

**T.C.**  
**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**VETERİNER FAKÜLTESİ**  
**DOĞUM VE JİNEKOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**  
**VDJ-2018-0002**

**EVCİL DİŞİ KEDİLERDE TAM VE YARIM DOZLARDA**  
**KULLANILAN GnRH ANALOĞU İMPLANTLARININ**  
**ETKİNLİĞİNİN DAVRANIŞSAL VE VAGİNAL SİTOLOJİK**  
**BULGULAR AÇISINDAN ARAŞTIRILMASI**

**MESUT GÜNEŞ**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Hakkı Bülent BECERİKLİSOY**

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-12046 proje numarası ile desteklenmiştir.

**AYDIN-2018**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Mesut GÜNEŞ tarafından hazırlanan “Evcil Dişi Kedilerde Tam ve Yarım Dozlarda Kullanılan GnRH Analogu İmplantlarının Etkinliğinin Davranışsal ve Vaginal Sitolojik Bulgular Açısından Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: .../.../2018

Üye (Tez Danışmanı): Prof. Dr. Hakkı Bülent BECERİKLİSOY  
Adnan Menderes Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. Hayrettin ÇETİN  
Adnan Menderes Üniversitesi



Üye : Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Mert POLAT  
Kırıkkale Üniversitesi



### ONAY:

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün ..... tarih ve ..... sayılı oturumunda alınan ..... no'lu Yönetim Kurulu Kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam esnasında kıymetli katkılarının yanı sıra hayatı yeni bir bakış açısıyla değerlendirmemi sağlayan, karşılaştığımız tüm zorluklara rağmen sabretmenin erdemini öğreten, araştırmamızı tamamlamak adına zamanını ve bilgisini benimle paylaşan, tez çalışmamın beraberinde bütün sorularıma cevap arayan, güler yüzünü ve samimiyetini esirgemeyen, bana katmış olduğu mesleki ve insani değerlerden ötürü danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hakkı Bülent BECERİKLİSOY'a,

Başta Prof. Dr. Hayrettin ÇETİN olmak üzere, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri, araştırma görevlileri, doktora ve yüksek lisans öğrencilerine; beraber başladığımız yüksek eğitim yolculuğunda bilgi ve tecrübelerini paylaşan, yardım ve destek vermekten kaçınmayan Araş. Gör. Eyyüp Hakan UÇAR'a, Dr. Armağan KİRDECİ'ye ve Uzman Veteriner Hekim Berkay TURNA'ya; elde edilen verilerin istatistiki analizinde yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Aykut Göktürk ÜNER'e; çalışmamın hayvan materyalinin temini açısından Aydın ve İzmir illerinde yaşayan, evlerinde barındırdıkları kedileri bana emanet eden sevgili hayvansever arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Seminer dönemi ve tez yazım aşamasının beraberinde hemen her konuda fikirlerine başvurduğum kuzenim Orhan ŞEN'e ve hayatımın her evresinde yanımda olan kardeşim Ayhan GÜNEŞ'e, bu günlere gelmemde emek sarf ederek maddi ve manevi yardımını yaşamım boyunca esirgemeyen gözlerimi açtığım ilk andan beri yanımda olan gücünü sevgiden alan annem Ülfiye GÜNEŞ'e, tez uygulama safhasında sitolojik incelemelerin tamamlanması noktasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikroskop Laboratuvarı imkanlarını sunan kendime örnek aldığım babam Bekir GÜNEŞ'e,

Bütün takatlerini topluma çalışkan ve dürüst bireyler kazandırmaya adanmış büyükbabam ve rahmetli büyükanneme, umutsuzluğa kapıldığım zamanlarda bile sonsuz sevgisi ve hoşgörüsüyle, bana inanarak her zaman yanımda olduğunu hissettiren, sabırla tezimin bitmesini bekleyen değerli eşim Hamide GÜNEŞ'e,

Tezimin yürütülmesi döneminde yardımlarını esirgemeyen Veteriner Hekim Sercan TERPELEK'e, Ziraat Yüksek Mühendisi Zekai ÇOBAN'a, Veteriner Hekim Armağan BEKTAŞ'a, bu pek sıkıntılı çalışma sürecinde emeği geçen gerçek sevginin kuramsal denklemine çözen aile mensuplarıma ve dostlarıma sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Hayattayken yaptıklarınız sonsuzlukla yankılanır.

# İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY .....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vi
RESİMLER DİZİNİ .....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT .....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Dişi Kedilerde Üreme Fizyolojisi ve Üreme Davranışları .....	6
2.1.1. Pubertas ve Çiftleşme Yaşı.....	8
2.1.2. Östrus Siklusunun Dönemleri.....	10
2.1.2.1. Proöstrus .....	11
2.1.2.2. Östrus ve Foliküler Faz .....	13
2.1.2.2.1. Lüteal faz .....	16
2.1.2.2.2. Vaginal sitoloji .....	16
2.1.2.2.3. Dişi kedilerde vaginal sitoloji örneklerinin toplanması ve yorumlanması.....	17
2.1.2.3. Postöstrus (İnteröstrus).....	19
2.1.2.4. Diöstrus.....	20
2.1.2.5. Hayali gebelik (Yalancı gebelik).....	21
2.1.2.6. Anöstrus (Dişilerde iki östrus dönemi arası durgun evre).....	22
2.2. Evcil Dişi Kedilerde Üremenin Denetlenmesi .....	23
2.2.1. Non-operatif Yöntemler .....	24
2.2.1.1. Östrusun ertelenmesi .....	24
2.2.1.1.1. Progestinler.....	24
2.2.1.1.1.1. Progestinlerin yan etkileri.....	25
2.2.1.1.1.2. Progestinlerin kullanımında dikkat edilmesi gereken hususlar .....	26
2.2.1.1.2. Androjenler.....	26

2.2.1.1.2.1. Androjenlerin yan etkileri.....	27
2.2.1.1.3. GnRH Agonistleri.....	27
2.2.1.1.3.1. GnRH agonistlerinin yan etkileri.....	31
2.2.1.1.4. Melatonin ve kısa fotoperiyot.....	32
2.2.1.2. Östrusun baskılanması.....	33
2.2.1.2.1. Progestinler.....	33
2.2.1.2.2 GnRH antagonistleri.....	34
2.2.1.2.3. Melatonin.....	34
2.2.1.3. Ovulasyonun uyarılması.....	34
2.2.1.4. İmmünokontrasepsiyon.....	35
2.2.1.5. Östrus ve ovulasyonun uyarılması amacıyla GnRH agonistlerinin kullanılması...36	
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Hayvan Materyali.....	37
3.2. Yöntem.....	38
3.2.1. Çalışma Dönemi ve Hayvan Materyalinin Gruplandırılması.....	38
3.2.2. Vajinal Sitoloji ve Davranışsal Östrus Bulgularının Takibi.....	39
3.2.3. Erkek Kedinin Vazektomi Operasyonu.....	44
3.2.4. İstatistiksel Analizler.....	45
4. BULGULAR.....	46
4.1. Davranışsal Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme.....	46
4.2. Vajinal Sitoloji Bulguları.....	68
5. TARTIŞMA.....	80
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	92
KAYNAKLAR.....	93
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI.....	105
ÖZGEÇMİŞ.....	106

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

µg (mcg)	: Mikrogram ( $1,0 \times 10^{-6}$ gram)
µm	: Mikrometre/mikron (1/1000 milimetre)
CMA	: Klormadinon asetat
DMA	: Delmadinon asetat
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
E2	: Östradiol
EI	: Eozinofilik indeks
FSH	: Folikül uyarıcı hormon (Follicle stimulant hormone)
OHE	: Ovariyohisterektomi
GnRH	: Gonadotropin salınım hormonu (Gonadotropin releasing hormone)
hCG	: İnsan koryonik gonadotropini (Human choronic gonadotropin)
İM	: İnamuskuler
KPI	: Karyopiknotik indeks
LH	: Lüteinize edici hormon (Luteinizing hormone)
LNG	: Levonorgestrol
MA	: Megestrol asetat
MGA	: Melengestrol asetat
MI	: Olgunlaşma İndeksi (Maturation index)
MPA	: Medroksiprogesteron asetat
N/C	: Çekirdek/sitoplazma oranı
ng	: Nanogram ( $1,0 \times 10^{-9}$ gram)
ÖD	: Önemli değil
pg	: Pikogram ( $1,0 \times 10^{-12}$ gram)
PRG	: Proligeston
SC	: Subkutan
SCN	: Suprakiazmatik nükleus
ZP	: Zona pellicuda
π	: Pi sayısı (3,14)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kedi östrus siklusunun evreleri.....	11
Şekil 2. Çalışma ve kontrol gruplarının <i>kaçmaya çalışma davranışı</i> açısından karşılaştırılması.....	47
Şekil 3. Çalışma ve kontrol gruplarının <i>aşırı miyavlama davranışı</i> açısından karşılaştırılması.....	49
Şekil 4. Çalışma ve kontrol gruplarının <i>aşırı ve sık sık ürinasyon davranışı</i> açısından karşılaştırılması.....	50
Şekil 5. Çalışma ve kontrol gruplarının <i>kuyruğu yana alma davranışı</i> açısından karşılaştırılması.....	52
Şekil 6. Çalışma ve kontrol gruplarının <i>lordosis davranışı</i> açısından karşılaştırılması.....	54
Şekil 7. Çalışma ve kontrol gruplarının <i>değişik objelere sürtünme davranışı</i> açısından karşılaştırılması.....	55
Şekil 8. Çalışma ve kontrol gruplarının <i>yerde yuvarlanma hareketleri</i> açısından karşılaştırılması.....	56
Şekil 9. Çalışma ve kontrol gruplarının <i>memnuniyetsizlik/huzursuzluk davranışı</i> açısından karşılaştırılması.....	58
Şekil 10. Çalışma ve kontrol gruplarının <i>seksüel aktivite</i> açısından karşılaştırılması.....	59
Şekil 11. Çalışma ve kontrol gruplarının <i>flare-up etki</i> açısından karşılaştırılması.....	61
Şekil 12. Çalışma ve kontrol gruplarının <i>beden ısısı değişimi</i> açısından karşılaştırılması.....	62
Şekil 13. Çalışma ve kontrol gruplarının <i>ortalama ışık alma süreleri</i> açısından karşılaştırılması.....	63
Şekil 14. Çalışma ve kontrol gruplarının <i>beden ağırlığı değişimi</i> açısından karşılaştırılması.....	63

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> Grup-1’de yer alan K7 kodlu kediye ait uterin doku .....	66
<b>Resim 2.</b> Grup-2’de yer alan K9 kodlu kediye ait uterin doku .....	66



## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> GnRH ve GnRH agonist ve antagonistlerinin yapısal formülleri.....	29
<b>Tablo 2.</b> Hasta Takip Formu .....	43
<b>Tablo 3.</b> Kaçmaya çalışma davranışının araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi ..	48
<b>Tablo 4.</b> Aşırı miyavlama davranışının araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi....	50
<b>Tablo 5.</b> Aşırı ve sık sık ürinyasyon davranışının araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi .....	51
<b>Tablo 6.</b> Kuyruğu yana alma davranışının araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi. .....	53
<b>Tablo 7.</b> Lordozis davranışının araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi .....	54
<b>Tablo 8.</b> Değişik objelere sürtünme davranışının araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi .....	55
<b>Tablo 9.</b> Yerde yuvarlanma davranışının araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi.	57
<b>Tablo 10.</b> Memnuniyetsizlik/huzursuzluk davranışının araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi.....	58
<b>Tablo 11.</b> Seksüel aktivitenin araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi .....	60
<b>Tablo 12.</b> Flare-up etkinin günler/gruplar arasındaki değişimi .....	61
<b>Tablo 13.</b> Beden ısısı, ortalama ışık alma, beden ağırlığı parametrelerinin günler/gruplar arasındaki değişimi .....	64
<b>Tablo 14.</b> Vajinal sitoloji preparatlarının Grup-1'e göre hücresel dağılımı .....	68
<b>Tablo 15.</b> Vajinal sitoloji preparatlarının Grup-2'ye göre hücresel dağılımı .....	73
<b>Tablo 16.</b> Vajinal sitoloji preparatlarının Grup-3'e göre hücresel dağılımı .....	76

## ÖZET

### EVCİL DIŞI KEDİLERDE TAM VE YARIM DOZLARDA KULLANILAN GnRH ANALOĞU İMPLANTLARININ ETKİNLİĞİNİN DAVRANIŞSAL VE VAGİNAL SİTOLOJİK BULGULAR AÇISINDAN ARAŞTIRILMASI

**GÜNEŞ M. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Jinekoloji (Veteriner) Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2018.**

Bu çalışmada; uzun süreli geri dönüşümlü kontrasepsiyonda kullanılan subkutan deslorelin implantı protokolünün, ev ortamında barındırılan dişi kedilerde östrusu baskılayabilme kabiliyeti, östrusun baskılandığı süreçte meydana gelen klinik seksüel davranış değişiklikleri ve vaginal sitoloji üzerine olan etkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Çalışma materyali 21 kediden oluşturulmuştur. Fertil ve doğurgan dişi kediler gelişigüzel gruplara ayrılmıştır. Grup-1'e 4,7 mg tam doz (n=8), Grup-2'ye 2,3 mg yarım doz (n=6) deslorelin içeren implantlar (Suprelorin®) uygulanmıştır. Grup-2'de kullanılan implantın ticari takdim şekli bulunmamaktadır. Grup-3 (n=6), kontrol grubu olarak tayin edilmiştir. Olası östrus varlığının tespiti için vazektomize erkek kedi (n=1) kullanılmıştır. İmplantasyon gününden itibaren davranışsal östrus takibi ve vaginal sitoloji muayeneleri 0., 2., 4., 6., 15., 30., 45. günlerde yapılmıştır. 40x büyütmede hücre tiplendirilmesi, 10x büyütmede ise hücre tiplerinin dağılımı ve yüzde dağılımı değerlendirilmiştir. Smearlarda görülen hücreler; bazal, parabazal, küçük intermediyer, büyük intermediyer, süperfisiyal, çekirdeksiz süperfisiyal hücreler ile eritrositler ve nötrofillerdir. Grup-1 ve Grup-2'nin hücre yoğunluğu farklıdır. Kedilerin seksüel davranışları sosyal çevrelerinde incelenmiştir ve flare-up etki saptanılmıştır. Flare-up etki istatistiksel olarak 4. gün ve 6. Gün farklılık göstermektedir ( $P<0.05$ ). Tedavinin 15. günü Grup-1, Grup-2 ve Grup-3'e göre *flare-up etki* yönünden anlamlı düzeyde farklıdır ( $P<0.05$ ). Sitolojik olarak flare-up etki Grup-1'de 6.gün, Grup-2'de 4. gün pik düzeydedir. Bu günlerde bazal ve parabazal hücreler asgari, çekirdekli ve çekirdeksiz süperfisiyal hücreler azami yoğunluktadır. Grup-1 için, *seksüel aktivite* parametresi 6. gün, Grup-2 için ise 4. gün pik seviyeye ulaşmıştır fakat 15. gün gruplar arasında farklılık göstermiştir ( $P<0.05$ ). 30. ve 45. günlerde erkek kedi varlığına ve üreme mevsimine rağmen, östrusta olmama ve desloreline bağlı anöstrus, davranışsal bulgular tarafından doğrulanmaktadır. Sonuç olarak, deslorelin implantları başarılı bir şekilde östrusu baskılamıştır. Bu süreçte flare-up etki gözlenmiştir.

Tam doz etkinliği daha önceki çalışmalarda da kanıtlanmıştır ancak yarım doza ilişkin bir çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışma pratik, alternatif, güvenilir, geri dönüşümlü olmasının yanı sıra pet hayvanları için prospektif bir bakış açısı sunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Deslorelin, dişi kedi, seksüel davranışlar, Suprelorin, vaginal sitoloji.

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF GnRH ANALOGUE IMPLANTS FULL AND HALF DOSE ON BEHAVIORAL AND VAGINAL CYTOLOGICAL FINDINGS IN DOMESTIC FEMALE CATS

**GÜNEŞ M. Adnan Menderes University, Graduate School of Health Science, Postgraduate Thesis of Labour and Gynecology (Veterinary), Aydın, 2018.**

In this study it is aimed for determination of effects of protocol of subcutaneous deslorelin implant that is used in long term reversible contraception upon capability of suppression of oestrous of domestic female cats, clinical sexual behavioural changes emerged from suppression process of the oestrous and vaginal cytology. Study material consists of 21 cats. Fertile and gynecogenic cats are split into groups randomly. Implants containing deslorelin (Suprelorin®) are applied in a way to be 4,7 mg exact dose (n=8) for Group-1; 2,3 mg semis dose (n=6) for Group 2. There is not a trade dress for implant that is used in Group-2. Group-3 (n=6) is designated for control group. In order for determination of potential presence of oestrous, vasectomized male cat (n=1) is used. Behavioural oestrous pursuit and vaginal cytology examinations are performed on 0.,2.,4.,6.,15.,30.,45., as from implantation date. Cell typology in 40x growths, distribution of cell types in 10x growth and percentage distribution is evaluated. Cells observed in smears; basal, parabasal, small intermediary, big intermediary, superficial, anucleate superficial cells, erythrocyte and neutrophils. Cell density of Group-1 and Group-2 are divergent. Sexual behaviours of cats are observed in their social environment and flare-up effect is determined. Flare-up effect statistically differs on 4<sup>th</sup> and 6<sup>th</sup> day (P<0, 05). 15<sup>th</sup> day of treatment is different in a significant way due to *flare-up effect* according to Group-1, Group-2, Group-3 (P<0, 05). Flare-up effect is cytologically at peak level on 6<sup>th</sup> day in Group 1, and on 4<sup>th</sup> day in Group-2. In these days basal and parabasal cells are in minimum density; nucleated and anucleated superficial cells are in maximum density. *Sexual activity parameter* for Group-1 is reached to peak level on 6<sup>th</sup> day and for Group-2 on 4<sup>th</sup> day; however differences between groups are emerged on 15<sup>th</sup> day (P<0,05). Anoestrus depending on deslorelin and not being on oestrous cycle is verified from behavioural findings despite presence of male cat on 30<sup>th</sup> and 45<sup>th</sup> days and breeding season. In conclusion, deslorelin implants has successfully suppressed oestrous. Flare-up effect is observed during the process.

Exact dose efficiency is proved in previous studies though there is not a study about semi dose. The present study provides a prospective point of view for pet animals as well as being practical, alternative, reliable, and reversible.

**Keywords: Deslorelin, Queen, sexual behavior, Suprelorin, vaginal cytology.**

# 1. GİRİŞ

İnsanlarla birlikte ortak bir ev ve şehir hayatına adaptasyon göstermiş olan kediler (*feline domesticus/felis catus*) yaklaşık 10000 yıldır evcil dostlarımız olmuşlardır. Üreme fizyolojisi davranışları nedeniyle; ayrıca hızlı üreme potansiyeline sahip olmaları ve insanların evcil kedilerinin evlerini terk etme davranışları yüzünden, bu reproduktif fonksiyonların baskılanması amacıyla dünya genelinde Veteriner Hekimler, bilim insanları tarafından çeşitli yöntemler geliştirilmiş olup halen bilimsel çalışmalar ve araştırmalar devam etmektedir.

Sunulan tez çalışmasında evcil dişi kedilerde üremeyi kontrol etmek için pratik olarak östrusu erteleme veya baskılama noktasında kullanılan alternatif metotlar arasında yer alan bir gonadotropin salınım hormonu (GnRH) analogu implantı olan deri altına uygulanabilir ve geri dönüşümlü, yavaş salınım yapan deslorelin implantının tam ve yarım dozlardaki etkinliği, güvenilirliği ve avantajları araştırılmıştır.

Sürdürülebilir ve kabul edilebilir metotlar geliştirilmesi, karnivor nüfusunun çevreye olan olumsuz etkilerini minimum seviyede tutmak, karnivor nüfusunun kontrolü ve sağlığını devam ettirmek içindir. Hipofiz fonksiyonlarını etkili olarak baskılayan GnRH agonistleri; geri dönüşümlü doğum kontrolü için evcil ve esaret altındaki hayvanlarda önerilmektedir (Jewgenow ve ark, 2006). Tek uygulamadan sonra uzatılmış kısırlığa neden olan bu doğum kontrol metodu yabani ve evcil pek çok hayvan türü için gelecek vaat eden bir yaklaşımdır. Hipotalamustaki bazı nöronlardan sentezlenen GnRH, memelilerdeki üreme fonksiyonlarının anahtar hormonudur. GnRH'nin nabız benzeri bir şekilde hipotalamo-hipofizial portal sisteme salgılanması göz önüne alındığında, bu bileşiklerinin (agonistler veya antagonistler) klinik bağlamda üreme fonksiyonlarını etkilemek için kullanılabileceği apaçık görünmektedir (Fontaine ve Fontbonne, 2010). GnRH agonistlerinin sürekli kullanımı hipofiz sekresyonunu ve böylelikle üreme fonksiyonlarını baskılamaktadır. Bu mekanizma ortalama 15 gün içinde hakiki bir kimyasal sterilizasyonla sonuçlanmaktadır (Hoffmann, 2005; Trigg ve Yeates, 2008; Fontaine ve Fontbonne, 2010).

Günümüzde GnRH agonistlerinin formülleri büyük ölçüde geliştirilmiştir ve klinik kullanımları hakkında bol miktarda kaynak bulunmaktadır. Tüm dekapeptidlerin biyoyararlanımı yaklaşık olarak %0,1 oranındadır, bu nedenle pratikte bu değer sıfır kabul edilir (Padula, 2005). Klinik bağlamda bu bileşiklerin özelliklerini kullanmak için,

deslorelinin de dahil olduğu GnRH agonistlerinin 3-12 aylık dönemlerde sabit dozlarda serbest bırakan implant formları geliştirilmiştir (Lacoste ve ark, 1989; Trigg ve ark, 2001; Hoffmann, 2005; Kutzler, 2005; Rubion ve ark, 2006; Fontaine ve Fontbonne, 2010).

Pet hayvanlarının üreme kontrolü, progesteron ve türevleri, testosteron ve türevleri, gonadotropinler, GnRH türevleri ve analogları, antiprolaktinik ajanlar ve prostaglandinleri içeren birçok uygulama yoluyla sağlanabilir (Romagnoli, 2005). Çoğunlukla pet hayvanları ve vahşi karnivor türleri için operasyon gerektirmeyen diğer doğum kontrol yolları araştırılmaktadır. Bu bağlamda GnRH türevleri ve analoglarının kullanılması tavsiye edilmektedir (Jewgenow ve ark, 2006; Purswell ve Jöchle, 2010). Ekonomik nedenler ve uygulama kolaylığı, hayvanlarda depo preparatların kullanımını öne çıkarmaktadır (Purswell ve Jöchle, 2010). Klinik bağlamda hem hormon salgısını uyarıcı hem de kısırlaştırıcı etkilerinden yararlanan bu bileşiklerin, geniş çapta bilinen birçok potansiyel faydası olmasının yanı sıra çeşitli karnivorlarda çabuk tesirli, etkili ve güvenli kullanım ile geri dönüşüm özellikleri başlıca avantajlarıdır (Trigg ve ark, 2001; Bertschinger ve ark, 2002; Fontaine ve Fontbonne, 2010; Purswell ve Jöchle, 2010).

Doğal yaşam alanlarında özgürce yaşayan hayvanlarda kullanılması, steroid hormon salgısını baskılaması sonucu oluşacak davranışların ve fizyolojik etkilerin değerlendirilmesi de göz önünde bulundurulmalıdır (Jewgenow ve ark, 2006).

Ev ortamında barındırılan kedilerin üremesindeki artış ve dişi bireylerin seksüel davranışlar göstermesi hayvan sahiplerini rahatsız edebilmektedir. Bu sebeplerden dolayı evcil kediler bu çalışmanın ana materyalini oluşturmuştur. Farklı dozda GnRH analoglarının dezavantajları ve avantajları kıyaslandığında reproduktif yönden birçok tedavide düşünülmesi ve araştırılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Gelecekte evcil hayvanların kontrasepsiyonunda genel anestezinin risklerini ortadan kaldıran, güvenli, etkili, geri dönüşümlü ve ekonomik olarak uygulanabilir ürünlerin kullanılması ve cerrahi kısırlaştırmaya alternatif bu yaklaşıma dair yeni verilerin akademisyenler ve küçük hayvan klinisyenleri açısından elde edilmesi göz ardı edilemez bir husustur. Bu araştırmanın sonucunda GnRH analoglarının klinik kullanımı üzerine olan araştırmaların genişletilmesi ve bu konunun reproduktif açıdan güncel kullanıma geçirilebilmesi planlanmaktadır.

Küresel ısınmanın söz konusu olduğu günümüz şartlarında Kuzey Yarım Kürede mevsimsel poliöstrus aralığının genişlediği bilinen bir gerçek olup yılın farklı zamanlarında gerçekleştirilen implantasyonlar araştırmaya prospektif bir bakış açısı sunmaktadır.

Yavaş salınan GnRH agonisti implantlarının dişi kedilerdeki östrus siklusunu etkili bir şekilde baskıladığını göstermesine rağmen, kullanımları hakkında halen cevaplanması gereken birkaç soru bulunmaktadır. Tedavinin başlarında oluşan ilk stimülasyonun etkisinden dolayı şekillenen östrus indüksiyonunun frekansı ve olasılığı hayvanların deslorelin ile implante edildiği östrus siklusun evresinden etkilenir mi, bütün etkiler geri döndürülebilir olabilir mi, etkinliğin sona ermesinden sonra doğurganlık ne derece geri kazanılabilir? Etkilerin geri döndürülebilir olması, evcil hayvanlarında östrusun geçici olarak baskılanmasını isteyen kedi yetiştiricileri tarafından ihtiyaç duyulan bir durumdur. 20 dişi kedinin dahil edildiği ve 4,7 mg deslorelin içeren implantların uygulandığı araştırmada hormonal değişimler ve östrusu işaret eden davranışsal bulgular gözlemlenmiştir. Genel olarak etkinlik süresi 483 ve 1025 gün arasında değişmiştir. Daha sonra çiftleştirilen 8 dişi kedi sağlıklı yavrular doğurmuştur. Bu çalışma, (1) östrus indüksiyonunun insidansının (çok düşük olmasına rağmen) östrus veya postöstrus dönemindeki tedaviden (deslorelin implantasyonundan) sonra en yüksek olduğunu, (2) ilaç etkinliğinin süresinin 16 ile 37 ay arasında değişmekte olduğunu ve (3) östrus baskılanmasının geri döndürülebilirliği ve tedavinin sona ermesinin ardından hayvanların fertil kaldıklarını kanıtlamaktadır (Goericke-Pesch ve ark, 2013a).

GnRH analoglarının deri altı implantları kedigiller familyasındaki, vahşi ve evcil karnivorlarda başarıyla kullanılır. Leuprolide acetate (10 ay etkili, her 28 günde 75 µg/kg, im), goserelin acetate (12 ay etkili, her 21 günde 60 µg/kg, im) ve deslorelin acetate (5-18 ay etkili, 6 mg implant) kullanımının ardından birkaç ay sonra tekrar kazanılan fertilité ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Trigg ve ark, 2001). Leuprolide insan ilacı olarak Avrupa’da, Enantone®, Lucrin®, Carcinil®, Ginecrin®, Procren®, Procrin®, Prostop® gibi ticari isimler altında, goserelin, Zoladex® adında, deslorelin ise Yeni Zelanda ve Avustralya’da erkek köpeklerde veteriner kullanımına sunulmuşlardır (Romagnoli, 2005). GnRH türevi deslorelin deri altı implantasyonu olarak ilk önce Avustralya’da kısıraklarda ovulasyonu tetikleyici bir etken madde olarak geliştirilmiştir. Halihazırda evcil köpeklerde ve kedilerde üremeyi baskılayıcı olarak kullanılsa da, insanlar ve diğer türlerde de aynı kullanım amacı söz konusudur. Ayrıca bu tür implantlar birçok dişi ve erkek karnivorlarda doğumu engelleyici bir yöntem olarak kullanılmaya devam edilmektedir (Bertschinger ve ark, 2006).

Dişi köpeklerde GnRH agonistleriyle yapılan kronik tedavi sürecinin ardından üreme yetisinin geri kazanılması ve çok az yan etki görülmesi doğrulanmıştır. Bu ilaçların yan etkileri, vajinal atrofi ve kuruluk, kemik dansitesinde azalmadır. Seyrek olarak bulantı,



kabızlık, periferik ödem ve döküntü, tüy dökülmesi ve deride gevşeme yapabilirler. Erkek bireylerde, prostat kanseri tedavisinin başlarında anti-androjenler ile kullanılmazlarsa kanserin ve metastazların geçici büyümesine yol açabilirler. Dişilerde, erken östrus, tedaviden hemen sonra meydana gelebilir ve progesterinler tarafından baskılanabilir. Küçük hayvanlarda östrus baskılanmasında kullanılan GnRH analogların yüksek maliyetli olması, down-regülasyondan önce fertil östrusun öncelikli indüksiyonu, doğum kontrol zamanlamasındaki güçlü bireysel farklılıklar olarak karşımıza çıkmaktadır (McRae ve ark, 1985; Trigg ve ark, 2001; Parker ve ark, 2001; Kayaalp, 2002; Gobello ve ark, 2003; Rubion ve ark, 2004; Volkmann ve ark, 2006a; Gobello, 2006; Romagnoli ve ark, 2009; Fontain ve Fontbonne, 2010).

Deslorelin, etkin olarak esaret altındaki vahşi karnivorlarda da doğum kontrol yöntemi olarak kullanılmaktadır (Bertschinger ve ark, 2001). Gebe olmayan ve erkek bireylerle sürekli bir arada barındırılan 36 dişi hayvanın çoğunda (aslan, leopar, çita, tilki, kurt, vahşi köpek, kara ayaklı kedi) 3-12 mg dozunda deslorelin uygulanarak östrus davranışları baskılanabilmiştir. Aslanlarda 12 mg kullanılırken tilkilerde 3 mg kullanılması vücut ağırlığından çok bireyler arasındaki bedensel oranla ilgilidir ve bu oranın katlarına göre nitel olarak dozlama yapılmaktadır. Dişi aslanlar ve bazı yabani köpeklerinde normal fizyolojik östrusun, tedavi uygulanmasından 12-18 ay sonra meydana geldiği gözlenmiştir. Sosyal davranış, genel sağlık ve vücut ağırlığında hiçbir yan etki gözlenmemiştir (Bertschinger ve ark, 2001; Romagnoli, 2005). Popülasyon kontrolü gereken bölgelerde 24 aylık süreçte deslorelin implantların uygulanması önerilmektedir (Bertschinger ve ark, 2008).

GnRH reseptörlerinin varlığı hipofiz dışında, genital sistem başta olmak üzere; meme bezleri, ovaryumlar, oviduktlar, uterus endometriyumu, prostat (Cheyng ve Wong, 2008), sidik kesesi (Bahk ve ark, 2008; Coit ve ark, 2009), kan damarları, deri (Welle ve ark, 2006) ve ince bağırsakta da (Ho ve ark, 1996) bulunmuştur. GnRH agonistlerinin bu organlar üzerine henüz net aydınlatılmamış olan doğrudan bir etkisi olabilir. Buna ilaveten ilgili agonistlerin, köpeklerde özellikle idrar kesesi fonksiyonları (Reichler ve ark, 2006a) ve meme tümörleri (Pagnini ve ark, 2002) üzerine önemli etkilerinin olabileceği düşünülmektedir (Fontaine ve Fontbonne, 2010). GnRH türevleri, uzun dönemde sistematik cerrahi ya da anestezi riski taşıyan veya hormonal hastalıklar teşhis edilen köpekler için bir seçenek olarak sunulabilir. Bu bağlamda, goserelin, köpek meme doku tümörü tedavisinde 12 ay boyunca başarılı bir şekilde kullanılmıştır (Gobello,2006). Leuprolid, triptorelin, buserelin ve deslorelin, köpeklerde üriner inkontinens tedavisinde kullanılmaktadır (Reicher ve ark, 2003). Reichler ve ark (2006b), leuprolid kullanılarak tedavi ettikleri köpeklerin %71'i iyileşme gösterirken, iyileşen köpeklerin %50'si aylarca sağlıklı kalmaya devam etmiştir. İkinci bir

çalışmada, 13 köpekten 12'sinde geliştirilmiş veya yeniden kazanılmış idrar tutabilmenin 1,5 aydan 5 yıla kadar sürebileceği gösterilmiştir (Reichler ve ark, 2003). Kutzler ve ark (2002), GnRH agonistleri ile 12 dişi köpekten 7'sinin idrar tutabilme yetisini iyileştirirken, bir alfa-agonist ile kombine edildiğinde tüm hayvanların idrar tutabilme yetilerini geri kazandığını gözlemlemiştir (Fontaine ve Fontbonne, 2010).

Günümüzde insan jinekolojisi ve androlojisinde GnRH agonistlerinin, fertilité üzerindeki özelliklerine ilişkin medikal destekli üreme protokolleri (Tay, 2002) ve ayrıca cinsiyet hormonlarıyla ilgili hastalıklardan olan; prostat kanseri (Kuo ve ark, 2008), erken pubertas (Yanovski ve ark, 2003), endometritis tedavisi (Atltinas ve ark, 2008) ya da özellikle kemoterapi sırasında üreme fonksiyonlarının korunması üzerine etkileri belirtilmiştir (Blumenfeld, 2007; Fontaine ve Fontbonne, 2010). GnRH agonistleri, ilk defa 1979 yılında prostat kanseri tedavisi gören bir insanda kullanılmıştır (Labrie ve ark, 2006). GnRH agonistlerine dayalı uzun süreli tedavi, prostat hacminin %40-60 oranında küçülmesi ile sonuçlanır. Bu etki 4-6 hafta içerisinde gerçekleşmektedir (Vickery ve ark, 1982; Dube' ve ark, 1984; Ponglowhapan ve ark, 2002; Romagnoli 2006). Tek kür tedavinin ardında yaklaşık 48 hafta sonra prostat normal boyutuna dönmektedir (Ponglowhapan ve ark, 2002; Romagnoli 2007).

Tüm bilgiler ışığında, GnRH analoglarının dezavantajları ve avantajları kıyaslandığında reproduktif yönden birçok tedavide düşünülmesi ve araştırılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Birçok dişi kedi beklenen ve istenmeyen gebelikle ilişkili problemleri önlemek için kısırlaştırılmaktadır. Progestagenlerin yol açabileceği depresyon, piyometra, endometriyal neoplazmalar, meme neoplazmaları, akromegali gibi hastalıkların yanı sıra klasik cerrahi kısırlaştırma metotlarından farklı olarak üreme aktivitesinin geri dönüşümlü olarak baskılandığı bir metot söz konusudur. Mevcut tezin konusu, uzun süreli geri dönüşümlü kontrasepsiyonda kullanılan GnRH analogu deslorelin implantlarının, evcil dişi kedilerde beklenen östrusu erteleyebilme kabiliyetini ve kısa dönemde östrusu baskılama yeteneğini belirlemektir.

Bu çalışmada; farklı dozlarda uygulanan deslorelin implantı protokolünün, ev ortamında barındırılan dişi kedilerde östrusu baskılayabilme kabiliyeti, östrusun baskılandığı süreçte meydana gelen klinik davranış değişiklikleri ve vaginal sitoloji üzerine olan etkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Dişi Kedilerde Üreme Fizyolojisi ve Üreme Davranışları

Dişi kediler, mevsime bağlı birden fazla kızgınlık gösteren ve çiftleşme (koitus) ile indüklenmiş ovulasyona sahip mevsimsel poliöstrik hayvanlar olarak tanımlanmaktadır. Ovulasyon bazı dişilerde, çiftleşmenin söz konusu olmadığı durumlarda dahi görsel olarak veya feromon aracılığı ile tetiklenerek kendiliğinden meydana gelebilmektedir (Johnston ve ark, 2001a; Toydemir, 2008; Aydın ve Taşal, 2013). Dönemsel seksüel aktivite, ışık miktarındaki artış ile doğru orantılı olarak şekillenmektedir. Işık miktarı ise gündüz sürelerinin uzamasına bağlı olarak artış göstermektedir. Dolayısı ile yapay ışık uygulamaları sayesinde mevsimsel seksüel aktivitenin karakteri değişme olanağı bulabilmektedir (Toydemir, 2008). Kediler, günlük 10 saatten daha fazla miktarda güçlü ışığa maruz bırakıldıkları takdirde (apartman veya ofis bloklarında yaşayanlar gibi) tüm yıl süresince siklik aktivite gösterebilmektedirler. Fakat günlük 8 saatten az ışık alan bir ortamda yer alan dişilerde östrusun baskılandığı ve akabinde anöstrusun şekillendiği bildirilmektedir (Axner, 2006; Romagnoli, 2006a).

Çiftleşme mevsiminde sikluslar daima tekrar eder. Gebelik, hayali gebelik veya hastalıklar dışında kesintiye uğramaz (Aydın ve Taşal, 2013).

Sürekli bir gün uzunluğuna maruz kalan (günde 14 saat parlak ışık) ve ovulasyonun gerçekleşmediği kedi östrus siklusu, 4 ile 30 gün arasında (genelde 14-19 gün aralıklarla) meydana gelir (Johnston ve ark, 2001a). Uzayan anöstrus, günlerin azalmasından ya da yeterli uzunlukta olmamasından kaynaklanmaktadır (Lofstedt, 1982). Yetersiz süre ve miktarda gün ışığına maruz kalma, evde ya da kapalı ortamlarda barındırılan dişi kedilerde uzamış anöstrusların en önemli nedenidir (Johnston ve ark, 2001a).

Yıl boyunca oluşan gün ışığı değişimleri, ekvator haricinde yaşayan çoğu hayvan türünde seksüel siklusu denetlemektedir. Koyun, keçi, kısrak, kedi, gibi ışığa duyarlı evcil memelilerde gündüz süresindeki değişiklikler üreme faaliyetleri üzerine pozitif yönlü etki meydana getirmektedir. Işık-karanlık değişikliklerinin reproduktif aktivite üzerinde şekillendirdiği mevcut inhibitör ve stimülatör etkilerin tümü *fotoperiyodizm* olarak ifade edilmektedir (Çevik ve Yurdaydın, 1998).

Kuzey Yarım Küre’de yapılan birçok inceleme dişi kedilerde siklus aktivitesinin, Eylül ve Ekim aylarında kademeli olarak azaldığını, Ocak ve Şubat aylarında ise en sık seviyeye geldiğini kanıtlamaktadır (Lofstedt,1982). Bu dönemde genellikle çiftleşme mevsimi başlar. Östrus aktivitesinin en yoğun olduğu dönem ise Şubat ve Mart aylarıdır. Çiftleşme dönemi Haziran ve Kasım ayları arasında herhangi bir zamanda sona erer (Aydın ve Taşal, 2013).

Aynı yılda 2 ile 3 ay içerisinde tekrar östrus siklusu göstermeyen, ovulasyonun erken indüklendiği dişilerde (fotoperiyoda maruz kalan dişiler çeşitlilik gösterdiği için) seksüel siklusun değerlendirilmesi güçtür (Johnston ve ark, 2001a).

Gün ışığının yanı sıra, görme, işitme ve koku alma yolu ile haberleşme-iletişim kurma gibi duyuşal uyarıları içeren çevresel etmenlerin dişi kedilerin cinsel davranışları üzerine etki ettiği düşünülmektedir (Silva ve ark, 2006).

Kediler, çiftleşme mevsimi süresince şayet gebelik ya da hayali gebelik yaşamazlar ise 2-3 haftada bir östrus göstermektedirler (Banks, 1986; Verstegen, 1998). Dişi kediler, en az 10 saat boyunca 16 m<sup>2</sup> genişliğindeki bir odada 100 watt’lık güce sahip ampul ışığıyla karşı karşıya kalırlarsa seksüel aktivite döngüsü bütün yıl devam edebilmektedir. Yani yapay ışık uygulamaları ile normal ışık aktivitesi ve dolayısıyla ovaryum aktivitesi manipüle edilerek değiştirilebilmektedir (Feldman ve Nelson, 2004; Aydın ve Taşal, 2013). Ev ortamında barındırılan kedilerde 12 saat ışık/12 saat karanlığa maruz bırakıldıklarında genellikle birkaç hafta süresince östrus beldeklerinin başladığı belirtilmektedir (Çevik ve Yurdaydın, 1998).

Dolaşımdaki prolaktin ve melatonin hormon seviyelerinin çoğu türde gece-gündüz hareketine göre değişim gösterdiği rapor edilmektedir. Melatonin geceleri salgılanır ve karanlıkta geçen dönem boyunca artış göstermektedir. Kedilerde ovaryum folikül gelişimi, mevsimsel anöstrus dönemi esnasında melatonin konsantrasyonunun artması sebebiyle baskılanmaktadır (Banks, 1986).

Birbirinden farklı dönemlere ve ışık kombinasyonlarına sahip fotoperiyot uygulama esasına dayanan araştırma Hurni tarafından 1981 yılında gerçekleştirmiştir. Buna göre çalışmada kullanılan dişi kediler 5 gruba ayrılmış; hem bir yıl içerisinde oluşan gebeliklerde tek seferde doğan yavrusu sayısının hem de yavrulama-üreme performansının fotoperiyot ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Özetle, kısa süren günleri takiben yapay olarak uzatılmış gün ışığına sahip günlerde (her gün için 12 saat veya daha fazla ışık) östrus oluşumu indüklenmiştir. Meydana gelen östrusu uyaran etkinin kuvveti uzatılmış gün ışığı uygulamasından önceki kısa süren günlerin sayısına bağlıdır. Kısa gün-uzun gün periyodu

bariz bir tepki göstermektedir ve başarılı bir şekilde yılda en az 6 defa tekrarlanabilmektedir. Bununla birlikte, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsü düzeni korunursa bir yılda doğan yavru sayısı üst sınırına ulaşılabilir (Toydemir, 2008).

### **2.1.1. Pubertas ve Çiftleşme Yaşı**

Pubertas dişi kedilerde ilk östrus beldekleri ile tanımlanmaktadır. Kedilerde pubertasa erişme yaşı; ırk, çevre ısısı, ışık, doğum zamanı ve canlı ağırlık gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (Kustritz, 2010; Aydın ve Taşal, 2013).

