerinde erkek ve dişi arasında hiçbir fark olmadığını saptamışlardır. Bu nedenle çalışmamıza materyal seçiminde erkek ve dişi ayrımı yapılmamıştır.

Sağlıklı ve Dominant agresyonlu köpeklerde beyin omurilik sıvısında monoamin düzeylerinin değerlendirilmesi için hayvanlardan BOS alınmıştır. Bu amaçla, kan ve idrar numunelerinin de kullanılabileceğini savunanlar vardır (15,48,56). Ancak, MHPG'nin plazmada ölçüldüğüne dair çalışma bulunamadığından ve ayrıca serebral kortekste 5-HIAA ve HVA değerlerinin BOS'ta ki değerleriyle pozitif korelasyon gösterdiği için BOS tercih edilmiştir. Monoaminlerin 24 saatlik idrarda bakılabileceği bildirilmiş olsa da hayvanlarda tam gün idrar toplamanın zorluğu ve hayvanda stres verici etkisi göz önüne alınarak (1,3,39,97) idrar monoamin analizlerine gidilmemiştir. Ayrıca Hewson ve ark. (39)'na göre, BOS'ta ki 5-HIAA ve HVA beyinden köken aldığı için bu metabolitler açısından beyindeki gerçek değeri saptamak amacıyla en iyi yöntem BOS analizleridir. Ancak, kan kontaminasyonunun sonuçları etkileyeceği de vurgulanmıştır.

Bu kontaminasyonun önüne geçmek için köpeğin tamamen hareketsiz kalmasının gerekli olduğu belirtilmiştir. Bu amaçla, köpekler preanestezik kullanılmaksızın 10 mg/kg dozda Ketamine HCl'nin kas içi enjeksiyonu ile genel anesteziye alınmıştır (13,32,45,57).

Çalışma grubundaki köpeklerden BOS örnekleri 0.; fluoksetinin kan konsantrasyonun terapötik düzeylere erişmiş olduğu 14. ve uzun süreli kullanım açısından etkisinin değerlendirileceği 30. günlerde alınmıştır (13,57,94).

BOS alımının hem cisternal hem de lumbal bölgeden yapılmasının monoamin düzeylerinde herhangi bir değişikliği yol açmaması nedeniyle her iki bölgenin de kullanıma uygun olduğu bilinse de (3,45,57,94), biz kolaylık olması bakımından cisternal bölgeyi seçmeyi uygun bulduk.

BOS monoamin analizleri HPLC elektro kimyasal dedektörü ile yapılmıştır. Hızlı olma avantajı ve aynı çalışma preparatındaki çeşitli moleküllerin miktar tayinlerin ayırmak için HPLC elektrokimyasal dedektörünün uygun bir yöntem olduğu bildirilmiştir. (101).

Reisner ve ark. yaptıkları çalışmada, dominant agresyonlu grupta 5HIAA düzeylerini sağlıklı gruba göre daha düşük saptamışlardır (87). Çalışmamızda, dominant agresyonlu ilaçsız gruptaki 5HIAA düzeyi 200 pmol/ml, sağlıklı gruptaki 5HIAA düzeyi ise 231pmol/ml olarak belirlenmiştir. Dominant agresyonlu grupta 5HIAA rakamsal olarak

düşük çıkmakla birlikte söz konusu değişimlerin istatistiki bir öneme sahip olmadığı görülmektedir. Bu durumun Reisner ve ark.(87)'nin yaptıkları çalışmada kullanılan materyalin ev köpekleri oluşu, çalışmamızın ise barınak köpekleri üzerinde yapılmış olması ve dolayısıyla materyalimizin ev köpeklerinden çok daha fazla stresli koşullarda barındırılmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Özellikle bu stresli koşulların noradrenerjik sistemi etkilemiş olması serotonin düzeyinde beklenen değişimlerin belirsiz olmasına yol açmaktadır. Nitekim Roy (49)'a göre noradrenerjik sistemle agresyon arasındaki ilişkinin sonuçları değişkenlik göstermektedir.