Genel olarak kedi ırklarında pubertasa 6-9 aylık yaşta erişilir. Fakat ev kedilerinde pubertasa erişme zamanı 5 ay gibi çok da uzun olmayan bir süreçte gerçekleşebiliyorken, 12 aya kadar da uzadığı bilinmektedir (Concannon ve ark, 1980; Peters ve McNatty, 1980; Christiansen, 1984; Feldman ve Nelson, 1996; Kalkan ve Horoz, 2001).

Diğer birçok kedi anöstrusta iken, bazı dişilerin günün uzunluğunun azalmaya başladığı döneme (Kuzey Yarım Küre’de Eylül-Aralık boyunca) denk gelmediği takdirde 2,3 ile 2,5 kg arasında pubertal döneme girdikleri rapor edilmektedir (Johnston ve ark, 2001a). Farklı araştırmacıların sonuçlarına göre, evcil kedilerin genellikle erişkin vücut ağırlıklarının (2,3-3,2 kg) %80’ine ulaştıklarında, seksüel olgunluğa eriştikleri var sayılmaktadır (Concannon ve ark, 1980; Peters ve McNatty, 1980; Christiansen, 1984; Feldman ve Nelson, 1996; Kalkan ve Horoz, 2001). Fotoperiyodun pubertasın başlangıcı üzerine olan etkisi de oldukça önemlidir (Aydın ve Taşal, 2013). Kuzey Yarım Küre’de, gün uzunluk süresi azalırken (Eylül’den Aralık’a kadar) dişi kediler sıklıkla aktivite göstermezler. Bu etki ekvatorlardan uzaklaştıkça daha belirgindir (Kustritz, 2010). Yaz ya da sonbaharda doğan dişiler takip eden Ocak ayında pubertal östrus geçirebilirken, yıl içinde erken doğmuş dişiler bir sonraki yıla kadar olgunlaşamayabilir (Johnston ve ark, 2001a). Klinik olarak, dişi kedilerde seksüel olgunluk başlangıcı, arttırılan aydınlatma ve uzun gün ışığı süresinin taklit edilmesi ile hızlandırılabilir (Kustritz, 2010). Örneğin; ocak ayına gelindiğinde referans vücut ağırlığına erişebilen ve haziran ayında dünyaya gelen kedi yavrularının seksüel olgunluğa ulaşabildikleri bilinmektedir. Böylece 6 aylık yaşta iken ilk östruslarını göstermiş olurlar. Mart ayı gibi üreme mevsiminin başlarında doğan yavru kediler, pubertas için gerekli vücut ağırlıklarına ve yaşa anöstrus dönemi içerisinde erişebilirler, ancak bir sonraki yılın ocak ya da şubat aylarına kadar kızgınlık göstermemektedirler. Pubertas yaşının 6 aylıktan 10 aylığa kadar değişmesi bu sebeplerden ileri gelmektedir (Toydemir, 2008).

Irk, seksüel olgunluk üzerinde önemli bir rol oynar (Kustritz, 2010). Melez kedi ırkları safkan ırklara nazaran daha erken yaşta pubertasa ulaşmaktadırlar. Ev ortamında barındırılan kediler ise sokak kedilerine göre daha geç yaşta pubertasa ulaşırlar (Aydın ve Taşal, 2013). Genel olarak, Doğu kökenli ırklar (Siamese, Burmese), diğer ırklara göre daha genç yaşta ilk östruslarını gösterirlerken, Manx ırkı dişileri ile uzun tüylü ırklar, kısa tüylü doğanlara ve diğer ırklara nazaran daha geç seksüel olgunluk başlangıç yaşına (11-21 aylık) sahip olabilmektedirler (Johnston ve ark, 2001a; Kustritz, 2010).

Dişi kediler yüksek reproduktif performansa sahip canlılardır. Kediler için en uygun çiftleşme yaşı 1,5-7 yaş aralığında değişmektedir. Bazen bu yaş aralığı 14 yıl ya da daha fazlasına kadar uzayabilmekte ve seksüel aktivite devam etmektedir. Ancak dişiler yaşlandıkça, özellikle 7-8 yaşından büyük dişilerin sikluslarında düzensizlikler ortaya çıkar. Bir gebelik süresince doğurabilecekleri yavru sayısı azalır. Kongenital gelişim defektleri ve abort şekillenme olasılığı artar. Bir yaşından küçük genç kedilerde ise dışarıdan fark edilemeyen seksüel davranışlar ve düzensiz sikluslar görülebilmektedir (Johnston ve ark, 2001a; Toydemir, 2008; Aydın ve Taşal, 2013).

Canlıların fizyoloji ve davranışlarında 24 saatlik periyot süresince yinelenen dalgalanmalar gündelik ritim (circadian rhythm) adını almaktadır. Mevcut ritmi düzenleyen saat, gündelik saat (circadian clock) olarak tanımlanmaktadır. Gündelik saat, sistemli olarak güneş saatine göre ayarlanmalıdır. Sancar (2004), bakterilerde DNA tamir eden fotolizoz enzimine benzer bir proteinin insan hücrelerinde tamir yapamadığını belirlemiş olup bu proteinin memeli hayvanlarda biyolojik saatin düzenlenmesinde rol alabileceğini ileri sürmüştür. Kriptokrom olarak isimlendirdiği bir proteini kullanarak memeli hayvanların gündelik saatin düzenlendiğini rapor etmiştir. Günümüzde “biyolojik saat” ve “circadian rhythm” fazlasıyla aktüel ve önemli gelişmeler içinde olan bilimsel araştırma konularıdır. Kriptokrom, hayvanlardaki ışık-bağımlı ve ışık-bağımsız mekanizmalar ile sirkadyen ritmi organize etmektedir. Sirkadyen ritim, canlıların 1 günlük dönemi ile ilgili biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal fonksiyonların salınımidir (Web\_1).

Retinada bulunan fotoreseptörler ışık ve karanlık (yeterli-yetersiz ışık) durumunu, retinohipotalamik yol aracılığıyla hipotalamustaki suprakiazmatik nükleusa (SCN) ulaştırır. SCN otonom, merkezi ve sirkadyen olarak işlevini yerine getirmektedir. SCN, gelen impulslar ile epifiz bezi arasındaki bağıntıyı kurar. Sempatik sinirler, epifiz bezinin paransim hücreleri üzerindeki terminallerde günlük karanlık-aydınlık değişimlerine göre ritmik şekilde

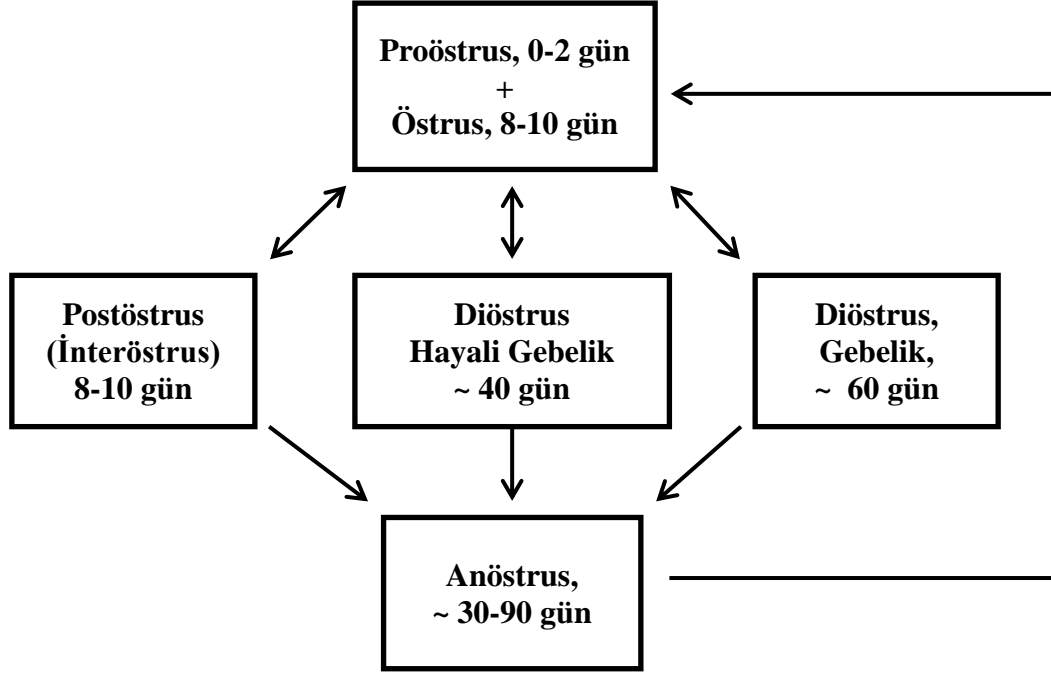
noradrenalin salgılamaktadırlar. Bu adım melatonin sentezinin ilk basamağıdır. Melatonin, ovaryum faaliyetlerinin başlaması için ihtiyaç duyulan gonadotropin salınımı uyardığı rapor edilmektedir. Öte yandan fotoperiyot, melatonin vasıtasıyla gonadotropin salınımını stimüle etmektedir (Çevik ve Yurdaydın, 1998).

### **2.1.2. Östrus Siklusunun Dönemleri**

Dişi kedilerde genital organlar düzlemsel bir kanal şeklinde konumlanmış olup anatomik bir ayırım olarak vestibulum vagina, vagina ve serviks nispeten daha horizontal pozisyonundadır. Vestibulovaginal bağlantı noktası oldukça dardır ve esnek bir yapıya sahip değildir. Bu bölgenin normal şartlarda inspeksiyonu oldukça güçtür dolayısıyla anestezi altında küçük endoskoplar (3 mm) kullanılarak gerçekleştirilebilir. Vulva dudakları östrojene köpeklere kıyasla daha duyarlıdır. Bu nedenle kedilerde küçük ebatlara sahip kıllarla kaplı olan vulva dudakları dişi köpeklerin aksine proöstrus ve östrusta siklusun inspektif bilgilerini tam yansıtmazlar. Kedilerde östrus süresindeki varyasyonunun; ırk, çevre, beslenme ve erkek kedinin ortamda bulunup bulunmaması gibi öğelerle ilişkili olduğu bildirilmektedir (Feldman ve Nelson, 1996).

Seksüel siklus periyodu üç hafta sürmektedir. Bu sürenin steril veya fertil çiftleşmenin olup olmamasına göre değişebileceği belirtilmektedir (Shille ve ark, 1979; Peters ve McNatty, 1980; Toydemir, 2008).

Dişi kedilerde östrus siklusu proöstrus, östrus, diöstrus ve anöstrus olmak üzere 4 ana evreden oluşur. Diğer taraftan, kedilerdeki seksüel siklus, çiftleşme mevsiminde birden fazla kızgınlık göstermelerindeki düzen ve yaygın bir biçimde provoke doğaya sahip ovulasyonun varlığı ile köpeklerdekinden ayrılır. Normal bir kedi interöstrus, postöstrus veya nonöstrus olarak adlandırılan beşinci bir evreye daha sahiptir (Toydemir, 2008; Aydın ve Taşal, 2013).



**Şekil 1.** Kedi östrus siklusunun evreleri (Johnston ve ark, 2001a).

Şekil-1’de, bu evreler arasındaki ilişki ve meydana gelebilecek dişi östrus siklusu bölümlerinin takip ettiği ardışık döngü şematize edilmektedir (Johnston ve ark, 2001a). Çiftleşme sezonu boyunca mevsimsel anöstrus görülünceye kadar östrus ve interöstrus görülür. Kedide östrus siklusu boyunca gerçekleşmesi mümkün üç olasılık vardır:

Çiftleşme olmadığında, interöstrus dönemi söz konusudur. Steril çiftleşme olduğunda ise diöstrus ve interöstrus dönemleri tekrar görülür, fertil bir çiftleşme olduğunda ise gebelik şekillenmesi durumu söz konusudur (Toydemir, 2008).

### 2.1.2.1. Proöstrus

Bu evre genellikle, dişi kedinin çiftleşme davranışı için erkek kediyi etkilediği ancak çiftleşmeyi reddettiği dönem olarak tarif edilmektedir. Proöstrus fazı foliküler büyüme ve yüksek konsantrasyonlarda dolaşıma giren östrojen sentezinden oluşmaktadır. Kedilerde, vaginal epitelyal hücrelerin morfolojik değişimiyle sonuçlanan vaginal kornifikasyon, genital kanalın çiftleşme ya da olası gebelik için hazırlık aşaması bu evrede yaşanmaktadır. Dişi kedinin, erkek kediyi kabul ederek çiftleşmenin gerçekleşmesiyle birlikte proöstrus dönemi sonlanmaktadır (Shille ve ark, 1979; Concannon ve ark, 1980; Feldman ve Nelson, 1996; 2004; Alaçam, 2008).

Proöstrus fazının kedilerde fark edilmesi zordur ve devam eden kızgınlık döngüsü boyunca süreklilik göstermez. Dişi kediler doğrudan anöstrus ya da interöstrus periyottan



östrus dönemine geçmiş gibi görünmektedirler. Dişi kedilerde gerçekleştirilen bir araştırmada 168 östrus siklusundan sadece 27 tanesinde proöstrus dönemi gözlemlenmiştir ve bu gözlem ortalama 1,2 gün ( $\pm 0,8$ ) sürmüştür (Johnston ve ark, 2001a; Aydın ve Taşal, 2013).

Bu evrenin klinik belirtileri genellikle davranış değişiklikleri ile karakterizedir (Aydın ve Taşal, 2013). Kedilerde köpeklerdeki gibi dış bakı bulguları çok belirgin olmadığı için, proöstrus ve östrusu birbirinden ayırt edebilmek oldukça güçtür (Verstegen, 1998). Baş ve boynun bulanık herhangi elverişli bir cisim ile sürekli kaşınması, ovulması, başı sürekli yabancı cisimlere sürme, bağırma (ara sıra yüksek sesle miyavlamayla kendini belli eder), belin çukurlaştırılması (lordozis) ve yuvarlanma proöstrus evresinde meydana gelen davranışsal farklılıklardır (Johnston ve ark, 2001a; Toydemir, 2008; Aydın ve Taşal, 2013). Bazen sürekli ilgi isteyen bir davranış şekli yalnız başına görülen bir belirti olabilmektedir (Feldman ve Nelson, 2004). Bu dönemde dişi kedi, erkek ile çiftleşmeyi reddeden bir davranış sergiler. Mevcut davranış tarzı erkeğin dişi kedi tarafından kabul edilmesine kadar devam etmektedir. Proöstrus dönemi 0,5-2 gün gibi oldukça kısa süren bir periyot olmasından dolayı çoğu zaman fark edilmesi pek mümkün değildir (Toydemir, 2008; Aydın ve Taşal, 2013). Proöstrustaki ve östrustaki dişi kediler hemen hemen benzer davranış değişiklikleri sergilemektedirler. Bir dişi kedinin proöstrusta mı yoksa östrusta mı olduğunun ayrımı, ortama bir erkek kedi konulması ile sağlanabilmektedir. Dişi köpeklerde proöstrusta meydana gelen karakteristik değişiklikler kedilerde görülmez (Concannon ve ark, 1980; Feldman ve Nelson, 2004).

Kedilerdeki proöstrus değişiklikleri, ovaryan foliküllerde bulunan granuloza hücreleri tarafından salgılanan ve artan serum östradiol konsantrasyonu sonucunda meydana gelmektedir (Shille ve ark, 1979).

Proöstrus başlarında ovaryan foliküllerin çapı 1 mm'den küçük iken, östrusun başlangıcında takriben 1,5 mm çapa erişmektedir. Anöstrus ya da interöstrus dönemindeki kedilerde serum östrojen yoğunluğu 15 pg/ml'den daha düşük seviyededir. Foliküler fazın başlaması ile plazma östrojen yoğunluğu (17 alfa östradiol) 20 pg/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Kan dolaşımındaki östrojen yoğunluğunun birdenbire yükselmesi proöstrus evresinde oluşa gelen süratli foliküler gelişim ile ilişkilidir. Proöstrusun ortaya çıkmasını takiben, 24-48 saat içerisinde plazma östrojen seviyesi iki katına ulaşarak yaklaşık 40 pg/ml değerinin üstüne çıkmaktadır (Johnston ve ark, 2001a; Aydın ve Taşal, 2013).

Kedilerin vagina epiteli dokularındaki değişim, östradiolün etkisi ile hücre katmanlarının sayısının artmasına ve pullanmış (eksfoliyatif) epitelial hücrelerin morfolojik değişimleriyle sonuçlanan vaginal kornifikasyona sebep olur. Proöstrus döneminde elde edilen vaginal smearlar, orta ila büyük boy intermediyer hücrelerin yüksek oranları ve birkaç çekirdekli süperfisiyal hücreyle birlikte çok az debris ile karakterizedir (Mills ve ark, 1979).

Proöstrusta elde edilen vaginal smearların ortalama sonucuna göre; olgunlaşma indeksi 18:60:22'dir. Ayrıca %17,8 (%0-34) parabazal, %60,3 (%57-67) intermediyer, %19,6 (%6-40) çekirdekli süperfisiyal, %2,2 (%0-6) oranında çekirdeksiz süperfisiyal hücreye rastlanılmıştır. Bu smearlarda nötrofiller %8 (%0-33) oranındadır. Ayrıca, bu dönemde eritrositler de nadiren görülmüştür (Mills ve ark, 1979). Kedilerde proöstrus döneminde intermediyer hücre oranında artış olurken tüm süperfisiyal hücreler %60 civarında bulunmaktadır. Lökosit oranı metöstrus dönemindeki kadar görülmektedir. Bu dönemdeki vaginal smear boyamalarında asidofili indeksi %30 dolayındadır (Reiter, 1982).

#### **2.1.2.2. Östrus ve Foliküler Faz**

Östrus, dişi kedi tarafından çiftleşmenin kabul edildiği davranışsal evredir (Aydın ve Taşal, 2013; Johnston ve ark, 2001a). Dişi kedinin, erkeğe çiftleşme davranışı için yaklaşmasına ve dişinin çiftleşmeye izin vermesi östrus döneminin başladığını ifade etmektedir. Mevcut çiftleşme davranışlarının durmasıyla östrus evresi son bulmaktadır. Anöstrus fazından östrusa geçiş birdenbire şekillenebilmekle birlikte dışarıdan gözlemlenebilecek davranış değişimleri 12-24 saat arasını kapsamaktadır (Toydemir, 2008; Aydın ve Taşal, 2013).

Östrusla bağlantılı olarak; ön bacakların yere basılması ile çömelme hareketi, bağıрма, yuvarlanma ve lordozis gibi fiziksel davranış değişiklikleri görülmektedir. Klinik olarak; sürtünme, bağıрма ve yuvarlanma bazen daha şiddetli olabilmektedir (Johnston ve ark, 2001a).

Östrustaki dişiler sıklıkla erkeği çağırarak için ses çıkarırlar, miyavlarlar, hareketlilik gösterirler ve sahiplerine sevecen baş sürtmeleri yapmaktadırlar (Johnston ve ark, 2001a). Öte yandan evden kaçma girişimleri, aşırı ve sık sık ürinyasyon davranışı gösterebilmektedirler (Toydemir, 2008). Östrus dönemindeki kediler, buldukları zemine sternoabdominal doğrultuda uzanırlar. Ön bacaklarını indirerek, arka bacaklarını geriye doğru uzatmak suretiyle bedenlerini alçaltırlar. Arka patilerini diz ve bilek eklemlerinden bükerek vaginal

presentasyonu içeren pelvik hareketler yaparak lordozis pozisyonu alırlar. Kuyruklarını hafifçe yana çekerek erkek kedinin yaklaşmasına ve çiftleşmeye izin vermektedirler (Johnston ve ark, 2001a; Toydemir, 2008; Aydın ve Taşal, 2013).

Genel olarak koitus sonrası eksternal genital organların morfolojisinde herhangi bir farklılığa veya reaksiyona rastlanılmaz. Tipik bulgular zaman zaman görülmekle beraber, vulvada ödem, pembeleşme ve seröz hafif bir vaginal akıntıdan ibarettir. Ancak anöstrus fazındaki bir kedinin aksine vulvada hafif bir açılma oluşabilmektedir (Verstegen 1998; Noakes ve ark, 2001). Östrus, dişi kedi tarafından östradiol salgılanmasıyla, foliküler aktivite piki esnasında meydana gelir ki bazen bu plazma östradiol düzeyi 70 pg/ml'yi aşabilir (Shille ve ark, 1979).

Foliküler faz, takriben 7-7,5 gün süresince devam etmektedir. Ancak bireye özgü farklılığa bağlı olarak 3-16 gün arasında da değişebilmektedir. Foliküler fazın zaman aralığı ovulasyon olsun veya olmasın çiftleşmeden etkilemez (Feldman ve Nelson, 1987; 1996; Hillier, 2001; Toydemir, 2008). Ovaryan foliküller, ovulasyon şekillendikten hemen sonra fonksiyonel korpus luteumlara dönüşmektedirler. Buna rağmen türlerine özel bir doğaya sahip olan kediler, birkaç gün daha çiftleşme davranışı sergilemektedir (Toydemir, 2008).

Kedi ovulasyonu provoke karakterdedir ve ovulasyon indüklense de indüklenmese de östrus süresini etkilediği rapor edilmiştir (Shille ve ark, 1979). Gudermuth ve ark (1997), dişi kedilerde değişkenlik gösterebilen potansiyeline sahip östrus döneminin ortalama 7 gün sürdüğünü bildirmektedirler. Bunun yanı sıra fertil sağlıklı dişi kedilerde 1-21 gün gibi geniş bir zaman dilimini kapsayabileceğini vurgulamaktadırlar.

Çiftleşme ya da vaginanın mekanik stimülasyonu olmaması şartıyla, östrus esnasında hipofizde LH (Lüteinize Edici Hormon) sekresyonu bazal düzeylerde kalmaktadır (Banks, 1986). Bununla birlikte, kontrollü yapılan bir çalışmada östrus süresi, önceden ovulasyonu ve çiftleşmeyi yaşamış dişilerle (8,6 gün) yakınlık sağlamış ancak çiftleşmede başarılı olup ovulasyonun gerçekleşmediği kedilerde de (8,3 gün) benzerlik göstermiştir. Östrus süresi, çiftleşmesi gerçekleşmeyen dişilerde (6,2 gün) daha kısadır. 168 siklik kedide, çiftleşmeye isteksiz östrus davranışının süresi 2 ile 19 gündür (Shille ve ark, 1979). İkinci bir çalışmada kaydedilen östrus süreleri ve folikül sayıları ovule dişilerde ( $5,8 \pm 0,2$  gün;  $5,0 \pm 0,5$  folikül) ve nonovule dişilerde ( $6,4 \pm 0,6$  gün;  $5,2 \pm 1,0$  folikül) benzerdir (Johnston ve ark, 2001a).

Kedilerde çiftleşme davranışı, provoke tipte olan ovulasyonu tetiklemekte rol alan ana öğedir (Noakes ve ark, 2001). Koital birleşme sırasında, erkek kedinin penisi aracılığı ile vaginal reseptörlerde meydana getirdiği stimülasyon, sinirsel yolla hipotalamusa iletilmektedir. Hipotalamusun stimülasyonu neticesinde fazla miktarda GnRH salgılanmaktadır ki bu durum, hipofiz ön lobundan LH salınımına yol açmaktadır. LH'nin kanda pik seviyeye ulaşması sonucunda ise ovulasyon meydana gelmektedir. Üremeye elverişli dönemde çiftleşen ve belirli aralıklarla periyodik siklus gösteren dişi kedilerin %50'sinden daha azında ilk çiftlemeyi takiben ovulasyon görüldüğü rapor edilmektedir (Concannon ve ark, 1982; 1989; Toydemir, 2008; Aydın ve Taşal, 2013). Ovulasyonun takip ettiği ve hipofiz bezinden LH salınımı, dişilerde çiftleşme ile indüklenmektedir. LH salınımının büyüklüğünün dişilerde çiftleşme sayısının artmasıyla arttığı gözlenmiştir (Concannon ve ark, 1982; 1989).

Plazma LH düzeyinin, kopulasyondan sonraki 15 dakika içerisinde pik seviyeye ulaştığı rapor edilmektedir (Concannon ve Lein, 1983). LH piki esnasında dolaşımdaki konsantrasyonlarının 90 ng/ml'nin üzerine çıktığı belirtilmektedir (Noakes ve ark, 2001). Kopulasyon sayısı ile plazma LH pik düzeyi sayısı arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Kandaki en yüksek LH düzeyinin, 8-12 adet çiftleşmeden 4 saat sonra meydana geldiği saptanmıştır. Dişi kedilerdeki plazma LH konsantrasyonları kopulasyondan sonra 24 saat geçmeden bazal seviyeye düşmektedir. Serum LH düzeyi her çiftleşme neticesinde bir yükseliş sergilemektedir. Ancak LH seviyesi belirli bir düzeye erişemezse ovulasyon şekillenmeyebilir. Çoğu dişi kedide ovulasyonun şekillenebilmesi için 4 veya daha fazla koital temas kurma gereksinimi duyulabilmektedir (Aydın ve Taşal, 2013).

Bazı durumlarda ovulasyonun stimülasyonu amacıyla, lumbal bölgeye veya kuyruk bölgesine basınç uygulamak yeterli olabilmektedir. Kopulasyonun meydana gelmediği aşımelerde da LH piki yaşanabilmektedir (Concannon ve Lein, 1983; Kutzler, 2007). Ev ortamında tek başına barındırılan kedilerde de spontan ovulasyon insidansının oldukça yüksek ve sık rastlanılan bir durum olduğu rapor edilmektedir (Toydemir, 2008).

Özet olarak, bir dizi çiftleşmenin ardından, çiftleşme-ovulasyon arası süredeki değişkenliğin ve dişi kedinin seksüel olarak aktif olmasının folikül olgunlaşmasındaki farklılıklardan kaynaklandığı belirtilmektedir (Aydın ve Taşal, 2013).

Çiftleşmeden sonraki 5. veya 6. günlerde yükselen serum progesteron seviyesi ovulasyonun gerçekleştiğini işaret etmektedir (Banks, 1986). Kopulasyon, ovulasyon olsa bile

dişi kedinin direkt olarak östrüstan çıkmasına yol açmazken, dişinin çiftleşmeyi kabul ettiği dönemin de kısalmasına sebep olmaz (Feldman ve Nelson, 2004).Çiftleşme, dişi kedinin östrüstan hemen çıkmasını sağlayamaz. Seksüel kabul süresini kısaltabilir veya ovulasyonu sağlayabilir (Gudermuth ve ark, 1997).

Kandaki LH konsantrasyonu çiftleşme anına kadar düşüktür (ki bu anda konsantrasyon artar) ve ovulasyonu 29 ile 40 saat sonrasına kadar indüklemektedir (Johnston ve ark, 2001a). LH'nin salınımına yol açan etmenler seksüel davranışların kontrol edildiği merkezi de etkileyebilmektedir (Gudermuth ve ark, 1997). Çiftleşmeye karşılık olarak dişinin LH salınım yeteneği hipotalamusun ve/veya anterior hipofiz bezinin östrojene maruz kalma süresine bağlıdır (Johnston ve ark, 2001a). Vaginal stimülasyon neticesinde oluşan sinyaller spinal afferent sinirler aracılığıyla hipotalamusa iletilmektedir. Koital temasın ardından salınan GnRH seksüel kabul süresini uzatabilmektedir (Gudermuth ve ark, 1997).

LH salınımı ve ardından şekillenecek ovulasyonlar vaginanın yapay olarak uyarılması ile de sağlanabilmektedir. Stimülasyon uygulaması, pamuk bir svab veya vaginal sitoloji için kullanılan smear çubukları vasıtasıyla gerçekleştirilebilir. Klinisyen, ovulasyonu uyarım maksadı ile vaginaya bir svab veya çubuk ile girerek, mevcut uygulamayı 4-8 kez ve 5-20 dakikada bir tekrarlayabilir (Aydın ve Taşal, 2013).

#### **2.1.2.2.1. Lüteal Faz**

Ovulasyonun yaşanması ile korpus lutemum regrese olması arasında geçen dönemi ifade etmektedir (Senger, 2003).

Ovaryan foliküllerin içinde var olan teka ve granuloza hücrelerinde ovulasyonun ardından luteinizasyon meydana gelmektedir. Öte yandan ovaryan folikül hücrelerinin luteal dokuya dönüşme aşaması luteinizasyon olarak adlandırılmaktadır. Bu sürecin devam ettirilmesinden, LH hormonu sorumludur. Luteal doku; granuloza hücrelerinin farklılaşması sonucu oluşan büyük luteal hücreler, ayrıca teka hücrelerinin farklılaşması sonucu oluşan küçük luteal hücreleri kapsamaktadır. Luteal hücreler steroidojenik faaliyete sahip olup progesteron üretmektedirler (Aydın ve Taşal, 2013).

#### **2.1.2.2.2. Vaginal sitoloji**

Kedilerde köpeklerin aksine, vaginal kornifikasyon piki, plazma östradiol konsantrasyon piki anında meydana gelmektedir (Shille ve ark, 1979). Östrus döneminde

vaginal smear görüntüsüne çekirdeksiz veya piknotik çekirdekli kornifiye süperfisiyal hücreler çoğunluktadır (En az %60-70). Dişi kedilerde vaginal sitoloji östrus dönemindeki iki temel farklılık yansıtmaktadır. İlk fark smear tabanının temiz görünmesidir. İkinci farklılık ise vagina epitel hücre tiplerinin yüzdesel değişimidir. Smear tabanının temizliği, hücresel olmayan debrislerin yokluğunu, taban alanının açıklığını, eozinofilik ve bazofilik döküntülerin bulunmamasını tarif etmektedir. Yükselen östrojen seviyesi mukusun fazlaca sulanarak smear arka planının daha temiz bir hal almasına sebep olmaktadır. Foliküler faz gözlenen dişi sikluslarının %90'ında smear arka planı oldukça temizdir (Johnston ve ark, 2001a; Zonturlu ve ark, 2005; Aydın ve Taşal, 2013). Bazı kedilerde foliküler fazın bitmesinin akabinde bir süre daha smear arka plan temizliği devam edebilmektedir. Ayrıca, östrusu yaşayan dişi kedilerin %20'sinde temiz smear görünümü östrus bittikten sonra 5 gün daha sürdüğü rapor edilmektedir. Östrus boyunca vaginal epitelyum hücrelerin oranında oluşan gelen değişiklikler dinamiktir (Aydın ve Taşal, 2013). Dişi kedi vaginal sitoloji örneğindeki çekirdeksiz süperfisiyal hücre oranı foliküler safhanın ilk gününde tüm hücrelerin neredeyse %10'unun biraz üzerindedir. Östrusun 4-7. günlerine gelindiğinde bu oran yaklaşık %40'a kadar artmaktadır (Shille ve ark, 1979; Concannon ve ark, 1980; Arthur ve ark, 1983; Christiansen, 1984; Öcal ve Aydın, 1999). Mevcut oranın siklusun 12-13. günlerinde yeniden azalarak %10 civarına düştüğü bildirilmektedir. Parabazal hücrelere foliküler safha esnasında pek rastlanılmamaktadır. Ancak foliküler safha tamamlandıktan 5 gün sonra total hücrelerin %5-10'unu parabazal hücrelerden meydana gelmektedir. Foliküler evrede, vagina epitel hücreleri %40-60'ını çekirdekli süperfisiyal hücreler oluşturmaktadırlar (Aydın ve Taşal, 2013).

Smeardaki intermediyer hücrelerin sayısı foliküler safhanın ilk 4 günü boyunca yaklaşık %40'tan %10'a düşmektedir. Süperfisiyal hücrelerin sayısı, davranışsal östrus boyunca oldukça sabittir (mevcut hücrelerin %40 ile 60 aralığında). Eritrositler ve lokositler östrus veya proöstrus boyunca dişinin vaginal smearında oldukça nadir görülür iken bazen erken foliküler dönemde rastlanmaktadır. Parabazal hücreler, siklusun bütün evrelerindeki tüm hücrelerin %10'undan daha azını içermektedir. (Shille ve ark, 1979; Feldman ve Nelson, 1996).

#### **2.1.2.2.3 Dişi kedilerde Vaginal Sitoloji Örneklerinin Toplanması ve Yorumlanması**

Dişi kedilerde, vaginadan pul pul dökülen epitelyal hücrelerinin morfolojileri östrojen varlığında değişim göstermektedir ve bu nedenle östrus siklusunun dönemini belirlemek için kullanılabilir (Johnston ve ark, 2001a).

Vaginal hücreler, vestibulumun/vaginanın tavanından (vulvadan yaklaşık 0,5 inç kranialde) serum fizyolojik ile nemlendirilmiş pamuk uçlu bir svab (çubuk) kullanılarak kazınmak suretiyle toplanılmaktadır (Johnston ve ark, 2001a).

Vaginal epitelyal hücrelerin morfolojisini herhangi bir Romanowsky boyası ile (Giemsa boyama, Wright's boyama, yeni metilen mavisi boyama, Diff-Quik vb.) değerlendirmek mümkündür. Alternatif olarak, kornifiye ve non-kornifiye hücreleri farklı renklerde boyamak için trikrom boyaları kullanılabilir. Araştırmacıların genel olarak tercihi ucuz, kullanımı kolay, kalıcı ve hızlı bir şekilde kullanılabilir olan Diff-Quik boyamadır (Johnston ve ark, 2001a).

Dişi kedilerin vaginal sitolojik smearlarında gözlemlenen epitelyal hücreler; parabazal hücreler, intermediyer hücreler, çekirdekli süperfisiyal hücreler ve çekirdeksiz süperfisiyal hücrelerdir (Johnston ve ark, 2001a). Foliküler dönemin ilk günü çekirdeksiz süperfisiyal hücrelerde %10'u aşan bir oranda artış meydana gelmektedir. Çekirdekli süperfisiyal hücreler %20-30 arasında sabit kalır. İntermediyer ve parabazal hücre yoğunluklarında ise düşüş oluşur. Ender olarak eritrositle karşılaşılırken bazen erken foliküler dönemde görülebilir (Feldman ve Nelson, 1996). Östrus evresinde süperfisiyal hücreler yanında piknotik çekirdekli veya çekirdekleri tamamen kaybolmuş keratinize çekirdeksiz süperfisiyal hücrelere takribi %80 civarında rastlanılmaktadır (Reiter, 1982).

Östrusta epitel hücreleri tek tek ve yüksek sayılarda gözlemlenmektedir. Çekirdekli süperfisiyal hücrelerin baskın olduğu, çekirdekli ve çekirdeksiz süperfisiyal epitel hücrelerin yüksek oranları ile karşılaşmıştır. Sitoplazmik sınırların katlanması esas olarak, östrusun geç döneminde elde edilen çekirdeksiz süperfisiyal hücreler de gözlenmiştir. Dişi kedilerin vaginal epitelyal hücrelerin yüzdeleri ve aralıkları; parabazal hücreler %0,3 (%0-3), nötrofiller %4,7 (%0-10), intermediyer hücreler %11,6 (%0-25), çekirdekli süperfisiyal hücreler %63,6 (%5-90) ve çekirdeksiz süperfisiyal hücreler %24,5 (%5-95) oranında izlenmektedir. Yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre östrustaki kedilerden elde edilen 20 smeara parabazal hücrelerin intermediyer ve de süperfisiyal epitel hücrelere oranının (MI) 0:12:88 olduğu rapor edilmiştir (Mills ve ark, 1979).

Zonturlu ve ark (2005), elde ettikleri vaginal smear örneklerine göre östrusta olan kedilerin vaginal hücresel dağılım oranlarını bazal %0,5 oranında, yukarı süperfisiyal %39,44 ve keratinize hücre %26,17 olarak saptamışlardır. Ayrıca asidofilik indeks oranının en yüksek %93,45 östrusta olduğunu görmüşlerdir.

### 2.1.2.3. Postöstrus (İnteröstrus):

Postöstrus, interöstrus dönemi için kullanılan bir terimdir ve bu dönem öncesinde ovulasyonun gerçekleşmediği bir östrus dönemini takip etmektedir. Dişi kedilerde bu dönem, ovulasyon için uyarılmamış öncelikli bir östrus dönemini izlemektedir (Lofstedt, 1982). Dişi kediler östrus dönemi sonra erdikten sonra interöstrus aşamasına girmektedirler. Dişi kedileri çoğu evcilleştirilmiş türün dişilerinden ayıran bu faz bir reproduktif inaktive dönemdir (Feldman ve Nelson, 2004). Bazı araştırmacılar dişi kedilerde östrusu takip eden aşama için metöstrus dönemi ifadesini kullanırken, bu dönem corpus luteumun gelişim zamanı anlamına gelmektedir. İneklerde östrusu takip ederken, dişi kedilerde açıkça bu indüklenmemiş ovulasyon meydana gelmez. Östrustan sonraki aşama (fonksiyonel corpora lutea süresi) diöstrus olarak nitelendirilmelidir (Wildt, 1980). Plazma östradiol düzeyi postöstrus (interöstrus) sırasında 20 pg/ml'den daha azdır. Dişiler erkeği cezbetmez, normal davranışlarına geri dönerek cinsel bir davranış görülmez (Johnston ve ark, 2001a, Feldman ve Nelson, 2004). Postöstrus periyodu 8 ila 10 gün sürmektedir (Shille ve ark, 1979; Lofstedt 1982). Genel olarak bu dönemin 1,4-16,6 gün sürdüğünü görülürken, ortalama 9 gün devam ettiği rapor edilmektedir. Ancak östrus süresince ovulasyonun gerçekleşmesi halinde daha uzun süre devam edebileceği bildirilmektedir (Kutzler, 2007).

Postöstrus, östrus sonrası olası üç farklı sonuç ile ele alınmaktadır; anovulatör evre, yalancı (hayali) gebelik ve gebelik. İnteröstrus dönemi bu şekilde belirtilirse diöstrus terimi genellikle kullanılmamaktadır (Paape ve ark, 1975). Bununla birlikte Feldman ve Nelson (2004), mevcut çalışmalarında interöstrusu anovulatör evre olarak tanımlamaktadır.

Erken metaöstrus sırasında (postöstrus), smearlar esasen intermediyer epitel hücre ve az sayıda süperfisiyal hücre içermektedir. Wright boyalı erken metaöstrustaki hücreler, orta derece bazofiliktir ve düzensiz dış hatları olan hafif piknotik çekirdekli ve eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Erken metaöstrus dönemindeki dişi kedilerden alınan smearda ortalama MI 9:76:15'dir. Parabazal hücrelerin varlığı ortalama %48 (en fazla %85) değerine yükselmiştir. Vajinal smear örneklerinde rastlanan hücreler %8,9 (0-29) parabazal, %75,7 (50-100) intermediyer, %13,2 süperfisiyal, %1,9 (0-3) çekirdeksiz süperfisiyal hücreden meydana gelmektedir. Nötrofil oranı ise %32 (1-78)'dir (Mills ve ark, 1979).



#### 2.1.2.4. Diöstrus

Diöstrus, siklus periyodunun progesteron ağırlıklı son safhasıdır ki bu durum ovulasyon için uyarılan dişi kedide östrusun ardından gerçekleşen luteal fazdır (Johnston ve ark, 2001a; Toydemir, 2008; Aydın ve Taşal, 2013). Bu safha esnasında ovaryumlar üzerinde birden fazla sayıda fonksiyonel korpus luteum bulunmaktadır. Mevcut corpora lutea, dolaşımdaki yüksek serum progesteron seviyelerinin kaynağıdır ve ovulasyondan 1-2 gün sonra gelişmektedir (Feldman ve Nelson, 2004; Aydın ve Taşal, 2013). Kan progesteron düzeyi, bu faz sırasında 3 hafta süreyle gebeliktekine benzer seyretmektedir. Ancak 35-40. gün dolaylarında 1 ng/ml'nin altına düştüğü rapor edilmektedir (Banks, 1986).

Genel olarak, diöstrustaki dişi kedilerde 1,5 ng/ml'den 20 ng/ml'ye kadar serum progesteron düzeylerinin değiştiği bildirilmektedir. Diöstrus evresi, serum progesteron konsantrasyonları 1,5 ng/ml altına düştüğünde, gebe dişilerde yaklaşık olarak 60 günde, yalancı gebeliklerde ise 40 gün içinde, luteolizis ile sonlanmaktadır (Johnston ve ark, 2001a). Eğer ovulasyon meydana gelir, fertilizasyon oluşmaz ise takribi 40 gün süren bir hayali gebelik döneminin yaşanabileceği belirtilmektedir. Bu hayali gebelik periyodu, uzamış luteal faz olarak kabul edilmektedir (Aydın ve Taşal, 2013).

Doğumdan hemen önce (63-65.gün) kedilerde rapor edilen serum progesteron düzeyi 4 ila 5 ng/ml iken; doğumun gerçekleştiği günde progesteron seviyesi 1-2 ng/ml seviyelerine düşmektedir (Johnston ve ark, 2001a).

Östrus, hem gebe olan hem de yalancı gebelik geçiren dişi kedilerde luteolizis dönemini takiben 7 ila 10 gün sonra tekrar gerçekleşmektedir. Laktasyon ve yavruların emzirilmesi de, süttten kesilmeyi müteakip 2 ya da 3 haftaya kadar devam eden laktasyonel anöstrusa sebep olabilmektedir (Johnston ve ark, 2001a). Diöstrusun sonunda, mevsime bağlı olarak dişi kedilerin proöstrus ya da anöstrus evresine girecekleri bildirilmiştir (Feldman ve Nelson 2004).

İlerlemiş diöstrus (geç metaöstrus) evresindeki smearlar çoğunlukla debris, nötrofil ve bazen foam hücreleri içermektedir. En yüksek nötrofil oranları, östrusun son gününden 2-8 gün sonra meydana gelmektedir. İlerlemiş diöstrus evresinde elde edilen smearlardaki ortalama MI 48:50:2'dir. Vajinal smear örneklerinde rastlanan hücreler %48 (10-85) parabazal, %50 (10-85) intermediyer, %2 (0-5) çekirdekli süperfisiyal hücrelerden ve (%0) çekirdeksiz süperfisiyal hücrelerde oluşmaktadır. Nötrofil oranı ise %32 (0-97)'dir (Mills ve

ark, 1979). Metaöstrus döneminde bazal, parabazal, intermediyer, aşağı ve yukarı süperfisiyal hücrelere ve takriben %7,3 oranında keratinize süperfisiyal hücrelere rastlanılmaktadır. Bu dönemde asidofilik hücrelere rastlanılırken her preparatta lökoside rastlamak mümkün değildir (Zonturlu ve ark, 2005).

#### **2.1.2.5. Hayali Gebelik (Yalancı Gebelik)**

Dişi kedi, ovulasyonu yaşar ancak gebe kalmazsa esasen fizyolojik bir durum olan hayali gebelik (yalancı gebelik) evresine girmektedir. Bu durum, infertil erkekle çiftleşme, sahibinin tetiklemesi ile ya da spontan şekillenen ovulasyon sonucunda olabilmektedir (Shille ve Stabenfeldt, 1979; Brown 2006; Aydın ve Taşal, 2013). Yapay olarak ovulasyonu sağlamak için, hem farmakolojik maddeler (sıklıkla GnRH agonistleri) hem de vaginal mukozanın pamuk uçlu bir çubukla mekanik stimülasyonu kullanılabilir (Goericke-Pesch, 2010). Ovulasyon sonra progesteron sentezleyen feline corpora lutea hızlı bir gelişim sergileyebilmektedir ve ortalama 36,5 gün işlevsel kalmaktadır. Concannon (1980; 1983)'e göre bu fizyolojik süre 35 gündür. Yalancı gebelik boyunca progesteronun tesirinde olan dişi kediler seksüel etkinlik göstermemektedirler. Çünkü progesteron GnRH'nin hipotalamustan salınımını dolaylı olarak hipofizden FSH (Folikül uyarıcı hormon) ve LH salınımını bloke etmektedir. Yalancı gebelik süresinin 45-50 gün olduğu bildirilmiş olup bir dişide 73 gün sürdüğü rapor edilmiştir (Verhage ve ark, 1976; Wildt ve ark, 1981; Aydın ve Taşal, 2013).

Birçok çalışmanın ortak sonucu olarak dişi kedilerde yalancı gebelik süresi, normal gebelik süresinin yaklaşık yarısına denk gelmektedir. Bu niteliğin, dişi kedileri çoğu türün dışından daha farklı kıldığını belirtmek gerekmektedir (Paape ve ark, 1975; Aydın ve Taşal, 2013). Yani diğer karnivorlara nazaran daha kısa luteal safhaya sahip olmaları sebebiyle fertil süre daha uzundur. Bu noktada dişi kediler hızlı çoğalma potansiyeli açısından avantajlıdır (Paape ve ark, 1975; Aydın ve Taşal, 2013).

Hayali gebe dişilerde plazma östradiol düzeylerinin kopulasyondan hemen sonra pik seviyeye ulaştığı ancak kısa bir süre sonra azaldığı bir dahaki östrusa kadar bazal düzeyde kaldığı belirtilmektedir (Verhage ve ark, 1976). Yalancı gebe kedilerde, kopulasyondan yaklaşık 4 gün, ovulasyondan ise 1-2 gün sonra luteal aktivite başlamaktadır ve serum progesteron seviyesinin 1 ng/ml'nin üzerine çıkması ile tanımlanmaktadır. Yeni şekillenen corpora luteadan hormon sentezi ve salınımı çok hızlı yapılmaktadır. Plazma progesteron seviyesi luteal safhanın 3. gününde takribi 5 ng/ml'ye erişmektedir. Luteal safhanın 16-25. günlerine gelindiğinde ise pik seviye ulaşır ve yaklaşık 20 pg/ml civarındadır. Ancak bu

noktadan sonra 35-40. günlerde gözlemlenen bazal seviyeye geri gelinceye kadar giderek azalmaktadır. Progesteron sekresyonu ile ilgili bu sonuçlar diğer bir çok çalışmada bulunan konsantrasyon ve zaman aralıkları ile uyumludur. Hayali gebe dişi kedilerde, luteal aktivite uzunluğu ortalama 36,5 gündür (30-50). Çiftleşme davranışları ise 35-70 gün (Ort. 45gün) dolaylarında kesilmektedir. Yalancı gebe dişilerde iki östrus arası sürenin önemli ölçüde uzaması, 7-10 gün devam eden interöstrus periyottan sonra gerçek luteal safhanın takribi 36-37 gün sürmesi ile ilgilidir (Paape ve ark, 1975; Shille ve Stabenfeldt, 1979; Wildt ve ark, 1981; Aydın ve Taşal 2013).

#### **2.1.2.6. Anöstrus (Dişilerde iki östrus dönemi arası durgun evre)**

Anöstrus, Kuzey Yarımküre’de gün ışığına maruz kalan dişi kedilerde geç sonbahar aylarında (ekim, kasım, aralık) yaşanan siklik aktivitedeki mevsimsel durgunluktur ve klinik olarak reproduktif dinlenme evresi şeklinde tarif edilmektedir (Johnston ve ark, 2001a; Toydemir, 2008). Anöstrus, hormonal olarak interöstrusa benzerdir ve bazen aynı faz olarak adlandırılmaktadır. Ancak anöstrus daha uzun sürmektedir ve ovaryan doku gerçek bir uyku halindedir (Toydemir, 2008; Brown 2011).

Bazı fertil kedilerde ya da kedi kolonilerinde mevsimsel anöstrusun yaz mevsimi ortalarında (temmuz-ağustos arası) başlayarak ocak ayına kadar devam ettiği rapor edilmektedir (Toydemir, 2008). Östrus siklusu fotoperiyoda bağlı olmakla beraber doğum sezonunun ortasında bile günlerin kısalması anöstrusun başlamasını tetikleyebilmektedir. Yaz aylarında olduğu gibi daha yüksek sıcaklıkların da anöstrusu başlatabileceği ileri sürülmektedir. Kediler bireysel farklılık gösterebilen evcil hayvanlardır. Genel olarak kış mevsimini izleyen dönemde, günlerin uzamaya başlamasıyla birlikte anöstrus sona ermektedir (Feldman ve Nelson, 2004). Bu safhada baskın olan hormon melatonindir. Hipofiz bezinden salınan bu hormon reproduktif inaktiviteden de sorumludur (Toydemir, 2008).

Plazma östradiol ve progesteron düzeyleri bu evre içinde bazal seviyelerdedir. 7 haftalık periyotta günlük ortalama 7 saat gün ışığına maruz kalan 6 anöstrustaki dişide serum prolaktin yoğunlukları ortalama  $13,2 \pm 0,5$  ng/ml’dir (Johnston ve ark, 2001a).

Anöstrustaki kedide vaginal sitoloji; parabazal hücreler %9,7 (%0-50), intermediyer hücreler %87,4 (%50-100), çekirdekli süperfisiyal hücreler %2,7 (%0-22), çekirdeksiz süperfisiyal hücreler %0,2 (%0-2) ve nötrofillerden %3 (%0-50) oluşturmaktadır (Mills ve ark, 1979). Anöstrus döneminde intermediyer hücrelerde artış gözlenirken keratinize

süperfisiyal ve parabazal hücre oranları hemen hemen aynı kaldığını bildirmiştir (Reiter, 1982).

Yapılan farklı bir araştırmanın sonuçlarına göre anöstrustaki vaginal sitoloji, bazal hücreler %32,64 oranında, yukarı süperfisiyal hücreler %2,17 ve keratinize hücreler %1,70 olarak belirtilmiştir. Bu dönemde, asidofilik indeksin en düşük değerinin %24,70 oranında görüldüğü rapor edilmiştir (Zonturlu ve ark, 2005).

## **2.2. Evcil Dişi Kedilerde Üremenin Denetlenmesi**

Dişi kediler genellikle 5-12 aylık yaşta iken cinsel olarak olgunlaşır ve aktifleşir. Diğer evcil hayvanlara göre daha kısa gebelik süresine (57-63 gün) sahiptirler ve doğumdan sonra 6 hafta içinde tekrar gebe kalabilmektedirler. Bir doğumda 2-8 yavru doğurmaları, aynı yıl içinde bir kaç kez yavrulamaları, evcil kedilerin yüksek bir üreme başarısı oranına sahip olduklarını kanıtlamaktadır. Kontrolsüz üreme neticesinde popülasyonlarındaki büyük ve süratli artış, kısa bir zaman aralığında gerçekleşmektedir. Bundan dolayı dünya çapında aşırı nüfusa sahip kedi popülasyonunun kontrolünün sağlanması için üreme fonksiyonlarının denetim altına alınması gerekmektedir. Ayrıca dışarıda serbest dolaşan sahihsiz kedilerin yeterli gıda temin edememesi, serbest gezici kedilerin refah düzeyleri, insan ve hayvan sağlığı açısından bazı zoonoz hastalıkların risk teşkil etmeleri ve çevre üzerine olan olumsuz etkileri gibi diğer bazı etmenler göz önünde bulundurulduğunda kedilerde üreme kontrol protokolleri uygulanmalıdır (Root ve ark, 1995; Johnston ve ark, 2001b).

Reproduktif aktivitenin mevsimsel oluşu üreme zamanı için sınırlı bir süreç oluşturur. Özellikle mevsimsel monoöstrik hayvanlarda kısa süreli uygulamalar mümkün iken poliöstrik hayvanlarda daha uzun etkili ajanların kullanılması gerekmektedir. Ayrıca tür bazındaki endokrinolojik farklılıklardan dolayı seçilecek kontraseptif uygulamanın değişken doz ve etki süresi göz önünde bulundurulmalıdır (Jewgenow ve ark, 2006).

Kedilerde üremenin denetlenmesi operatif yöntemler ve non-operatif yöntemler olarak iki ana başlık altında incelenebilmektedir (Aydın ve Abay, 2013). Medikal gebelik kontrolü maksadıyla uygulanan metotlar, hormonal kemosterilizasyon, hormon gibi etki gösteren kimyasalların kullanımı, bağışıklığa bağlı gebeliğin önlenmesi, hormonlara karşı immünizasyon gibi seçenekleri kapsamaktadır. Sürdürülebilir ve kabul edilebilir metotlar

geliştirilmesi, karnivor nüfusunun çevreye olan olumsuz etkilerini minimum seviyede tutmak, karnivor nüfusunu kontrolü ve sağlığını devam ettirmek içindir (Jewgenow ve ark, 2006).

Cerrahi olmayan yöntemlerin pratik, kolay uygulanabilir, güvenilir ve geri dönüşümlü olması istenmektedir. Bu bağlamda farmakolojik ajan uygulamalarının son bulmasına müteakip geçici olarak engellenen üreme davranışı geri kazanılır. Hayvanların siklik aktivitelerine geri dönmesi suretiyle istenildiğinde tekrar yavru alma imkanı sağlanabilmektedir (Jewgenow ve ark, 2006; Aydın ve Abay, 2013).

Kullanılacak metodun seçimi için bazı ölçütlere göre değişiklik göstermektedir. Hayvandan yeniden yavru alınıp alınmayacağı, genel sağlık durumu, doğum kontrolünün uygulama sebebi, uygulanacak işlemin geriye dönüşebilirliği ve hayvan sahibinin isteği de göz önünde bulundurularak en uygun metod seçilmelidir. Üremenin denetlenmesi maksadıyla herhangi bir protokole başlamadan önce kedinin reproduktif durumu tam olarak tanımlanmalıdır (Aydın ve Abay, 2013).

## **2.2.1. Non-operatif Yöntemler**

### **2.2.1.1. Östrusun ertelenmesi**

Kedilerde östrusun ertelenmesi amacıyla progestinler, androjenler, GnRH agonistleri, melatonin ve kısa fotoperiyot uygulamaları ve kullanılan hormonal tedaviler hem doğrudan üreme hormonu ve reseptör aracılı olayları bloke eder hem de dolaylı olarak negatif geri bildirim mekanizması aracılığıyla gebe kalmayı engelleyecek şekilde hareket etmektedir (Kutzler ve Wood, 2006; Aydın ve Abay, 2013). Östrus, proöstrus başlangıcından kısa bir süre önce gerçekleştirilen uygulamalarla geçici olarak ya da anöstrus döneminde gerçekleştirilen girişimlerle uzun süreli olarak ertelenebilmektedir (Aydın ve Abay, 2013).

#### **2.2.1.1.1. Progestinler**

Progesteronun sentetik analogları progestinler ya da progestagenler olarak adlandırılmaktadırlar. Progestinler hipotalamus ve hipofiz üzerindeki negatif geri bildirim etkileri ile GnRH ve gonadotropinlerin (FSH ve LH) salınımını önlemek suretiyle indirekt olarak fertilitiyi engelleme mekanizmasına sahiptirler. Megestrol asetat (MA), melengestrol asetat (MGA), medroksiprogesteron asetat (MPA), proligeston (PRG), klormadinon asetat (CMA), delmadinon asetat (DMA), levonorgestrol (LNG) kontraseptif olarak kullanılan

progesterinlerdir. Seksüel olgunluğa erişmemiş, reproduktif hastalık veya meme tümörü bulunan ve gebe olan kedilerde progesterinlerin kullanımı kontraendikedir (Aydın ve Abay, 2013).

Klinik olarak progesterinler, antigonadotropik veya gebelik önleyici etki, antiöstrojenik etki ve antiandrojenik etkiye sahiptirler (Romagnoli, 2005).

Progesterinler, kedilerde östrusun uzun süreli ertelenmesi amacıyla implant şeklinde kullanıldıkları takdirde başarılı sonuçlar vermektedirler. Kedilere subkutan yerleştirilen 16 mg LNG içeren implantlarla yaklaşık 1 yıl süreyle östrusun ertelenebildiği rapor edilmektedir (Baldwin ve ark, 1994). Bununla beraber MGA implantları ile östrusun 2 yıl boyunca ertelendiği bildirilmektedir (Munson, 2006).

#### **2.2.1.1.1.1. Progesterinlerin yan etkileri**

Progesterin protokolleri kedilerde reproduktif ve endokrin sistem üzerinde ciddi yan etkilere sebep olabildiği gibi bazı durumlarda hayati fonksiyonları tehlikeye sokan yan etkilere de neden olabilmektedirler. Ancak bu etkilere köpeklerde daha sık rastlanılmaktadır (Johnston ve ark, 2001b; Romagnoli, 2006b). Kullanılan progesterinin dozu, tipi, uygulama süresi ve hayvanın yaşı ile ilişkili olarak şekillenebilecek yan etkilerin değişebileceği belirtilmektedir (Jöchle, 1991). Uterusta meydana gelebilecek yan etkileri en az düzeye indirebilmek için progesterin uygulamalarının anöstrus döneminde yapılması tavsiye edilmektedir (Munson, 2006; Goericke-Pesch, 2010).

Kedilerde progesterinler, yüksek dozlarda veya uzun süreli kullanıldığı takdirde uyuşukluk, depresyon, iştah artışı, kilo artışı (Chan ve Bellenger, 1987; Baldwin ve ark, 1994), kistik endometriyal hiperplazi, piyometra (Henik ve ark, 1985; Bellenger ve Chen, 1990; Agudelo, 2002; Wiebe ve Howard, 2009), mukometra, endometritis, endometriyal proliferasyon ve sekresyon (Romagnoli, 2010), endometriyal neoplazmalar (Munson, 2006; Romagnoli, 2010), ovaryan kistler (Sirivaidyapong, 2011), meme parankimasının hiperplazisi (Chen ve Bellenger, 1987; Romatowski, 1989; Loretti ve ark, 2005) ve meme neoplazmaları (Wehrend ve ark, 2001; Loretti ve ark, 2005) şekillenebilecek muhtemel yan etkilerdir. Öte yandan progesterinlerin insülin direncine ve dolaylı olarak diabetes mellitusa sebep olduğu rapor edilmektedir (Peterson, 1987; Johnston ve ark, 2001b; Kutzler ve Wood, 2006; Goericke-Pesch, 2010; Kustritz, 2010). Bununla beraber progesterinler büyüme hormonunun sekresyonunda artışa ve akromegaliye yol açabildiği bildirilmektedir (Baldwin ve ark, 1994;

Church ve ark, 1994; Romagnoli, 2006b; Romagnoli, 2010). Şayet progesterinler erken gebelik aşamasında (organogenezis esnasında) kullanılırsa dişi fetüslerde maskulinizasyon, erkek fetüslerde ise kriptorşidizm görülebileceği rapor edilmektedir. Geç gebelik aşamasında yapılan uygulamaların ise doğumun gecikmesine yol açabileceği belirtilmektedir (Romagnoli, 2006b; Romagnoli, 2010).

Progesterinlerin normal dozlarında da söz edilen yan etkilerin hepsi oluşabilir fakat çoğunlukla belirtiler subkliniklidir. Kediler, uygulamalara son verilmesinin akabindeki süreçte genellikle eski sağlıklarına kavuşmaktadırlar (Romagnoli, 2006b).

#### **2.2.1.1.1.2. Progesterinlerin kullanımında dikkat edilmesi gereken hususlar**

Genel sağlık durumu iyi olan kedilerde 6-12 ay devam eden bir tedavi protokolünün çoğunlukla güven verici olduğu düşünülmektedir. Yıllık 1-2 aylık dinlenme periyotları konmak şartıyla uzun süreli progesterin uygulamaları da güven teşkil edebilmektedir. Kedilerin büyük bir bölümü 12 ayı aşan tedavi dönemini tolere edebilmektedir. Ancak subklinik diyabet, ürogenital sistem enfeksiyonları, mikroskopik meme lezyonları ve tümörleri veya kistik endometriyal hiperplazi gibi hastalıklara sahip hayvanlarda kullanılan progesterinlerin mevcut klinik tabloyu hızlı bir şekilde daha da kötüye taşıdığı görülebilmektedir (Aydın ve Abay, 2013).

Pubertasa erişmeyen kedilerde uzun etkili progesterinlerin (MPA ve PRG gibi) kullanımı önerilmemektedir. Bu dönemden önce kullanılacak olan uzun etkili progesterinler, uzun süre devam eden meme hiperplazisinin şekillenmesine yol açabilmektedirler. Progesterinlerin gebe kedilerde de kullanılması tavsiye edilmemektedir. Gebelikte uygulanan bu preparatlar fetal gelişim defektlerine ve doğumun gecikmesiyle karşımıza çıkabilmektedir. Doğumun gecikmesi, plasental yaşlanma ve ayrılmaya dolayısıyla da fetal ölümle sonuçlanmaktadır (Aydın ve Abay, 2013).

Özet bir ifade ile progesterinler diöstrus dönemindeki kedilerde, erken postpartum dönemde ve vulvar akıntısı olan kedilerle birlikte ayrıca diyabetik hastalarda ve uzun süre kızgınlık gösteren kedilerde kullanılmamalıdır (Aydın ve Abay, 2013).

#### **2.2.1.1.2. Androjenler**

Androjenler, hipofiz bezi üzerine negatif geri bildirim etki göstererek gonadotropin salgınını baskılamak suretiyle östrusu engellemektedirler. Androjenlerin anöstrus döneminde

kullanımı tavsiye edilmektedir (Romagnoli, 2010). Miboleron sentetik bir androjendir ve kedilerde östrusun uzun süreli ertelenmesi amacıyla uygulanmaktadır. Miboleron protokolüne beklenen östrustan en az 30 gün önce başlanması önerilmektedir (Wildt, 1986; Feldman ve Nelson, 1996; Kutzler ve Wood, 2006).

#### **2.2.1.1.2.1. Androjenlerin yan etkileri**

Miboleronun kedilerde, klitoral hipertrofi (2-3 kat), servikal dermisin kalınlaşması, vaginitis, iştah artışı, kilo artışı, saldırganlık, virilizasyon, epifora, anal hepatoid bezlerde büyüme, kötü vücut kokusu, üriner inkontinens, idrar püskürtme davranışları gibi yan etkilere yol açabileceği rapor edilmektedir. Gebe kedilerde yapılan uygulamalarda ise dişi fetüslerde maskulinizasyon gibi yan etkilerin görülebileceği bildirilmiştir (Aydın ve Abay, 2013).

#### **2.2.1.1.3. GnRH Agonistleri**

Bu ilaçlar GnRH hormonunun fonksiyonlarını taklit ederler. Bunu FSH ve LH salınımı takip eder. Başlangıçta bu durum östrusa sebep olur. Ancak ilaçlı tedavinin devamı sistemi bloke eder bununla birlikte östrus siklusu engellenir. Bu ilaçlar köpeklerde 27 aya kadar östrusu engellemek amacıyla kullanılmışlardır. Bu ilaçların hem kedi hem de köpeklerde Amerika Birleşik Devletleri'nde yasal ticari kullanımı bulunmamaktadır (Root-Kustritz, 2005).

GnRH ve analogları bütün memeli hayvanlarda türdeşlik göstermektedir. Uzun etkili preparatlar üzerine halen araştırmalar devam etmektedir. Uzun etkili güçlü türevler, hipofiz bezindeki GnRH reseptörlerinin işgali (reseptör down-regülasyon) olarak adlandırılan süreçte, endojen kaynaklı GnRH'yi geri dönüşümlü olarak duyarsız kıldığını göstermektedir. Dişilerde siklik ovaryum fonksiyonu, erkeklerde androjen üretimi ve spermatogenezis etkin olarak devre dışı kaldığından anılan down-regülasyon meydana gelir ve gonadotropin üretimi durur. İyi bilinen bu etki, dişiler için potansiyel östrus baskılama hormonu ilk olarak 1989 yılının başlarında önerilmiştir (Vickery ve ark, 1989; Purswell ve Jöchle, 2010).

Avustralya'da bulunan Peptech Hayvan Sağlık Merkezi, bir analog olan deslorelini kullanarak, 6-12 aylık salınım sağlayabilecek daha ucuz bir implant geliştirilmiştir. Bu implantlarla çeşitli tedaviler, dişi kedi ve köpeklerde siklus aktivitesinin kontrolü ve erkek köpeklerde agresiflik, libido ve spermatogenezisin baskılanması elde edilmiştir (Trigg ve ark, 2001; Munson ve ark, 2001). Suprelorin ticari adı altında satışının onaylanması 2003 yılında Yeni Zelanda ve Avustralya'da, Avrupa'da ise 2007 yılında gerçekleşmiştir. Diğer bir GnRH



analoğu olan azagyl nafarelin implantı, kedi ve köpeklerde kullanım için Gonazon ticari adı altında 2006 yılında Avrupa'da piyasaya sunulmuştur. Bu preparatın klinik kullanım ve etkinliğinin araştırılması reproduktif yönden yeni bir bakış açısı sunmaktadır (Wright ve ark, 2001).

Kedilerde östrus indüksiyonu üzerine klinik bazı çalışmalar yapılmıştır. Toydemir ve ark (2008), 9,4 mg deslorelin içeren implantların kullanıldığı tedaviden sonra östrus davranışları gösteren iki dişi kediyi rapor etmişlerdir. Yapılan çalışmada, implantın yerleştirilmesi ile östrus arasında geçen süre hakkında anlamlı bir veri elde edilememiştir. Goericke-Pesch ve ark (2010), ovulasyonun gerçekleşmediği birbirini takip eden sikluslardaki dişi kedilerde, mevsimsel anöstrustaki implantasyonu takip eden süreçte östrus indüksiyonun mümkün olabileceğini rapor etmişlerdir (Fontaine ve Fontbonne, 2011).

Kedilerdeki sadece hormonal yanıtın incelenmesi için yapılan bazı çalışmalarda implant yerleştirilmiştir ve öncelikle tedavi edilen hayvanlardan fekal östrojen tayini yapılmıştır (Munson ve ark, 2001; Toydemir ve ark, 2008). Elde edilen sonuçlar GnRH agonistleri ile uygulanan tedavinin başlamasını takip eden ilk haftada dışkıda saptanan östrojen salgısının arttığını göstermiştir. Bu yanıtın indüklenmiş östrus olma özelliği taşıyabildiği, ancak klinik verilerle de ilişkili olması gerektiği düşünülmüştür. Tedavinin başlangıcından 30 gün sonra östrojen-kan seviyelerinin düştüğü belirlenmiştir (Toydemir ve ark, 2008).

Munson ve ark (2001), dişi kedilere 6 mg deslorelin içeren implantları uyguladıktan sonraki 8-14 aylık sürede (etkinliğin süresi) fekal östrojen salgısında herhangi bir artış olmadığını bildirmişlerdir. Sadece bir hayvan 4 aylık implantasyon periyodu sonrasında östradiol piki göstermiştir. Dişi köpeklerdeki gibi kedilerde de bireyler arası farklılıkların gözlenmesinin mümkün olabileceği bildirilmiştir (Munson ve ark, 2001). Toydemir ve ark (2008) tarafından 9,4 mg deslorelin içeren implantların hayvanlara uygulanmasından 16,5 ay sonra fekal östradiol konsantrasyonlarının arttığđı rapor edilmiştir. Bir dişi kedide 3,5 aylık implantasyon süresi sonrasında kan-östradiol seviyelerinin arttığđı gözlemlenmiştir. 18 ay süren bu çalışma sonrasında tüm hayvanlar kısırlaştırılmış ve hayvanların ovaryumlarında bu döneme ait herhangi bir kızgınlık benzeri işaret belirlenmemiş olup ovaryumların kontrol grubuna kıyasla daha atrofiye bir halde olduğu görülmüştür (Toydemir ve ark, 2008).

Dişi kedilerde 20 mg nafarelin içeren implantların kullanıldığı bir çalışmada, 2,5 yıllık dönemde herhangi bir progesteron yükselmesi ve herhangi bir östrus belirtisi gözlenmemiştir. Çalışmada elde edilen bu sonuçların yine kedilere özgü bireysel farklılıklardan kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Prohaczik ve ark, 2008). Goericke-Pesch ve ark (2010) ise

4,7 mg deslorelin içeren implantların dişi kedilerdeki etkinlik süresinin 6 ila 24 ay arasında değiştiğini gözlemlemiştir (Fontaine ve Fontbonne, 2011).

**Tablo 1.**GnRH ve GnRH agonist ve antagonistlerinin yapısal formülleri (Van Loenen ve ark, 2002).

Amino asit dizisi										
	1 Glutamik asit	2 Histidin	3 Triptofan	4 Serin	5 Tirozin	6 Glisin	7 Löysin	8 Arginin	9 Prolin	10 Gly- NH <sub>2</sub>
Doğal GnRH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>GnRH Agonistleri</b>										
Leuprolin	1	2	3	4	5	d-Leu	7	8	9-	N-Et- NH <sub>2</sub>
Buserelin	1	2	3	4	5	d- Ser(Bu <sup>t</sup> )	7	8	9-	N-Et- NH <sub>2</sub>
Goserelin	1	2	3	4	5	d- Ser(Bu <sup>t</sup> )	7	8	9-	AzaGli- NH <sub>2</sub>
Histrelin	1	2	3	4	5	d- His(İmbzl)	7	8	9-	N-Et- NH <sub>2</sub>
Deslorelin	1	2	3	4	5	d-Tir	7	8	9-	N-Et- NH <sub>2</sub>
Nafarelin	1	2	3	4	5	(d-Nal) <sub>2</sub>	7	8	9	Gly- NH <sub>2</sub>
Triptorelin	1	2	3	4	5	d-Trp	7	8	9	Gly- NH <sub>2</sub>
<b>GnRH Antagonistleri</b>										
Cetroreliks	D-Nal	D-Fen	D-Pal	4	5	D-Cit	7	8	9	D-Ala
Ganireliks	D-Nal	D-Fen	D-Pal	4	5	D-hArg	7	HArg	9	D-Ala

Ser: Serin, His: Histrelin, Tir: Triptofan, D-cit: D-sitruilin, Ala: Alanin, Fen: Fenilalanin, D-Pal: Puridilalanin, N-Et-NH<sub>2</sub>: N-etilamid, Bu<sup>t</sup>: t butil, AzaGli-NH<sub>2</sub>: Azaglisilamid, Gil-NH<sub>2</sub>: Glisinamid, (d-Nal)<sub>2</sub>: 3-(2-naftil)-D-alanil, İmbzl: İmodobenzil.

Benzer bir başka çalışmada, implantasyonun ardından kedi östrus bulguları gösteren iki dişi kedi birkaç kez çiftleştirilmiş, bir ay sonra yapılan ultrason muayenesinde kedilerin gebe

olmadığı teşhis edilmiştir. Kan-progesteron düzeyine ilişkin hiçbir tahlil yapılmamış olduğundan ovulasyonun olup olmadığını ifade etmek mümkün olmamıştır (Toydemir ve ark, 2008). Buna rağmen, eğer luteal evre var ise, dişi köpeklerde olduğu gibi implantasyon tarafından kısaltılması mümkün olabilir. Şu ana kadar böyle bir çalışma henüz yapılmamıştır. Çalışma grubundaki hayvanlardan hiçbirisi daha sonra çiftleştirilmediği için bu hayvanların gelecek sikluslarındaki üreme yetenekleri hakkında bilgi mevcut değildir (Fontaine ve Fontbonne, 2011).

Dişi kediler genellikle beklenen ve istenmeyen gebelikle ilişkili problemlerin önlenmesi için kısırlaştırılırlar. Benzer bir başka çalışmada 6 dişi kedinin boyun derisi altına, aseptik koşullarda yerleştirilen 20 mg azagyl-nafarelin içeren gonazon implantının, 3 yıl boyunca kullanımına bağlı olan alternatif yaklaşımın etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Gonazonun, vazektomize erkek kedilerin uyardığı ovulasyon üzerindeki kontraseptif etkisi izlenmiştir. Eğer tedavi başarısız olsaydı, büyük foliküller gelişecek, dişiler kızgınlık gösterip vazektomize erkek kedilerle çiftleşeceklerdi. Sonuçta progesteron seviyeleri 20 ng/ml'nin üzerine ulaşacaktı. Bu yüzden dişi kedilerin tümü vazektomize erkeklerle aynı ortamda tutulmuşlardır (her dişi başına bir erkek). Progesteron konsantrasyonlarındaki değişimler gonazonun etkinliğini belirlemek için kullanılmıştır. Kontrol grubundaki 6 kedinin tümü 3 yıllık tedavi süreci boyunca düzenli ovulasyon göstermişlerdir. Buna paralel olarak kan progesteron konsantrasyonunda da düzenli değişimler göstermiştir. Araştırma boyunca kontrol grubundaki hayvanların hepsinde 16 ovulator siklus gözlemlenmiştir. İki dişi kedide gonazon tedavisine bağlı implantın yerleştirilmesini takip eden hafta boyunca tedaviye bağlı progesteron konsantrasyonu artışı belirlenmiştir. Daha sonra tedavi edilen dişi kedilerin tümünde implant yerleştirilmesini izleyen 3 yıllık süre içinde, iki dişi kedide tedavinin yaklaşık 2,5. yılında sürekli düşen progesteron konsantrasyonları belirlenmiştir. Çalışmada tedavi sonrası 36-42 aylar arası bütün dişiler, erkek kedilerin arasına konmuş ancak hiçbir gebelik kalmamıştır. Ardından yapılan otopside, tedavi görmüş 6 dişiden 3'ünün uterus kornularının çapları ve ovaryum ağırlıkları kontrol grubundakilerle benzerlikler göstermiştir. Sonuç olarak, 3 yıllık dönemde dişi kedilerin ovulasyonun önlenmesinde gonazon etkinliği bu çalışmada %100 oranındaki başarıyla ispat edilmiştir. Tedavinin sonlarına doğru fertil kızgınlığın geri kazanılmasına rastlanmamıştır. Ancak, tedavi edilen dişi kedilerin yarısında, tedavinin geri dönüşümlülüğüne bağlı genital kanal etkileri saptanmıştır (Rubion ve Driancourt, 2009).

Benzer şekilde 6,0 mg uygulama dozunda deslorelin yetişkin dişi kedilere uygulanmış ve uzun östrus supresyonu sürecinde fekal östrojen artışı belirlenmemiştir. İkinci

implantlardan 7,5-14 ay sonra 10 dişi kediden 5 tanesinde az miktarda östrojen artışı olduğu dikkat çekmiştir. Bazı dişi kediler 14 aylık supresyondan sonra herhangi bir siklik hareket göstermemişlerdir. Deslorelin bağımlı östrus baskılanmasının dişi kedilerde genel sağlık durumu ve sosyal davranışları araştırma boyunca olumsuz etkilenmemiş olup ortamda erkek kedinin varlığına rağmen güvenle kullanılabilceği belirtilmiştir (Munson ve ark, 2001). Benzer sonuçlar dişi gelinciklerde de elde edilmiştir (Prohaczik ve ark, 2003).

Ayrıca GnRH Analogları, meme tümörü, üriner inkontinens, prostat hiperplazisi, kalıcı tüy sendromu (Puppy Coat Sendromu), polikistik over sendromu, endometriozis tedavisinde, steroid hormon bağımlı tümörlerin metastazlarında ve kontrollerinde geniş bir kullanım ağı bulunmaktadır (Parker ve Schimmer, 2001; Kayaalp, 2002; Reichler ve ark, 2008; Vickery ve ark, 1982; Dubé ve ark, 1984; Ponglowhapan ve ark, 2002; Romagnoli, 2006; Romagnoli, 2007; Kutzler ve ark, 2002; Reichler ve ark, 2003; Reichler ve ark, 2005; Ponglowhapan ve ark, 2007; Ponglowhapan ve ark, 2008; Gobello, 2006; Pagnini ve ark, 2002; Lombardini ve ark, 1999; Reichler ve ark, 2006a).

#### **2.2.1.1.3.1. GnRH agonistlerinin yan etkileri**

GnRH-agonistleri, GnRH reseptörlerine bağlandıktan sonra gonadotropin sekresyonunda doğal GnRH'ye benzer etki gösterirler. Aralarındaki fark, agonistlerin yarı ömrü 2-4 dakika olan doğal GnRH'ye göre daha geniş etki ve daha uzun aktivite göstermeleridir. Bu fark, doğal GnRH'nin 6. pozisyonundaki değişimlerin GnRH agonistlerini proteolizise karşı koruması ve C terminalindeki değişimlerin reseptöre bağlanma affinitesini arttırmasından kaynaklanır. Bu ilaçların sürekli kullanımları, öncelikle LH ve FSH'de "flare-up etki" denilen ilk aktive edici gerçek GnRH etkisine neden olurlar. GnRH analogları uygulaması devam ettiğinde gonadotropin ve seks steroidlerinin üretimini inhibe ederler. Bu etki, hipofizde gonadotrop hücrelerin hormona karşı desensitizasyonu (duyarsızlığı) ve GnRH reseptörlerinin down regülasyonuna bağlıdır. Bu medikal hipofizektomi ve dolayısıyla ooferektomi çeşitli durumlarda tedavi amacı ile kullanılabilir (Parker ve Schimmer, 2001; Kayaalp, 2002; van Loenen ve ark, 2002).

Maksimal uyarım etkisi olarak da adlandırılan bu etki özellikle yüksek GnRH ve düşük östradiol seviyelerinin artmış gonadotropin uyarımı yaptığı erken foliküler dönemde daha barizdir. Ancak uygulamadan yaklaşık 10-15 gün sonra hipogonadotropik hipogonad durumu meydana gelmektedir. Ayrıca bu ilk uyarım, hormona bağlı hastalığı olan vakalarda klinik bulguların şiddetlenmesine de yol açtığı bildirilmektedir (Demirel, 2016).

GnRH agonistlerinin diöstrus fazında uygulanmalarıyla ilişkili olarak progesteron üretiminde oluşa gelen artış sonucu mevcut subklinik uterin veya ovaryan durumların şiddetlenmesine sebep olabilmektedir. GnRH agonistleri gebeliğin son dönemlerinde kullanılırsa doğumun gecikmesine neden olabilmektedirler. Bununla beraber GnRH agonistleri kilo artışına yol açabilmektedirler (Munson ve ark, 2001; Goericke-Pesch, 2010).

Dişi köpeklerde gebeliği önleyici GnRH türevlerinin en belirgin yan etkisi tedavinin başlamasıyla birlikte 1-4 hafta içinde anöstrustaki dişilerde östrusun indüklenmesidir (McRae ve ark, 1985; Rubion ve ark, 2006). Gerçekleştirilen bir çalışmada kullanılan köpeklerden birinde; 12 hafta süreyle devam eden vaginal akıntı, diğer bir köpekte ise; piyometra şekillenmesi gibi yan etkiler görüldüğü rapor edilmiştir (Romagnoli ve ark, 2009).

#### **2.2.1.1.4. Melatonin ve kısa fotoperiyot**

Epifiz bezinin işlevi üzerinde etkin temel öge ışıktır ve iki önemli role sahiptir. Bunlardan ilki ışığın baskılayıcı yönüdür. Işığın günlük karanlık dönemi boyunca belirli bir yoğunlukta uygulanması melatonin sentezini önlemektedir. Bu durum epifiz bezi ritminin sirkadyen oluşundan ileri gelmektedir. Hipotalamustaki SCN mevcut dengeyi kurmaktadır. Işığın diğer rolü ise merkezi sinir sistemi sayesinde epifiz bezi ritmi ile çevre arasındaki ahengi oluşturmaktır. Bahsedilen niteliklerle ilişkili olarak melatonin salınımının, günlük dışarıdan alınan aydınlık-karanlık siklus donelerine göre belirlendiği rapor edilmektedir (Çevik ve Yurdaydın, 1998).

Bilhassa koyunlarda ve bazı türlerde yetiştirme mevsiminin regülasyonu eksojen melatonin uygulamaları ile sağlanabilmektedir. Araştırmalarda melatonin; subkutan implant, intravaginal halka, enjeksiyon, intraruminal hap veyarasyona katma şeklinde kullanılmaktadır. Bunlar arasında en tesirli olanı subkutan implant veya intravaginal formda gerçekleşen uygulamadır (Çevik ve Yurdaydın, 1998).

Kedilerde artan gün ışığı ovaryum aktivitesinin başlamasını sağlarken azalan gün ışığı ise kandaki melatonin seviyesinde artışa ve seksüel aktivitenin baskılanmasına yol açmaktadır. Bundan dolayı melatonin preparatlarının ekzojen kullanımları da kedilerde seksüel etkinliğin kısa süreli ertelenmesine sebep olduğu bildirilmektedir (Goericke-Pesch, 2010; Romagnoli, 2010). 30-35 gün süreyle etki gösteren oral uygulamalar ile yaklaşık olarak 4 ay süreyle etki gösteren interöstrus evresinde melatonin içeren implantların kullanılması kedilere östrusu ertelediği rapor edilmiştir (Graham ve ark, 2004; Gimenez ve ark, 2009;

Romagnoli, 2010). Kedilerde tercih edilen melatonin kullanımları etkili, geri dönüşümlü ve herhangi bir yan etki göstermeksizin ovaryan faaliyetleri inhibe edebilmektedir (Graham ve ark, 2004; Gimenez ve ark, 2009; Romagnoli, 2010). Aynı zamanda 8 saat ışık 16 saat karanlık esas olmak üzere devamlı kısa fotoperiyot uygulamaları kedilerde östrusu engellediği yapılan çalışmalar sonucunda kanıtlanmıştır (Michel, 1993; Johnston ve ark, 2001b; Kutzler, 2007).

### **2.2.1.2. Östrusun Baskılanması**

Kedilerde östrusun baskılanması amacıyla progestin, GnRH antagonistleri, melatonin ve ovulasyonun uyarılması gibi uygulamalar kullanılmaktadır (Aydın ve Abay, 2013).

#### **2.2.1.2.1. Progestinler**

Kedilerde mevcut östrus ve başlamış olan proöstrusu baskılanması amacıyla progestinler kullanım alanı bulmaktadır (Romagnoli, 2006b; Romagnoli, 2010). MA, 3-5 gün oral olarak uygulanmasının ardından haftalık 2,5-5 mg dozunda kullanılmak suretiyle östrus baskılanabilmektedir (Burke, 1982; Wildt, 1986; Romatowski, 1989; Romagnoli, 2006b; Romagnoli, 2010). Dişi kedilerin, ilgili protokolün başlangıcından itibaren en az bir hafta boyunca erkek kedilerde aynı ortamda bulundurulması tavsiye edilememektedir. Bununla beraber ön görülen uygun tedavi süresinin ise 10 haftayı aşmaması önerilmektedir (Wildt, 1986; Romatowski, 1989; Feldman ve Nelson, 1996). Kedilerin ortalama %40'ında, MA verilmesinin 3. gününün akabinde aşırı yüksek sesle miyavlama (garip sesler çıkartma), yerde yuvarlanma, vücudunu garip biçimlere sokma (lordozis) ve erkeği çağırma-arama gibi davranışsal östrus beldeklerinin kaybolduğu bildirilmektedir (Feldman ve Nelson, 1996). 50 µg GnRH'nin östrus dönemdeki kedilere İM olarak uygulandıktan 48-96 saat sonra, 25 mg dozda MA'nın SC yolla verilmesi suretiyle ortalama 3 gün içerisinde östrus beldeklerinin ortadan kalktığı belirtilmektedir. Yürütülen bu kombine protokol ile östrusun takriben 5 ay boyunca baskılandığı rapor edilmektedir (Fındık ve ark, 1990).

Kedilerde östrusu baskılamak amacıyla, MPA, delmadinon asetat, proligeston, levonorgestrol implantlar ve noretisteron asetat gibi preparatlar da kullanılmaktadır (Aydın ve Abay, 2013).

### **2.2.1.2.2 GnRH Antagonistleri**

GnRH antagonist molekülleri farmakolojik blokaj özelliklerini doğal GnRH ile başarılı bir şekilde yarışmak suretiyle göstermektedirler. Bu şekilde hipofizer gonadotrop GnRH reseptörlerinin antagonist moleküllerce işgal edilerek gonadotropin salınımını dolayısıyla reproduktif işlevlerin ve ovaryum etkinliğinin baskılandığı bildirilmektedir (Sirivaidyapong, 2011; Demirel, 2016) Hipofizde şekillenen bu hızlı baskılanma flare-up etki (ilk uyarım etkisi) oluşmadan meydana gelmektedir (Demirel, 2016).

Antide, 3. nesil yeni bir GnRH antagonisti olmakla birlikte, kedilere 15 gün arayla SC olarak 2 defa 6 mg/kg dozda enjekte edildiğinde östradiol dalgasının başlamasını önlediği ve böylece foliküler gelişimin ve ovulasyonun kısa süreli olarak baskılandığı rapor edilmektedir. Tedavi protokolünün sona erdirilmesinden 17-56 gün sonra ovaryum faaliyetinin tekrar başlamaktadır. (Pelican ve ark, 2005). GnRH antagonistlerinin pahalı üretim maliyeti, günlük yüksek doz uygulama gereksinimi ve yan etkileri sebebiyle gelişimi zaman almaktadır (Demirel, 2016).