Deney grubu olarak aldığımız dominant agresyonlu hayvanlara ve kontrol grubu olarak aldığımız agresyonsuz hayvanlara 30 gün süreyle 1mg/kg fluoksetin uygulanmıştır. Fluoksetinin monoaminler üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla yukarda belirtilen günlerde alınan BOS örneklerinde monoamin metabolitleri incelenmiştir. Hem dominant hem de sağlıklı fluoksetin uygulanmış hayvanların 1., 14. ve 30. günlerdeki 5HIAA bakımından aralarındaki farklılıklar istatistik bakımından önem taşıyan derecede düşüş göstermiştir ($P<0,05$). HVA ve MHPG düzeylerinde ise önemli bir değişiklik görülmemiştir. Ancak, 5HIAA'daki düşüşler bir paradoks gibi görünmektedir. Yani bu sonuçlardan Fluoksetin tedavisiyle serotonerjik aktivitenin azaldığı şüphesi uyanmaktadır. Oysaki biz, Fluoksetinin serotonerjik etkisi nedeniyle bir 5 HIAA'da artış beklemekteydik. Çünkü Fluoksetin HCl geri dönüşümlü ve yarışmalı 5HT₂ reseptör antagonistidir. Fluoksetin terapotik etkisini 5HT reseptörlerine antagonist olmasıyla gösterir (66). Genel olarak bakıldığında serotonin geri emilimini bloke ederek postsinaptik alanda serotonin artışına yol açan fluoksetinin BOS'ta serotonin metaboliti olan 5HIAA'yı artırması beklenirken, tam tersine düşüş elde edilmesi bizim için sürpriz olmuştur. Bu sonuçlar, bazı araştırmacılar tarafından fluoksetin kullanımı sonrası 5HIAA, HVA ve MHPG düzeylerinde düşüş saptanan araştırma sonuçlarına benzer niteliktedir. Bu düşüşün nedeni Tamam (100)'a göre, serotonin geri emilim inhibitörleri, artmış intrasynaptik serotonin konsantrasyonlarından kaynaklanan geri bildirim inhibisyonlarından dolayı BOS 5-HIAA düzeylerini düşürürler. Bu yüzden Fluoksetin HCL ile tedavi edilmekte olan hastalarda düşük BOS 5-HIAA düzeyleri serotonerjik aktivitenin azaldığına işaret etmemektedir (30,31,61,100).

Sonuç olarak, barınak koşullarında yaşayan dominant agresif köpeklerde 5HIAA düzeylerinin önemli olarak düştüğü, HVA ve MHPG düzeylerinin değişmediği, Fluoksetin HCl kullanımı sonrası ise 5HIAA düzeylerinin düşebildiği saptanmıştır (39,88).

Bu yönüyle Fluoksetin HCL'nin dominant agresif hayvanlarda serotonin geri alımını inhibe etmek suretiyle serebral serotonin artışına yol açarak agresyon tedavisinde fayda sağladığı izlenimi elde edilmiştir. Çalışmamız sadece monoamin düzeylerinin incelenmesiyle sınırlıdır. Çalışma barınak köpeklerinde yapıldığı için, ilaç uygulanması ile şekillenen davranış değişimlerini objektif olarak izlemek mümkün olmamıştır. Davranış tedavisi ve ilaç kullanımının birlikte yapıldığı çalışmaların yararlı olacağı kanaatindeyiz.