### **2.2.1.2.3. Melatonin**

Ekzojen melatonin preparatlarının, kedilerde herhangi bir saptanabilir klinik yan etki göstermeksizin geçici ve geri dönüşümlü olarak seksüel siklusların baskılanmasında kullanıldığı belirtilmektedir. 18 mg melatonin ihtiva eden implantların östrustaki kedilere SC olarak uygulanmasını takriben, 2 ila 4 ay boyunca östrusun etkin bir şekilde baskılandığı rapor edilmektedir (Gimenez ve ark, 2009).

### **2.2.1.3. Ovulasyonun Uyarılması**

Seksüel siklusun östrus dönemindeki kedilerde ovulasyonun uyarılması suretiyle takriben 45 gün (35-76) süren luteal faz (hayali gebelik) evresi tetiklenebilir. Bu sayede birkaç hafta sonra (ortalama  $9\pm 7,6$  gün) beklenen östrusa ulaşmanın önlenebildiği bildirilmektedir. Ancak bu metodun uzun süreli bir çözüm olmadığı unutulmamalıdır. (Root ve ark, 1995; Kutzler, 2007; Goericke-Pesch, 2010). Bununla beraber hayali gebelik meydana getirme maksadıyla tekrarlanan stimülasyonların piyometra oluşumu noktasında ciddi bir risk faktörü olduğu dikkate alınmalıdır (Johnston ve ark, 2001b).

Kedilerde ovulasyon, vaginanın mekanik stimülasyonu yoluyla, GnRH veya hCG hormonları kullanılarak da uyarılabilmektedir (Romagnoli, 2010). Nitekim 25-50 µg GnRH

ya da 0,8 µg buserelinin kas içi enjeksiyonuyla östrus uyarılabilmektedir. Ancak uygulamalar östrusun başlarında (0-2. gün) yapılmalıdır (Wiebe ve Howard, 2009; Goericke-Pesch, 2010; Romagnoli, 2010). GnRH enjeksiyonunu takip eden 3 gün içinde östrus beldeklerinin ortadan kalktığı bildirilmektedir (Fındık ve ark, 1999).

#### **2.2.1.4. İmmünokontrasepsiyon**

İmmünokontrasepsiyon, reprodüktif dokulardan, hormonlardan veya ilgili biyomoleküllerden bir tanesine karşı hayvanları aşılıyarak gebe kalmayı engelleyen immünolojik yaklaşımlardır (Root Kustritz 2005; Kustritz, 2010). Hayvanın spesifik bir dokusuna yapılan aşılama sonucunda, hem o dokuyu yok edecek hem de dokunun normal fonksiyonunda çalışmasına engel olacak antikorlar oluşturma esasına dayanır. Günümüzde klinikte dişi köpeklerin gebeliğini engelleyecek ticari bir aşı henüz piyasaya sunulmamıştır (Root Kustritz, 2005). Araştırılmakta olan konular:

##### *Zona pellucida proteinleri;*

Aşılanmış hayvanlarda siklik aktivite ya durur ya da devam edebilir. Aşılama tekrarı gerekliliği bireysel farklılık gösterir. Bu uygulamanın geri dönüşümlü olduğu kadar geri dönüşümsüz de olduğu görülmüştür (Root Kustritz, 2005). Domuz oositlerinden sağlanan anti-zona pellucida aşıları birçok türde kullanılır. Bu aşılar ile ruminatlarda, atlarda, foklarda ve fillerde geri dönüşümlü infertilite sağlanabilmiştir (Purswell ve Jöchle, 2010). Köpekler, domuz zona pellucida proteinine karşı aşılandığında ovaryum atrofisi, folikül havuzunda geri dönüşümsüz hasar ve polikistik hastalık gibi ovaryum patolojileri belirlenmiştir (Root Kustritz, 2005). Fakat dişi kedilerde tamamen etkisiz olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar kedi ve köpeklerin zona pellucidalarında kedi spesifik ve köpek spesifik antijeni tanımlama çabalarına ve dişi kedi ve köpeklerde bağışıklığa bağlı doğum kontrol aşıları için uygun ve daha spesifik ilaçların kullanılması gerekliliğini doğurur (Purswell ve Jöchle, 2010). Gerçekleştirilen bazı çalışmalarda kedilerde ZP proteinlerine karşı bir antikor oluşumu sağlanmış ancak bu antikorlar gebeliği engellemede etkisiz kalmıştır (Gorman ve ark, 2002; Levy ve ark, 2005; Kutzler ve Wood, 2006; Munson, 2006).

##### *GnRH'ya karşı antikor üretimi;*

Hayvanların kendi vücutlarında hazırda ve kolaylıkla geliştiremeyecekleri antikorları sağlayan bir çeşit ilaçtır. Test edilmiş hayvanlardaki bağışıklık yanıtın zayıf olduğu belirlenmiştir (Root Kustritz, 2005).



İmmünokontraseptif aşılar bir başka seçenek hormonal antijenlerdir. GnRH kompleksinin antijenliği 1970'lerden beri bilinmektedir. Çünkü küçük peptidler zayıf antijenleri üretirler, kuvvetli ve aynı zamanda güvenli adjuvanlara ihtiyaç vardır. Adjuvanlar, aşıları gerekli minimum enjeksiyonla etkili kılmalıdır. Fakat adjuvanların en az seviyede lokal reaksiyon oluşturmaları istenmektedir. Bu aşıların birçok türün dişi ve erkek bireylerinde etkili olabileceği belirtilmiştir. Erkek köpeklerde benign prostat hiperplazisi tedavisinde GnRH aşıları kullanılmaktadır (Purswell ve Jöchle, 2010). Sonuç olarak kedilerde GnRH'ya karşı immünizasyon denemelerinin başarılı sonuçlar vermediği rapor edilmiştir (Aydın ve Abay, 2013).

#### *LH reseptörleri;*

Östrus siklusunun, LH reseptörlerine karşı antikor üretilerek baskılandığı bildirilmektedir. Karnivorlarda LH ve LH reseptörleri amaçlanarak gerçekleştirilen immünokontrasepsiyon ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Öyle ki geliştirilen sığır LH reseptör aşısı kullanılan kedilerde 11 ayı aşan sürelerde östrus ertelenmesi belirtilmiştir (Aydın ve Abay, 2013).

#### **2.2.1.5. Östrus ve Ovulasyonun Uyarılması Amacıyla GnRH Agonistlerinin Kullanılması**

Deslorelin gibi uzun etkili GnRH agonistleri ilk önce FSH ve LH salınımını stimüle ederek folikülogenezis ve ovulasyona sebep olup ardından gonadotropinlerin salgılanmasını sekresyonunu baskı altına almaktadır (Kutzler, 2007; Goericke-Pesch, 2010). Anöstrustaki köpeklerde deslorelin implantları östrusu indüklemektedir. Kedilerde östrusu uyarmak amacıyla GnRH analogları gerektiği kadar çalışılmamış bir konudur. Ancak köpeklerden elde edilen sonuçlar, kedilerde de deslorelin implantlarla östrusun uyarılabileceği kanaatini doğrulamaktadır (Kutzler, 2007).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Hayvan Materyali

2011-2014 yılları arasında yürütülen araştırma için gerekli olan materyal, 7 ay-4 yaş arasındaki Aydın ve İzmir illerinde barınan farklı ırklardan seçilmiş (Kısa Tüylü Klasik Desenli Tekir n=15, Siyam Kedisi n=2, Van Kedisi n=1, Ankara Kedisi n=1, İran Kedisi n=1) toplam 20 adet olgun sağlıklı ev ortamında barındırılan dişi kediden meydana gelmektedir. Araştırma süreci başlamadan önce yapılan klinik muayeneler ve alınan anamnezler sonucunda hayvan materyalini oluşturan kedilerin, fertilité yönünden bir sorunu olmayan, sağlıklı gebelikler geçirdiği ve aktif östrus gösterdikleri belirlenmiştir. Ayrıca çalışma öncesi ön hazırlık döneminde östrus siklusu takipleri yapılmıştır. Araştırmada kullanılan temel materyale ek olarak, olası östrus varlığını tespit etmek üzere bir adet ev ortamında barındırılan erkek kedi (Ankara-Van Kedisi Melezi) vazektomize edilmiştir. Dişi kediler, implantların yerleştirilmesinden en az bir hafta öncesinden takibe alınmışlardır. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı (ADÜ-HADYEK) tarafından 09.02.2011 tarih ve B.30.2.ADÜ.0.00.00.00/050.04/2011/008 sayılı karar ve izin ile araştırmanın yürütülmesi onaylanmıştır.

İmplantların yerleştirildiği kediler ev ortamında barındırılmışlardır. Kediler mevsimsel gece-gündüz süreleri ile barındığı ortamın aydınlık olma durumuna göre günlük olarak ortalama 11-17 saat ışık almışlardır. Bu sayede beslenme ve barınma kaygısı güdülmeden dişi kedilerde neredeyse yıl boyu östrus davranışları izlenebilmektedir. Vazektomize erkek kedi, dişilerle rutin klinik muayene günlerinde bir araya getirilmiştir.

Araştırma dönemi boyunca tüm kediler, sahiplerinin daha önceden uyguladığı beslenme programlarına devam etmişlerdir. Erişkin kediler için üretilmiş ticari kuru mama, ev yemekleri, kediler için üretilmiş ticari yaş mamalar gibi besinler genel diyet bileşenlerini oluşturmuştur. Ancak hipofizyal down regülasyonun gerçekleşmesiyle birlikte kilo alma eğilimi gösteren kedilere, hızlı kilo alımının engellenmesi ve sağlıklı bir yaşam şekli sunulması amacıyla kedi sahiplerinin sosyo-ekonomik durumları da göz önüne alınarak düşük enerjili mama kullanımı önerilmiş ve beslenme düzenleri değiştirilmiştir. Yaşam alanlarında her daim ulaşabilecekleri taze su ve su kaynakları bulundurulmuştur.

Klinik ortamında gerçekleştirilen muayeneler dışında çalışmada kullanılan tüm kediler günlük aktivitelerine doğal ve sosyal ortamları haline gelen ev ortamlarında serbestçe devam etmişlerdir.

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1. Çalışma Dönemi ve Hayvan Materyalinin Gruplandırılması**

Çalışma materyali için spesifik bir ırk aranmamış olup daha önce aktif kızgınlık gösterdiği ya da fertil gebelikler geçirdiği bilinen kediler tercih edilmiştir. Araştırmaya ait implantasyonlar yapılmadan önce kediler genel sağlık kontrolünden geçirilmiştir. Gebelik şüphesi olan ya da ultrasonografik görüntüleme sonucu gebe olduğu tespit edilen kediler çalışmaya alınmamıştır. Alınan anamnezler doğrultusunda olası bir operatif kısırlaştırma geçmişi riski düşünülerek sol fossa paralumbal bölge ve abdominal bölge tıraş edilerek operatif kesi izleri aranmıştır. Üreme fonksiyonları stabil olan dişi kediler araştırmaya dahil edilmek üzere en az bir hafta süreyle takibe alınmışlardır.

Araştırmanın hedeflediği değerlere erişebilmek için iki deney grubu ve bir kontrol grubu belirlenmek suretiyle gelişigüzel olarak üç çalışma grubu oluşturulmuştur. Grup 1'deki kedilere (n=6) uzun süre salınım yapan 4,7 mg deslorelin içeren implantlar (Suprelorin®, Virbac A.Ş., Fransa) özel enjektörlerle deri altına yerleştirilmiştir. Toplamda 8 adet dişiye 4,7 mg deslorelin içeren implantlar uygulanmıştır. Ancak K8 kodlu kedi kistik endometriyal hiperplazi sebebiyle ve K6 kodlu kedi evden kaçma davranışından dolayı araştırma dışı kalmıştır. Grup 2'deki kedilere (n=6) ise deslorelin implantının dozu yarıya düşülerek 2,3 mg deslorelin içeren implantlar özel enjektörlerle deri altına yerleştirilerek bir GnRH analogu agonisti olan deslorelinin düşük doz etkinliği denenmiş olup organizmada var olan down-regülasyon mekanizması aktive edilmek suretiyle östrusun baskılanması amaçlanmıştır. Grup-2'de kullanılan implantın piyasada ticari takdim şekil bulunmamaktadır. Hassas terazi kullanılarak steril laboratuvar ortamında tarafımızca hazırlanmıştır. Grup 3'teki kediler (n=6) ise kontrol grubu olarak belirlenerek plasebo implant (fizyolojik tuzlu su) tatbik edilmiştir.

İmplantasyon alanı, olarak interskapular bölge tercih edilmiştir. Böylelikle yüksek deri fleksibilitesine sahip ilgili bölge implantların kolaylıkla muayene edilebilmesine de olanak sağlamıştır. Uygulama kolaylığı ve enfeksiyon riskinden kaçınma maksadıyla bölge tıraş edilerek povidon iyot solüsyonuyla derinin asepsisi gerçekleştirildikten sonra alkolle

temizlenerek özel olarak hazırlanmış implantlar deri altına tatbik edilmiştir. Yapılan uygulamalarda yaklaşık 3 mm çapında oluşan aplikasyon yararının kapatılması için herhangi bir deri dikişine ihtiyaç duyulmamıştır. Ancak yaranın optimum sürede iyileşmesi için Bepanthene Plus Krem (Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti., İstanbul) kullanılmıştır. İlk 24 saatlik süreçte yara dudakları birleşmiş ve 48 saat sonunda sağlıklı yara iyileşmeleri gözlemlenmiştir. İmplantasyon günü, 0. gün kabul edilerek araştırma takvimi oluşturulmuştur. İmplantların uygulanmasında sonra oluşabilecek östrus indüksiyonu safhasında fiziksel olarak östrus gösterme günleri takip edilmiştir (flare-up etki). Çalışmaya dahil edilen her kedinin genel sağlık kontrolü, davranışsal östrus takibi ve vaginal sitoloji muayeneleri 0.gün, 2.gün, 4.gün, 6.gün, 15.gün, 30.gün, 45. günlerde takip edilerek deslorelin içeren implantların etkinliği araştırılmıştır.

Grup-1'de yer alan 2 adet ve Grup-2'de yer alan 2 adet ergin dişi ev kedisinin implantasyonu aynı anda gerçekleştirilmiş olup diğer implantasyonlar yılın farklı zamanlarında yapılmıştır. Özellikle klinik ortamının oluşturacağı stres faktörü düşünülerek implantasyon işleminden 12 saat önce kediler aç bırakılmıştır. Kedilerin hiçbirine genel anestezi prosedürü uygulanmamıştır. Fakat ürkek veya agresif davranışlar sergileyen on bir hasta sedasyona alınmış olup sedasyondan uyanma süreci sessiz sakin bir ortamda takip edilmiştir (Atropin deri altı, atropin sülfat, 0.45-0.06 mg/kg, Teknovet, Türkiye, Pre-anestezi; Alfazyn %2 kas içi, ksilazin HCl, 0.1 ml/kg ya da 0.55-1.1 mg/kg, Egevet, Türkiye). Diğer dokuz kedide ise sedasyona gerek duyulmamıştır.

### **3.2.2. Vaginal Sitoloji ve Davranışsal Östrus Bulgularının Takibi**

Bir GnRH analogu olan deslorelin implantının östrus üzerindeki etkinliği belirlemek amacıyla dişi kedilerden, 0.gün, 2.gün, 4.gün, 6.gün, 15.gün, 30.gün, 45. günlerde vaginal sitoloji örnekleri alınmıştır. Ayrıca hazırlanan hasta takip formu ile davranışsal değişiklikler ile östrus beldeklerinin takibi yapılmıştır.

Vaginal sitolojik örneklerin toplanarak hazırlanması için öncelikle ilgili araç ve gereçler hazırlanmıştır. Bu ekipman, piyasadan hazır temin edilen stok Giemsa boyası, % 70'lik etil alkol çözeltisi, rodajlı mikroskop lamları, standart cam şale, Pastör pipeti, filtre kağıdı, zaman sayacı ve eküvyon çubuklarından oluşmaktadır. Mikroskop görüş sahası alanı hesaplanması

için üzerinde 10 mikrometre aralıklarla çizilmiş çizgilerden oluşan ölçeği bulunan, 1 mm'lik mesafeyi 100 eşit parçaya bölerek hazırlanmış objektif mikrometre lamı kullanılmıştır.

Anatomik olarak köpeklere göre daha ufak boyutlara sahip kedi genital organından epitelyal hücre örneklerinin alınması için daha çok Diş Hekimliğinde kullanım sahası bulan tek kullanımlık steril mikro eküvyon çubukları tercih edilmiştir (TPC Advanced Technology, Disposable Micro Applicators, M6500-R, Kaliforniya, ABD). Bu bağlamda, pudendum femininum (vulva) sağdan ve soldan sınırlayan iki labium pudenti nazikçe ayrılarak rima pudendiden geçilmek suretiyle herhangi bir çevre dokuyla temas edilmeksizin vaginal kanala ulaşılmıştır. Bunu takiben vaginanın dorsal duvarına temas ettirilen svab hafifçe bastırılıp, hızlıca 360° döndürülerek vaginal epitelyal hücre örnekleri toplanmıştır. Svab, aynı şekilde hiçbir doku ile temas ettirilmeden yavaşça geri alınmıştır. Bazı yazarlar spekulum ya da otoskop konisi tavsiye ederken, bazıları ise svabın fizyolojik tuzlu su ile ıslatılarak kullanılmasını önermektedirler. Ancak bunlar kritik bir önem arz etmemektedir (Web\_2).

Swab geri çıkarıldıktan sonra zaman kaybedilmeden artefakt oluşumuna mahal vermeyecek şekilde kuvvetli bası uygulanmadan temiz ve kuru lamaların üstüne yuvarlanarak hücre örnekleri sürülmüştür. Her lam üzerinde 4 adet yayma hattı oluşturularak toplanan örneklerden azami şekilde yararlanılmıştır. Hazırlanan vaginal smear preparatları oda sıcaklığında sürme kısmı üstte olacak şekilde temiz bir yerde 5 dakika hava kurumasına bırakılmıştır. Kuruyan sürme preparatların üzerini kaplayacak şekilde %70'lik etil alkol ile 5-7 dakika boyunca tespit edilip lamın üzerinde kalan alkol döküldükten sonra tekrar hava kurumasına bırakılmıştır. Kimyasal olarak fikse edilen preparatlar, çoğu klinik durumda tanı amaçlı kullanılan alkol bazlı bir Romanowsky boyası olan Giemsa Boyama Tekniği kullanılarak renklendirilmiştir (Web\_3). Bu amaçla piyasadan hazır temin edilen stok Giemsa boyası (Giemsa azur eozin metilen mavisi çözeltisi, Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic. A.Ş., Almanya) filtre kağıdıyla süzülükten sonra her 10 ml tampon çözeltiye (izo-buffer solüsyonu) 15 damla ilave edilerek sulandırılmıştır ve homojen hale getirilmiştir. Hazırlanan Giemsa boya solüsyonu lamın üzerini kaplayacak şekilde dökülüp 15-30 dakika beklenilerek doku örneklerinin yeterli boya alması sağlanmıştır. Boyanan preparatlar distile su içeren standart cam şale içine 3-4 kez batırılıp çıkarılarak yıkanmıştır. Ortak muayene günlerinde birden fazla sürme preparat boyanacağından dolayı 40 ml hacminde sıvı alabilen standart cam şale için uygun ölçü belirlenerek taze Giemsa boyama solüsyonları hazırlanmıştır. Bu esnada distile su içeren ikinci şale yıkama için hazırlanmıştır. Preparatın renksizleşmesini önlemek

için aşırı yıkamadan kaçınılmıştır. Fazla boyanın uzaklaştırıldığı lamlar düşey pozisyonda dizilerek oda ısısında hava kurummasına bırakılmıştır.

Boyanan vaginal smear preparatları, Adnan Menderes Üniversitesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Kliniği imkanları çerçevesinde detaylı bir mikroskopik incelemeye tabi tutulmuştur (Olympus Binoküler Mikroskop CX21). Preparatların incelenmesinde önce rutin ışık mikroskobu kullanılarak düşük objektif altında (10x) genel boyama özellikleri ve hücre dağılımı değerlendirilmiş olup ardından büyük objektif altında (40x) ayrıntılı olarak sitolojik tarama gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda smearlarda görülen ve morfolojik olarak tayin edilen hücre topluluğu; bazal, parabazal, küçük intermediyer, büyük intermediyer, süperfisiyal, çekirdeksiz süperfisiyal hücreler ile eritrositler ve nötrofillerden meydana gelmektedir. Her vaginal smear örneğinde preparatın geneline ışık tutacak görüş sahası alanları, bu tez çalışmasında kullanılan mikroskop için hesaplanmıştır. 40x büyütmede  $1589 \mu\text{m}^2$  ( $0,001589 \text{ mm}^2$ ) alanda hücre tiplendirilmesi yapılmıştır. 10x büyütmede  $25434 \mu\text{m}^2$  ( $0,025434 \text{ mm}^2$ ) alanda ise hücre tiplerinin dağılımı ve yüzde dağılımı değerlendirilmiştir ( $\pi=3,14$ ). Hesaplanan birim alanlar üzerinden saptanarak, 10x ve 40x büyütmelemede yüksek çözünürlüğe sahip dijital fotoğraf makinası kullanılarak farklı görüş sahalarından görüntüler alınmıştır. Bilgisayar ortamına aktarılan fotoğraflar PhotoScape v3.6.2 programı kullanılarak görüş sahalarında var olan vaginal epitel hücreler sayılmıştır ve % oranları belirlenerek rapor edilmiştir. Mikroskopik incelemesi tamamlanan ve fotoğrafları çekilen sürme preparatlar kapaklı lam saklama kaplarına kaldırılmıştır.

Öte yandan davranışsal östrus takibi yapılmıştır. Tüm kediler barındıkları ev ortamında da gözlemlenmiş olup sosyal çevreleri incelenmiştir. Ayrıca bilateral konjunktival enflamasyona sahip bir kedinin sağaltımına başlanılarak tedavi bitiminde implantasyon gerçekleştirilmiştir. Kedileri stres faktöründen olabildiğince uzaklaştırabilmek için klinik ortamında gerçekleştirilen muayeneler uzun bir zamana yayılmamıştır. Davranışsal östrus takipleri ve vaginal sitolojik preparatların hazırlanması gerekli görülen hallerde ev ortamında gerçekleştirilmiştir. Araştırma takviminin ön gördüğü süre zarfında vücut ağırlıklarındaki değişimler, ortalama ışık alma süresi, yemek yeme frekansı, yemek alım miktarı ve genel sağlık kontrolü çalışma takviminde yer alan günlerde gerçekleştirilen muayenelerle yapılmıştır. Ayrıca, kuyruğu yana alma, lordoz pozisyonu gösterme, değişik objelere sürtünme, yerde yuvarlanma hareketleri yapma, aşırı miyavlama, aşırı ve sık sık ürinyasyon, seksüel aktivite, vaginal nemlilik veya ele alınma esnasında sinirlenme, memnuniyetsizlik ve kaçmaya çalışma gibi davranışların takibi yapılarak flare-up etki saptanılmaya çalışılmıştır.

Östrusu işaret eden davranışsal bulgular, östrus beldeğinin şiddetine göre 1-4 arasında skorlandırılmıştır. Dişi kediler, belirlenen klinik takip günlerinde vazektomize erkek kedi ile bir araya getirilerek mevcut seksüel aktiviteleri tespit edilmeye çalışılmıştır.

Birden fazla kedinin bulunduğu ev ortamlarında barınan diğer dişi kediler normal yaşamlarına devam ederken aynı sosyal ortamda barınan erkek kediler ortamdan uzaklaştırılmışlardır. Bu bağlamda tarafımızca hazırlanan hasta takip formları kullanılmıştır (Çizelge-1). Bir haftalık sürenin sonunda takibe alınan kedinin seksüel dönemine bakılmaksızın implantasyon işlemi yapılmıştır. Araştırma materyali sahipli ev ortamında barındırılan kedilerden oluştuğu için bir örneklik ve eş zamanlı bir implantasyon yapılamamıştır. Araştırmaya uygun görülen kediler yılın farklı zamanlarında implante edilmişlerdir. Genel sağlık muayeneleri Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Kliniğinde gerçekleştirilmiştir.

**Tablo 2. Hasta Takip Formu**

Hasta Adı: ..... Irkı: ..... Yaşı: .....(aylık)			Uygulama Sayısı:..... Uygulama Tarihi: ...../...../.....						
1.	Vücut Ağırlığı	..... kg.	5.	Ortalama ışık alma süresi	..... gün/sa.				
2.	Beden ısı	..... °C	6.	İdrar / Dışkı					
3.	Mama Alım Frekansı- Miktarı		7.	İştah durumu					
4.	Su alım frekansı-Miktarı		8.	İmplant Muayenesi					
<b>Davranışsal Parametreler</b>			<b>Vajinal Sitoloji Muayenesi</b>						
1.	Kuyruğu Yana Alma	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK				1	2	3	4
2.	Lordozis Pozisyonu	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK				1	2	3	4
3.	Değişik Objelere Sürtünme	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK				1	2	3	4
4.	Kaçmaya Çalışma	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK				1	2	3	4
5.	Aşırı Miyavlama	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK				1	2	3	4
6.	Aşırı ve sık sık ürinyasyon	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK				1	2	3	4
7.	Yerde Yuvarlanma Hareketleri	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK				1	2	3	4
8.	Ele alınma esnasında sinirlenme	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK				1	2	3	4
9.	Memnuniyetsizlik/ Huzursuzluk	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK				1	2	3	4
10.	SEKSÜEL AKTİVİTE	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK				1	2	3	4
11.	FLARE UP EFFECT	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK				1	2	3	4
12.	Erkek Kedi varlığı	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK							
13.	Çiftleşme	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK							
			Olası Östrus Dönemi						
			GnRH'nın Yan Etkileri						
			Vajinal Nemlilik <input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK						
			Tüy Dökme <input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK						
			NOTLAR:						



### 3.2.3. Erkek Kedinin Vazektomi Operasyonu

Mart 2011’de, beyaz renkli Ankara-Van Kedisi Melezi 1,5 yaşında ve 7 kg ağırlığında olan K0 kodlu erkek kedi, araştırma kapsamına dahil edilerek ülkemizde ve dünyada fazlaca kullanım alanı bulunmayan fakat özel bir uygulamayı içeren “vazektomi” operasyonu ile kastre edilmiştir. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Kliniği operasyon salonunda gerçekleştirilen operasyon öncesinde, asepsi-antisepsi kurallarına uyularak rutin preoperatif hazırlıklar ve anestezi prosedürü (Pre-medikasyon maksadıyla; Atropin deri altı, atropin sülfat, 0.45-0.06 mg/kg, Teknovet, Türkiye, Pre-anestezi; Alfazyn %2 kas içi, ksilazin HCl, 0,1 ml/kg ya da 0,55-1,1 mg/kg, Egevet, Türkiye, Genel anestezi; Alfamine %10 kas içi, ketamin HCl, 11-33 mg/kg, Egevet, Türkiye) tamamlandıktan sonra erkek kedi ventro-dorsal pozisyonda tespit edildi. Sağ testis, skrotum üzerine yapılan 1-2 cm uzunluğunda enziyon hattından vücut dışına alındı. Vaz deferens tespit edilerek funiculus spermaticusta longitudinal enziyon hattı oluşturuldu. Dar ve hareket alanın kısıtlı olduğu operasyon sahasında vaz deferensin ön ve arkası 3,0 vicryl ile ligatüre edilip iki ligatür arası kesildi. Vücut dışına alınan sağ testis ve funiculus spermaticus reddedilmek suretiyle 3,0 vicryl kullanılarak 4 basit ayrı dikişle operasyon hattı kapatıldı. Aynı işlem sol testiste de sırasıyla uygulandı ancak sol vaz deferensin ekstirpasyonu testis vücut dışına alınmadan gerçekleştirildi. Funiculus spermaticus parsiyal olarak dışarı alındı ve vaz deferense ulaşılarak iki ucu ligatüre edildikten sonra arada kalan bölüm ekstirpe edildi. Başarılı geçen operasyonun ardından 3 basit ayrı dikiş ile enziyon hattı kapatılıp postoperatif antibiyotik (Synulox enjektabl; potasyum klavulanat, amoksisilin trihidrat, 8,75 mg/kg/gün, Pfizer İlaçları Ltd., İtalya) uygulandı.

Erkek kedilerde vazektomi operasyonuna müteakip 49 gün boyunca sperma içerisinde spermatozoa izlenmektedir. Yani erkek kedi bu zaman diliminde üreyebilme kabiliyetine sahiptir (Pineda ve Dooley, 1984; Johnston, 1991).

K0 kodlu erkek kedinin eski sağlığına kavuşması ve fertililenin devam ettiği düşünülen sürenin geçmesi (yaklaşık 2 ay) beklenilmiştir. Suprelorin implante edilen dişi kedilerle programlı olarak implantasyonun 15., 30., ve 45. günlerinde, kontrol grubundaki kedilerle ise rutin muayene günlerinde bir araya getirilerek dişi kedilerdeki olası östrus beldeklere ve çiftleşme davranışı saptanmaya çalışıldı. Ancak 30. günden sonra dişi kedilerin erkeğe ilgi duymadığı ve çiftleşmeye yanaşmadığı dikkati çekmiştir. Grup-1’deki 2 kedi ile implantasyonun 6. gününde erkek kedi ile bir araya getirilmesine rağmen çiftleşme meydana gelmemiştir.

### 3.2.4. İstatistiksel Analizler

Tüm dişi kedilerde değerlendirilen ilaç etkinliğinin ana parametreleri, vaginal sitoloji bulguları ve davranışsal bulgulara dair gözlemlerdir. Davranışsal bulgu skorları 1-4 arasında skorlanmıştır. İstatistiksel hesaplamalar SPSS programı vasıtası ile yapılmıştır. Çalışmada elde edilen veriler araştırma günlerine göre gruplar arasında meydana gelen varyasyonların öneminin saptanması açısından Kruskal-Wallis analizi ile değerlendirilmiştir. Kruskal-Wallis, parametrik olmayan tek yönlü varyans analizi yöntemidir. Her bir bulgunun istatistiksel olarak anlamlılık değeri 0.05'den daha küçük değerler önemli ( $P<0.05$ ), daha büyük değerler ise önemsiz olarak kabul edilmiştir ( $P>0.05$ ). Bütün parametreler için etkinlik süresinde standart hata ve median değerleri hesaplanmıştır. Kruskal-Wallis analizi sonuçlarına göre benzer harfler gruplar arasında fark olmadığını, farklı harfler ise istatistiksel açıdan bir farkın mevcudiyetini bildirmektedir.

## 4. BULGULAR

İmplantasyon yarasının iyileşme süresinden sonra bölgenin muayenesinde; deri altında şekillenen geçici kistlerin beraberinde çeşitli komplikasyonlarla karşılaşılma olup implantasyon bölgesini kaşıma davranışları dikkati çekmiştir. İmplantların bütünlüğünü koruduğu ve absorpsiyonun şekillenmediği tespit edilmiştir. 45 gün devam eden çalışma takviminin ilk 30 gününde iştah durumu, mama ve su alım frekansı/miktarlarında anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Ancak 45. muayene gününde gözlemlenen ortalama beden ağırlığındaki hafif yükselme kemosterilizasyonun yanı sıra iştah ve mama alım miktarının artması ile ilişkilendirilmiştir. İncelemede idrar ve dışkı muayenesi yapılmıştır. Bu bağlamda belirlenen iç parazitlere karşı ve piyelonefritis tanısı konulan K1'e ilgili tedavi prosedürü uygulanmıştır.

Çalışma takvimi süresince davranışsal ve sitolojik bulgular değerlendirilerek olası östrus dönemleri tespit edilmiş olup implantasyon günü östrusta olan kedilerde ve flare-up etki günlerinde hiperemik ve ödemli vagen dokusu izlenmiştir. Çalışma boyunca çiftleşme davranışı ile karşılaşılma saptanmamıştır. Genel olarak, ilerleyen süreçte aşırı tüy dökme dikkati çekmiştir. Ancak bu durumun deslorelinin yan etkisi olmasının yanı sıra mevsime bağlı olabileceği de düşünülmüştür.

Sunulan tez çalışmasında östrus döneminde gözlenen tüm davranışsal parametreler etraflıca değerlendirilerek deslorelinin vaginal kanalda oluşturduğu hücresel değişimler rapor edilmiştir.

### 4.1. Davranışsal Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme

Dişi kedilerde, östrus beldekleri ve vaginal sitojinin kendisine özgü deseni arasındaki korelasyon çerçevesinde araştırılan 4,7 mg ve 2,3 mg deslorelin içeren implantların etkinlikleri konusunda davranışsal bulgular değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda takip edilen kedilerde 4., 6., 30. ve 45. günlerde çiftleşme davranışı ile karşılaşılma saptanmıştır.

Grup-1'de 0. gün bazı kedilerde yerde yuvarlanma hareketleri, kuyruğu yana alma, lordozis ve değişik objelere sürtünme davranışları, kaçmaya çalışma ile aşırı ve sık sık ürinyasyon, aşırı miyavlama gibi östrus beldeklerinin hemen hepsi izlenmiştir. Alınan anamnezler de bu durumu doğrulamaktadır. 4. gün davranışsal olarak flare-up etki

gözlenmiştir. En belirgin östrus davranışı lordozistir. 6. gün östrus beldekleri de sitolojik bulguları desteklemektedir. Davranışsal bulgular bu tabloyu doğrulamaktadır. Hemen hemen tüm östrus beldekleri gözlenmiştir. Nitekim kuyruğu yana alma ve lordozis pozisyonu gösterme gibi östrus davranışları da, inspeksiyonda bu durumu doğrulamaktadır. 15. gün Grup-1'i oluşturan dişi kedilerin yarısında kaçmaya çalışma, aşırı miyavlama, lordozis pozisyonu, kuyruğu yana alma, değişik objelere sürtünme, yerde yuvarlanma hareketleri gibi davranışsal östrus beldekleri izlenmiştir. 30. gün erkek kedi varlığı ile desteklenen davranışsal bulgular, östrusta olmama ve desloreline bağlı anöstrus hikâyesini, üreme mevsimine rağmen doğrulamaktadır. K3 ve K7, kuyruğu yana alma ve lordozis gibi davranışsal östrus beldeklerini göstermelerine rağmen erkek kediyi kabul etmemiştir.

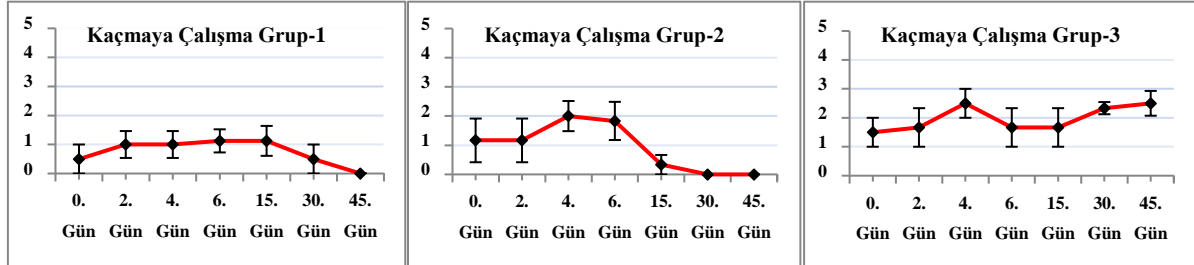
Grup-2'de 0. gün bazı kedilerde yerde yuvarlanma hareketleri dışında kuyruğu yana alma, lordozis ve değişik objelere sürtünme davranışları, kaçmaya çalışma ile aşırı ve sık sık ürinyasyon gibi östrus beldeklerinin hemen hepsi belirgin olarak izlenmiştir. Alınan anamnezlerin de bu durumun doğruladığı rapor edilmiştir. 2. gün nitekim kuvvetli östrus beldekleri de indüklenmiş östrusu işaret etmektedir. Sitolojik ve davranışlar bulgular birbirleri ile örtüşmektedir. 4. gün kaçmaya çalışma davranışı belirgin olarak izlenmiştir. 15. muayene gününde erkek kediyeye ilgi gözlenmemiştir. K14 kodlu dişi kedide bazı seksüel davranışların izlendiği not edilmiştir. Östrustan postöstrusa geçiş aşamasında olduğu düşünülmektedir. Bu noktada Grup-1'de yer alan K2 kodlu dişi kedi ile benzerlik göstermektedir. 30. gün sakin tavırlar sergilemektedirler. Herhangi bir östrus beldeği görülmemesine karşın süperfisiyal hücrelerle karşılaşmıştır. 45. gün Grup-2'yi oluşturan dişi kediler üreme mevsiminde olmasına ve vazektomize erkek kedi ile bir araya getirilmesine rağmen östrusa dair herhangi bir davranış sergilememiştir. Bir önceki muayene günü bulguları ile benzerlikler bulunmaktadır. 45. gün K12 kodlu dişi kedide aşırı ve sık sık ürinyasyon, yerde yuvarlanma hareketleri ve değişik objelere sürtünme gibi östrus davranışları izlenmiştir. Grup-2'yi oluşturan kediler 30. ve 45. günlerde erkek kediyle çiftleşmeyi kabul etmemiştir.

#### *Kaçmaya çalışma;*

Evden kaçma davranışı, daha çok ev, apartman dairesi ya da ofis ortamında barındırılan kedilerde karşılaşılan ve felis catusun doğal ortamında var olmayan bir davranış şeklidir. Evcilleşme süreci ile birlikte günlük hayatının rutini olan bir ekosistemin sonucu olarak, çiftleşme döneminde erkek kedi arayışı ile açığa çıkmış bir östrus beldeği olabileceği akla yatmaktadır. Bu bağlamda 4,7 mg deslorelin içeren implant uygulanmış Grup-1'de oluşan

manzaraya göre; deslorelinin yol açtığı indükleniş östrus sürecinde, kaçmaya çalışma davranışının var olduğu ve implantasyonun 15. güne kadar hafif bir ivme ile arttığı gözlemlenmiştir.

**Şekil 2.** Çalışma ve kontrol gruplarının *kaçmaya çalışma davranışı* açısından karşılaştırılması



K6 kodlu dişi kedi, implantasyonun 15. günü evden kaçmış ancak geri gelmediği ve tüm aramalara rağmen bulunamadığı için çalışmadan çıkarılmıştır. Bu davranış ve implant dozu ele alındığında genel görüş, deslorelinin etkinliğinin tam olarak açığa çıkarak 30. gün dolaylarında kendini gösterdiği ve nihayetinde 45. güne varıldığında tamamen ortadan kalktığı yönündedir. 2,3 mg deslorelin içeren implantın uygulandığı Grup-2’de ise farklı bir manzara ile karşılaşmış olup evden kaçmaya çalışma davranışı daha yoğun bir şekilde (özellikle 4. ve 6. günlerde) seyretmiştir. İmplantasyonun ilk günlerinde yoğun bir şekilde açığa çıkan bu davranışa ait anamnezler özellikle implantasyonun ilk haftasında dişi kedilerin barındırıldıkları bölgenin giriş ve çıkış noktalarını kontrol ettikleri bildirmektedir. Fakat Grup-1 ile karşılaştırdıklarında 15. güne gelindiğinde göze çarpan bir düşüş yaşandığı ve 30. gün tamamen ortadan kalktığı saptanmıştır. Öte yandan bu veriler kontrol grubuna göre benzerlik göstermemektedir. Çalışma gruplarında baskılanmış bir tablo hâkimdir. Kontrol grubu ile Grup-2, 6. güne kadar benzerlik gösterse de daha sonraki günlerde devam eden mevsimsel östrus sürecinin evden kaçma davranışını indüklediği ve 45. muayene gününe kadar belirgin bir ivme ile arttığı izlenmiştir. Tüm bunlardan yola çıkarak çalışmamızda tam doz (4,7 mg deslorelin) ve yarım doz (2,3 mg deslorelin) olarak tasarlanan implant tedavisinin evden kaçma davranışını baskıladığı ve belirli bir süre sonra kontrol altına aldığı apaçiktir. Hemen her kedide görülmeyen bu davranış adına implante edilen dişi kedilerin, 30. implantasyon güne kadar istenmeyen çiftleşme davranışına karşı herhangi bir erkek kedi ile bir araya getirilmemesi önerilmektedir.

Kaçmaya çalışma davranışının 45. gün çok yüksek düzeyde anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $P<0.001$ ). 30. günde ise istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmüştür ( $P<0.05$ ).

30. gün Grup-2’de, 45. gün ise çalışma gruplarının her ikisinde de *kaçmaya çalışma* davranışı tamamen bitmiştir.

**Tablo 3.** Kaçmaya çalışma davranışının araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi

Kaçmaya Çalışma							
Grup	0. Gün	2. Gün	4. Gün	6. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün
Grup-1 Ortalama ± Standart Hata (Median)	0.5 ±0,5 (0)	1 ±0.46 (0,5)	1 ±0.46 (0,5)	1.13 ±0,4 (1)	1.13 ±0.52 (0,5)	0,63 ± <b>0,38<sup>a</sup></b> (0)	0 ± <b>0.0<sup>a</sup></b> (0)
Grup-2 Ortalama ± Standart Hata (Median)	1.17 ±0.75 (0)	1.17 ±0.75 (0)	2 ±0.52 (2,5)	1.83 ±0.65 (2)	0.33 ±0.33 (0)	0 ± <b>0.0<sup>a</sup></b> (0)	0 ± <b>0.0<sup>a</sup></b> (0)
Grup-3 Ortalama ± Standart Hata (Median)	1.5 ± 0,5 (2)	1.67 ±067 (1,5)	2.5 ± 0,5 (3)	1.67 ±0.67 (1,5)	1.67 ±0.67 (1,5)	2,33 ± <b>0.21<sup>b</sup></b> (2)	2,5 ± <b>0,43<sup>b</sup></b> (2,5)
<b>P değeri</b>	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	<b>0.02</b>	<b>&lt; 0.001</b>

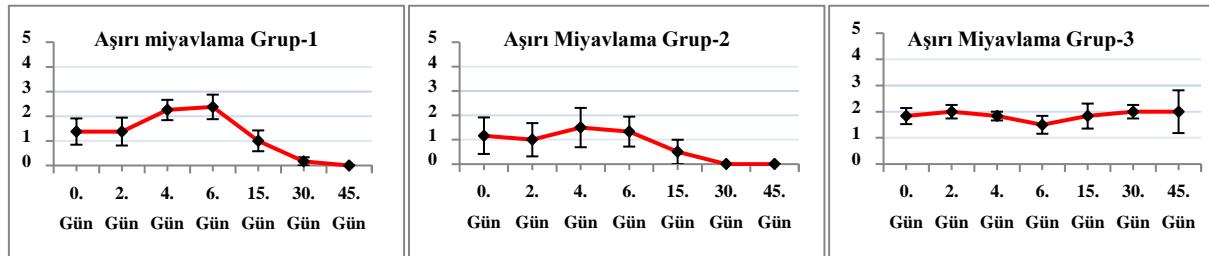
<sup>a, b</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle ifade edilen ortalamalar istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $P < 0.05$ ).