Bu bulguların dominant agresyonun nörobiyolojisine ve bazı Avrupa ülkeleri dahil, birçok ülkede köpeklerde kullanılmayan Fluoksetin HCL'nin bu davranış bozukluğundaki öneminin anlaşılmasına katkı sağlayacağı inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Agren H., Mefford I.N. Rudorfer M.V., Linnoila M, Potter, W.Z.(1986). Interacting neurotransmitter systems. A non-experimental approach to the 5HIAA-HVA correlation in human. CSF.J Psychiatr Res ,20,3,175-193
2. Askew, H.R. (1996). Treatment of Behavior Problems in Dogs and Cats Blackwell Science, Oxford.
3. Bardon, T.,Ruckebusch, M. (1984). Changes in 5-HIAA and 5-HT levels in lumbar CSF following morphine administration to conscious dogs. Neurosci. Lett.24,49,1-2,147-151
4. Beaver, B. (1992): Canine behavior, aguide for veterinarians, 1 th edition, W.B.Saunders Co, Philadelphia, X+355,
5. Blackshaw,J.K.,(1988). Abnormal behaviour in dogs. Australian Veterinary Journal,65,12,393-396
6. Blacksaw,J.K.(1991). An overview of types of aggressive behaviour in dogs and methods of treatment. Applied Animal Behaviour Science, 30:351-361
7. Bottlender R, Dobmeir P, Moller HJ (1998). The effect of selective serotonin reuptake inhibitors in blood coagulation. Fortscr Neurol Psychiatr, 66: 32-35
8. Bowden C.L. , Koslow S.H. , Hanin I, Maas J.W, Davis J.M., Robin E. (1985). Effect of amitriptyline and imipramine on brain amine neurotransmitter metabolites in cerebrospinal fluid. Clin.Pharmacol Ther.37,3,316-324.
9. Brown, D.C., Perkowski,S.Z., Shofer, F., Amico, J.A.,(2001). Effect of centrally administered opioid receptor agonists on CSF and plasma oxytocin concentrations in dogs. AJVR,62,4,496-499
10. Carrasco, G.A., Van de Kar,L.D. (2003). Neuroendocrine pharmacology of stress. European Journal of Pharmacology, 463,235-272
11. Chapman,B.L.,Voith,V. L.,(1990). Behavioral problems in old dogs 26 cases(1984-1987). JAVMA,196,6,15,944-946
12. Chaurasia, C. S.,Chen, C.,Ashby, C.R.(1998). In vivo on-line HPLC-microdialysis: simultaneous detection of monoamines and their metabolites in awake freely-moving rats. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,19,413-422

13. Clarke,A.S., Ebertb,M.H., Schmidtb,D.E., McKinneyd,W.T., Kraemerc,G.W. (1999) Biogenic amine activity in response to fluoxetine and desipramine in differentially reared rhesus monkeys.Biological Psychiatry,46,2,221-228
14. De Bellis,M.D., Geracioti T.D., Altemus M., Kling M.A.(1993). Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in fluoksetine treated patients with major depression and in healthy volunteers. Biol Psychiatry. 15-1, 33, 636-41.
15. Denapoli, J.S., Dodman,N., H.Shuster,L., Rand, W.M., Gross,K.L.(2000). Effect of dietary protein content and tryptophan supplementation on dominance aggression territorial aggression,and hyperactivity in dogs. JAVMA,217,4,15,504-508
16. Dodman,N.H.(2000). Vet Med Today: Animal Case of Month, JAVMA, 217,10,15,1468-1472
17. Dodman,N.H., Moon, R., Zelin,M.(1996). Influence of owner personality type on expression and treatment outcome of dominance aggression in dogs. JAVMA,209,6,15,1107-1109
18. Dodman,N.H., Reisner,I., Shuster,L., Rand,W., Luescher,U.A., Robinson,I., Houpt,K.A.(1996). Effect of dietary protein content on behavior in dogs. JAVMA,208,3,1,376-379
19. Dodman,H.D., Donnelly,R., Shuster,L., Mertens,P., Rand,W., Miczek,K.,1996). Use of fluoxetine to treat dominance aggression in dogs. Journal of America Veterinary Medicine Association,209,1585-1587
20. Dodman,N.H.(1995). Vet Med Today: Animal Case of Month, JAVMA, 207,9,1,1168-1171
21. Dodurka,H.T.(1999).Köpek Psikolojisi, 1. Baskı, Teknik Yayınları, İstanbul, XII+201
22. Dodurka,H.T(2001). Köpeklerde görülen davranış sorunları ve bunlara etki etmesi muhtemel faktörler.Yüksek Lisans Tezi, İ.Ü.Sosyal Bilimler Enistitüsü
23. Dodurka,H.T., (2003). Köpeklerde davranış bozukluklarının tedavisinde uygulanan davranış terapi yöntemleri. V. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi Kitapçığı, Van,6-10
24. Dodurka,H.T.,(2003). Davranış bozukluklarında farmakoterapi uygulamaları .II. Ulusal Küçük Hayvan Hekimliği Kongresi Kitapçığı,Bursa,103-107
25. Dodurka,H.T.,(2005). Köpeklerde Davranış Sorunları. 1.Baskı, Remzi Kitabevi, İstanbul.
26. Duncan,D.B.(1955). Multiple range and multiple F-tests. Biometrics,11:1-42