<sup>a, b</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle ifade edilen ortalamalar istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $P \leq 0.001$ ).

Bu durum istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir. 30. günden sonra ilaç etkinliğini *kaçmaya çalışma* parametresi adına belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. İlk 15 günlük dönemde ise önemli bir değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur ( $P > 0.05$ ).

*Aşırı miyavlama;*

**Şekil 3.** Çalışma ve kontrol gruplarının *aşırı miyavlama davranışı* açısından karşılaştırılması



Miyavlama davranışı kedilerde, ister doğal ortamlarında olsun ister ev ortamında barındırılışın şiddet, süre ve ton gibi parametrelerde varyeteler göstererek birden fazla davranış biçimini kapsamaktadır. Üreme mevsimi boyunca karşımıza çıkan arayış tarzında, erkek kediye sesleniş olan aşırı miyavlama davranışı bazen tok bir mırıldanma bazen de yüksek

tonda ve süreklilik arz eden östrus beldeklerinden biri olarak gözlemlenmiştir. Hemen hemen tüm dişi kedilerde karşılaşılan aşırı ve sürekli miyavlama davranışına Grup-1’de de rastlanılmıştır. İmplantasyonun ilk gününden itibaren var olmakla beraber, 4. ve 6. günlerde (flare-up etki), 2 puanı skalasını üstüne çıkararak belirgin artış göstermiş olup 15. güne gelindiğinde gözle görülür bir azalma yaşanmıştır. 30. günde ise yok denecek kadar az rastlanılmıştır. Bu davranış biçiminin, diğer beldekleri ile beraber koordineli olarak takip edildiği takdirde östrusun varlığı konusuna ışık tutacağı düşünülmüştür. Grup-1’de 45. güne gelindiğinde sürekli ve aşırı miyavlama davranışına rastlanılmamıştır. Grup-2’den de yakın değerler elde edilmiştir. Ancak tam doz uygulanan kediler kadar yüksek verilere ulaşılmamıştır. Şöyle ki; 2 puan sklasına en yakın izlenim postimplante 4. gündedir. Bu günden sonra ivmeli düşüşler yaşanmış ve 30. güne gelindiğinde tamamen ortadan kalkmıştır. Mevcut östrus davranışı ele alındığında, tam doz deslorelin uygulanan Grup-1’in yüksek gösterge çizelgesi puanları arz edip daha uzun bir sürenin ardından bu östrus beldeğini ortadan kaldırmasına rağmen, yarım doz deslorelin içeren Grup-2’nin hem daha az gösterge çizelgesi puanına sahip olup hem de daha kısa sürede bu östrus beldeğini ortadan kaldırdığı görülmüştür. Kontrol grubu, aşırı miyavlama davranışının östrusa dair bir beldek olduğu doğrulanmış olup 45 gün boyunca devam eden çalışma takvimi boyunca ortalama 2 puan skalası dolayında sabit değerle seyretmiştir ve hemen her kedide gözlenmiştir.

**Tablo 4.** Aşırı miyavlama davranışının araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi

Aşırı Miyavlama							
Grup	0. Gün	2. Gün	4. Gün	6. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün
Grup-1							
Ortalama	1.38	1.38	2.25	2.38	1	0,13	0
± Standart Hata	± 0.53	± 0.56	± 0.41	±0.50	±0.42	± <b>0,13<sup>a</sup></b>	± <b>0,0<sup>a</sup></b>
(Median)	(1)	(1)	(2)	(2.50)	(0.50)	(0)	(0)
Grup-2							
Ortalama	1.17	1	1.5	1.33	0.5	0	0
± Standart Hata	± 0.75	± 0.68	± 0.8	± 0.62	± 0.50	± <b>0,0<sup>a</sup></b>	± <b>0,0<sup>a</sup></b>
(Median)	(0)	(0)	(0.50)	(1)	(0)	(0)	(0)
Grup-3							
Ortalama	1.83	2	1.83	1.5	1.83	2	2
± Standart Hata	± 0.31	± 0.26	± 0.17	± 0.34	± 0.48	± <b>0,26<sup>b</sup></b>	± <b>0,52<sup>b</sup></b>
(Median)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2,50)
<b>P değeri</b>	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	< <b>0.001</b>	<b>0.001</b>

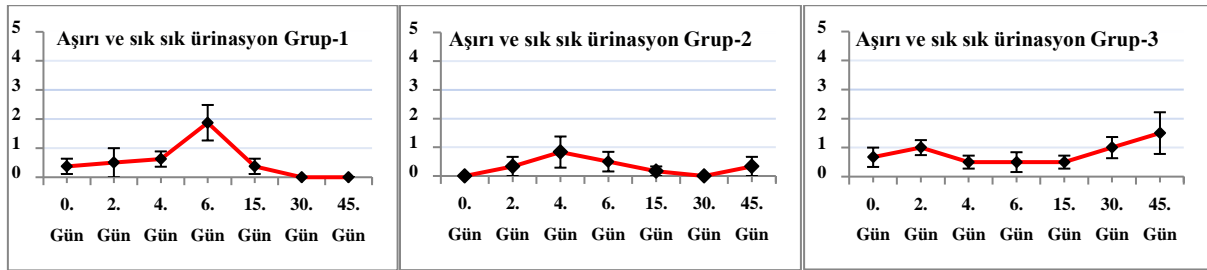
<sup>a, b</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle ifade edilen ortalamalar istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $P \leq 0.001$ ).

Çalışma grupları 15. günlerde bariz düşüşleri işaret etse de deslorelin etkinliğinden tamamen emin olabilmek için 30. güne kadar beklenilmesinin gerektiği düşünülmektedir.

Aşırı miyavlama davranışı istatistiksel açıdan ele alındığında ise klinik bulgular desteklenmektedir. Çalışmanın ilk 15 günlük periyodunda gruplar arasında istatistiksel bir fark olmadığı görülmektedir ( $P>0.05$ ). Tedavinin 30. ve 45. günlerinde araştırma grupları ile kontrol grupları çok yüksek düzeyde anlamlı fark olduğu saptanmıştır ( $P<0.001$ ). 30. gün Grup-2’de, 45. gün ise çalışma gruplarının her ikisinde de *aşırı miyavlama* davranışı tamamen bitmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir. *Aşırı miyavlama* davranışı tedavinin 30. gününden sonra neredeyse görülmemektedir.

*Aşırı ve sık sık ürinasyon;*

**Şekil 4.** Çalışma ve kontrol gruplarının *aşırı ve sık sık ürinasyon davranışı* açısından karşılaştırılması



Daha çok bölge belirleme-işaretleme suretiyle sınır çizmeye yönelik bir davranış olan sık sık ürinasyon esasen erkek kedilerce sergilenen seksüel bir davranıştır. Aynı zamanda doğada koku bırakma yoluyla karşı cinse kendini tanıtmaya ve çiftleşme içgüdüdür. Çalışma gruplarının her ikisinde de dişi kediler adına bazal seviyelerde gözlenen aşırı ve sık sık ürinasyon davranışı Grup-1 ve Grup-2’de flare-up etkinin gözlemlendiği günlerde pik seviyelere ulaşmıştır ve bu noktada dikkat çekici bulunmuştur. Akabinde 30. güne kadar doğrusal olarak azalmış ve ortadan kaybolmuştur. Bu etki Grup-1’de doza bağlı olarak daha belirgin bir artış göstermiş olabilir. Yine de Grup-2’de bir kedide karşılaşılan östrus benzeri davranış kadar dikkat çekicidir. Grup-2’de yer alan K13 kodlu dişi kedide, tedavinin 45. günü yerde yuvarlanma hareketleri, değişik objelere sürtünme gibi davranışlarla birlikte gözlenmiş, erkek kedi ile bir araya getirilmesine rağmen çiftleşme gerçekleşmemiştir. Kontrol grubunda özellikle çalışmanın 15. gününden sonra devam eden belirgin bir artış söz konusudur. Bu davranışın belirgin bir şekilde artması yoğun östrojen içeren idrar ile bölgelerin işaretlenmesi, erkek kediye varlığı gösterme ve dolayısıyla olası bir östrus varlığını düşündürmektedir.



**Tablo 5.** Aşırı ve sık sık ürinasyon davranışının araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi

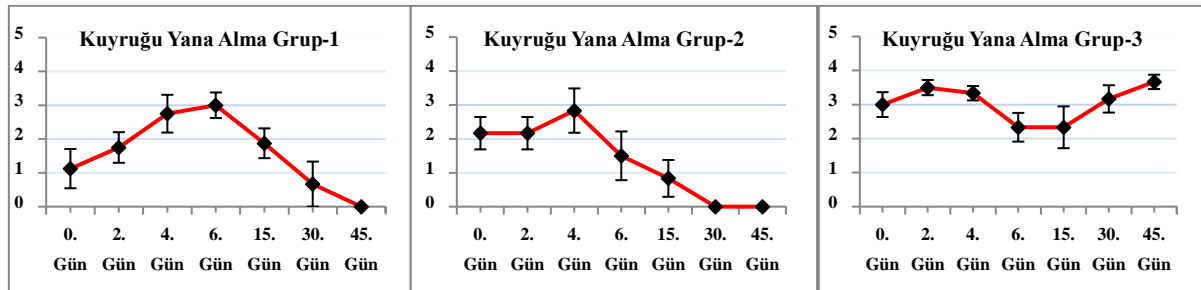
Aşırı ve SıkSık Ürinasyon							
Grup	0. Gün	2. Gün	4. Gün	6. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün
Grup-1							
Ortalama	0.40	0.50	0.63	1.9	0.40	0	0.33
± Standart Hata	± 0.26	± 0.50	± 0.26	± 0.6	± 0.26	±0.0 <sup>a</sup>	± 0.33
(Median)	(0)	(0)	(0.50)	(2)	(0)	(0)	(0)
Grup-2							
Ortalama	-	0.30	0.83	0.50	0.17	0	0.33
± Standart Hata	-	± 0.33	± 0.54	± 0.34	± 0.17	±0.0 <sup>a</sup>	± 0.33
(Median)	-	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Grup-3							
Ortalama	0.67	1	0.50	0.50	0.50	1	1.50
± Standart Hata	± 0.33	± 0.26	± 0.22	± 0.34	± 0.22	±0.37 <sup>b</sup>	± 0.72
(Median)	(0.50)	(1)	(0.5)	(0)	0.50	(1)	(1)
<b>P değeri</b>	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	<b>0.04</b>	ÖD

<sup>a, b</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle ifade edilen ortalamalar istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $P<0.05$ ).

Bir GnRH analogu olan deslorelinin kısa dönem etkinliğinin araştırıldığı 45 günlük süreyi kapsayan tedavinin yalnızca 30. gününde gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark saptanmıştır ( $P<0.05$ ). Çalışma grupları birbirine benzerlik göstermiştir. 30. gün Grup-1 ve Grup-2'nin her ikisinde de *aşırı ve sık sık ürinasyon* davranışı tamamen bitmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir. Kontrol grubu ise *aşırı ve sık sık ürinasyon* davranışı yönünden farklılık arz etmektedir. Çalışmanın diğer günlerinde gruplar arasında istatistiksel bir fark olmadığı görülmektedir ( $P>0.05$ ).

*Kuyruğu yana alma;*

**Şekil 5.** Çalışma ve kontrol gruplarının *kuyruğu yana alma* davranışı açısından karşılaştırılması



Dişi kedilerde, davranışsal olarak çoğu zaman ayırımının çok zor yapıldığı proöstrus ve östrus evreleri iç içe geçmiş gibi bir tablo halinde seyredebilir. Bu noktada östrusu işaret eden bazı davranışlar hem proöstrusta hem de östrusta gözlemlenmektedir. Nitekim dişi kedi

östrusla beraber çiftleşmeyi kabul eder. Kuyruğu yana alma davranışlı östrus evresinde gözlemlenen, dişinin çiftleşmeye hazır olduğunu işaret eden ve perineal bölgenin presentasyonunu içeren bir beldektir. Daha çok lordozis ile kombine olarak gözlemlenir. Grup-1’de bu davranış çalışmanın başlangıcından beri var olmakla beraber implantasyon sonrası 4. gün ciddi bir artış göstermiş ve akabinde 6. günde pik seviyeye ulaşmıştır ki bu gün flare-up etkinin bu grup adına gözlediği gündür. Devam eden süre zarfında kademeli, olarak azalmış 30. gün bazal seviyede seyretmiş ve 45. gün tamamen ortadan kalkmıştır. Grup-2 için de flare-up etkinin gözlemlendiği gün (postimplante 4. gün) pik seviyede izlenmesi benzerlik arz etmektedir. Ancak Grup-2’de zaten 2 puan skalasının üzerinde başlayan kuyruğu yana alma davranışı 4. gün anlamlı bir artış göstermiş ve daha şiddetli bir ivme ile 6. ve 15. günlerde gerileyerek 30. güne varıldığında tamamen ortadan kalmıştır. Kontrol grubu ise ilk 4 gün çok yüksek puan skalasına sahiptir. 6. ve 15. günler arasında hafif bir düşüş gözlenirse de devam eden takvim boyunca artan bir artış saptanmıştır. Bu noktada deslorelinin tam ve yarım dozunun etkinliği daha bariz olarak fark edilmektedir.

Kuyruğu yana alma davranışının, tedavinin 45. günü istatistiksel açıdan çok yüksek düzeyde anlamlı bir farklılık arz ettiği saptanmıştır ( $P<0.001$ ). 30. günde ise istatistiksel yönde anlamlı farklılık görülmüştür ( $P<0.05$ ) ve gruplar arası hata düzeyi %0,2 düzeyindedir. Bu noktada klinik bulgular önem kazanmaktadır.

**Tablo 6.** Kuyruğu yana alma davranışının araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi

Kuyruğu Yana Alma							
Grup	0. Gün	2. Gün	4. Gün	6. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün
Grup-1							
Ortalama	1.13	1,75	2.75	3	1.89	0,75	0
± Standart Hata	± 0.58	±0,45	± 0.56	± 0.38	± 0.44	± <b>0,49<sup>a</sup></b>	± <b>0,0<sup>a</sup></b>
(Median)	(0)	(2)	(3,50)	(3)	(2)	(0)	(0)
Grup-2							
Ortalama	2.17	2,17	2.83	1.50	0.83	0	0
± Standart Hata	± 0.48	±048	± 0.65	± 0.72	± 0.54	± <b>0,0<sup>a</sup></b>	± <b>0,0<sup>a</sup></b>
(Median)	(2,50)	(2,50)	(3,50)	(1)	(0)	(0)	(0)
Grup-3							
Ortalama	3	3,5	3.33	2.33	2.33	3,17	3,67
± Standart Hata	± 0.37	±0,22	± 0.21	±(0.42)	± 0.62	± <b>0,4<sup>b</sup></b>	± <b>0,21<sup>b</sup></b>
(Median)	(3)	(3,50)	(3)	(2)	(2)	(3,50)	(4)
<b>P değeri</b>	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	<b>0.002</b>	<b>&lt; 0.001</b>

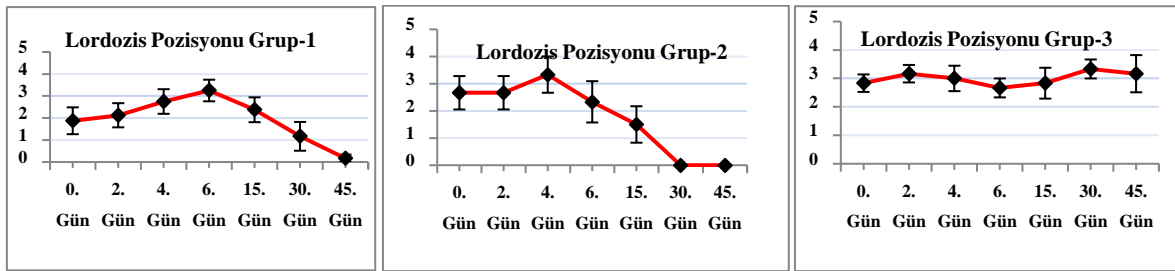
<sup>a, b.</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle ifade edilen ortalamalar istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $P<0.05$ ).

<sup>a, b.</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle ifade edilen ortalamalar istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $P\leq 0.001$ ).

30. gün Grup-2’de, 45. gün ise çalışma gruplarının her ikisinde de *kuyruğu yana alma* davranışı tamamen bitmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir. İlk 15 günlük sürede ise *kuyruğu yana alma* davranışında önemli bir değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur ( $P>0.05$ ). Yapılan klinik gözlemlere dayanarak, bütün gruplar için *kuyruğu yana alma* davranışının varlığından söz etmek mümkündür.

*Lordozis pozisyonu gösterme;*

**Şekil 6.** Çalışma ve kontrol gruplarının *lordozis davranışı* açısından karşılaştırılması



Lordoz pozisyonu gösterme hem çalışma gruplarında hem de kontrol grubunda en belirgin izlenen östrus beldeğidir. Kuyruğu yana alma, değişik objelere sürtünme ve yerde yuvarlanma davranışları ile beraber seyretmektedir ve dişinin çiftleşme için beklediğini gözlemciye bildirmektedir. İmplantasyon günleri değerlendirildiği zaman 2-3 arasında bir gösterge skoru ile karşılaşılmaktadır ki bu durum bize dişilerin östrus evresinin başlangıç veya bitiş dönemlerinden herhangi birinde olabileceğini düşündürmektedir. Lordoz pozisyonu gösterme davranışı Grup-1’de ivmeli bir artış göstererek 6. gün pik seviyeye ulaşmıştır. Dişi kediler, östrusta değilse bile östrus dönemini, eğer östrusta ise flare-up etki diye tanımlanan indüklenmiş östrus yaşamışlardır. 6. gün memnuniyetsizlik/huzursuzluk dışında diğer bütün östrus davranışları pik seviyede izlenmiştir. Devam eden süreçte 45. güne kadar ivmeli bir düşüş yaşanmıştır. 45. gün neredeyse ortadan kalkmıştır. Grup-2 için ise bazı farklılıklar mevcuttur. İlk 2 gün sabit seyreden lordoz davranışı 4. gün pik seviyeye erişmiş akabinde skora adına sert düşüşler göstererek 30. güne varıldığında tamamen ortadan kalkmıştır. Bu noktada Grup-2, Grup-1’den klinik olarak farklılık arz etmektedir. Çalışma takvimi boyunca kontrol grubu ise 2,5-3 skorları arasında dalgalanma yaşamış ancak anlam teşkil edecek bir düşüş gözlenmemiştir. Aksine klinik olarak sürekli östrusu işaret eden bir tablo ortaya çıkmıştır.

Lordozis pozisyonu gösterme davranışı, tedavinin ilk 15 günlük dönemde gruplar arasında önemli bir değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur ( $P>0.05$ ). Çalışma grupları ve

kontrol gruplarının tedavinin 30.gününde istatistiksel açıdan belirgin olarak birbirlerinden çok yüksek düzeyde anlamlı farklılığa ulaştığı saptanmıştır ( $P \leq 0.001$ ).

**Tablo 7.** Lordozis davranışının araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi

Lordozis							
Grup	0. Gün	2. Gün	4. Gün	6. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün
Grup-1							
Ortalama	1.88	2.13	2.75	3.25	2.38	1,13	0,13
± Standart Hata	± 0.61	± 0.55	± 0.56	± 0.49	± 0.57	±0,48 <sup>a</sup>	±0,13 <sup>a</sup>
(Median)	(2)	(2)	(3.50)	(4)	(2.50)	(1)	(0)
Grup-2							
Ortalama	2.67	2.67	3.33	2.33	1.50	0	0
± Standart Hata	± 0.62	± 0.62	± 0.67	± 0.76	± 0.67	±0,0 <sup>b</sup>	±0,0 <sup>a</sup>
(Median)	(3)	(3)	(4)	(3)	(1.50)	(0)	(0)
Grup-3							
Ortalama	2.83	3.17	3	2.67	2.83	3,33	3,17
± Standart Hata	± 0.31	± 0.31	± 0.45	± 0.33	± 0.54	±0,33 <sup>c</sup>	±0,66 <sup>b</sup>
(Median)	(3)	(3)	(3)	(2.50)	(3)	(3,50)	(4)
<b>P değeri</b>	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	<b>0.001</b>	<b>0.002</b>

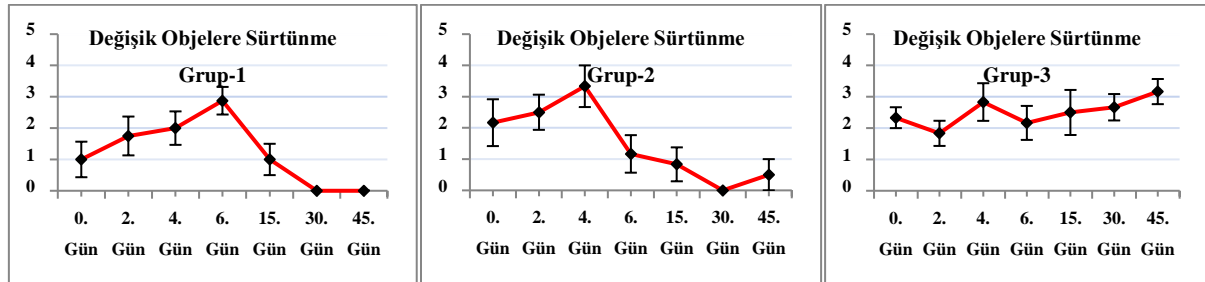
<sup>a, b</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle ifade edilen ortalamalar istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $P < 0.05$ ).

<sup>a, b</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle ifade edilen ortalamalar istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $P \leq 0.001$ ).

Çalışma grupları arasında da istatistiksel yönden anlamlı düzeyde bir fark mevcuttur. En az 1 grup diğerlerinden farklıdır. Grup-2'de 30.gün, istatistiksel olarak *lordozis pozisyonu gösterme* davranışı hiç görülmezken kontrol grubunda tavan skor sınırına çok yakın değerler söz konusudur. 45. gün ise kontrol grubu ile çalışma grupları arasında istatistiki yönden anlamlı farklılıklar ( $P=0.002$ ) bulunmuştur ( $P < 0.05$ ).

*Değişik objelere sürtünme;*

**Şekil 7.** Çalışma ve kontrol gruplarının *değişik objelere sürtünme davranışı* açısından karşılaştırılması



Bazen sadece sevecen bir baş sürtmesi olarak dahi karşımıza çıkabilen *değişik objelere sürtünme* davranışı östrus evresinde çokça gözlemlenmektedir. Grup-1'e ait implantasyon

günlerinde var olan bu davranış artma eğilimi sergileyerek 6. güne geldiği esnada pik seviyede izlenmiştir. Skor 1'den 3'e yükselmiştir. Devam eden süreçte anlamlı bir düşüşle beraber 30. gün tamamen ortadan kalkmıştır. Grup-2'de ise zaten yüksek olan (skor:2) davranış skoru 4. günde pik düzeye erişmiştir. Grup-1'den farklı olarak 6. gün ciddi bir düşüş yaşanmış, giderek azalmış ve 30. gün gözlemlenmemiştir. Ancak 45. gün Grup-2'deki bir kedide (K13) belirgin olarak gözlenmiştir. Öte yandan kontrol grubunda yer alan dişi kedilerde çalışma takvimi boyunca 2-3 skalasında gözlenmiştir.

Değişik objelere sürtünme davranışı açısından, tedavinin ilk 15 günlük döneminde gruplar arasında istatistiksel yönden önemli bir değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur ( $P>0.05$ ). Çalışma grupları ve kontrol grubunun, tedavinin 30. gününde istatistiksel açıdan belirgin olarak birbirlerinden çok yüksek düzeyde anlamlı farklılığa ulaştığı saptanmıştır ( $P<0.001$ ). Çalışma grupları arasında da istatistiksel yönden anlamlı düzeyde bir fark mevcuttur. En az 1 grup diğerlerinden farklıdır. Çalışma gruplarında tedavinin 30. günü istatistiksel olarak *değişik objelere sürtünme* davranışı hiç görülmez iken kontrol grubunda yüksek gösterge skoruna işaret eden değerler söz konusudur.

**Tablo 8.** Değişik objelere sürtünme davranışının araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi

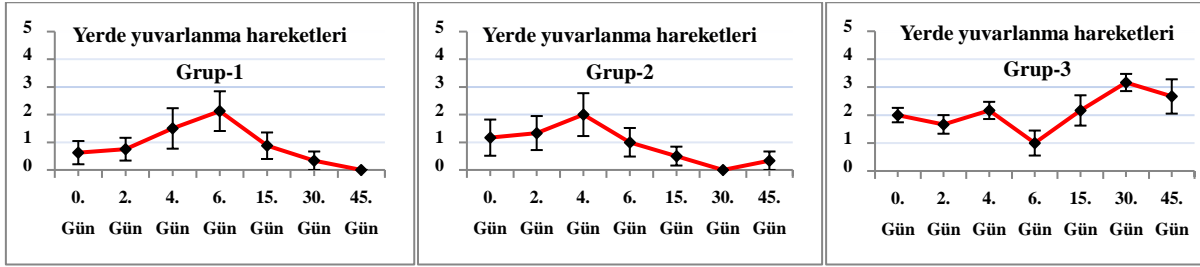
Değişik Objelere Sürtünme							
Grup	0. Gün	2. Gün	4. Gün	6. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün
Grup-1 Ortalama ± Standart Hata (Median)	1 ± 0.57 (0)	1.75 ± 0.62 (1.50)	2 ± 0.54 (2)	2.88 ± 0.44 (3)	1 ± 0.50 (0)	0 ±0.0 <sup>a</sup> (0)	0 ±0.0 <sup>a</sup> (0)
Grup-2 Ortalama ± Standart Hata (Median)	2.17 ± 0.75 (2.50)	2.50 ± 0.56 (3)	3.33 ± 0.67 (4)	1.17 ± 0.60 (0.50)	0.83 ± 0.54 (0)	0 ±0.0 <sup>a</sup> (0)	0.50 ±0.50 <sup>a</sup> (0)
Grup-3 Ortalama ± Standart Hata (Median)	2.33 ± 0.33 (2.50)	1.83 ± 0.40 (2)	2.83 ± 0.60 (2)	2.17 ± 0.54 (3)	2.50 ± 0.72 (3)	2,67 ±0,42 <sup>b</sup> (3)	3,17 ±0,40 <sup>b</sup> (3,50)
<b>P değeri</b>	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	< 0.001	0.001

<sup>a, b</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle ifade edilen ortalamalar istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $P\leq 0.001$ ).

45. günde kontrol grubu ile çalışma grupları arasında istatistiki yönden çok anlamlı düzeyde farklılıklar belirlenmiştir ( $P\leq 0.001$ ). Grup-1'de değişik objelere sürtünme davranışı hiç görülmezken kontrol grubunda tavan skor sınırına yakın değerler söz konusudur.

*Yerde yuvarlanma hareketleri;*

**Şekil 8.** Çalışma ve kontrol gruplarının yerde yuvarlanma hareketleri açısından karşılaştırılması



Yerde yuvarlanma davranışının esasen değişik objelere sürtünme davranışı ile paralel doğrultuda dışa vurulan bir östrus davranışı olduğunu düşünmektedir. Her iki davranış biçimi de lumbal bölgedeki reseptörleri uymayı amaçlamaktadır. Östrustaki bazı kedilerin sırt bölgeleri sevildiği takdirde ovule olduğu bilinmektedir (Concannon ve Lein 1983; Kutzler 2007).

**Tablo 9.** Yerde yuvarlanma davranışının araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi

Yerde Yuvarlanma Hareketleri							
Grup	0. Gün	2. Gün	4. Gün	6. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün
Grup-1	0.63	0.75	1.50	2.13	0.88	0,25	0
Ortalama	± 0.42	± 0.41	± 0.73	± 0.72	± 0.48	±0.25 <sup>a</sup>	±0.0 <sup>a</sup>
Hata (Median)	(0)	(0)	(0)	(2.50)	(0)	(0)	(0)
Grup-2	1.17	1.33	2	1	0.50	0	0,33
Ortalama	± 0.65	± 0.62	± 0.78	± 0.52	± 0.34	±0.0 <sup>a</sup>	±0.33 <sup>a</sup>
Hata (Median)	(0.50)	(1)	(2)	(0.50)	(0)	(0)	(0)
Grup-3	2	1.67	2.17	1	2.17	3,17	2,67
Ortalama	± 0.26	± 0.33	± 0.31	± 0.48	± 0.54	±0.31 <sup>b</sup>	±0.62 <sup>b</sup>
Hata (Median)	(2)	(1.50)	(2)	(1)	(3)	(3)	(3)
<b>P değeri</b>	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	< 0.001	0.001

<sup>a, b</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle ifade edilen ortalamalar istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $P \leq 0.001$ ).

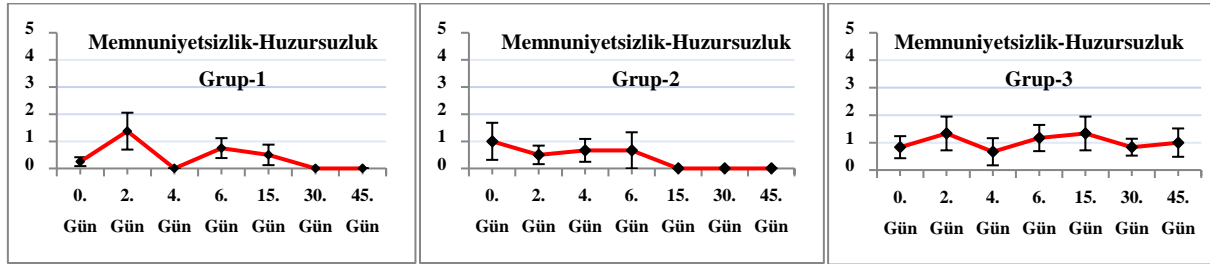
Grup-1'de başlangıçta pek belirgin olmamakla beraber tedavinin 6. gününe kadar artan bir grafik söz konusudur. Ortalama 2 skor düzeyine eriştikten sonra 45. güne kadar azalarak düşmeye devam etmiş ve 45. gün ortadan kalkmıştır. Grup-2'de gözlemlenen yerde yuvarlanma davranışı deslorelin implantasyonunun 4. günü pik seviyeye erişmiştir. Devam

eden süreçte 30. güne kadar azalmış, 30. gün hiç izlenmemiştir. Fakat 45.gün K13 kodlu kedide değişik objelere sürtünme ve aşırı ürinyasyon davranışı ile birlikte izlenmiştir. Kontrol grubu bu davranışın varlığını teyit etmekle beraber sadece 6. gün dolaylarında hafif bir düşüş yaşamıştır. Ardından artarak artan bir eğri ile açıkça çalışma takvimi boyunca gözlenmiştir.

Bu parametre açısından tedavinin ilk 15 günlük döneminde gruplar arasında istatistiksel yönden önemli bir değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur ( $P>0.05$ ). Çalışma grupları ve kontrol grubunun tedavinin 30.gününde istatistiksel açıdan belirgin olarak birbirlerinden çok yüksek düzeyde anlamlı farklılığa ulaştığı belirlenmiştir ( $P<0.001$ ). Çalışma grupları arasında da istatistiksel yönden anlamlı düzeyde bir fark mevcuttur. Grup-2’de tedavinin 30. günü istatistiksel olarak yerde yuvarlanma hareketleri hiç görülmez iken kontrol grubunda yüksek gösterge skoruna işaret eden değerler söz konusudur. 45. günde de benzer sonuçlarla karşılaşılmıştır. Kontrol grubu ile çalışma grupları arasında istatistiki yönden çok önemli düzeyde farklılıklar belirlenmiştir ( $P=0.001$ ). Grup-1’de yerde yuvarlanma hareketleri hiç görülmezken kontrol grubunda belirgin skor değerleri söz konusudur.

#### *Memnuniyetsizlik/Huzursuzluk;*

**Şekil 9.** Çalışma ve kontrol gruplarının *memnuniyetsizlik/huzursuzluk davranışı* açısından karşılaştırılması



Ele alınma sırasında sinirlenme, genel olarak memnuniyetsizlik ve huzursuzluk gibi davranışlar kedilerde günlük hayatın bir parçasıdır. Toydemir (2008), yaptığı çalışmada bu parametreyi araştırmıştır. Grup-1 oluşturan dişi kediler,0. gün genellikle östrustadır. Ancak 2. gün kararsız davranışlar sergilemişlerdir. Bu noktada bahsi geçen 3 parametre arasında huzursuzluk davranışı ele alınmalıdır. Östrus döneminde yükselen E2 kedilerde hücresel ve davranışsal değişimlere yol açmaktadır. Nitekim evden dışarı kaçmaya çalışma, aşırı miyavlama, yerde yuvarlanma hareketleri vs. içgüdüsel olarak üreme davranışlarını oluştururlar.

Memnuyetsizlik/huzursuzluk davranışı, tedavinin ilk 15 günlük döneminde gruplar arasında önemli bir değişiklik olmadığını göstermektedir ( $P>0.05$ ). Fakat Grup-1’de 4.gün,

Grup-2’de ise 15.günde bu davranışa rastlanılmamıştır. Tedavinin 30. gününde klinik bulgularla da desteklenen, gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark saptanmıştır ( $P<0.05$ ). Çalışma grupları birbirine benzerlik göstermiştir.

**Tablo 10.** Memnuniyetsizlik/huzursuzluk davranışının araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi

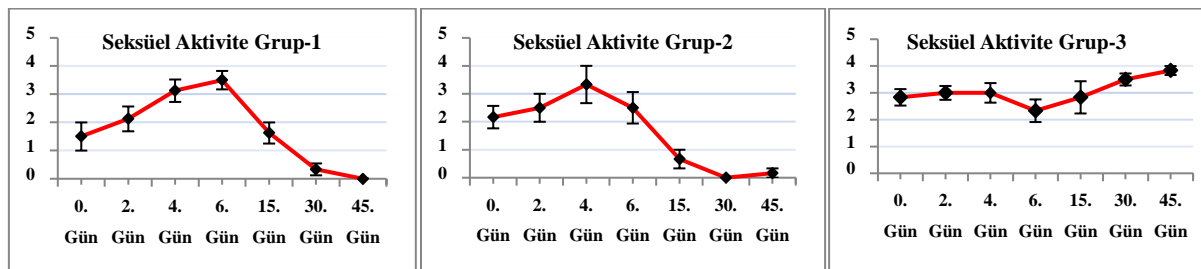
Memnuniyetsizlik/Huzursuzluk							
Grup	0. Gün	2. Gün	4. Gün	6. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün
Grup-1							
Ortalama	0.25	1.38	0	0.75	0.50	0	0
± Standart	± 0.16	± 0.68	±0.0	± 0.37	± 0.38	±0.0 <sup>a</sup>	±0.0 <sup>a</sup>
Hata	(0)	(0)	(0)	(0.50)	(0)	(0)	(0)
(Median)							
Grup-2							
Ortalama	1	0.50	0.67	0.67	0	0	0
± Standart	± 0.68	± 0.34	± 0.42	± 0.67	±0.0	±0.0 <sup>a</sup>	±0.0 <sup>a</sup>
Hata	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
(Median)							
Grup-3							
Ortalama	0.83	1.33	0.67	1.17	1.33	0,83	1
± Standart	± 0.4	± 0.62	± 0.49	± 0.48	± 0.62	±0.31 <sup>b</sup>	±0.52 <sup>b</sup>
Hata	(0.50)	(1)	(0)	(1)	(1)	(1)	(0,50)
(Median)							
<b>P değeri</b>	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	<b>0.004</b>	<b>0.021</b>

<sup>a, b</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle ifade edilen ortalamalar istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $P<0.05$ ).

30. gün Grup-1 ve Grup-2’nin her ikisinde de *memnuniyetsizlik/huzursuzluk* davranışı tamamen kaybolmuştur ve bu durum istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir. Kontrol grubu *memnuniyetsizlik/huzursuzluk* davranışı yönünden farklılık arz etmektedir. 45. gün ise kontrol grubu ile çalışma grupları arasında istatistiki yönden benzer anlamlı farklılıklar ( $P=0.021$ ) bulunmuştur ( $P<0.05$ ).

*Seksüel Aktivite;*

**Şekil 10.** Çalışma ve kontrol gruplarının *seksüel aktivite* açısından karşılaştırılması





Şiddeti ne olursa olsun östrus döneminde görülen genel davranışlar değerlendirilerek seksüel aktivite skorları oluşturulmuştur. Östrus dönemindeki tüm dişiler anılan beldeklerin hepsini göstermek zorunda değildir. Grup 2’de yer alan K9 kodlu dişi kedide olduğu gibi bazen hiçbir davranışsal bulgu dahi göstermeyebilirler. Bu bağlamda 4,7 mg deslorelin enjekte edilen çalışma grubunda implantasyonun 0. günü genel olarak seksüel aktivite söz konusudur. Bu davranışlar implantasyon anından itibaren şiddetini arttırarak postimplante 6. günde pik seviyeye ulaşmıştır. Grup-1 için, *seksüel aktivite* parametresine ait 6. gün skorunun 3’ün üzerinde olması çoğu beldeğin gözlemlendiğini bildirmektedir. Devam eden günlerde bu davranışlar azalmış 30. günde neredeyse gözlenmemiştir. Grup-1’deki K7 kodlu siyam ırkı kedi orta derecede lordozis göstermiştir. Diğer kedilerde herhangi bir davranışsal bulguyla karşılaşılmamıştır. Grup-2’deki seksüel aktivite skoru artarak artmıştır. 4. güne varıldığında ise pik seviyeye ulaşmıştır (Grup-1’e göre daha erken). Grup 2’ye ait diğer davranışsal parametreler değerlendirildiği zaman postimplante 4. günde 2,3 mg deslorelin içeren implantın östrusu uyardığı gözlenmektedir. Bu günden sonra skor eğrisi artarak azalmış olup 30. gün tamamen ortadan kalkmıştır.

**Tablo 11.** Seksüel aktivitenin araştırma günleri/gruplar arasındaki değişimi

Seksüel Aktivite							
Grup	0. Gün	2. Gün	4. Gün	6. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün
Grup-1							
Ortalama	1.50	2.13	3.13	3.50	1,63	0,25	0
± Standart	± 0.50	± 0.44	± 0.40	± 0.33	±0,38 <sup>ab</sup>	±0,16 <sup>a</sup>	±0.0 <sup>a</sup>
Hata (Median)	(1)	(2)	(3.50)	(4)	(1,50)	(0)	(0)0
Grup-2							
Ortalama	2.17	2.50	3.33	2.50	0,67	0	0,17
± Standart	± 0.40	± 0.50	± 0.67	± 0.56	±0,33 <sup>a</sup>	±0.0 <sup>a</sup>	±0,17 <sup>a</sup>
Hata (Median)	(2)	(3)	(4)	(3)	(0,50)	(0)	(0)
Grup-3							
Ortalama	2.83	3	3	2.33	2,83	3,50	3,83
± Standart	± 0.30	± 0.26	± 0.37	± 0.42	±0,60 <sup>b</sup>	±0,22 <sup>b</sup>	±0,17 <sup>b</sup>
Hata (Median)	(3)	(3)	3	(2)	(3,50)	(3,50)	(4)
<b>P değeri</b>	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	<b>0.031</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>&lt; 0.001</b>

<sup>a, b, ab</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle ifade edilen ortalamalar istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $P<0.05$ ).

<sup>a, b</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle ifade edilen ortalamalar istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $P<0.001$ ).

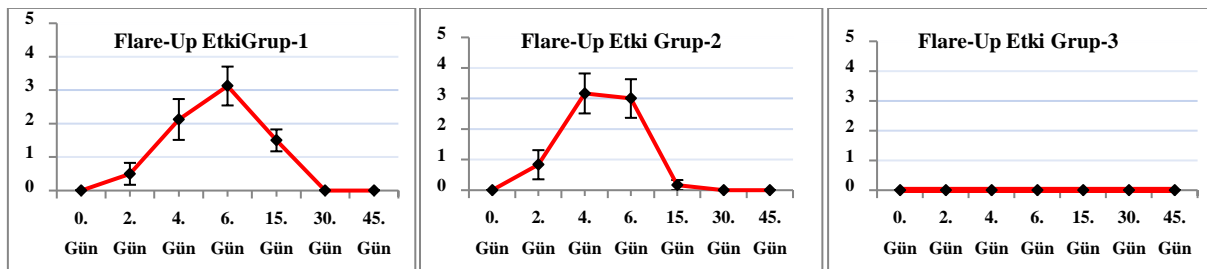
Fakat 45. güne ait veriler incelendiğinde Grup-2'deki K13 kodlu dişi kedinin aşırı ve sık ürinyasyon, değişik objelere sürtünme ve yerde yuvarlanma hareketleri sergilemesi akıllara bir östrusun yaşanıp yaşanmadığı sorusunu getirmektedir.

Bu gruba ait diğer kedilerde herhangi bir değişiklik söz konusu değildir. Kontrol grubu gözlemleri sonucu çalışma periyodu boyunca kedilerin seksüel olarak aktif olduğu belirlenmiştir. Ortalama 3 skor puanına sahip olduğu izlenmiştir. 6. gündeki hafif dalgalanma dışında skor eğrisi ivmeli olarak artmaktadır.