27. Geraciotti, T.D., Loosen, P.T., Ekhtor, N.N., Schmidt, D., Chambliss, B., Baker, D.G., Kasckow, J.W., Richtand, N.M., Keck, P.E., Ebert, M.H., (1997). Uncoupling of serotonergic and noradrenergic systems in depression: preliminary evidence from continuous cerebrospinal fluid sampling, *Depression and Anxiety* 6, 89-94
28. Grognet, J., Parker, T. (1992). Further diagnosis and treatment of canine dominance aggression. *Can Vet J*; 33, 6, 409-410
29. Grossman, F., Potter, W.Z. (1999). Catecholamines in depression: a cumulative study of urinary norepinephrine and its major metabolites in unipolar and bipolar depressed patients versus healthy volunteers at the NIMH. *Psychiatry Research*, 87, 21-27.
30. Egashira, T., Takayama, F., Yamanaka, Y., Takada, K., Takeda, H., Matsumiya, T., (2000). Day/Night Variation of 5-Hydroxyindole Acetic Acid Concentration in Rat Cerebrospinal Fluid After Acute and Long-Term Administration of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, Fluvoxamine. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 83, 4, 344-347.
31. Egashira, T., Takayama, F., Yamanaka, Y. (1999). Changes in monoamine metabolites in rat cerebrospinal fluid after acute and long term administration of selective serotonin reuptake inhibitor, trazodone, *The Japanese Journal of Pharmacology*. 40, 6, 503-508
32. Fairbanks, L.A., Melega, W.P., Jorgensen, M.J., Kaplan, J.R., McGuire, M.T., (2001). Social impulsivity inversely associated with CSF 5-HIAA and fluoxetine exposure in vervet monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 24, 4, 370-378
33. Fairbanks, L.A., Fontenot, M.B., Phillips-Conroy, J.E., Jolly, C.J., Kaplan, J.R., Mann JJ. (1999). CSF monoamines, age and impulsivity in wild grivet monkeys (*Cercopithecus aethiops aethiops*). *Brain Behav Evol*, 53, 5-6, 305-312
34. Feddersen-Petersen, D (1990). *Hundepychologie*, Kosmos Verlag, Berlin
35. Flannigan, G., Dodman, N. (2001). Risk factors and behaviors associated with separation anxiety in dogs. *JAVMA*, 219, 4, 15.
36. Jaoo, A. (1994). Behavior problems in the domestic dog: a retrospective study to identify factors influencing their development. Phd thesis. Department of Clinical Veterinary Medicine and St. Catharine's College, University of Cambridge, UK
37. Juarbe-Diaz SV. (1997). Assessment and treatment of excessive barking in the domestic dog. *Vet. Clin. Am. Small. Anim. Pract.* 27, 3, 515-532
38. Hanin, I., Koslow S.H., Kossis, J. H., Bowden C.L., Brunswick, D., Frazer. (1985). Cerebrospinal fluid levels of amitriptyline, nortriptyline, imipramine and