Grup-1, tedavinin 15. günü Grup-2 ve kontrol grubu ile istatistiksel açıdan benzerlik göstermektedir. Ancak Grup-2 ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık belirlenmiştir ( $P<0.05$ ). Seksüel aktivite istatistiksel olarak 15. günde klinik yönden de farklılık göstermeye başlamaktadır. Çalışma grupları ve kontrol grubunun tedavinin 30. gününde istatistiksel açıdan belirgin olarak birbirlerinden çok yüksek düzeyde anlamlı farklılığa ulaştığı belirlenmiştir ( $P<0.001$ ). Çalışma grupları arasında da istatistiksel yönden anlamlı düzeyde bir fark mevcuttur. En az bir grup diğerlerinden farklıdır. Grup-2'de tedavinin 30. günü istatistiksel olarak *seksüel aktiviteye* herhangi bir iz görülmez iken kontrol grubunda yüksek gösterge skoruna işaret eden değerler söz konusudur. 45. günde de benzer sonuçlarla karşılaşılmıştır. Kontrol grubu ile çalışma grupları arasında istatistiki yönden çok anlamlı düzeyde farklılıklar belirlenmiştir ( $P<0.001$ ). Grup-1'de seksüel aktiviteye dair hiçbir belirti görülmezken kontrol grubunda üst sınıra çok yakın belirgin skor değerleri mevcuttur.

#### *Flare-Up Etki;*

**Şekil 11.** Çalışma ve kontrol gruplarının *flare-up etki* açısından karşılaştırılması



Deri altına implante edilen deslorelin implantlarının hipotalamusta hâlihazırda bulunan GnRH'nin salınımını uyarmakta dolayısıyla down-regülasyon mekanizmasını aktive etmektedir. Bunun sonucunda kanda artan gonadal hormon yoğunluğu östrusu indüklenmektedir. Bahsi geçen indüklenmiş östrus, flare-up etki olarak anılmaktadır. Östrusta olmayan dişi kediler deslorelin implantasyonundan kısa bir süre sonra östrus davranışlarını

yoğun bir şekilde yaşamaktadır. Bu çalışmada değerlendirilen östrus beldeklerinin hemen hepsi belirli günlerde pik seviyede gözlenmiştir. Grup-1'deki kedilerde implantasyonun 6. günü östrus davranışlarını çok yoğundur. 6. günde tüm davranışlar artmış pik seviyeye ulaşmış ve devam eden süreçte ise ciddi olarak düşmüştür. Grup-1'de yer alan 1 kedi dışında diğer tüm kedilerde çalışmanın 15. günü flare-up etkinin izleri gözlenmiştir. 30. gün tamamen ortadan kalkmıştır. Grup-2'deki kediler ise benzer etkileri çalışmanın 4. günü yaşamışlardır. 6. gün yakın skorlar gözlenmiş olup 15. gün bazal seviyede izlenmiştir. Devam eden günlerde herhangi bir indüksiyon etkisi görülmemiştir. Grup-2'deki bir dişi kedi (K13) lordozis, kuyruğu yana alma ve huzursuzluk gibi östrus davranışları sergilemiştir. Kontrol grubunda ise herhangi bir uyarılma etkisi gözlenmemiştir. Grup-1'deki 2 kedi dışında çalışmaya dahil edilen tüm kedilerin davranışsal olarak seksüel aktivite gösterdiği düşünülmüştür.

Tedavinin 4. günü çalışma grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık ( $P=0.010$ ) belirlenmiştir ( $P<0.05$ ). Flare-up etki tedavinin 4. günde hem istatistiksel olarak hem de klinik yönden farklılık göstermeye başlamaktadır. Çalışma grupları ve kontrol gruplarının tedavinin 6. gününde istatistiksel açıdan belirgin olarak birbirlerinden anlamlı düzeyde farklılığa ulaştığı belirlenmiştir ( $P=0.005$ ).

**Tablo 12.** Flare-up etkinin günler/gruplar arasındaki değişimi

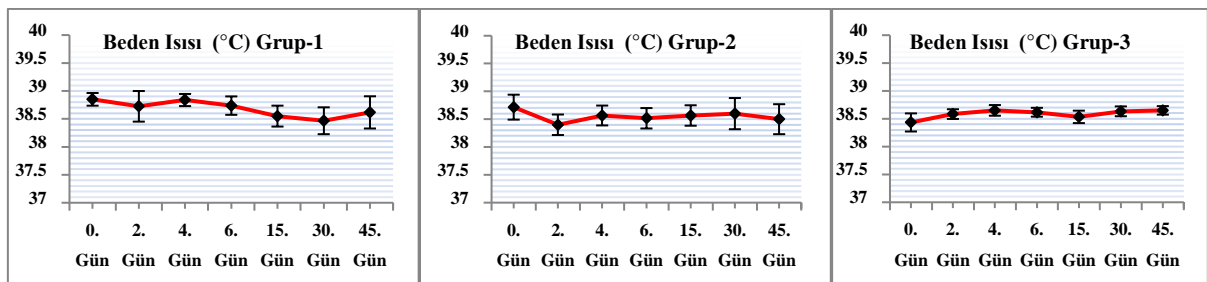
<b>Flare-up Etki</b>							
Grup	0. Gün	2. Gün	4. Gün	6. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün
Grup-1							
Ortalama	0	0.50	2,13	3,13	1,50	0	0
± Standart	±0.0	± 0.33	± <b>0,61<sup>a</sup></b>	± <b>0,58<sup>a</sup></b>	± <b>0,32<sup>a</sup></b>	±0.0	±0.0
Hata	(0)	(0)	(2)	(4)	(1,50)	(0)	(0)
(Median)							
Grup-2							
Ortalama	0	0.83	3,17	3	0,17	0	0
± Standart	±0.0	± 0.48	± <b>0,66<sup>a</sup></b>	± <b>0,63<sup>a</sup></b>	± <b>0,17<sup>b</sup></b>	±0.0	±0.0
Hata	(0)	(0.50)	(4)	(3,50)	(0)	(0)	(0)
(Median)							
Grup-3							
Ortalama	0	0	0	0	0	0	0
± Standart	±0.0	±0.0	± <b>0.0<sup>b</sup></b>	± <b>0.0<sup>b</sup></b>	± <b>0.0<sup>b</sup></b>	±0.0	±0.0
Hata	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
(Median)							
<b>P değeri</b>	ÖD	ÖD	<b>0,010</b>	<b>0,005</b>	<b>0,002</b>	ÖD	ÖD

<sup>a, b</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle ifade edilen ortalamalar istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $P\leq 0.05$ ).

Tedavinin 15. günü Grup-1 istatistiksel olarak Grup-2 ve kontrol grubuna göre *flare-up etki* yönünden anlamlı düzeyde farklılık ( $P=0.02$ ) arz etmektedir ( $P<0.05$ ). Ancak Grup-2 ve kontrol grubu ile istatistiksel açıdan benzerlik göstermektedir. Çalışma takviminin diğer günlerinde ise flare-up etkiye dair herhangi bir iz görülmemiştir ( $P>0.05$ ). Bu sonuçlar, deslorelin implantı tedavisini takip eden 4. günde indüklenmiş bir östrusun geliştiğini yani flare-up etkinin görüldüğünü bildirmektedir.

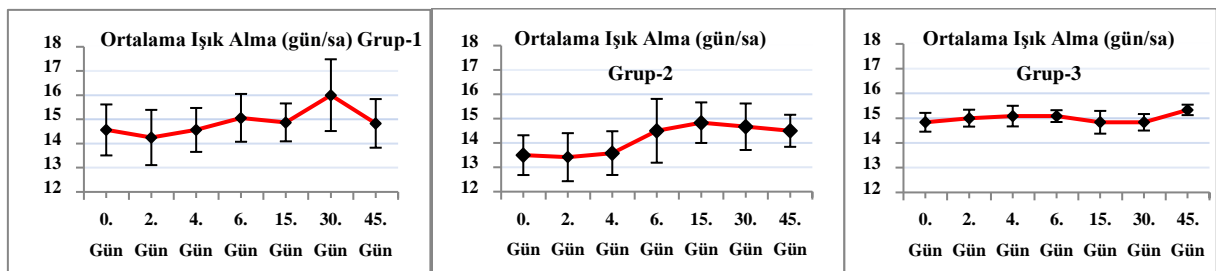
*Beden ısı, ortalama ışık alma süresi, beden ağırlığı;*

**Şekil 12.** Çalışma ve kontrol gruplarının *beden ısı değişimi* açısından karşılaştırılması



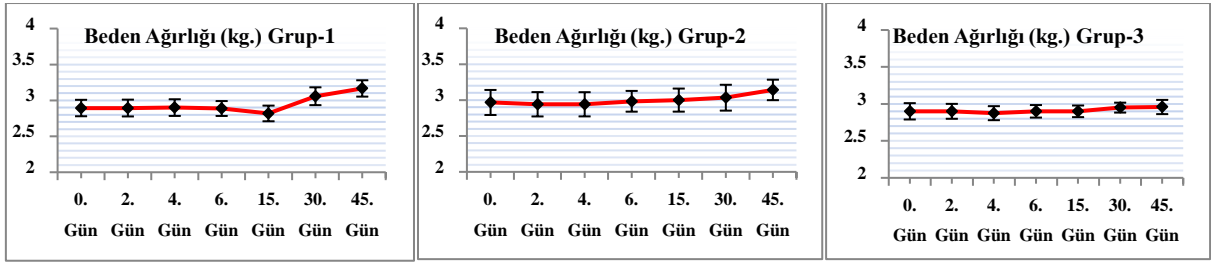
Çalışma grupları, araştırma süresi boyunca *beden ısı değişimi* açısından karşılaştırıldığı zaman klinik olarak anlamlı bir farkla karşılaşılmamıştır ( $P>0.05$ ). Çalışmaya dâhil edilen kedilerin benzer coğrafyada yaşamaları ve yılın benzer dönemlerinde araştırmaya dahil edilmelerinin bu konu üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir.

**Şekil 13.** Çalışma ve kontrol gruplarının *ortalama ışık alma süreleri* açısından karşılaştırılması



Günlük alınan *ortalama ışık alma süreleri* istatistiksel açıdan anlamlı bir fark ifade etmezken ( $P>0.05$ ), klinik olarak östrus siklusunun gerçekleşmesi için gerekli ışık miktarını karşılamaktadır (11-17 gün/saat aralığı).

**Şekil 14.** Çalışma ve kontrol gruplarının *beden ağırlığı değişimi* açısından karşılaştırılması



Genel olarak fiziksel veya kimyasal sterilizasyon işlemlerinden sonra kilo alma eğilimi söz konusudur. Bu çalışmada kemosterilizasyonun hedeflenmiş olup çalışma takvimi 45 günlük bir dönemi kapsamaktadır. Bu süre esnasında *beden ağırlığı* yönünden kayda değer bir değişim gözlenmemiştir. Şayet devam eden süreç (90.-120. ya da daha fazla gün) beden ağırlığındaki değişimler yönünden incelenmiş olsaydı kilo alma eğilimi tablosu ile karşılaştırılması muhtemeldi. Fakat çalışmada anabolik bir durum söz konusudur. Gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır ( $P>0.05$ ).

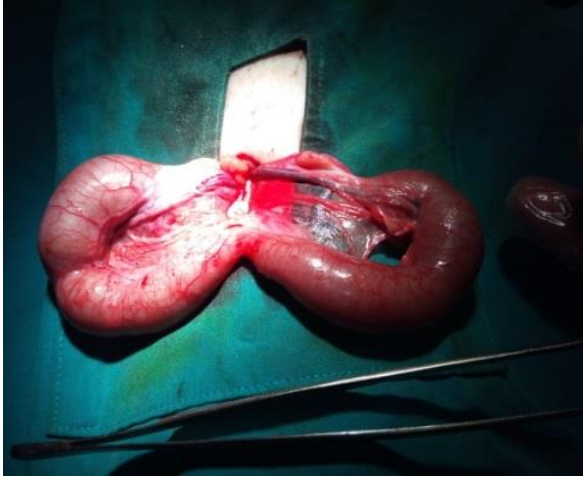
**Tablo 13.** Beden ısısı, ortalama ışık alma, beden ağırlığı parametrelerinin günler/gruplar arasındaki değişimi

Grup	0. Gün	2. Gün	4. Gün	6. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	P değeri		
								Zaman	Grup	Zaman x Grup
<b>Beden Isısı</b>										
Grup-1 Ortalama ± Standart Hata	38.85 ± 0.11	38.72 ± 0.27	38.84 ± 0.11	38.73 ± 0.16	38.55 ± 0.18	38.48 ± 0.18	38.61 ± 0.21	ÖD	ÖD	ÖD
Grup-2 Ortalama ± Standart Hata	38.72 ± 0.22	38.40 ± 0.18	38.57 ± 0.18	38.51 ± 0.18	38.57 ± 0.18	38.60 ± 0.28	38.50 ± 0.27			
Grup-3 Ortalama ± Standart Hata	38.43 ± 0.16	38.58 ± 0.09	38.65 ± 0.10	38.62 ± 0.08	38.53 ± 0.11	38.63 ± 0.09	38.65 ± 0.08			
<b>Ortalama Işık Alma</b>										
Grup-1 Ortalama ± Standart Hata	14.56 ± 1.05	14.25 ± 1.14	14.56 ± 0.91	15.06 ± 0.99	14.88 ± 0.78	15.50 ± 1.20	14.63 ± 0.84	ÖD	ÖD	ÖD
Grup-2 Ortalama ± Standart Hata	13.50 ± 0.82	13.42 ± 0.99	13.58 ± 0.90	14.50 ± 1.31	14.83 ± 0.83	14.67 ± 0.95	14.50 ± 0.66			
Grup-3 Ortalama ± Standart Hata	14.83 ± 0.38	15 ± 0.34	15.08 ± 0.42	15.08 ± 0.24	14.83 ± 0.46	14.83 ± 0.33	15.33 ± 0.21			
<b>Beden Ağırlığı</b>										
Grup-1 Ortalama ± Standart Hata	2.89 ± 1.74	2.89 ± 0.12	2.90 ± 0.12	2.89 ± 0.10	2.82 ± 0.11	2.98 ± 0.11	3.06 ± 0.11	<b>0.025</b>	ÖD	ÖD
Grup-2 Ortalama ± Standart Hata	2.97 ± 0.17	2.94 ± 0.17	2.94 ± 0.17	2.98 ± 0.14	3 ± 0.16	3.03 ± 0.18	3.14 ± 0.14			
Grup-3 Ortalama ± Standart Hata	2.90 ± 0.11	2.90 ± 0.10	2.88 ± 0.09	2.90 ± 0.08	2.90 ± 0.08	2.95 ± 0.07	2.96 ± 0.10			

Öte yandan çalışma sonrası süreç takip edilmiş olup aşağıdaki bulgular ile karşılaşılmıştır:

Grup 1'de yer alan; K1, (birden fazla dişi ve erkek kedi ve fertil dişi bir köpek ile birlikte barınan sosyal ortama sahip dişi kedi) laktasyonda iken deslorelin implante edilmiştir. Östrus beldeklerini şiddetli olarak gösterdiği gün implantasyon gerçekleşmiştir. İmplantasyon sırasında sedasyona ihtiyaç duyulmamıştır. Tedavinin 6. ve 9. aylarında östrus benzeri davranışlar göstermiştir. Deslorelin implantının 8. ayda tamamen absorbe olmuştur ve palpe edilmemiştir. Tedavinin 14. ayında östrus beldeklerinin tamamı tekrar gözlenmiştir ve sağlıklı doğum ile sonuçlanan fertil çiftleşme gerçekleşmiştir. K2, implantasyon sırasında östrustadır ve tüm östrusu beldeklerini göstermiştir. 2. gün flare-up etki gözlenmiştir ve 4. günün sonunda tüm beldekler kaybolmuştur. 15. gün tekrar östrus beldekleri gözlenmiştir. 6. ayda östrus benzeri davranışlar göstermiştir. İmplant 7. ayda tamamen absorbe olmuştur ve erkek kediyle etkileşmesine kurmasına rağmen erkeğin çiftleşme isteğini hırçınlıkla reddetmiştir. 11. ayda östrus tablosu izlenmiştir. 14. ayda OHE sonrası sağlıklı uterin doku tespit edilmiştir. K3'de 6. gün flare-up etki gözlenmiştir. İmplant 10. ayda absorbe olmuştur. Ancak implantasyon bölgesinde kenarları sınırlı, oval şekle sahip ve sert yapıda kistik yapı oluşumu dikkati çekmiştir (lokal reaksiyon). 19. aya kadar herhangi bir östrus davranışı gözlemlenmemiştir. 19. ayda fertil çiftleşme ve akabinde doğum gerçekleşmiştir. Ancak yavrulardan 1 tanesinde arka ekstremitelerde ortopedik anomali gözlenmiştir. Östrus siklusu sorunsuz devam etmekteydi. Genel olarak göz problemine sahip olan K3 görme yetisini kaybetmişti. Tedavinin 19 ay boyunca sürmesinde göz probleminin etkili olabileceği düşünülmüştür (ışıkta yeterince yaralanamama). K4, 7. ayda evden kaçmıştır. 7. aya kadar herhangi bir östrus beldeği göstermemiştir. Bu süreçte vaginitis ve anal kese yangısı izlenmiştir. K5, postimplante 4. gün flare-up etki gözlenmiştir. 20. gün beldekler tamamen ortadan kalmıştır. 14. ayda implant absorbe oldu. 16 ay boyunca herhangi bir östrus beldeği göstermemiştir. 16. ayda OHE sonrası sağlıklı uterin doku tespit edilmiştir. Tedavi sırasında aşırı tüy dökme izlenmiştir. K6'da, implantasyonun 2. günü östrus indüklenmiştir. 4. gün flare-up etki gözlenmiştir. Östrus beldekleri 13. gün gerilemeye başlamış olup tedavinin 15. günü evden kaçmıştır. K7, implantasyon sırasında östrusta idi ve 4.gün flare-up etki gözlendi. Tedavinin 35., 72., 140. ve 170. günlerde östrus benzeri davranışlar izlenmiştir. Tedavinin 17. ayında ovariyohisterektomi yapılmış ve hidrometra tablosu ile karşılaşılmıştır (koyu kıvamlı içerik). Tedavi sırasında aşırı kilo alımı ve aşırı tüy dökme dikkat çekti. K8, implantasyonun

4-8 günleri arasında östrus beldekleri maksimum seviyede iken 20. gün tamamen ortadan kaybolmuştur. Tedavinin 28. günde pyometra şekillenmiştir (CEH).



**Resim 1.** Grup-1'de yer alan K7 kodlu kediye ait uterus dokusu



**Resim 2.** Grup-2'de yer alan K9 kodlu kediye ait uterus dokusu

Grup 2'de yer alan K9, östrusu takip eden 2. veya 3. günde deslorelin implante edilmiştir. Tedavinin 6. günü ödemli vagina görüntüsü dışında belirgin bir östrus davranışı izlenmemiştir. 4. ayda östrus benzeri davranış gösterdi ancak erkek kediyi ve çiftleşmeyi reddetmiştir. Tedavi 15. ayında OHE sonrası sağlıklı doku izlenmiştir. Ürkek, sürekli ilgi bekleyen dişi kedinin muayenelerinin genelinde stresli ve agresif tavırları dikkat çekmiştir. Tedavi boyunca aşırı kilo alma eğilimi ve aşırı tüy dökme izlenmiştir. K10, implantasyon sırasında östrusta idi ve 4. gün flare-up etki gözlenmiştir. 6. ayda östrus benzeri davranış gösterdi ancak erkek kediyi ve çiftleşmeyi reddetmiştir. 16. ayda östrus davranışları gözlenmiştir. K11, implantasyon sırasında östrusta idi ve 4. gün flare-up etki gözlenmiştir. Tedavinin 10. ayında erkek kedinin yaklaşmasına izin verdi ancak erkeğe karşı agresif tavırlar sergileyerek çiftleşmeyi kabul etmedi. Tedavinin 10. ayında implantın yaklaşık % 80-90'ı absorbe olduğu belirlenmiştir. K12, implantasyon sırasında östrusta idi ve 4. gün flare-up etki gözlendi. 16. gün östrus beldekleri gerileyerek ortadan kalkmıştır. Devam eden süreçte vazektomize erkek kediye karşı agresif tavırlar sergilemiştir. Tedavinin 1. ayında yoğun vaginal akıntı ve yüksek ateşten ötürü medikal tedaviye başlandı. Ultrason muayenesinin kesin tanıya izin vermemesinden dolayı deneysel laparotomi yapılmıştır. Sağlıklı uterus dokusu teşhis edilerek olası bir vaginitisten şüphe edilmiştir. Tedavinin 6. ayında implantın %50-60'ı absorbe edilmiştir. K13, östrus döneminde implante edilmiştir ve 4. gün flare-up etki gözlenmiştir. 6. günden sonra gerilemeye başlayan östrus beldekleri 15. güne gelindiğinde



tamamen ortadan kaybolmuştur. Tedavinin 1. ayında östrus beldekleri görülmemesine rağmen nemli ve ödemli vaginal doku dikkat çekmiştir. Çalışma boyunca kilo artışı ve tüy dökme gözlenmiştir. K14, laktasyonun 2. ayında implante edilmiştir. İmplantasyonun ilk günü östrus beldekleri gösterdiği düşünülmüştür. 4. gün flare-up etki, 6. gün hiperemik ve ödemli vagen dokusu dikkati çekmiştir. Flare-up etki (şiddetli östrus davranışları) 8. güne kadar devam etmiştir. Tedavinin 1. ayı tamamlandığında tüm beldekler ortadan kalkmıştır. Devam eden süreçte vazektomize erkeği kabul etmemiştir.

#### **4.2. Vaginal Sitoloji Bulguları**

Vaginal smear örneklerinin vestibulum vaginadan toplanılmamasına özen gösterilse de tekniğin uygulanması esnasında ürogenital sinusun anterior kısmının uyarılması ile oluşan koitusa benzer vokalizasyon gözlenmiştir. Deslorelin tedavisinin 30. günü ve sonraki günlerde gerçekleştirilen vaginal smear alma uygulamalarında (sedasyon altına bile) kedilerin huzursuz oldukları gözlenmiştir.

Hücre örneklerinin toplanılması esnasında kullanılan eküvyon çubuğu ve vagina mukozasına uygulanan bası kuvvetinin de etkili olabileceği düşünülmüştür. Fazla kuvvet uygulanması derin hücre koleksiyonuna ve vaginitise öncülük eden mukoza irritasyonuna sebep olabilir.

Giemsa boyalı smear örneklerinden vaginal epitelyal hücrelere ait altı olgunlaşma evresinin her birinden niteliksel sitoloji yapılmıştır. Boyanan smearlar düşük büyütmede, hücre verimini değerlendirmek için incelenmiştir. 10x ve 40x büyütmesi kullanılarak Giemsa boyası ile boyanmış smearlardaki epitelyal hücreler sayılmıştır. Hücre oranları her örnek için kaydedilmiştir. Sunulan tez çalışmasında vaginal sitolojiye ait 6 hücre tipi (bazal, parabazal, küçük intermediyer, büyük intermediyer, çekirdeksiz süperfisiyal ve çekirdekli süperfisiyal) olacak şekilde sınıflandırılmıştır.

Mills ve ark (1979) Wright boyalı smearlardan aldıkları epitelyal hücre popülasyonlarının yüzdelerini östrus siklusunun her aşamasında belirlenmiştir ve olgunlaşma indeksi (MI) olarak isimlendirmişlerdir. Olgunlaşma İndeksi parabazal hücrelerin hem intermediyer hem de süperfisiyal vaginal epitelyal hücrelere oranıdır. Mills ve ark (1979)'a göre sitolojik değişiklikler daha güvenilir bulunmuştur çünkü davranışsal östrus skorları dönemler arasında değişkenlik göstermektedir. Bu sitolojik değişikliklerden en keskin biçimde tanımlanan MI'dır ve bunu karyopiknotik indeks (KPI), ardından eozinofilik indeks

(EI) izlemiştir. Çoğu kedide davranışsal östrus pikinde karyopiknotik indeks ve eozinofilik indeks %90 ile %100 arasındadır.

Sunulan tez çalışmasına dahil edilen dişi kedilere ait 45 günlük periyottaki smear tabloları aşağıdaki gibidir:

**Tablo 14.** Vajinal sitoloji preparatlarının Grup-1'e göre hücresel dağılımı

<b>Grup-1</b> (%, X±SH)	<b>0.Gün</b>	<b>2.Gün</b>	<b>4.Gün</b>	<b>6.Gün</b>	<b>15.Gün</b>	<b>30.Gün</b>	<b>45.Gün</b>
<b>Bazal</b>	25,30 ±27,71	14,41 ±15,75	8,73 ±10,14	2,93 ±6,15	5,28 ±6,19	40,98 ±16,92	50,64 ±16,63
<b>Parabazal</b>	23,89 ±21,23	30,29 ±26,59	16,28 ±16,79	5,19 ±12,50	11,25 ±11,05	40,48 ±9,35	39,70 ±17,54
<b>Küçük</b> <b>İntermediyer</b>	7,30 ±3,85	7,11 ±5,29	12,37 ±7,86	10,06 ±6,06	18,56 ±9,61	9,78 ±6,37	5,27 ±4,19
<b>Büyük</b> <b>İntermediyer</b>	9,24 ±9,80	10,87 ±6,06	14,59 ±7,07	16,60 ±6,97	16,79 ±8,06	3,83 ±2,47	1,96 ±0,83
<b>Çekirdekli</b> <b>Süperfişyal</b>	19,99 ±21,54	21,75 ±17,69	31,40 ±19,58	41,84 ±17,18	32,07 ±13,85	3,85 ±1,83	1,69 ±1,10
<b>Çekirdeksiz</b> <b>Süperfişyal</b>	14,28 ±18,99	15,58 ±21,22	16,63 ±10,91	23,38 ±19,88	16,06 ±14,13	1,08 ±1,14	0,74 ±0,56
<b>Nötrofil</b>	9,58	7,05	8,4	4,28	0,41	12,40	0,38
<b>Eozinofil</b>	-	-	0,12	-	-	-	-

Grup-1 olarak adlandırılan çalışma grubunda yer alan 8 dişi kediye östrus siklusunun hangi döneminde olduğuna bakılmaksızın 4,7 mg deslorelin içeren tam dozluk implantlar uygulanmıştır. Üreme mevsiminde olan 6 dişi kediden 45 günlük süre boyunca 53 adet vaginal smear örneği toplanmıştır.

İmplantasyonunun 0. günü üreme sezonunda ve sezon dışında implante edilen Grup-1'i oluşturan dişi kedilerde östrus siklusunun tüm dönemleri gözlenmiştir. Ancak yukarıdaki tablo diöstrus dönemini andırmaktadır. Hücreler genellikle ayrı ayrı konumlanmıştır ve

öbikleşme eğilimi yoktur. Hafif ödemli vagen dikkati çekmiştir. 0. güne ait vaginal sitoloji örneklerinde izlenen epitelyal hücrelerinin; %25,30'unu bazal, %23,89'unu parabazal, %7,30'unu küçük intermediyer, %9,24'ünü büyük intermediyer, %19,99'unu çekirdekli süperfisiyal, %14,28'ini ise çekirdeksiz süperfisiyal hücreler meydana getirmiştir. Bütün epitelyal hücreler içerisinde %9,58 oranında nötrofil gözlenmiştir.

K4, 0. gün davranışsal olarak bazı östrus davranışları göstermektedir ancak sitolojik olarak %78,846 oranında bazal hücre izlenmiştir.

2. gün bazal hücreler ciddi bir düşüş göstererek %14,41 oranında izlenmiştir. Parabazal hücreler zıt şekilde %30,29'a yükselmiştir. Bazal ve parabazal hücrelerin total oranı pek değişmemiştir. Küçük intermediyer hücre oranı da değişmemiştir. Çekirdeksiz süperfisiyal ve çekirdekli süperfisiyal hücreler hücre oranları artış göstermiştir. Piknotik çekirdekli yüksek sitoplazma alanına sahip süperfisiyal yoğunluğu artarak %21,75'e erişmiştir. Vaginal sitoloji örneklerinde rastlanan epitel hücrelerin %15,58'ini çekirdeksiz süperfisiyal hücreler oluşturmaktadır. Bütün epitelyal hücreler içerisinde %7,05 oranında nötrofil gözlenmiştir. K1, K5, K6, K7 ve K8 kodlu dişi kedilerde sitolojik açıdan ciddi bir hücre olgunlaşması izlenmiştir. Fakat flare-up etkinin tam olarak şekillendiğini söylemek pek mümkün değildir. Ancak deslorelin, vaginal kanal üzerine olan etkinliğini 48 saat içerisinde göstermiştir. Preparat zeminleri smear örnekleri arasında farklılık göstermektedir. Parabazal hücre sayısındaki %7'lik artış kanda yükselen hormon konsantrasyonu ile ilgilidir. Büyük intermediyer ve süperfisiyal hücre oranlarında da hafif bir artış gözlenmiştir. Hücreler tek tek ve dağınık bir şekilde pozisyon almışlardır. Bazı preparatlarda öbikleşme eğilimi söz konusudur. Hafif tüy dökme gözlenmiştir.

4. gün sitolojik olarak 2. güne ait bulgulara göre bazı farklılıklar izlenmiştir. Hücre olgunlaşmasındaki ivme artmıştır. Preparat zeminleri temiz bir görünümündedir. 4. güne ait vaginal sitoloji örneklerinde izlenen epitelyal hücrelerinin; %8,73'ünü bazal, %16,28'ini parabazal, %12,37'sini küçük intermediyer, %14,59'unu büyük intermediyer, %19,58'ini çekirdekli süperfisiyal, %16,63'ünü ise çekirdeksiz süperfisiyal hücrelerden meydana getirmiştir. Bütün epitelyal hücreler içerisinde %8,4 oranında nötrofil ve %0,12 oranında eozinofil gözlenmiştir. 4. gün sitolojisini oluşturan tablo, östrus dönemindeki hücresel düzene benzerdir. İntermediyer hücreler hızlı bir gelişim sergilemiştir. Çekirdekli ve çekirdeksiz süperfisiyal hücreler görüntü sahalarının geneline hâkimdir. Hücresel ekfoliyasyonla beraber davranışsal bulgularda da ciddi değişimler gözlenmiştir. Sitolojik hücre olgunlaşmaları

değerlendirildiği zaman deslorelin implantasyonun 4. günü flare-up etkinin ve indüklenmiş östrusun başlangıç günü olarak kabul edilmektedir. Hafif ödemli ve nemli vagen dokusu not edilmiştir.

96 saatlik süre zarfında intermediyer hücre sınıflarının hemen hepsi gelişerek çekirdeklerini kaybetmiş ya da piknotik çekirdekli süperfisiyal hücre formuna erişmişlerdir. Küçük intermediyer, büyük intermediyer ve süperfisiyal hücreler 2. güne göre toplam %19,62'lik yükseliş göstermiştir. Bazal ve parabazal hücreler aynı oranda düşüş göstermiştir.

6. gün sitoloji değişimleri benzer bir seyir izlemektedir. 6. güne ait vaginal sitoloji örneklerinde izlenen epitelyal hücrelerin; %2,93'ünü bazal, %5,19'nu parabazal, %10,06'sını küçük intermediyer, %16,60'ını büyük intermediyer, %41,84'ünü çekirdekli süperfisiyal, %23,38'ini ise çekirdeksiz süperfisiyal hücreler meydana getirmiştir. Bütün epitelyal hücreler içerisinde %4,28 oranında nötrofil gözlenmiştir. 6. gün çekirdekli süperfisiyal hücreler şiddetli bir artış göstererek %41,84 oranında izlenilmiş olup Grup-1 için çalışma takviminin pik seviyesidir. Görüş sahasının geneline süperfisiyal hücreler hâkimdir. Büyük intermediyer ve süperfisiyal hücre oranları da artmıştır. Bu anlamlı artışın flare-up etki ile bağıntılı olduğu düşünülmektedir. Preparat zeminini temiz görünümü sürdürmüştür. Sitolojik bulgular değerlendirildiğinde postimplante 6. gün, flare-up etkinin en şiddetli yaşandığı zaman dilimidir ve dişi kediler östrusta gibi görünmektedir. Sitolojik olarak flare-up etki belirgin olarak 6. gün izlenmiştir. Diğer taraftan parabazal hücreler %2,93 ile en nadir olarak bu günde tespit edilmiştir. Daha çok anöstrus döneminde karşılaşılan hücrelerin bariz olarak azalması ile daha çok östrus döneminde izlenen hücrelerin gözle görülür ölçüde vaginal smear örneğine hâkim olması arasında kurulmuş bir denge söz konusudur. Mevcut durum, hücre olgunlaşmasını ve ekfoliyasyonu hakkında araştırmamıza ışık tutmaktadır ve deslorelinin vaginal sitoloji üzerine olan etkilerini açıkça belirtmektedir.

15. güne ait vaginal sitoloji örneklerinde izlenen epitelyal hücrelerinin; %5,28'ini bazal, %11,25'ini parabazal, %18,56'sını küçük intermediyer, %16,79'unu büyük intermediyer, %32,07'sini çekirdekli süperfisiyal, %16,06'sını ise çekirdeksiz süperfisiyal hücrelerden meydana getirmiştir. Bütün epitelyal hücreler içerisinde %0,41 oranında nötrofil gözlenmiştir.

Büyük intermediyer hücreler sabit oranda seyrederken süperfisiyal hücrelerin oranı %16 azalmıştır. Küçük intermediyer hücrelerin %8'lik artışı dikkat çekicidir. 15. gün bazal hücre oranı postimplante 6-15. günleri arasında çalışma takvimin minimum değerlerini yansıtmıştır. Grup-1'i oluşturan dişi kedilerin yarısında davranışsal östrus beldeklere izlenmiştir. 4,7 mg

deslorelin uygulanmış Grup-1'deki bulgular ışığında, indüklenmiş östrusun postimplante 15. güne kadar devam edebileceği düşünülmektedir. Ya da zaten var olan gonadal hormon rezervlerinin tamamen boşalması için en az 15 günlük bir süreye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu da ilk 15 gün içerisinde, sağlıklı doğumla sonuçlanıp sonuçlanmayacağı belli olmasa bile, fertil bir çiftleşmenin rahatlıkla gerçekleşebileceği gerçeğini sunmaktadır. Bazı kedilerde hücrel gelişimin bu denli yavaş seyretmesinin deslorelin implantının yavaş salınım mekanizması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

K6 kodlu dişi, çalışma takviminin 15. günü evden kaçmış ve bir daha bulunamamıştır. Bu yüzden 30. ve 45. güne ait verilere ulaşılamamıştır. Ancak postimplante 15. gün muayene edilen dişi kedinin kaçmaya çalışma davranışı adına 4 gösterge skoru gösterdiği rapor edilmiştir. Bu davranışın deslorelinin yan etkileri arasında değerlendirip değerlendirilemeyeceği düşündürücüdür.

K8 kodlu dişi kedinin mevcut sitoloji bulguları implantasyonun 15. günü halen östrus döneminde olduğunu göstermektedir.

30. güne ait vaginal sitoloji örneklerinde izlenen epitelyal hücrelerinin; %40,98'ini bazal, %40,48'ini parabazal, %9,78'ini küçük intermediyer, %3,83'ünü büyük intermediyer, %3,85'ini çekirdekli süperfisiyal, %1,08'ini ise çekirdeksiz süperfisiyal hücrelerden meydana getirmiştir. Bütün epitelyal hücreler içerisinde %12,40 oranında nötrofil gözlenmiştir. 30. güne ait preparatlar genel sitolojik tablonun tamamen değiştiğini göstermektedir. Çünkü hafif seyreden bazal ve parabazal hücreler çok yüksek oranlara erişerek smear örneklerine hâkimdirler. Parabazal hücreler çalışma takviminin pik değerine ulaşmıştır. Grup-1'i oluşturan dişi kedilerde deslorelin vaginal sitoloji üzerine olan etkileri görülmektedir. Buna bağlı olarak Grup-1'in tamamı tipik bir anöstrus dönemi içerisindeydi.

Çalışmanın 28. günü K8 kodlu dişi kedide iştahsızlık, yüksek ateş, koyu kıvamlı vaginal akıntı gibi semptomlar görülmüştür. Yapılan ultrasonografi görüntülemesi sonucunda piyometra tanısı konulmuştur. Gerçekleştirilen operasyon neticesinde ekstirpe edilen uterin doku örneklerinin patolojik incelemesi, kistik endometriyal hiperplazi teşhisini doğrulamıştır. Bu durum deslorelin implantının yan etkisi olabilir. Ya da çalışma başında smear örnekleri toplamak için köpeklerde kullanılan eküvyon çubuklarından faydalanılmasının vaginal kanal üzerinde irritasyona yol açması ve akabinde vaginit tablosunun ilerleyerek açık piyometra olgusunu şekillendirmesi de düşünülebilir. Her halükarda K8 kodlu dişi çalışma takviminden çıkarılmıştır. Operasyon öncesinde alınan smear örneğine göre %60,975 bazal, %33,576

parabazal hücre tespit edilirken çekirdeksiz süperfisiyal hücrelere hiç rastlanılmamıştır. Diğer epitel hücre tiplerine ise ender olarak rastlanılmıştır. Operasyon günü alınan smear örneğinde yoğun bir nötrofil infiltrasyonu görülmüştür. Davranışsal östrusa yönelik herhangi bir bulguya rastlanılmamıştır. Keza dişi kedi östrusta olsa bile semptomların ciddiyeti bu davranışları perdeleyebilecek düzeydeydi.

45. güne ait vaginal sitoloji örneklerinde izlenen epitelyal hücrelerinin; %50,64'ünü bazal, %39,70'ini parabazal, %5,27'sini küçük intermediyer, %1,96'sını büyük intermediyer, %1,69'unu çekirdekli süperfisiyal, %0,74'ünü ise çekirdeksiz süperfisiyal hücrelerden meydana getirmiştir. Bütün epitelyal hücreler içerisinde %12,40 oranında nötrofil gözlenmiştir. Bir önceki sitolojik muayene ile benzerlik göstermektedir. Preparat zemini debris içermektedir. Bazal hücreler, %10'luk artış ile çalışma takviminin pik seviyesine ulaşmış olup parabazal hücrelerle birlikte neredeyse tüm görüntü sahasında kaplamışlardır. Tüm hücre tiplerine rastlanılmasına rağmen çekirdeksiz süperfisiyal hücreler %0,74 ile çalışma takviminin asgari düzeyinde izlenmiştir. Sitoloji tablosu mevcut bir anöstrus işaret etmektedir. Eğer çalışmadaki kedilerden sitoloji örnekleri toplanmaya devam edilirse karşılaşılabilecek tablonun 45. güne benzer olacağı düşünülmektedir. Çünkü deslorelin kanda sabit bir konsantrasyon yakalamış olup yavaş salınım mekanizması ile sürekli olarak hipofiz bezini down regüle etmektedir. Bu şekilde östrojen konsantrasyonunu da kontrol etmektedir. Dolayısıyla vaginal hücrelerin olgunlaşması da durma noktasına gelmektedir.

4,7 mg deslorelin içeren implantın vaginal sitoloji üzerine etkinliği gözle görülür düzeydedir ve oluşan flare-up etkinin 2. gün ile 15 gün arasında yaşandığı düşünülmektedir. Deslorelin tedavisinin 30. ve 45. günleri vaginal sitoloji değişimleri sabitlenmiş ve kemokonstrasepsiyon sağlanmıştır. K3 kodlu dişi kedinin her ne kadar tedavi edilse de ciddi keratakonjunktivitis sonucu görme yetisini büyük oranda kaybettiği unutulmamalıdır.

Grup-2 olarak adlandırılan çalışma grubunda yer alan 6 dişi kediye östrus siklusunun hangi döneminde olduğuna bakılmaksızın 2,3 mg deslorelin içeren yarım dozluk implantlar uygulanmıştır. Üreme mevsiminde olan 6 dişi kediden 45 günlük süre boyunca 42 adet vaginal smear örneği toplanmıştır.

İmplantasyonunun 0. gününe ait preparatların zeminleri hafif debris içermektedir. Üreme sezonunda implante edilen Grup-2'yi oluşturan dişi kedilerin mevcut sitoloji tablosu değerlendirildiği zaman proöstrus, östrus ve postöstrusta olduğu düşünülmüştür.

**Tablo 15.** Vajinal sitoloji preparatlarının Grup-2'ye göre hücresel dağılımı

<b>Grup-2</b> (%, X±SH)	<b>0.Gün</b>	<b>2.Gün</b>	<b>4.Gün</b>	<b>6.Gün</b>	<b>15.Gün</b>	<b>30.Gün</b>	<b>45.Gün</b>
<b>Bazal</b>	7,74 ±8,26	2,06 ±3,24	0,0 ±0	9,34 ±11,64	36,69 ±26,23	42,64 ±17,03	58,01 ±15,60
<b>Parabazal</b>	19,84 ±15,00	10,80 ±5,77	2,60 ±2,79	8,78 ±9,35	31,07 ±14,16	40,46 ±12,08	25,76 ±7,70
<b>Küçük İntermediyer</b>	20,54 ±11,76	14,43 ±9,29	13,63 ±9,32	9,27 ±5,54	12,77 ±6,87	7,07 ±5,03	6,67 ±9,77
<b>Büyük İntermediyer</b>	15,87 ±6,05	25,14 ±12,61	23,82 ±12,39	15,14 ±3,13	8,80 ±12,88	4,42 ±5,19	5,28 ±6,63
<b>Çekirdekli Süperfisyal</b>	24,40 ±20,56	28,03 ±8,69	31,19 ±8,07	27,80 ±15,76	6,71 ±9,75	3,68 ±2,96	3,72 ±3,67
<b>Çekirdeksiz Süperfisyal</b>	11,61 ±15,84	19,54 ±17,99	28,77 ±23,35	29,68 ±12,30	3,96 ±9,58	1,74 ±2,75	0,56 ±1,29
<b>Nötrofil</b>	%31,34	46,87	-	17,73	-	1,97	-
<b>Eritrosit</b>	%35,42	-	-	-	-	-	-

Ayrıca ödemli ve nemli vagen dokusu izlenmiştir. Stres ve mevsime bağlı aşırı tüy dökme dikkati çekmiştir. Hücreler genellikle ayrı ayrı konumlanmıştır ve öbikleşme eğilimi yoktur. K11 kodlu dişi kediden hücre toplanması esnasında eküvyon çubuğunda fibrin gözlenmiştir. 0. güne ait vajinal sitoloji örneklerinde izlenen epitelyal hücrelerinin; %7,74'ünün bazal, %19,84'ünün parabazal, %20,54'ünün küçük intermediyer, %15,87'sinin büyük intermediyer, %24,40'ının çekirdekli süperfisyal, %11,61'inin ise çekirdeksiz süperfisyal hücrelerinden meydana gelmiştir. Bütün epitelyal hücreler içerisinde %31,34 oranında nötrofil ve %35,42 oranında eritrosit gözlenmiştir.