- desmethyylimipramine .Relationship to plas levels and treatment outcome. J.Affect Disord., 9,1,69-78.
39. Hewson,C.J., Luescher, U.A, Parent, J.M., Ball, R.O.(2000). Effect of clomipramine on monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid of behaviorally normal dogs. Can J Vet Res.64,2,123-129
 40. Hohen-Saric R(1982). Neurotransmitter in anxiety. Arch. Gen Psychiatry, 39: 735-742
 41. Holt,D.E., Washabau,R.J., Djali,S.,Dayrell-Hart,B., Drobatz, K.J., Heyes, M.P., Robinson,M.B.(2002). Cerebrospinal fluid glutamine, tryptophan and tryptan metabolite concentrations in dogs with portosystemic shunts. AJVR,63,8,1167-1171.
 42. Houpt, K.A, Honig,S.U., Reisner,I.,R.,(1996). Breaking the human-Companion animal bond. JAVMA,208, 10 ,1653-1658
 43. Houpt,K.A., Reisner,I.,R.(1995).Behavioral disorders ,volume 1,4th edition . Editors: Etine,S.,J.,Feldman,E.,C.,Veterinary Internal Medicine.W.B. Saunders Co. Philadelphia, page 179-187.
 44. Horwitz,D.F.(2000). Differences and similarities between behavioral and internal medicine. JAVMA 217,9,1,1372-1376
 45. Kaplan,J.R., Conroy,J.P., Fontenot,M.B., Jolly,C.J., Fairbanks,L.,A., Mann, J.,J. (1999). Cerebrospinal Fluid Monoaminergic Metabolites Differ in Wild Anubis and Hybrid(Anubis hamadryas) Baboons: Possible Relationships to life history and behavior.Neuropsychopharmacology,20,517-524
 46. Kaplan,J.R., Manuck,S.B., Fontenot,M.B., Mann,J.J.(2002). Central nervous system monoamines correlates of social dominance in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis). Neuropsychopharmacology,26,431-443.
 47. Kayaalp,S.O.(1999). Tıbbi Farmakoloji,2,8. Baskı, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd.Şti. Ankara ,955-980
 48. Knell,A.J., Davidson,A.R., Williams,R., Kantamaneni,B.D., Cur,G.(1974). Dopamine and serotonin metabolism in hepatic encephalopathy. British Medical Journal ,1,549-551
 49. Knol,B.W.(1984). Behavioral problems in dogs. The Veterinary Quarterly,9.226-234
 50. Landsberg ,G.M.,(1990). Diagnosing dominance aggression.Can Vet J. 31,1,45-46
 51. Landsberg,G., Hunthausen,W., Ackerman,L.(1997). Behaviour problems of the dog and cat. Ed. Edny,A.,T.,B., Butterworth Heinemann,130-131,133.

52. Landsberg,G.M.,(1990). A veterinarian's guide to the correction of dominance aggression. *Can Vet J*.31,2,121-124
53. Line,S., Voith,L.,V.(1988). Dominance aggression of dogs towards people:Behavior profile and response to treatment .*Psychiatry Research*, 24,2,187-194
54. Linoila,M.,Virkkunen,M.,Scheinin,M.,Nuutila,A.,Rimon,R.,Goodwin,F.K.(1986). Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates Impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Applied Animal Behaviour Science*,16,1,77-83
55. Luescher,A.,U.(2000).Vet Med Today:Animal Case of Month, *JAVMA*, 217, 8,15,1143-1145
56. Maas J.W., Koslow,S.H., Katz,M.M., Bowden C.L., Gibbons, R.L., Stokes Robin E., Davis, J.M. (1984). Pretreatment neurotransmitter metabolite levels and respor to tricyclic antidepressant drugs. *Am. J. Psychiatry*. 141,1159-1171
57. Maestripiera,D., Lindelle,S.,G., Ayalad,A., Goldd,P.W. Higleye,J.D.(2005) Neurobiological characteristics of rhesus macaque abusive mothers and their relation to social and maternal behavior. *Neuroscience and biobehavioral Rewiews*, 29,1,51-57
58. Maddison,J.E., Page,S.W., Church,D.(2002). *Small Animal Clinical Pharmacology*. W.B.Saunders Co,Philadelphia, 503-505
59. Manji,H., Quiroz,J.A., Payne,J.L, Singh,J., Lopes,B.,P.,Viegas,J.S., Zarate,C.,A., (2003). The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry*,2,3,136-146
60. Manteca, X.(1998). *Vet Med Today:Animal Case of Month*, *JAVMA*,213,5,1,616-618.
61. Mendlewicz. J., Pinder. R.M., Stulemeijer, S. M., Van Dorth.,R.(1982). Monoamine metabolites in cerebrospinal fluid of depressed patients during treatment with mianserin or amitriptyline . *J.Affect Disord*. 4,3,219-226
62. Misner,T.L., Houpt,K.A.(1998). .*Vet Med Today:Animal Case of Month*, *JAVMA*, 213,9,1260-1262
63. Moore,T.M.,Scarpa,A., Raine,A.(2002).A Meta –Analysis of Serotonin Metabolite 5-HIAA and Antisocial Behavior .*Aggressive Behavior* ,28, 299-316
64. Morgan, O.W.C., Gifith,C.,Majeed,A.(2004).Association between mortality from suicide in England and antidepressant prescribing: an ecological study.*BMCPublic Health*.2004; 4:63
65. Nakamura, S., Maeda,K.,Sasaki, J.,Tsubokawa ,T.,(1985) Serotonergic effect on cerebrospinal fluid production. *No To Shinkei* 37,3,237-242

66. Ni, Y.G., Miled, R. (1997). Blockage of 5HT serotoni receptors by fluoxetine. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 4, 94, 51, 2036-2040.
67. Ninan PT (1999). The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. *J Clin Psychiatry*, 60(Suppl 22) : 12-17
68. Nishizawa, S., Benklfa, C., Yong, S.N., Leyton, M., Mzengeza, S., Montigny, C., Blier, P., Diksic, M., (1997) Differences between male and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 13, 94, 10, 5308-5313
69. Noyan, A., Anadolu Üniversitesi Yayınları, 199-201
70. Odendaal, J.S.J. (1997). 'A Diagnostic Classification of Problem Behavior in Dogs and Cats', *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 27:427-442
71. O'farrell, V. (1992) *Manual of canine behaviour* 2th edition, Cheltenham Glos British Small Animal Veterinary Association XII+132
72. O'neil, M.F., Moore, N., A., (2003). Animal models of depression: Are there any? *Human Psychopharmacology*, 18, 239-254
73. Overall, K.L. (1997). Pharmacologic treatments for behavior problems. *Vet. Clin. Am. Small. Anim. Pract.* 27, 3, 637-665.
74. Overall, K.L., (1995). *Vet Med Today: Animal Case of Month*, JAVMA, 207, 3, 305-307
75. Overall, K.L., Dunham A.E. (2002). Clinical features and outcome in dogs and cats with obsessive-compulsive disorders: 126 cases (1989-2000). *JAVMA*, 218, 10, 15, 1445-1447
76. Overall, K.L., Love, M. (2001). Dog bites to humans-demography epidemiology, injury, and risk. *JAVMA*, 218, 12, 15, 1923-1934
77. Pandey, S. C., Davis, J. M., Pandey, G.N. (1995) Phosphoinositide system-linked receptor subtypes and their pharmacological properties and clinical correlates. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 20, 3, 215-219
78. Podberscek, A.L., Serpell, J.A. (1997). Aggressive behaviour in English cocker spaniels and the personality of their owners. *Anim. Behav.* 19, 141, 3, 73-76
79. Pongracz, P., Miklosi, A., Kubinyi, E., Topal, J., Csanyi, V., (2002). Interaction between individual experience and social learning in dogs. *Animal Behaviour*, 65, 595-603
80. Popova, N.K., Voitenko, N.N., Kulikov, A.V., Avgustinovich, D.F. (1991) Evidence for the involvement of central serotonin in mechanism of domestication of silver foxes. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 40, 4, 751-756