2. gün bazal hücreler ciddi bir düşüş göstererek %2,06 oranında izlenmiştir. Parabazal hücreler de benzer şekilde %10,80'e gerilemiştir. Bazal ve parabazal hücrelerin genel olarak sayıları azalmıştır. Küçük intermediyer hücre oranı azalarak %14,43'e düşmüştür. Büyük intermediyer hücre oranı %25,14 olarak saptanmıştır. Küçük intermediyer hücrelerin büyük

intermediyer hücrelere, büyük intermediyer epitel hücrelerin çekirdekli süperfisiyal hücrelere, çekirdekli süperfisiyal hücrelerin ise çekirdeksiz süperfisiyal hücrelere doğru olgunlaştığı belirlenmiştir. Şöyle ki; görüntü alanında incelenen büyük intermediyer hücrelerin çoğunluğunun çekirdekleri küçülmüş, sitoplazmaları olabildiğince genişleyip yayvan bir hal almış ve oval sınırların henüz kaybedilmekte olduğu saptanmıştır. Giemsa boyamada görülen hafif mor-pembemsi renkli piknotik çekirdekli yüksek sitoplazma alanına sahip süperfisiyal yoğunluğu artarak %28,03'e erişmiştir. Vajinal sitoloji örneklerinde rastlanan epitel hücrelin %19,54'ünü çekirdeksiz süperfisiyal hücreler oluşturmaktadır. Çekirdeksiz süperfisiyal hücreler neredeyse iki katına çıkmıştır. Çekirdekli ve çekirdeksiz süperfisiyal hücreler smear örneklerinin geneline hâkimdir. Flare-up etkinin şekillendiği düşünülmektedir. Sitolojik bulgular indüklenmiş östrusu işaret etmektedir. Hücreler tek tek konumlanmıştır. Preparat zeminleri temizdir ve herhangi bir hücre döküntüsü, kalıntısı vs. izlenmemiştir. Öte yandan genel görüntü alanlarında dikkat çeken tablo ise çok yoğun bir şekilde karşımıza çıkan %46,87 oranında nötrofil infiltrasyonudur. K9 ve K11 kodlu dişi kedilerde şekillenen vaginitis tablosu yoğun nötrofil infiltrasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumun deslorelin implantasyonun yan etkisi olabileceği düşünülmüştür. Veyahut smear örneklerin toplanması esnasında meydana gelen olası irritasyonlara bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak beden ısısı ve genel sağlık durumuna inspeksiyonda herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Hafif tüy dökme gözlenmiştir. Ödemli vagen dokusu dikkati çekmiştir. 2,3 mg deslorelin içeren implantın vaginal epitelyal hücre ekfoliyasyonu üzerine olan etkilerinin Grup-1 ile karşılaştırıldığında farklılık arz edeceği düşünülmektedir.

4. gün sitolojik olarak 2. güne ait bulgulara göre bazı farklılıklar göstermektedir. Bazal hücreye hiç rastlanılmamıştır. Parabazal hücre sayısı %2,60'a gerilerken, büyük ve küçük intermediyer hücre oranı hafif bir düşüşler göstermişlerdir. Vajinal sitoloji örneklerinde izlenen epitelyal hücrelerinin; %13,63'ü küçük intermediyer, %23,82'si büyük intermediyer, %28,77'si çekirdeksiz süperfisiyal, %31,19'u çekirdekli süperfisiyal hücreler oluşmaktadır. Bu durum hücrelerin olgunlaşma eğiliminde olduklarını göstermektedir. İndüklenmiş östrus devam etmektedir. Hücresel gelişim genel tabloda belirgin bir değişim göstermektedir. Flare-up etki sitolojik olarak daha şiddetlidir. Hücreler tek tek konumlanmış ve preparat zemini temizdir. Herhangi bir hücre döküntüsü veya kalıntısı izlenmemiştir. Hafif ödemli ve nemli vagen dokusu not edilmiştir.

6. gün bazal hücreler tekrar görüntü sahalarında gözlenmişlerdir. Parabazal hücre oranı artarken, küçük ve büyük intermediyer hücre oranlarında ciddi düşüş izlenmiştir. Süperfisiyal



hücreler oranlarını korumuşlardır. 6. güne ait vaginal sitoloji örneklerinde izlenen epitelyal hücrelerinin; %9,34'ünün bazal, %8,78'inin parabazal, %9,27'sinin küçük intermediyer, %15,14'ünün büyük intermediyer, %27,80'ini çekirdekli süperfisiyal, %29,68'inin ise çekirdeksiz süperfisiyal hücrelerinden meydana gelmiştir. Bütün epitelyal hücreler içerisinde %17,73 oranında nötrofil gözlenmiştir. Süperfisiyal hücrelerin toplamda %57,48'lik oranına bakıldığı zaman flare-up etkinin ve indüklenmiş östrusun devam ettiği ve şiddetini koruduğu düşünülmektedir. Süperfisiyal hücrelerde öbikleşme eğilimi yoktur. Ödemli ve soluk pembe renkli vagen dokusu not edilmiştir. Aşırı tüy dökme dikkati çekmiştir.

15. güne dair vaginal sitoloji tablosunu %36,69 oran ile bazal ve %31,07 oran ile parabazal hücreler domine etmektedir. Sitolojik olarak bu güne kadar asgari düzeyde izlenen bazal ve parabazal hücrelerin oranı birlikte %67,76 seviyelerindedir. 15. güne ait vaginal sitoloji örneklerinde izlenen epitelyal hücrelerinin; %36,69'unun bazal, %31,07'si parabazal, %12,77'si küçük intermediyer, %8,80'i büyük intermediyer, %6,71'i çekirdekli süperfisiyal, %3,96'sı ise çekirdeksiz süperfisiyal hücrelerinden meydana gelmiştir. Büyük ve küçük intermediyer, süperfisiyal hücre oranlarında ciddi bir düşüş yaşanmıştır. 15. gün davranışsal olarak seksüel aktivitenin çok hafif düzeyde devam etmekte olduğu ve ya sona ermek üzere olduğu not edilmiştir. Flare-up etkinin ortadan kalktığı not edilmiştir. Preparat zemini temiz değildir. Mevcut sitoloji bulguları değerlendirildiği zaman Grup-2 implantasyonun 15. günü diöstrus döneminde olabileceğini düşündürmektedir. Aşırı tüy dökme izlenmiştir.

K11, K13 ve K14 kodlu dişi kedilerde bazı östrus davranışları izlenmiştir. Flare-up etki devam ediyor olabilir. Atrofik vagen dokusu gözlenmiş olup sitolojik açıdan anöstrus evresinde olduğu düşünülmektedir.

30. gün Grup-1'deki tablolar ile benzerlik arz etmektedir. Bazal ve parabazal hücreler smear örneğine hâkimdir. 30. güne ait vaginal sitoloji örneklerinde izlenen epitelyal hücrelerinin; %42,64'ü bazal, %40,46'sı parabazal, %7,07'si küçük intermediyer, %4,42'si büyük intermediyer, %3,68'i çekirdekli süperfisiyal, %1,74'ü ise çekirdeksiz süperfisiyal hücrelerinden meydana gelmiştir. Bütün epitelyal hücreler içerisinde %1,97 oranında nötrofil gözlenmiştir. Hemen hemen tüm görüntü sahalarında bazal ve parabazal hücreler bulunmaktadır. Hücresel gelişimin durma noktasına geldiği görülmüştür. Bu da bize 2,3 mg deslorelin içeren implantların etkinliğini işaret etmektedir. Tek tük çekirdekli ve çekirdeksiz süperfisiyal hücre ile karşılaşmıştır. Grup-2'yi oluşturan dişi kediler sitolojik olarak anöstrus tablosu çizmektedir. Deslorelin vaginal sitoloji üzerine olan etkileri apaçık görülmektedir.

45. gün Grup-2'yi oluşturan dişi kediler üreme mevsiminde olmasına rağmen östrusa dair herhangi bir sitolojik bulgu sergilememiştir. Bir önceki muayene günü bulguları ile benzerlikler bulunmaktadır. 45. güne ait vaginal sitoloji örneklerinde izlenen epitelyal hücrelerinin; %58,01'i bazal, %25,76'sı parabazal, %6,67'si küçük intermediyer, %5,28'i büyük intermediyer, %3,72'si çekirdekli süperfisiyal, %0,56'sı ise çekirdeksiz süperfisiyal hücrelerinden meydana gelmiştir. Hücreler öbikleşme eğiliminde olup preparat zeminleri debris içermektedir. İncelenen epitelyal hücreler Grup-2'yi oluşturan dişi kedilerin anöstrusta olduğunu işaret etmektedir. Bazal hücre oranı %16 oranında artarken parabazal hücreler aynı oranda düşmüştür. Bu durum bize hücrelerin olgunlaşmaya devam ettiklerini göstermektedir.

**Tablo 16.** Vaginal sitoloji preparatlarının Grup-3'e göre hücresel dağılımı

<b>Grup-3</b> (%, X±SH)	<b>0.Gün</b>	<b>2.Gün</b>	<b>4.Gün</b>	<b>6.Gün</b>	<b>15.Gün</b>	<b>30.Gün</b>	<b>45.Gün</b>
<b>Bazal</b>	0,97 ±1,64	0,76 ±1,52	3,62 ±2,91	3,38 ±8,94	4,49 ±4,29	0,55 ±0,9	0,35 ±0,6
<b>Parabazal</b>	3,92 ±4,91	2,53 ±2,75	6,14 ±4,71	7,90 ±4,25	9,24 ±3,07	1,68 ±2,72	3,45 ±2,15
<b>Küçük İntermediyer</b>	12,30 ±9,40	10,6 2±5,24	13,10 ±7,40	19,19 ±11,22	19,09 ±7,85	6,02 ±3,98	8,91 ±5,45
<b>Büyük İntermediyer</b>	18,15 ±8,79	14,90 ±3,26	18,12 ±8,47	26,41 ±13,33	26,98 ±10,26	14,33 ±4,21	17,79 ±8,37
<b>Çekirdekli Süperfisiyal</b>	41,89 ±20,37	48,73 ±11,23	30,70 ±9,21	23,04 ±10,50	28,74 ±10,78	44,23 ±11,39	34,54 ±7,56
<b>Çekirdeksiz Süperfisiyal</b>	22,77 ±14,54	22,44 ±10,23	28,32 ±16,04	20,07 ±21,06	11,46 ±10,50	33,19 ±11,97	34,97 ±12,56
<b>Nötrofil</b>	%11,05	-	16,34	9,88	4,41	6,19	-

Deslorelin tedavisinin 30. ve 45. günleri vaginal sitoloji değişimleri sabitlenmiş ve kemokontrasepsiyon sağlanmış gibi görünmektedir. Vaginal nemlilik olağan dışı değildir. Çekirdeksiz süperfisiyal hücrelerin oranı bazal seviyededir. E2, yeterli kan plazma konsantrasyonuna ulaşamadığı için görüntü sahalarına belirli hücre tipleri hakim olmaktadır.

Genel olarak tüy dökme eğilimi gösterilmiştir. Aşırı tüy dökmenin deslorelin tedavisinin bir yan etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Grup-3 olarak adlandırılan kontrol grubu hâlihazırda davranışsal östrus sergileyen dişi kedilerden oluşmuştur. Ancak devam eden mevsimsel süreçte post strusu gösteren sitoloji örnekleri de incelenmiştir. Üreme mevsiminde olan 6 dişi kediden 45 günlük süre boyunca 42 adet vaginal smear  rneği toplanmıştır. Kontrol grubu, düzenli olarak sağlık kontrolleri yapılan sağlıklı kedilerden oluşmaktadır. Çalışma döneminde kedilerde herhangi bir olumsuz durumla karşılaşılmamıştır. Preparat zemini genellikle debrisi içermemektedir.

Bazal hücreler sitoloji örneklerinde rastlanılan en küçük boyutlara sahip hücre topluluklarıdır. Hücre  ekirdeği ve çekirdeği saran ince bir zar görünümlü sitoplazmadan oluşan yuvarlak hücrelerdir. 42 sitoloji örneğinin 20'sinde eser miktarda da olsa bu hücre grubuna rastlanılmıştır. Gözlemlenen epitel hücrelerin en az %0,35 (45. gün), en çok %4,49'unu (15. gün) bazal hücreler oluşturmuştur.

Parabazal hücreler ise, büyük çekirdekli ve sitoplazması kolay ayırt edilebilir karakterde hücrelerdir. Bazal hücrelere göre nispeten daha büyük ve yuvarlakta ovale doğru devrilen düzgün sitoplazmalı bir yapıları vardır. Çekirdek boyları neredeyse bazal hücreler kadardır. Yüksek bir N/C oranına sahiptirler. 42 sitoloji örneğinin 35'inde bu hücre grubuna rastlanılmıştır. Gözlemlenen epitel hücrelerin en az %1,68 (30. gün), en çok %7,90'unu (6. gün) parabazal hücreler oluşturmuştur.

Küçük intermediyer hücreler esasen intermediyer hücre grubunda yer alan hücrelerdir. Mills ve ark (1979), intermediyer hücreleri küçük ile orta ve büyük intermediyer hücreler olarak alt sınıflara ayırmıştır. Çalışmamızda da östrojen altında meydana gelen hücresel gelişimin daha iyi bir şekilde analiz edilebilmek için karakterize edilmişlerdir. Oval yapılı, N/C oranı birbirine eşit ve çekirdekleri belirgin hücrelerdir. 42 sitoloji örneğinin 41'inde bu hücre grubuna rastlanılmıştır. Gözlemlenen epitel hücrelerin en az %6,02 (30. gün), en çok %19,19'unu (6. gün) küçük intermediyer hücreler oluşturmuştur. Çalışma takvimi boyunca genellikle oranları çok fazla değişkenlik göstermemiştir.

Büyük intermediyer hücreler oval-poligonal (daha çok poligonal) yapıda, düşük bir N/C oranına sahip çekirdekleri, düzgün sitoplazmalı, büyük ve belirgin çekirdeklere sahip hücreler olarak sınıflandırılmıştır. Toplanan tüm smear örneklerine izlenmişlerdir. Gözlemlenen epitel

hücrelerin en az %14,33 (30. gün), en çok %26,98'ini (15. gün) büyük intermediyer hücreler oluşturmuştur.

Çekirdekli süperfisiyal hücreler poligonal yapıda, sitoplazma hatları düzgün tekstürde olmayan, küçük oval ya da piknotik çekirdekli, düşük N/C oranına sahip hücreler olarak sınıflandırılmıştır. Görülen en büyük hücrelerdir. Toplanan tüm smear örneklerine izlenmişlerdir. Gözlemlenen epitel hücrelerin en az %23,04 (6. gün), en çok %41,89'unu (0. gün) çekirdekli süperfisiyal hücreler oluşturmuştur. Çalışma takvimi boyunca genellikle oranları çok fazla değişkenlik göstermemiştir.

Çekirdeksiz süperfisiyal hücreler, çekirdekli süperfisiyal hücreler benzer yapıdadırlar ancak çekirdeklerini kaybetmişlerdir. Sitoplazmik sınırları katlanma eğilimindedir. Gözlemlenen epitel hücrelerin en az %11,46 (15. gün), en çok %34,97'sini (45. gün) çekirdeksiz süperfisiyal hücreler oluşturmuştur.

*Grup-1 ve Grup-2 bazal hücre düzeyinde karşılaştırıldığı zaman;*

Grup-1 ve Grup-2'nin hücre yoğunluğu farklıdır. İndüklenmiş östrusun en şiddetli günü Grup-2 için implantasyon sonrası 4.gün, Grup-1 için implantasyon sonrası 6. gündür. Bu günler bazal ve parabazal hücrelerin minimum yoğun olduğu günlerdir. Aynı şekilde çekirdekli ve çekirdeksiz süperfisiyal hücrelerin maksimum yoğun olduğu günlerdir.

Grup-1 de hücre gelişim 15. güne kadar sürmektedir. Bunu da küçük intermediyer, hücrelerin gelişiminden anlamak mümkündür. %10'dan %18'e çıkmaktadır. 15. gün büyük intermediyer hücre oranı sabittir. Bazal ve parabazal hücreler artmaktadır ancak çekirdekli ve çekirdeksiz süperfisiyal hücre oranları da östrusu işaret eden referans aralıklardadır. Yani tam doz deslorelin uygulamasının ardından 15 gün içinde dişi kediler östrus gösterme eğilimindedirler. Yarım doz deslorelin için bunu söylemek mümkün değildir. Grup-1 adına hücre gelişim sürecinin bu şekilde olması 0. güne ait verilerin daha çok diöstrus veya anöstrusa yakın olmasından ileri gelebilir. Postöstrustaki bir kedi ile anöstrustaki bir kedinin tam doz desloreline vereceği cevabın aynı olmayacağını düşünülmektedir.

## 5. TARTIŞMA

GnRH türevi deslorelin deri altı implantasyonu olarak ilk önce Avustralya'da kısırlarda ovulasyonu tetikleyici bir etken madde olarak geliştirilmiştir. Ancak halihazırda evcil kedi, köpek, ayrıca insanlarda dahil diğer türler içinde üremeyi baskılayıcı olarak geliştirilmiştir. Ayrıca bu tür implantlar birçok dişi ve erkek etçil hayvanda üremeyi engelleyici bir yöntem olarak kullanılmaya devam edilmektedir (Bertschinger ve ark, 2006).

Deslorelin asetat, testosteron üretiminin geri dönüşümlü bastırılması amacıyla köpeklere subcutan uygulamalar için tasarlanmış kontrollü salınım yapan implant formunda bileşiktir. İmplant boyutuna bağlı olarak 6-12 ay süreyle kontrasepsiyon sağlanmaktadır. Ticari olarak 4,7 mg veya 9,4 mg implantlar mevcuttur, oldukça ucuzdur ve leuprolid asetat tedavisine göre daha uzun bir etki süresine sahiptir. Son zamanlarda, 4,7 mg deslorelin içeren implantlar evcil dağ gelincikleri üzerinde adrenal korteks hastalığının yönetimi için ABD'de de kullanılabilir hale gelmiştir. 9,4 mg deslorelin asetat içeren implant ile tedavi edilen evcil tavuklarda (Gallus gallus) yumurta üretiminde ortalama 319 gün azalma olurken, buna karşılık 4,7 mg'lık bir implant yumurta üretimini 180 gün boyunca inhibe etmiştir (Guzman, 2014).

Yabani etçil hayvan sayısının sınırlı sayıda tutulabilmesi Güney Afrika gibi bazı bölgelerde doğum kontrol yöntemlerinin uygulanması önemli bir ihtiyaç haline gelmiştir. İlk olarak Avustralya'da (Peptech Hayvan Sağlığı, Sidney) geliştirilen ve kısırlarda ovulasyon indüksiyonu için kullanılan deslorelin, uzun dönemde canlı organizmaya zarar vermeyen, deri altı implant formuna sahip bir GnRH türevi olarak pek çok hayvan türünde doğum kontrol yöntemi olarak kullanım alanı bulmuştur. İmplantın gestagenler gibi yan etkilerinin olmaması ve erkek bireylerde de kullanılabilmesi nedeniyle yabani hayvanlarda da kullanım alanı bulmuştur (Bertschinger ve ark, 2006). Başlangıçta farklı amaçlar için üretilen deslorelinin, günlük hayatın bir parçası olan evcil hayvanlarda kullanım sahası bulmakla birlikte güvenilirliği yapılan çalışmalarla birlikte daha çok artmaktadır.

Bir GnRH analogu agonisti olan yavaş salınım yapma yetisine sahip uzun süreli etki gösteren deslorelinin dişi kedilerdeki etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmada var olan kedilerin bir yarısına, 4,7 mg deslorelin içeren implantlar, diğer yarısına ise 2,3 mg deslorelin içeren implantlar yerleştirilmiştir. Bütün çalışma takvimi boyunca deslorelin hakkında bu noktaya kadar anılan kedi bünyesi üzerinde oluşturduğu düşünülen kontraseptif ve östrusu önleyici

etkilerin hemen hepsiyle karşılaşılmıştır. Çalışmaya dahil olan kedilere 11-16.5 ay boyunca kızgınlığın baskılanması noktasında ilave doz uygulanmamıştır.

Bu çalışmada dişi kediler ile vazektomize erkek kedi çalışma takvime uygun olarak implantasyonun 15., 30. ve 45. günlerinde bir araya getirilmiş olup erkek kediye bağlı dış bakıda ayırt edilebilecek, vaginal smear sonuçlarının da doğruladığı herhangi bir siklik aktivite ile karşılaşılmamıştır. Toydemir ve ark (2008), implante dişi kedilerin çalışma ortamlarında sürekli erkek bir kedi bulundurmalarına rağmen 18 ay boyunca fiziksel olarak siklik aktivite göstermediklerini bildirmişlerdir.

Toydemir ve ark (2008), 9,4 mg deslorelin içeren implantlar kullanarak olası östrusu sürecini 18 ay boyunca baskı altına almışlardır. Fekal östradiol seviyesi kontrolü ardından bu kemosterilizasyonun geri dönüşümlü olabildiğini kanıtlamışlardır. Ancak 2 kedide, implantasyondan 2 gün sonra, implantasyon başlangıcında oluşan ve flare-up etki olarak bahsi geçen östrus indüksiyon fazı ile kuyruğu yana alma, lordozis pozisyonu gösterme, aşırı miyavlama ve değişik objelere sürtünme gibi davranışsal östrusu işaret eden ve göze çarpan östrus semptomları ile karşılaşmışlardır. Buna ek olarak implantasyonu izleyen 3,5. ayda 1 kedide davranışsal östrusun meydana geldiği rapor etmişlerdir. Davranışsal östrus gösteren kediler on gün süre ile fertil erkek kedilerle ad libitum olarak çiftleştirilmelerine rağmen gebelik belirtileriyle karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir. Ayrıca çalışma grubunda yer alan bir dişi kedinin deslorelin implantasyonundan hiç etkilenmediğini bildirilmiş olup diğer bir dişi kedinin ise 1,5-2 ay kadar östrus benzeri davranışlar sergilemesi deslorelin implantı uygulamalarında oluşan flare-up etkinin bazı değişkenlere ve bireysel duyarlılığa bağlı olarak beklenenden daha uzun sürebileceğini göstermektedir.

Benzer sonuçlar, çalışmamıza dahil olan kedi gruplarında da gözlemlenmiş olup “flare-up etki” olarak değerlendirilmiştir. 4,7 mg deslorelin uygulanan Grup-1’de 30.- 45. günler arası sürekli erkek kedinin barındırıldığı ortamda yaşayanan implante dişi kediyle çiftleşme gerçekleşmemiştir. Bunun neticesinde, yaptığımız çalışmada uygulanan düşük doz deslorelinin gebelik üzerine olan etkisi tam olarak belirlenememiş olup ve gözlemlenen dişilerin çiftleşmeyi kabul etmediği izlenmiştir. Toydemir ve ark (2008), diğer kedilerin fekal E2 pikini not etmiş ancak davranışsal bir bulguya rastlamamışlardır. Çalışmadaki diğer araştırma grubuna deslorelin impantına ek olarak östrus benzeri fekal östradiol konsantrasyonlarına rağmen, deslorelin uygulamasından önce 5 mg oral MA kullanmışlar ve uyarılma periyodu boyunca herhangi bir östrus davranışı gözlemlenmemişlerdir.

Çalışmalardaki materyal sayılarının düşük olmasına rağmen, bulgular dikkat çekicidir. Suprelorin tedavisinden önce megestrol asetat uygulamasının, uyarılmış östrusun önlenmesine yönelik etkin bir strateji olup olmadığı konusunda herhangi bir kesin sonuca ulaşılmasını engellemektedir (Goericke-Pesch ve ark, 2013a).

Çalışmamızın 2.-4. günleri arasında 11 kedide flare-up etkiyi gösterir östrus beldeği ile karşılaşmıştır. Bunun yanı sıra K13 kodlu kedinin 0. gün azami düzeyde davranışsal östrus gösterip 2. gün herhangi bir östrus beldeği göstermemesi ve 4. gün tekrar pik seviyede östrus davranışı sergilemesi dikkat çekicidir. Goericke-Pesch ve ark (2010), ovulasyonun gerçekleşmediği birbirini takip eden sikluslardaki dişi kedilerde, mevsimsel anöstrustaki deslorelin implantasyonunu izleyen süreçte östrus indüksiyonunun mümkün olabileceğini rapor etmişlerdir (Fontaine ve Fontbonne, 2010). GnRH analoglarıyla ilgili farklı araştırmalar yürüten Wright ve ark (2001) ile Trigg ve ark (2001) sadece deslorelinin kısa sürede östrusu uyarması yönünden kullanılabilir bulmuşlardır. Yabani türlere üremeyi geçici olarak denetlemek ve saldırganlık için GnRH analogu deslorelinin uzun etkili implantları (6 mg 8 çitaya, 6 mg 1 leopara, 12 mg 2 aslana) uygulanmıştır. Bu hayvanlardan hiçbirisi gebe kalmamışlardır. İki aslan ve sekiz çita uygulamadan 2-14 gün sonra çiftleşmeye yanaşmaksızın indüklenmiş östrus gösterirken, leopar ise östrus şüpheli olarak kayıtlara geçmiştir (Bertschinger ve ark, 2001).

Wright ve ark (2001) anöstrustaki köpeklere deslorelin implante ettikleri çalışmalarında uygulama sonrası proöstrusu-östrusu andıran bulgular ile karşılaşmışlar ve bu etkileri engellemek adına MA kullanmışlardır. Öte yandan desloreline bağlı şekillenen östrus sonucu çiftleştirdikleri dişilerde gebeliğe tanık olmuşlar fakat 40. gün dolaylarında oluşan abortu rapor etmişlerdir. Elde edilen sonuçların deslorelinin fertil bir östrus oluşturabileceğini kanıtladığını ve deslorelinin bu doğrultuda değerlendirilebileceğini bildirmişlerdir. Şekillenen abortları ise down-regülasyon mekanizmasının plazma LH düzeylerini düşürmesiyle ve beraberinde korpus luteum gerilemesiyle ilişkilendirmişlerdir. Dişi kedilerde deslorelinin etkilerini araştırdığımız çalışmamızda olası patolojileri veya gebelikleri tespit amacıyla yaptığımız ultrason muayenelerinde gebeliğe dair bir ize rastlamamamız, Wright ve ark (2001) köpeklerden elde ettikleri sonuçlarla zıt yönlüdür. Nitekim bu çalışma, Toydemir ve ark (2008), kedilerde yüksek dozda uygulanan deslorelinin gebeliği önleyici veya erken dönemdeyken sonlandırabileceği önermesi doğrultusunda, 4,7 mg deslorelin içeren implantlar kullanılarak da benzer sonuçların gözlemlenmesi noktasında önem arz etmektedir. Sentetik gestagenlerin çalışıldığı östrus baskılanmasına yönelik araştırmalarda (Wright ve ark, 2001;

Corrado ve ark, 2006; Toydemir ve ark, 2008) flare-up etkinin de ortadan kaldırılması avantaj olarak düşünülebilmektedir. Bu çalışmada, çiftleşmelerin engellendiği takdirde herhangi bir olumsuz sonuç veya patolojik gebeliklerin olmadığı gözlemlenmiştir.

İmplant uygulanmasından sonra birkaç dişi aslan ve çita östrus beldekleri göstermişler, ancak erkeği kabul etmemişlerdir (Bertschinger ve ark, 2001). Erkek bireylerin çoğu implantın uygulanmasından sonraki 6 hafta boyunca üreme yetilerini korumuşlardır (Bertschinger ve ark, 2001; 2002). Fakat iki erkek Afrika çalı köpeğinde deslorelin uygulaması üreme fonksiyonunu hiç etkilememiştir (Bertschinger ve ark, 2001). Erkek kedilerde vazektomi operasyonuna müteakip 49 gün boyunca sperma içerisinde spermatozoa izlenmektedir (Pineda ve Dooley, 1984; Johnston, 1991). Bu çalışmada, K0 kodlu erkek kedinin eski sağlığına kavuşması ve fertililenin devam ettiği düşünülen sürenin geçmesi (yaklaşık 2 ay) beklenilmiştir.

Deslorelin implantı uygulanan anılan yabani hayvanlarda herhangi bir yan etki ya da davranış değişikliği kaydedilmemiştir. Normal östrus siklusu ve spermatogenesis implantasyondan sonraki 12. ayda normal döngüsüne devam etmiştir (Bertschinger ve ark, 2001; 2002). Sunulan tez çalışmasında Grup 2’de yer alan K9 kodlu dişi kediyeye, östrusu takip eden 2. veya 3. günde 2,3 mg deslorelin implante edildi. Tedavinin 6. günü ödemli vagina görüntüsü dışında bir östrus davranışı izlenmedi. 4. ayda östrus benzeri davranış (aşırı ve sık sık ürinyasyon, yerde yuvarlanma hareketleri) gösterdi ancak erkek kediyeye ve çiftleşmeyi reddetti. Tedavi başlangıcından 15 ay sonra ovariyohistektomi yapıldı ve sağlıklı doku izlendi. Ürkek, sürekli ilgi bekleyen dişi kedinin muayenelerinin genelinde stresli ve agresif tavırları dikkat çekti. Tedavi boyunca aşırı kilo alma eğilimi ve aşırı tüy dökme izlendi.

Deslorelin, etkin olarak esaret altındaki vahşi etoburlarda da doğum kontrol yöntemi olarak kullanılmaktadır (Bertschinger ve ark, 2001). Gebe olmayan ve erkek bireylerle sürekli bir arada barındırılan 36 dişi hayvanın çoğunda (aslan, leopar, çita, tilki, kurt, vahşi köpek, kara ayaklı kedi) 3-12 mg dozunda deslorelin uygulanarak östrus davranışları baskılanabilmiştir. Aslanlarda 12 mg kullanılırken tilkilerde 3 mg kullanılması vücut ağırlığından çok bireyler arasındaki bedensel oran ve bu oranın katlarına göre nitel olarak dozlama yapılmaktadır. Dişi aslanlar ve bazı yabani köpeklerinde normal fizyolojik östrusun, tedavi uygulanmasından 12-18 ay sonra meydana geldiği gözlenmiştir. Sosyal davranış, genel sağlık durumu ve vücut ağırlığında hiçbir yan etki gözlenmemiştir (Bertschinger ve ark, 2001; Romagnoli 2005). Bu çalışma aynı türe ait hayvandan oluştuğu için bireyler arasındaki



bedensel oran ve fark mümkün olduğunca ortadan kalkmıştır. Ancak uygulanan doz yarıya indirilmiş ve benzer sonuçlar ile karşılaşılmıştır.

Munson ve ark (2001), 6 mg deslorelin içeren implantlar kullanarak gerçekleştirdikleri araştırmanın 5. ayında 10 kediden oluşan çalışma grubundaki 5 kediye yüksek fekal östradiol seviyelerinden dolayı tekrar 6 mg deslorelin içeren implantlar uygulama gereği duymuşlardır. 14 ay devam eden çalışma sonucunda seksüel inaktiviteden normal siklik aktiviteye kadar değişken dalgalı sonuçlarla karşı karşıya kalmışlardır. Fakat tedavi sonucunda deslorelinin geri dönüşümlü etkisini ve desloreline verilen yanıtın bireyden bireye değişebildiği sonucuna erişmişlerdir. Yapılan çalışmalardan yola çıkarak flare-up etkinin şekillenmesinin yanı sıra implantasyon süreci boyunca yeniden östrus gösterme ihtimalinin kedilerde görülen bireysel duyarlılıkla birlikte tercih edilen deslorelin dozu ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Seksüel olgunluğa erişmiş dişi kedilerde Suprelorin'in klinik etkilerini ele alan temel çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan ikisi sırasıyla 10 ve 20 erişkin dişi kedide 4,7 mg Suprelorin'i değerlendirmişlerdir. Stimulasyon dönemi boyunca, steroid seviyelerindeki artış, 4,7 mg Suprelorin implantı ile tedavi sonrası 4/10 ve 2/20 dişi kedilerde bir davranışsal östrus ile ilişkilendirilmiştir. Tipik östrus davranışları tedavi sonrası 3,8±2,2 gün başlamış ve 3,5±3,1 gün sürmüştür (n=4/10) (Goericke-Pesch ve ark, 2013a; Fontaine, 2015).

Yapılan kilit çalışmalarda Suprelorin implantların her ikisinin de (4,7 mg ve 9,4 mg) yetişkin dişi kediler tarafından iyi tolere edildiği rapor edilmiştir. Bazen subkutan interskapuler bölgede implasyon alanlarında hafif ve geçici yan etkiler gözlenmiştir ki bunlar; derinin şişmesi (n=1/20), piyodermatitis (n=1/10), ödem (n=3/21) ve kaşınmaya bağlı eroziv yaralanmaları (n=1/21) içermektedir (Fontaine, 2015). GnRH'ye verilen reaksiyon bireyler arasında değişkenlik arz edebilmekte ve GnRH ile agonistlerine karşı genetik farklılıklarından dolayı duyarsız olan bireyler değişik hayvan popülasyonları içerisinde bulunabilmektedir. Kedi kolonileri içerisinde hiyerarşik olarak alt seviyelerde bulunma, genç, heyecanlı ve ürkek yapılara sahip olma gibi nedenlerden dolayı deslorelin tedavisi süreci içinde farklı östrus dalgalanmaları ile karşılaşılabilir (Herbert ve Trigg, 2005).

Bu çalışmada deslorelin preparatlarının implantasyonu için seçilen bölgede gözle görünür tıraş veya kaşınmaya bağlı olası bir yangısal tablo ya da lezyonla karşılaşılmamıştır. Ancak 4,7 mg deslorelin implante edilen kedilerde sık rastlanılmakla birlikte, kırılıp ikiye bölünen implantların etrafında düzgün kenarlı, hafif fluktuan, sert kıvamlı kapsüller oluşumlar palpe edilmiştir. Toydemir ve ark (2008) ile Trigg ve ark (2001) yaptıkları çalışmalarda

implantasyon bölgelerinde yangısal bir reaksiyon veya ödematöz doku değişimlerine rastlamadıklarını rapor etmişlerdir. Ancak Munson ve ark (2001), 20 kediyi dahil ettikleri araştırmalarında implantasyon sonrası implantasyon bölgesinde şekillenen ve 3-5 gün boyunca hafif ödem gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Toydemir ve ark (2008) genel olarak çalışma gruplarından pozitif geri bildirimler almalarına rağmen, yalnızca implantasyon öncesi tıraş edilen alanda bir kedide kaşınma sonucu uzun süreli iyileşmeyen yara, 2 kedide ise aynı şekilde tıraşa bağlı olduğunu düşündükleri deride pullanma ile karşı karşıya gelmişlerdir.

Devam eden mevsimsel siklusun geri dönüş zamanı, 4,7 mg Suprelorin uygulanmış 20 dişi kediyi içeren bir çalışmada değerlendirilmiştir. Tedaviden sonraki ilk östrus periyodu (n=19/20) yaklaşık 16 ay ile 37 ay arasında ortaya çıkmıştır. Bu parametredeki yüksek değişkenlik, erkek kedilerdeki gözlemleri yansıtmaktadır (Goericke-Pesch ve ark, 2013a). Tam fertilitenin yeniden başlatılması, 4,7 mg Suprelorin'in etkinliğinin bitiminden sonra çiftleştirilmiş 8 dişi kedide değerlendirilmiştir. 7 dişi kedi hemen gebe kalmıştır ve yavrulama genişliğinin  $3,3\pm 1,5$  (1-5 arası) kedi yavrusu arasında değiştiği bildirilmiştir (Goericke-Pesch ve ark, 2013a).

Mills ve ark (1979), kedilerde klinik östrusu, her vaginal örnek alma olayı sırasında ve sonrasında gözlemlenen davranışsal değişikliklere dayanarak belirlemişlerdir. Scott ve Lloyd (1955), davranışsal östrusu 0 ile 5 arasında subjektif dereceleme ile ölçülmüşlerdir. En sık görülen klinik östrus davranışları; hızlı yuvarlanma, kuyruğu yana alma, pelvik bölgeyi yükseltme, arka ayaklarla sürekli basma hareketidir ve 5 puan olarak değerlendirilmiştir. 0 puanı kedinin davranış değişikliği göstermediği, 1'den 4'e kadar olan skorlar ise klinik östrusun yoğunluğunun arttığını ifade etmiştir. Davranışsal östrus skorları elde edilen vaginal sitoloji ile karşılaştırılmıştır (Mills ve ark, 1979). 5 kedi çalışma sırasında östrus göstermiş ve 2-5 aralığında davranışsal olarak skorlanmıştır. Toplam 20 gün devam eden davranışsal östrusun skoru 4 bulunmuştur. 0-4 skor aralığına sahip postöstrus döneminde, ortalama skor 1,9'a düşmüştür. Kalan 2 kedinin, çalışma boyunca anöstrus içerisinde olduğu ve ortalaması 0,7 olan davranışsal skorların aralığının 0-3 arasında değiştiği belirtilmiştir. Skorlar östrusun sitolojik bulguları ile paralellik göstermiştir (Mills ve ark, 1979).

Toydemir ve ark (2008), kedilerin beden ağırlıklarındaki değişimleri değerlendirmişlerdir. Çalışma başında beden ağırlık ölçümü yapılmamasına karşın araştırmada olan tüm kedilerin kilo alma eğiliminde olduklarını ve bir kaç kedinin bariz kilo aldığını gözlemişlerdir. Total beden ağırlığı açısından araştırma grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, araştırma grubunu oluşturan kedilerin kontrol grubuna göre daha ağır

bedene sahip oldukları saptanmıştır. Mevcut farklılığın istatistiki yönden önem teşkil ettiğini rapor etmişlerdir. Deslorelinin postimplantasyonunda mama alım frekansının ve miktarının arttığı gözlenmiş ancak genel kilo artış sebebi olarak günlük aktivite azlığı gösterilmiştir.

Mills ve ark 1979'a göre davranışsal östrus skorları dönemler arasında değişkenlik gösterdiğinden sitolojik değişiklikler daha güvenilir bulunmuştur. Bu sitolojik değişiklikleri en keskin biçimde tanımlayan MI'dır. Mills ve ark (1979), östrus siklusunda olan kedilerin eksfoliyatif vaginal hücrelerini incelemişler, MI kullanarak siklik değişikliklerin bulunup bulunmadığını saptamayı amaçlamışlardır. MI parabazal hücrelerin hem intermediyer hem de süperfisiyal vaginal epitel hücrelere oranıdır. Bu indeks daha önce feline vaginal sitolojisi için tanımlanmamıştır. Kedilerde kullanılan bu sitolojik tekniğin, üreme bozukluklarının, üreme kanalı enfeksiyonlarının ve optimal çiftleşme zamanının yönetimde yardımcı olacağı düşünülmüştür. Wied (1968)'e göre MI'nın saptanması ilkesi, boyut ve kalınlık fonksiyonuna göre epitel hücrelerin çekirdeksel ve sitoplazmik olgunlaşmasıyla ilişkilidir. Bu morfolojik özellikler, uygun çekirdeksel ve sitoplazmik farklılaşmalar veren her türlü boyama yöntemi ile gösterilebilir. Kan boyamalarının sitolojik boyamalardan daha yaygın kullanılmaya başlanmasıyla beraber MI'nın tespitinde de bu yöntemle geçilmiştir. MI, hücrelerin ve dolayısıyla dokuların olgunlaşmasına dayanmaktadır (Mills ve ark, 1979).

Kedi türlerinde vaginal sitoloji hakkında çok fazla rapor mevcut değildir. Doğal östrus siklusunun çeşitli aşamalarında kedi vaginal epitelinin morfolojik değişiklikleri ve stilbestrol kaynaklı östruslar tanımlanmıştır (Mills ve ark, 1979).

Vaginal sitoloji, östrus döneminin belirlenmesi, siklusun takibi, hormon uygulamalarına için en uygun zamanlamanın tespiti gibi konularda tercih edilen önemli bir tanı yöntemidir (Zonturlu ve ark, 2005). Christiansen (1984), kedilerde siklusun proöstrus evresinde ve östrusta oluşan foliküler dönemde açıkça fark edilen bağırma, miyavlama, yuvarlanma, sürtünme gibi davranışlar ile dış bakıda saptanabilen vaginal kıvrım oluşumu ile az miktarda açık renkli müköz akıntının varlığını bildirmiştir. Bu da bize inspeksiyonla tespit ettiğimiz östrusu bir tanı yöntemiyle teyit etme fırsatı sunmaktadır. Kedilerde smear preparatlarının tabanındaki temiz manzara östrojen faaliyetinin en uyumlu ve hassas belirtisidir ki östrojenin vaginal mukusta identifikasyona sebep olduğu görülmüştür (Zonturlu ve ark, 2005).

Mills ve ark 1979, hücre toplama işlemi için düzgün yuvarlak pürüzsüz cam çubukları steril normal fizyolojik tuzlu su ile nemlendirilerek kullanılmışlardır. Preparatlar, Wright'ın Romanowsky boyası ve modifiye Papanicolaou boyası ile boyanmıştır. Çalışmamızda ise

smear örneklerini toplamak için genellikle diş hekimliğinde kullanım sahası bulan tek kullanımlık mikro eküvyon çubukları tercih edilmiş olup Giemsa boyası ile renklendirilmiştir. Tuzla nemlendirilmiş cam çubukların numune toplamada kullanımı (atravmatik, daha iyi hücre bütünlüğü sağlayan) pilot çalışmada kullanılan nemli pamuk başlı çubuklardan daha çok hücre toplanmasını sağlamıştır. Wright boyalı dokularda MI saptanmıştır ve bu boyamanın pratik amaçlı uygun sitolojik bilgi sağladığı görülmektedir. Papanicolaou boyalı smearlar MI hakkında eş değer bilgiler vermiştir (Mills ve ark, 1979).