81. Raleigh, M.J., McGuire, M.T., Brammer, G.L., Pollack, B., Yuwiler, A. (1985) .Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys. *Brain Research* ,348,2,2,274-282.
82. Raleigh, M.J., Brammer, G.L., McGuire, M.T., Yuwiler, A. (1989). Dominant social status facilitates the behavioral effects of serotonergic agonists. *Brain Research*, 502,1,13,158-166
83. Redmond D.E. Jr., Katz M.M., Maas, J.W., Swann, A., Casper, R., Davis, J. (1986) Cerebrospinal fluid amine metabolites. Relationships with behavioral measurements in depressed, manic, and healthy control subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 43,10,938-947
84. Reisner, I.R. (1997). Assessment, management, and prognosis of canine dominance-related aggression. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27,3
85. Reisner, T. (1981) Adaptive changes in catecholamine receptor in the central nervous system *Neuroscience*, 6:1471-1502
86. Reisner, I.R., Erb, H. N., Houpt, K.A. (1994). Risk factors for behavior-related euthanasia among dominant-aggressive dogs: 110 cases (1989-1992). *JAVMA*, 205,6,15,855-863
87. Reisner, I.R., Mann, J.J., Stanlet, M., Huan, Y., Houpt, K.A. (1996). Comparison of cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels in dominant-aggressive and non-aggressive dogs. *Brain Research*, 714,57-64.
88. Riegger, M., H., Guntzelman, J., (1990). Prevention and amelioration of stress and consequences of interaction between children and dogs. *JAVMA*, 196,11,1,1781-1785
89. Rossi, S., Yaksh, T. (2002), Rapid quantification of the opioid receptor selective enkephalin DPDPE in canine cerebrospinal fluid by liquid chromatography –mass spectrometry *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Science*, 772,1,73-79
90. Roy, A., Pivkar, D., De Jong, J., Karoum, F., and Linnoila, M. (1989). Suicidal behavior in depression: relation to noradrenergic function. *Biol. Psychiatry* ,25,341-350
91. Rugbjerg, H., Proschowsky, H., F., Ersboll, A., K., Lund, J., D. (2003). Risk factors associated with interdog aggression and shooting phobias among purebred dogs in Denmark. *Preventive Veterinary Medicine* ,58,85-100.
92. Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C., Hen, R. (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for behavioral effects of antidepressants. *Research Article* ,301,8,805-808
93. Schenkin, M., Chang, W., Kirk, K.L., Linnoila, M. (1989). Simultaneous

- determination of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in cerebrospinal fluid with high-performance liquid chromatography using electrochemical detection. *Biological Psychiatry*, 25, 3, 1, 343-50
94. Schwartz, S., (1998). *Vet Med Today: Animal Cases of Month*, JAVMA, 212, 7, 1, 95-99
- 61
95. Sheline, Y., Bardgett, M.E., Csernanky, J.G., (1997) Correlated reductions in cerebrospinal fluid 5HIAA and MHPG concentrations after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 17, 1, 11-14
96. Slottery D.A., Hudson A.L., Nutt D.J. (2004) Invited review: The evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol*, 18: 1-21
97. -Susan, P.M., Schofield, Dixon, A.F. (1982) Distribution of catecholamine and indoleamine neurons in the brain of the common marmoset, *J. Anat.*, 134, 2, 315-338
98. Stark, P., Fuller R.W., Wong D.T. et al. (1985) The pharmacologic profile of fluoxetine. *J Clin Psychiatry*, 46; 7-13
99. Stanley, M., Bendz, L.T., Zis, K.D. (1985). Correlations between aminergic metabolites simultaneously obtained from human CSF and brain. *Arch Gen Psychiatry*, 37, 14, 7, 1279-1286
100. Tamam, L. (2001). Özgül serotonin geri alım engelleyicilerine bağlı kesilme sendromları. *Klinik Psikiyatri*, 4, 102-111
101. Tiefenbacher, S., Novak, M.A., Jorgensen, M.J., Meyer, J.S. (2000). Physiological correlates of self-injurious behavior in captive, socially-reared rhesus monkeys. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 8, 799-817
102. Uchida, Y., Dodman, N., Denapoli, J., Aronson, L. (1997) Characterization and treatment of 20 canine dominance aggression cases. *J. Vet. Med. Sci.* 59, 5, 397-399
103. Vaughn, D.M., Coleman, E., Simpson, S.T. (1998) Analysis of neurotransmitter metabolite concentrations in canine cerebrospinal fluid. *Am. J. Vet. Res.* 49, 8, 1302-1306
104. Wernicke, J.F. (1985) The side effect profile and safety of fluoxetine. *J Clin. Psychiatry* 46 : 59-67
105. Yeon, S.C., Erb H.N., Houpt K.A. (1999) A retrospective study of canine house soiling: diagnosis and treatment. *Canine Pract*, 35, 2, 101-106
106. Yüksel, N. (1998). *Psikofarmakoloji*, Bilimsel tıp yayınevi, 42 -58

107. Weinshank, R.L., Zgombick, J.M., Macchi, M.J., Branchek, T.A., Hartig, P. R. (1992)
Human serotonin 1D receptor is encoded by a subfamily of two distinct genes: 5-HT
1D and 5-HT1D. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 3630, 3634

ETİK KURUL KARARI

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	EBRU	Soyadı	ÖZAYTEKİN AKBAS
Doğ.Yeri	TRABZON	Doğ.Tar.	17/10/1976
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	68440114008
Email	ebuozaytekin@yahoo.com	Tel	05052294089

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İ.Ü Veteriner Fakültesi	2000
Lise	Trabzon Anadolu Lisesi	1994

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	İ.Ü. Veteriner Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı	2001-2006
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	iyi	75	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	iyi

**Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri Uluslararası Dergilerde Yayınlanmış
Makaleler,**

1) Gurkan M, Arıkan S, **Özaytekin E**, Dodurka T (2006): Titres of alloantibodies against A and B blood types in non-pedigree domestic cats in Turkey: assessing the transfusion reaction risk. J Feline Med Surg, 7(5): 301-305.

2) Arıkan,S.,Gürkan,M.,**Özaytekin.E.**,Dodurka,T.,Giger,U (2005). Blood type A and B frequencies in non-pedigree Turkish Cats. Journal of Small Animal Practice (47), 10–13

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler:

1) Dodurka, H.T., **E. Özaytekin**, A. Kayar, A.A. Kaymaz, “Evaluation of the Factors That Affect the Results of the Treatment in Dogs that have Various Behavioral Problems,” 5th Joint Scientific Symposium of the Veterinary Faculties of Ludwig Maximilians Universitat München and Istanbul University, 32, Istanbul, 2006.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiriler:

1) **Özaytekin, E**, Or, M.E, Dodurka, T. Köpeklerde Haloperidol ve Lityum Kombinasyonlarının ekstrapramidal etkileri üzerine araştırmalar. II. Ulusal Küçük Hayvan Hekimliği Kongresi. 10-13 Nisan 2003 Bursa.

2) **Özaytekin,E**, Or,M.E, Dodurka, T İ.Ü Veteriner Fakültesi Kliniklerine Davranış Bozukluğu şikayeti ile Getirilen 50 Adet Olgunun Değerlendirilmesi V. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi. 2-5 Temmuz 2003. Van.

Özel İlgi Alanları (Hobileri): spor yapmak