Zonturlu ve ark (2005) değişik ırk, yaş grubu ve vücut ağırlığına sahip 83 adet dişi kediden oluşan ve vaginal sitoloji yöntemi ile kedilerde seksüel siklus evresini tayin edilmesi ve bu verilerin ovaryum bulguları ile karşılaştırılmasına yönelik bir çalışma yapmışlardır. Reprodüktif aktiviteye etki edebilecek herhangi bir ekzojen ya da endojen farmakolojik bileşik kullanmamışlardır. Ovaryum ve uterusların makroskopik incelemesi sonucunda 11 kedinin proöstrus, 29 kedinin östrus, 26 kedinin metaöstrus ve 17 kedinin anöstrus döneminde olduğunu bildirmişler ve buna göre kedi vaginal sitolojilerini değerlendirmişlerdir. Vaginal sitoloji örneklerinin incelemelerinde eritrosit ve nötrofillerle pek karşılaşmamışlardır. Proöstrus döneminde olduğu düşünülen dişi kedilere ait preparatlarda hiç eritrosit saptanamamıştır. Buna karşın östrus döneminde %13.79 az denilebilecek bir oranda eritrosit ve %10.34 nadir denilebilecek oranda nötrofil varlığını tespit etmişlerdir. Metaöstrus evresinde %15.38 oranında nötrofil saptanmış olup oransal olarak %29.41 en fazla anöstrus döneminde karşılaşmışlardır (Zonturlu ve ark, 2005). Reiter (1982) yaptığı çalışmada hücre kompozisyonu açısından proöstrus ve metaöstrus evreleri karşılaştırıldığında kedide vaginal sitoloji bakımından belirgin bir ayırım yapılamayacağını ileri sürmüş ve nötrofil lökositlerin metaöstrus evresinde hazırlanan vaginal smear örneklerinin yalnızca %35 oranında görülebildiğini bildirmiştir. Proöstrus evresinde boyanan vaginal smear örneklerinde gözlemlendiği eritrosit oranı %36'ından azdır. Christiansen (1984) ise proöstrus evresindeki kedilerde lökositlerle karşılaşıldığını fakat eritrositlerin görülmediği, çekirdekli ve kornifiye hücrelerin değişen oranlarda bulunduğunu saptamıştır. Bazı yazarlar tarafından vaginal sitolojik preparatların farklı boyama teknikleri kullanarak boyanması bu oranların farklılıklar meydana getirdiği bildirilmiştir (Volker, 1980).

Tüm süperfisiyal hücre oranları (yukarı süperfisiyal, aşağı süperfisiyal, keratinize) siklusun evrelerine göre östrus %97.57, metaöstrus %53.22, proöstrus 51.90 ve anöstrus %8.28 olarak tespit etmişlerdir. Bazal ve parabazal oranlarının ise östrus %1.63, metaöstrus %30.68, proöstrus %30.23, anöstrus %76.81 olduğunu bildirilmişlerdir (Zonturlu ve ark,

2005). Mills ve ark 1979, çekirdeksiz süperfisiyal hücreleri sadece östrusta görmüşlerdir. Bu hücrelerin sayıları çalışma süresince östrusun tekrarlandığı 3 kedide postöstrusta keskin bir şekilde 0'a inmiştir.

Proöstrusun tayininde köpeklerde sık görülen eritrositlerin kedilerde rastlamadıklarına dikkat çekmişler, tüm siklus dönemlerinde nötrofil lökositler ile karşılaştıklarından dolayı nötrofil lökositler baz alınarak tanı koymanın çok zor olduğunu belirtmişlerdir (Zonturlu ve ark, 2005). Bu gibi durumlarda siklus tayini için davranışsal bulguların da desteğine ihtiyaç duyulduğu tarafımızca düşünülmektedir. Zonturlu ve ark 2005, vaginal hücre toplanması esnasında kedilerde vaginitis tablosunun olup olmadığı konusunda herhangi bir bilgi bildirmemişlerdir. Vaginal örnek toplanması sırasında kedilerin vaginitis olabileceği, bu noktada smear örneği toplama metodunun önem arz ettiği tarafımızca düşünülmektedir. Nitekim K12 koldu dişi kedide çalışmanın 1. ayında şiddetli vaginitis tablosu ile karşılaşmıştır.

Zonturlu ve ark (2005), gerçekleştirdikleri çalışma neticesinde kedilerde vaginal sitoloji yoluyla proöstrus ve metaöstrus dönemlerinin klinik olarak benzerlik gösterdiğini ancak östrus ve anöstrus evrelerinin hücre desenlerinin incelenerek ayrımı ve tayininin yapılabilineceği kanaatine varmışlardır. Sunulan çalışma, deslorelinin dolaylı olarak vaginal doku üzerine olan etkisi ve östrus evrelerinin ayrımı noktasında önem arz etmektedir.

Mills ve ark (1979), eksfoliyatif epitel hücrelerin siklik şablonundaki düzenini tanımlamak için Mayıs ve Haziran aylarının başlarında (İlkbahar), östrus siklusu evreleri boyunca toplam 32 günlük süre zarfında 7 kediden 2 günlük aralıklarla alınan vaginal smear örneklerini incelemişlerdir. Kediler günde 10,5 saat yapay ışık ve 20 °C sıcaklığın bulunduğu kontrollü bir ortamda barındırılmışlardır. Ayrıca vaginal epiteldeki östrojen etkisi rahatlıkla değerlendirilmiştir.

Vaginal epitelyal hücreleri parabazal, intermediyer, süperfisiyal (çekirdekli ve çekirdeksiz) hücreler olarak sınıflandırılmışlardır. Wright boyası ile boyanmış smearlardaki 100 epitelyal hücre sayılmıştır ve parabazal, intermediyer ve süperfisiyal hücrelerin oranları, her örnek için kaydedilmiştir (Mills ve ark, 1979).

Vaginal sitoloji desenini oluşturan hücreler siklusun bazı evrelerinde karakteristik bir tablo çizmektedirler. Bazal hücreler; östrus ve erken metaöstrus evrelerinde sınırlı sayılarda görülebilir. Parabazal hücreler; östrus evresinde hemen hiç görülmezken, metaöstrusun sonlarında azami düzeyde izlenebilir. İntermediyer hücre varlığı; östrus ile beraber düşerken,

erken metaöstrus evresinde süratle artmaya başlar. Keratinize hücelere siklus süresince rastlanmasına rağmen östrus evresinde pik seviyeye ulaşır (Christiansen 1984; Volker, 1980). Bu çalışmamızda östrus döneminde parabazal hücreler ile karşılaşılmıştır. Östrus döneminde intermediyer hücre oranının azalmasına dair benzer bulgulara çalışmamızda da görülmüştür. Sitolojik olarak hormon etkisi ile gelişen ve büyüyen epitel hücreleri doğal olarak form değiştiriyor olabilirler. Bu değişim flare-up etki açısından çok çarpıcıdır.

Davranışsal östrus sergileyen 5 kediden elde edilen vaginal smearlar son derece hücresel olmakla beraber debris içermemektedir. Östrusta, epitel hücreleri tek tek ve yüksek sayılarda gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda da hücrelin tek tek görüldüğü preparatlar mevcuttur. Çekirdekli süperfisiyal hücrelerin baskın olduğu, çekirdekli ve çekirdeksiz süperfisiyal epitel hücrelerin yüksek oranları ile karşılaşılmıştır. Sitoplazmik sınırların katlanması esas olarak, östrusun geç döneminde çekirdeksiz süperfisiyal hücreler de gözlenmiştir. Östrusta parabazal hücreler ve nötrofiller yoktu ve intermediyer nadirdi. 8 östrus döneminde elde edilen 20 smearda parabazal hücrelerin intermediyer ve de süperfisiyal epitel hücelere oranının (MI) 0:12:88 olduğu rapor edilmiştir. Gözlemlenen 8 östrus süresi 2-5 gün sürmüştür (Mills ve ark, 1979). Sunulan çalışmada, deslorelinin dolaylı etkisi ile 2-5 gün arasında sürmesi gereken östrus periyodu mevcut hormon rezervlerinin de boşalması ile daha hızlı yaşanmaktadır. Hücre olgunlaşma hızı buna paralel olarak artmaktadır. Geç östrusta görülmesi gereken çekirdeksiz ve kıvrılmış süperfisiyal hücelere genellikle post implante 2-15. günlerde rastlanılmıştır.

Erken metaöstrusta (postöstrus), smearlar esasen intermediyer hücre ile az sayıda süperfisiyal hücre içermektedir. Erken metaöstrusta alınan Wright boyalı hücrelerin ortalama MI'sı 9:76:15'dir. Östrustan sonra 4-9 gün içinde, parabazal hücrelerin varlığı ortalama %48 değerine yükselmiştir. Geç metaöstrusta MI 48:50:2'dir. Bu evrelerdeki smearlar çoğunlukla debris, nötrofil ve bazen foam hücreleri içermektedir. Nötrofiller, östrusun son gününden sonra incelenen 8 östrus döneminin 7'sinde ortaya çıkmıştır. En yüksek nötrofil oranları, östrusun son gününden 2-8 gün sonra meydana gelmiştir (Mills ve ark, 1979).

Anöstrusta edilen vaginal smearlar, östrustaki smearlar ile karşılaştırıldığında yetersiz hücresel olma eğilimindedir ve baskın olarak genellikle birlikte gruplanmış orta büyüklükteki intermediyer hücreler ile birkaç parabazal hücreyi içermektedir. Anöstrustaki kedilerden alınan 34 smear örneğinin MI ortalaması 10:87:3'dir. İki kedi davranışsal ve sitolojik olarak örnekleme süresi boyunca anöstrus döneminde olarak sınıflandırılmıştır (Mills ve ark, 1979).

Proöstrusta elde edilen smearların MI ortalaması 18:60:22'dir. Bu smearlarda nötrofiller nadirdir. Eritrositler de nadiren görülmüş olup ve sadece iki kedide vaginal akıntı kültürlerinde bakteri üremesi oluşmuştur (Mills ve ark, 1979).

Mills ve ark (1979) tarafından gerçekleştirilen ön çalışmanın sonuçları, kedide östrus siklusu fazının belirlenmesinde vaginal smearlardaki MI'nın ardışık yönteminin kullanılabilirliğini göstermektedir. Eksfoliyasyon hücrelerinin normal siklik düzenlerindeki değişimler, hormonal yetersizlik veya yangı gibi temel üreme sorunlarının altının çizilmesinde yardımcı olabilmektedir. Kedide vaginal sitolojinin davranışsal östrusu yansıttığı önceki çalışmalar da göstermiştir (Michael ve Scott, 1964), ve mevcut tez çalışması bu bulguyu destekler niteliktedir.

Kedilerde ovulasyon nörohormonel uyarılma eşiğine dayanmaktadır ve cam çubuk kullanılarak, tekrar tekrar vaginal uyarılmanın tetiklenmesiyle olmuştur (Greulich, 1934). Mills ve ark (1979) da çalışmasında kullanılan vaginal epitel hücre toplama tekniğinin uyarılmış ovulasyona sebebiyet vermesi mümkündür. Ancak Scott ve Lloyd-Jacob (1955) arka arkaya gerçekleştirilen 2 den az çiftleşmenin ovulasyon ve gebelik sonucu için yetersiz olduğunu tespit etmişlerdir. Progesteron salınımı ile her zaman gerçek metaöstrus yaşanmayabilir. Bu durumda çiftleşmemiş kedilerde anovüler östrusu takip eden periyot daha uygun bir ifade ile postöstrus olarak adlandırılır.

Sadece yüksek oranda parabazal hücrelerin gözlendiği siklusu yaşayan kedilerde, genellikle davranışsal östrusun yaşanmasının ardından olgun süperfisiyal epitel hücrelerinin eksfoliyasyonunun gerçekleşmesi ilginç olan noktadır. Diğer taraftan anöstrusta olan kedilerde sıklıkla intermediyer epitel hücreleri sadece az sayıdaki parabazal hücrelerle eksfoliyasyon edilmektedir (Mills ve ark, 1979). Bu çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup önce davranışsal östrus, ardından vagina epitelinde olgunlaşma görülmüştür. Ancak anöstrusta olduğu düşünülen kedilerde parabazal hücre yoğunluğu hakimdir. Mills ve ark (1979), bir dişi kedide östrusu takip eden 12 günde düşük sayıdaki süperfisiyal epitel hücrelerinin düzensiz dökülmesini vaginal smearlarda bulunan bakteriler ile ilişkili olabileceğini ya da düzensiz hormon dengesi ile açıklanabileceğini rapor etmişlerdir.

Mills ve ark (1979) çalışmalarında dikkat çeken diğer bir nokta ise vaginal smearlarında eritrosit olan kedilerin kültürlerinde ayrıca bakteriyel çoğalmaya da rastlanmasıdır. Nötrofil varlığının hormon durumu ile ilintili olabileceği ve ovuler-anovuler östrus arasındaki farktan kaynaklanabileceği bildirilmektedir.

Suprelorin'in pubertayı erteleme becerisini değerlendirmek için, yaklaşık 4 aylık yaşta ve ortalama 1,5 kg ağırlığında 30 prepubertal dişi kediye kapsayan önemli bir çalışma geręekleřtirilmiřtir. Tedavi edilen 15 kedi yavrusundan 14'ü ortalama 9,5 ay sonra pubertasa ulaştığı östrus davranışları ve vajinal sitoloji ile teşhis edilmiştir. Bu durum, kontrol grubunun 15 dişi kedisinden önemli ölçüde daha sonra ortaya çıkmıştır. Pubertas dönemindeki vücut ağırlığı, tedavi edilen grup ile kontrol grubu arasında farklılık arz etmemiştir. Bununla birlikte, tedavi edilen bir dişi, uyarılmış östrus göstermiş olup diğer bir kedi ise tedavi sonrası sırasıyla 13. ve 92. günlerde klinik piyometra bulguları göstermiştir (Risso ve ark, 2012).

Tek bir vaka raporunda, bir dişi kedi istemsiz çiftleşmeden 8-9 gün sonra, bu durum göz ardı edilerek 4,7 mg Suprelorin içeren implant ile tedavi edilmiştir. İstemsiz çiftleşmeden 66 gün sonra 4 sağlıklı yavru dünyaya gelmiştir. Ancak kedi yavrularına ilgi göstermemiştir ve yetersiz süt üretmiştir. Reprodüktif davranışların ve parametrelerin sonraki gebelikte normal olduğu rapor edilmiştir (Goericke-Pesch ve ark, 2013b).



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çoğunlukla pet hayvanları ve vahşi karnivor türleri için operasyon gerektirmeyen diğer doğum kontrol yolları araştırılmaktadır. Bu bağlamda GnRH türevleri ve analoglarının kullanılması tavsiye edilmektedir. Ekonomik nedenler ve uygulama kolaylığı, hayvanlarda implant kullanımını öne çıkarmaktadır. Ev ortamında barındırılan kedilerin üremesindeki artış ve dişi bireylerin seksüel davranışlar göstermesi hayvan sahiplerini rahatsız edebilmektedir. Farklı dozlarda uygulanan GnRH analoglarının avantajları, dezavantajlarına göre dikkat çekmektedir. Bu çerçevede, reproduktif yönden birçok tedavi protokolünde kullanılmaları düşünülebilir. Gelecekte evcil hayvanların kontrasepsiyonunda genel anestezinin risklerini ortadan kaldıran, güvenli, etkili, geri dönüşümlü ve ekonomik olarak uygulanabilir ürünlerin kullanılması hedeflenmektedir. Aynı zamanda cerrahi kısırlaştırmaya alternatif bu yaklaşıma dair yeni verilerin kazanılması, akademisyenler ve küçük hayvan klinisyenleri açısından göz ardı edilemez bir husustur.

Bu araştırmanın sonuçları, tam doz 4,7 mg deslorelin içeren GnRH analoglarının klinik kullanımının etkinliğini kanıtlamış olup önceki çalışmalarında paralellik göstermiştir. Buna ilaveten yarım doz 2,3 mg deslorelin içeren implantların klinik olarak benzer etkiler oluşturduğu araştırmamızca gözlemlenmiş olup bu konunun reproduktif açıdan güncel kullanıma geçirilmesinin uygun olabileceği kanaatine varılmıştır. Tam doz ve yarım doz implantların etkinliği sona erdiğinde, tedavi sonrası şekillenecek olan fertilité üzerine olumsuz etkiler oluşturmaması yapılan araştırmaya güven katmaktadır. GnRH analoglarının kullanımları sırasında oluşan indüklenmiş fertil östrusun baskılanması noktasında sentetik gestagenlerin de uygulandığı çalışmalar bulunmaktadır. Mevcut analogların yüksek maliyetli olması, down-regülasyondan önce fertil östrusun öncelikli indüksiyonu, doğum kontrol zamanlamasındaki güçlü bireysel farklılıklar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu araştırmada çiftleşmelerin en az 15-20 günlük süre zarfında engellendiği takdirde herhangi bir olumsuz sonuç veya patolojik gebelikle karşılaşmayacağı gözlemlenmiştir. Genel olarak 30. günden sonra erkek kediye olan ilgi neredeyse ortadan kalkmaktadır. Bununla birlikte ayrıntılı verilere ulaşabilmek adına daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yeni çalışmalarda, vaginal sitoloji örneklerinin daha sık aralıklarla toplanması, pamuk uçlu mikro eküvyon çubuklarının kullanılması ayrıca kan hormon düzeylerinin tespiti ile desteklenmesi araştırmacılara prospektif bir ışık tutacaktır.

## KAYNAKLAR

- Agudelo CF.** Cystic endometrial hyperplasiapyometra complex in cats. A review. *Veterinary Quarterly*, 2002, 27, 173-182.
- Alaçam E.** Köpek ve Kedilerde Üreme Sürecive Sorunları. Ankara: Medisan Yayınevi 2008.
- Arthur HG, Noakes DE, Pearson H.** Veterinary Reproduction and Obstetrics 6<sup>th</sup> Ed, Ballière Tindall, London, 1983.
- Axner E.** Practical approach of physiology of reproduction in cats. 5th Biannual Congress, European Veterinary Society for Small Animal Reproduction (EVSSAR), 56-59, 7-9 April 2006, Budapest, Hungary.
- Aydın İ, Abay M.** Kedilerde Üremenin Denetlenmesi. In: Köpek ve Kedilerde Doğum ve Jinekoloji, Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A (eds). Malatya, Medipres Matbaacılık, 2013, 317-332.
- Aydın M, Taşal İ.** Kedilerde Üreme Fizyolojisi. In: Köpek ve Kedilerde Doğum ve Jinekoloji, Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A (eds). Malatya, Medipres Matbaacılık 2013, 283-294.
- Baldwin CJ, Peter AT, Bosu WT, Dubielzig RR.** The contraceptive effects of levengestrel in the domestic cat. *Laboratory Animal Science*, 1994, 44, 261-269.
- Banks DR.** Physiology and endocrinology of the feline estrous cycle. In: Morrow DA (ed), *Current Therapy in Theriogenology*, 2nd Ed, Saunders, Philadelphia, USA, 1986,795-801.
- Bellenger CR, Chen JC.** Effect of megestrol acetate on the endometrium of the prepubertally ovariectomised kitten. *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 112-118.
- Bertschinger HJ, Asa CS, Calle PP.** Control of reproduction and sex related behaviour in exotic wild carnivores with the GnRH analogue deslorelin: preliminary observations. *Journal of Reproduction and Fertility, Supplement*. 2001, 57, 275–283.
- Bertschinger HJ, de Barros Vaz Guimarães MA, Trigg TE, Human A.** The use of deslorelin implants for the long-term contraception of lionesses and tigers. *Wildlife Research*, 2008, 35, (6), 525–530.

**Bertschinger HJ, Jago M, Nöthling JO, Human A.** Repeated use of the GnRH analogue deslorelin to down-regulate reproduction in male cheetahs (*Acinonyx jubatus*), *Theriogenology*, 2006, 66, 1762-1767.

**Bertschinger HJ, Trigg TE, Jölche W, Human A.** Induction of contraception in some African wild carnivores by downregulation of LH and FSH secretion using the GnRH analogue deslorelin. *Reproduction, Supplement*. 2002,60, 41-52.

**Brown JL.** Comparative endocrinology of domestic and nondomestic felids. *Theriogenology*, 2006, 66, s 25-36.

**Brown JL.** Female reproductive cycles of wild female felids. *Animal Reproduction Science*, 2011, 124, 155-162.

**Burke TJ.** Pharmacologic control estrus in the bitch and queen. *The Veterinary clinics of North America Small Animal Practice*, 1982, 12, 79-84.

**Chen JC, Bellenger CR.** Obese appearance, mammary development and retardation of hair growth following megestrol acetate administration to cats. *Journal Small Animal Practice*, 1987, 28, 1161-1167.

**Christiansen IBJ.** Reproduction in The Dog and Cat 1<sup>st</sup> Edition. London, Bailliere Tindall, 1984.

**Church DB, Watson ADJ, Emslie DJ, Middleton DJ.** Effect of proligestone and megestrol on plasma adrenocorticotrophic hormone, insulin and insulin-like growth factor-I concentrations in cats. *Research in Veterinary Science*, 1994, 56, 175-178.

**Concannon PW, Hodgson B, Lein D.** Reflex LH<sub>1</sub> release in estrous cats following single and multiple copulations. *Biology of Reproduction*, 1980, 23, 111-117.

**Concannon PW, Lein DH, Hodgson BG.** Self-limiting reflex luteinizing hormone release and sexual behavior during extended periods of unrestricted copulatory activity in estrous domestic cats. *Biology of Reproduction*, 1989, 40, 1179- 1187.

**Concannon PW, Lein DH.** Feline Reproduction. In: Current Veterinary Therapy 8<sup>th</sup> Ed, Kirk RW (Ed.), WB Saunders, Philadelphia, 1983, 932-936.

**Corrada Y, Hermo G, Johnson CA, Trigg TE, Gobello C.** Short-term progestin treatments prevent estrous induction by a GnRH agonist implant in anestrous bitches, *Theriogenology*, 2006, 65, 366-373.

**Çevik M, Yurdaydın N.** Evcil Hayvanlarda Fotoperiyodizm ve Dölverimine Etkisi (Effect of photoperiodism on fertility in domestic Animals), *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 1998, 38(1), 69-78.

**Demirel MA.** Kedi ve Köpeklerde GnRH'nın Reprodüktif Endikasyonları. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimler Dergisi*, 2016, 11 (1), 120-130.

**Dubé D, Assaf A, Pelletier G, Labrie F.** Morphological study of the effects of an GnRH agonist on the canine testis after 4 months of treatment and recovery, *Acta Endocrinologica (Copenh.)*, 1987, 116, 413–417.

**Feldman EC, Nelson RW.** Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, WB Saunders Company, Philadelphia, 1987.

**Feldman EC, Nelson RW.** Canine and Feline Endocrinology and Reproduction (2<sup>nd</sup> ed), WB Saunders Company, Philadelphia, 1996.

**Feldman EC, Nelson RW.** Canine and Feline Endocrinology and Reproduction (3<sup>rd</sup> ed), Saunders, Elsevier, Missouri, USA, 2004, 1016-1043.

**Fındık M, Erünal Maral N, Aslan S.** Dişi kedilerde hormonal kontrasepsiyon amacıyla proligeston, megestrol asetat ve GnRH kullanımı. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 1999, 23 (Ek Sayı, 3), 455-459.

**Fontaine C.** Long-term contraception in a small implant; A review of Suprelorin (deslorelin) studies in cats, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2015, 17, 766–771.

**Fontaine E, Fontbonne A.** Clinical use of GnRH agonists in canine and feline species, *Reproduction in Domestic Animals*, 2011, 46 (2), 344-53.

**Gimenez F, Stornelli MC, Tittarelli CM, Savignone CA, Dorna IV, de la Sota RL, Stornelli MA.** Suppression of estrus in cats with melatonin implants. *Theriogenology*, 2009, 72, 493-499.

**Gobello C.** Dopamine agonists, anti-progestins, anti- androgens, long-term-release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction: A review. *Theriogenology*, 2006, 66, 1560–1567.

**Goericke-Pesch S, Georgiev P, Atanasov A, Wehrend A.** Treatment with Suprelorin in a pregnant cat. *Journal of Feline Medicine Surgery*, 2013b, 15, 357–360.

**Goericke-Pesch S, Georgiev P, Atanasov A, Albouy M, Navarro C, Wehrend A.** Treatment of queens in estrus and after estrus with a GnRH-agonist implant containing 4,7 mg deslorelin; hormonal response, duration of efficacy, and reversibility. *Theriogenology*, 2013a, 79, 640–646.

**Goericke-Pesch S, Georgiev P, Wehrend A.** The use of Suprelorin in tomcats and queens. In Symposium deslorelin: deslorelin in practice, 7th EVSSAR Congress, s12-14, 14th–15th May 2010, Louvain la Neuve, Belgium.

**Goericke-Pesch S.** Reproduction control in cats; New developments in non-surgical methods. *Journal of Feline Medicine Surgery*, 2010, 12, 539-546.

**Gorman SP, Levy JK, Hampton AL, Collante WR, Harris AL, Brown RG.** Evaluation of a porcine zona pellucida vaccine for the immunocontraception of domestic kittens (*Felis catus*). *Theriogenology*, 2002, 58, 135-149.

**Graham LH, Swanson WF, Wildt DE, Brown JL.** Influence of oral melatonin on natural and gonadotropin-induced ovarian function in the domestic cat. *Theriogenology*, 2004, 61, 1061-1076.

**Greulich WW.** Artificially induced ovulations in the cat (*Felis domestica*), *The Anatomical Record*, 1934, 58, 217-223.

**Gudermuth DF, Newton L, Daels P, Concannon PW.** Incidence of spontaneous ovulation in young, group housed cats based on serum and faecal concentrations of progesterone. *Journal of Reproduction and Fertility Suppl*, 1997, 51, 177-184.

**Guzman DSM.** Advances in avian clinical therapeutics. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 2014, 23, 6–20.

**Henik RA, Olson PN, Rosychuk RA.** Progestagen therapy in cats. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian -North American Edition*, 1985, 7, 132-141.

**Herbert CA, Trigg TE.** Applications of GnRH in the control and management of fertility in female animals. *Animal Reproduction Science*, 2005, 88, 141-153.

**Hillier SG.** Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2001, 179(1-2), 39-46.

**Jewgenow K, Dehnhard M, Hildebrandt TB, Göritz F.** Contraception for population control in exotic carnivores, *Theriogenology*, 2006, 66, 1525–1529.

**Johnston SD, Root-Kustritz MV, Olson PNS.** Prevention and termination of feline pregnancy. In: Johnston SD, Root-Kustritz MV, Olson PNS (eds), *Canine and Feline Theriogenology*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001b, 447-452.

**Johnston SD, Root-Kustritz MV, Olson PNS.** The Feline Estrous Cycle, In: Johnston SD (ed), *Canine and Feline Theriogenology 1<sup>st</sup> Ed*, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001a, 396-402.

**Johnston SD.** Questions and answers on the effects of surgically neutering dogs and cats, *Journal of American Veterinary Medical Association*, 1991, 198, 1206-1214.

**Jöchle W.** Pet population control in Europa. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 1991, 198, 7, 1225-1230.

**Kalkan C, Horoz H.** Pubertas ve seksüel sikluslar. In: Alaçam E. (Ed.), *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite*, Ankara, Medisan Yayınevi, 2001, 33-40.

**Kayaalp SO.** Hipofiz ve hipotalamus hormonları, Kayaalp SO (Ed), *Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*’ de, Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara, 2002, s:1356-82.

**Kutzler M, Wood A.** Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*, 2006, 66, 514–525.

**Kutzler MA, Wheeler R, Lamb SV, Volkmann DH.** Deslorelin implant administration beneath the vulvar mucosa for the induction of synchronous estrus in bitches. *In: Proceedings of the 3rd EVSSAR Meeting*, s 96, 2002, Liege, Belgium.

**Kutzler MA.** Estrus induction and synchronization in canids and felids. *Theriogenology*, 2007, 68(3), 354-374.

**Levy JK, Mansour M, Crawford PC, Pohajdak B, Brown RG.** Survey of zona pellucida antigens for immunocontraception of cats. *Theriogenology*, 2005, 63, 1334-1341.

- Lofstedt RM.** The estrous cycle of the domestic cat. *Compendium and Continuing Education for the Practising Veterinarian*, 1982, 4(1), 52-58.
- Lombardini P, Florio S, Pagnini G, Crispino L, Avallone L.** Ovarian function suppression with a GnRH analogue: D-ser(But[t])[6]-Arzgly[10]-LHRH (Goserelin) in hormonedependent canine mammary cancer. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1999, 22, 56–61.
- Loretti AP, Ilha MR, Ordas J, Martin de las Mulas J.** Clinical, pathological and immunohistochemical study of feline mammary fibroepithelial hyperplasia following a single injection of depot medroxyprogesterone acetate. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2005, 7, 43-52.
- McRae GI, Roberts BB, Worden AC, Bajka A, Vickery BH.** Long-term reversible suppression of oestrus in bitches with nafarelin acetate, a potent LHRH agonist, *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, 1985, 74, 389-397.
- Michael RP, Scott PP.** The activation of sexual behaviour in cats by the subcutaneous administration of oestrogen. *The Journal of Physiology*, 1964, 171, 254- 274.
- Michel C.** Introduction of estrus in cat by photoperiodic manipulations and social stimuli. *Laboratory Animal Science Association*, 1993, 27, 278-280.
- Mills JN, Valli VE, Lumsden J.** Cyclical changes of vaginal cytology in the cat. *The Canadian Veterinary Journal*, 1979, 20, 95-101.
- Munson L, Bauman JE, Asa CS, Jöchle W, Trigg TE.** Efficacy of the GnRH analogue deslorelin for suppression of oestrus cycles in cats, *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, 2001, 57, s 269-273.
- Munson L.** Contraception in felids. *Theriogenology*, 2006, 66, 126-134.
- Noakes DE, Parkinson TJ, England GCW.** Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics 8<sup>th</sup> Ed, In: Noakes DE, Parkinson TJ, England GCW (eds), W.B. Saunders, UK, 2001, 37-39.
- Öcal H, Aydın M.** Anöstrus dönemindeki kedilere uygulanan GnRH'nın ovaryum aktivitesi üzerine etkisi. *Firat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1993, 13, 391-398.

- Paape SR, Shille VM, Seto H, Stabelfeldt GH.** Luteal activity in the pseudopregnant cat. *Biology of Reproduction*, 1975, 13, 470-474.
- Padula AM.** GnRH analogues- agonists and antagonists, *Animal Reproduction Science*, 2005, 88,115–126.
- Pagnini U, Florio S, Crispino L, Pagnini G, Colangelo D, Rocco D, Pacilio C, Pacilio M, Macaluso M, Giordano A.** Direct effect of a gonadotropin-releasing hormone agonist on the growth of canine mammary tumour cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2002, 85, 470–481.
- Parker KL, Schimmer BP.** Pituitary hormones and their hypothalamic releasing factors, In: Hardman JG, Limbird LE (Eds.). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10<sup>th</sup>ed, McGraw Hill Co, New York, 2001, 1541-62.
- Pelican KM, Brown JL, Wildt DE, Ottinger MA, Howard JG.** Short term suppression of follicular recruitment and spontaneous ovulation in the cat using levonorgestrel vs GnRH antagonist, *General and Comparative Endocrinology*, 2005, 144 (2), 110-121.
- Peters H, McNatty KP.** The Ovary. Los Angeles, University of California Press, 1980.
- Peterson ME.** Effect of megestrol acetate on glucose tolerance and growth hormone secretion in the cat. *Research in Veterinary Science*, 1987, 42, 354-357.
- Pineda MH, Dooley MP.** Surgical and chemical vasectomy in the cat. *American Journal of Veterinary Research*, 1984, 45, 291-300.
- Ponglowhapan S, Church D, Khalid M.** Differences in the proportion of collagen and muscle in the canine lower urinary tract with regard to gonadal status and gender. *Theriogenology*, 2008, 70, 1516–1524.
- Ponglowhapan S, Church D, Scaramuzzi R, Khalid M.** Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone receptors and their transcribed genes (mRNA) are present in the lower urinary tract of intact male and female dogs. *Theriogenology*, 2007, 67, 353–366.
- Ponglowhapan S, Lohachit C, Swangchanuthai T, Trigg TE.** The effect of the GnRH agonist deslorelin on prostatic volume in dogs, 3rd EVSSAR European Congress, 150, May 2002, Liege, Belgium.
- Prohaczik A, Kulcsar M, Trigg T, Huszenicza G.** Treatment suppressing ovarian activity in ferret, Proceedings Annual meeting of ESDAR, 331, 2003, Dublin.



**Prohaczik A, Rubion S, Miller L, Fagerstone K, Driancourt M.** Novel non steroidal long term contraceptive approaches for queens, 6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction, 184–186, 9th–11th July 2008, Vienna, Austria.

**Purswell BJ, Jöchle W.** Targets and historical approaches to non-surgical sterilization in dogs and cats, Historical Approaches to Non-surgical Contraception in Dogs and Cats, 4th International Symposium on Non-Surgical Contraceptive Methods of Pet Population Control, 2010, Dallas, Texas.

**Reichler I, Barth A, Piché C, Jöchle W, Roos M, Hubler M, Arnold S.** Urodynamic parameters and plasma LH in spayed beagle bitches before and 8 weeks after GnRH depot analogue treatment. *Theriogenology*, 2006a, 66, 2127–2136.

**Reichler I, Hubler M, Jöchle W, Trigg T, Piché C, Arnold S.** The effect of GnRH analogs on urinary incontinence after ablation of the ovaries in dogs. *Theriogenology*, 2003, 60, 1207–1216.

**Reichler I, Hung E, Jöchle W, Piché C, Roos M, Hubler M, Arnold S.** FSH and LH plasma levels in bitches with differences in risk for urinary incontinence, *Theriogenology*, 2005, 63, 2164–2180.

**Reichler I, Jochle W, Piche´ C, Roos M, Arnold S.** Effect of a long acting GnRH analogue or placebo on plasma LH/ FSH, urethral pressure profiles and clinical signs of urinary incontinence due to sphincter mechanism incompetence in bitches. *Theriogenology*, 2006b, 66, 1227–1236.

**Reichler I, Welle M, Eckrich C, Sattler U, Barth A, Hubler M, Nett-Mettler C, Jöchle W, Arnold S.** Spaying-induced coat changes: the role of gonadotropins, GnRH and GnRH treatment on the hair cycle of female dogs. *Veterinary Dermatology*, 2008, 19, 77–87.

**Reiter E.** Die (smear) Diagnostik ve Befunde am inneren Genitale von Katzen mit normalenm Zyklusablauf und Gynäkopathien, Doktora Tezi, Veterinärmedizinische Universität Wien, 1982.

**Risso A, Corrada Y, Barbeito C, Gobello C.** Long-term-release GnRH agonists postpone puberty in domestic cats. *Reproduction in Domestic Animals*, 2012, 47, 936–938.

**Romagnoli S, Stelletta C, Milani C, Gelli D, Falomo ME, Mollo A.** Clinical use of deslorelin for the control of reproduction in the bitch, *Reproduction in Domestic Animals: Zuchthygiene*, 2009, 44(2), 36-39.

**Romagnoli S.** Control of reproduction in dogs and cats. 2006 World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA, 11-14 October, 2006b, Prague, Czech Republic.

**Romagnoli S.** Deslorelin in small animal andrology. 5th Biannual congress, European Veterinary Society for Small Animal Reproduction (EVSSAR), 204–207, 7-9 April 2006c, Budapest, Hungary.

**Romagnoli S.** Diagnostic work-up and medical therapy of canine prostatic diseases, ESAVS Reproduction II, 10–14th September 2007, Zurich, Switzerland.

**Romagnoli S.** Induction and prevention of estrus in the bitch, ESAVS-EVSSAR-ENVN, Reproduction in Companion, Exotic and Laboratory Animal, 12<sup>th</sup>-17<sup>th</sup> September 2005, Nantes, France.

**Romagnoli S.** Practical use of hormones in feline reproduction. XXII Simpozij O Aktualnih Boleznih Malih Zivali, Slovenian Small Animal Veterinary Association, Dolonjske Toplice, 22-24 April 2010, Slovenian.

**Romagnoli S.** Recent advances in feline reproduction. 2006 World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA, 696-700, 11-14 October, 2006a, Prague, Czech Republic.

**Romatowski J.** Use of megestrol acetate in cats. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 1989, 194, 700-702.

**Root MV, Johnston SD, Olson PNS.** Estrus length, pregnancy rate, gestation and parturition lengths, litter size, and juvenile mortality in the domestic cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1995, 31, 429-433.

**Root-Kustritz MV.** Contraception in the Bitch, 77<sup>nd</sup> Annual Western Veterinary Conference, 2005, Las Vegas.

**Root-Kustritz MV.** What is the normal age for puberty onset in queens and toms, In: Root-Kustritz MV (ed), *Clinical Canine and Feline Reproduction*. 1<sup>st</sup> Ed, Iowa, USA, Wiley-Blackwell Publication 2010, 211.

**Rubion S, Desmoulins PO, Rivière-Godet E, Kinziger M, Salavert F, Rutten F, Flochay-Sigognault A, Driancourt MA.** Treatment with a subcutaneous GnRH agonist containing controlled release device reversibly prevents puberty in bitches, *Theriogenology*, 2006, 66, 1651–1654.

**Rubion S, Driancourt MA.** Controlled delivery of a GnRH agonist by a silastic implant (Gonazon) results in long-term contraception in queens. *Reproduction in Domestic Animals*, 2009, 44 (2), 79–82.

**Scott PP, Lloyd-Jacob MA.** Studies on Fertility, RG Harrison, Ed. *Blackwell Scientific Publications, Oxford*, 1955,7, 123-129.

**Senger PL.** Pathways to Pregnancy and Parturition, 2nd Edition, Pullman: Current Conception Inc, 2003.

**Shille VM, Lundstrom KE, Stabenfeldt GM.** Follicular function in the domestic cat as determined by estradiol-17 beta concentrations in plasma: relation to estrous behavior and cornification of exfoliated vaginal epithelium. *Biology of Reproduction*, 1979, 21, 953-963

**Shille VM, Stabenfeldt GM.** Luteal function in the domestic cat during pseudopregnancy and after treatment with prostaglandin F<sub>2α</sub>. *Biology of Reproduction*, 1979, 21, s 1217-1223.

**Silva TFP, Silva LDM, Uchoa DC, Monteiro CLB, Thomaz LA.** Sexual characteristics of domestic queens kept in a natural equatorial photoperiod. *Theriogenology*, 2006,66, 1476-1481.

**Sirivaidyapong S.** Control of oestrus and ovulation in dog and cat. An update. *The Thai Journal of Veterinary Medicine*, 2011, 41, s 65-68.

**Toydemir T, Kilicarslan M, Olgac V.** The effect of GnRH analogue deslorelin implants on reproduction in female domestic cats, 6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction, s 262–263, 9th-11th July 2008, Vienna, Austria.

**Toydemir TSF.** Bir GnRH Analöğü Olan Deslorelin İmplantının Kedilerde Reprodüksiyona Etkisi, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2008.

**Trigg TE, Wright PJ, Armour AF, Williamson PE, Junaidi A, Martin GB.** Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, 2001, 57, s 255–261.

**van Loenen AC, Huirne JA, Schats R, Hompes PG, Lambalk CB.** GnRH agonists, antagonists, and assisted conception. *Seminars in Reproductive Medicine*, 2002, 20, 4, 349-64.

**Verhage HG, Beamer NB, Brenner RM.** Plasma levels of estradiol and progesterone in the cat during polyestrus, pregnancy and pseudopregnancy. *Biology of Reproduction*, 1976, 14, s 579-585.

**Verstegen JP.** Physiology and Endocrinology of Reproduction in Female Cats. In: Simpson G. (Ed), *Manuel of Small Animal Reproduction and Neonatology* (1<sup>st</sup> ed), BSAVA, UK, 1998,11-16.

**Vickery B, McRae G, Bonasch H.** Effect of chronic administration of a highly potent LHRH agonist on prostate size and secretory function in geriatric dogs. *Prostate*, 1982, 3, 123–130.

**Vickery BH, McRae GI, Goodpasture JC, Sanders LM.** Use of potent LHRH analogues for chronic contraception and pregnancy termination in dogs. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, 1989, 39, 175-187.

**Volker H.** Vaginalzytologische Untersuchungen an der Hauskatze (*Felis Domestica*) unter besonderer Berücksichtigung der Abgrenzung von anovulatorischem und gravidem Zyklus. Doktora Tezi, Tierärztliche Hochschule Hannover, 1980.

**Web\_1 (2018).** <http://www.tamsat.org.tr/tr/sirkadyen-ritim-isleyisi-ve-genetik-mekanizmalari/>, (28 Şubat 2018).

**Web\_2 (2017).** [http://www.bilim.gen.tr/kopeklerdenvaginalsmearhazirlanmasi\\_1\\_105.htm](http://www.bilim.gen.tr/kopeklerdenvaginalsmearhazirlanmasi_1_105.htm), (11 Mart 2017).

**Web\_3(2018).** [http://www.megep.meb.gov.tr/mte\\_program\\_modul/moduller\\_pdf/Hematolojik%20Preparat%20Haz%C4%B1rlama.pdf](http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Hematolojik%20Preparat%20Haz%C4%B1rlama.pdf), (8 Ağustos 2018).

**Wehrend A, Hospes R, Gruber AD.** Treatment of feline mammary fibroadenomatous hyperplasia with a progesterone antagonist. *The Veterinary Record*, 2001, 148, 346-347.

**Wiebe VJ, Howard JP.** Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. *Topics in Companion Animal Medicine*, 2009, 24, 71-99.

**Wied GL.** Symposium on Hormonal Cytology (Moderator), *Acta Cytologica*, 1968, 12, 2, 87-127.

**Wildt DE, Chan SYW, Seager SWJ, Chakraborty PK.** Ovarian activity, circulating hormones, and sexual behavior in the cat. 1. Relationship during the coitus-induced luteal phase and the estrous period without mating. *Biology of Reproduction*, 1981, 25, 15-28.

**Wildt DE.** Effect of transportation on sexual behavior of cats. *Laboratory Animal Science*, 1980, 30, 910-912.

**Wildt DE.** Estrous cycle control-induction and prevention in cats. In: Morrow DA (ed), *Current Therapy in Theriogenology 2: Diagnosis, treatment and prevention of reproductive diseases in small and large animals*, Philadelphia, WB Saunders, 1986, 808-812.

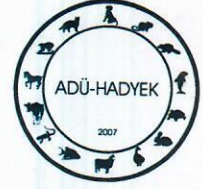
**Wright PJ, Verstegen JP, Onclin K, Jöchle W, Armour AG, Martin GB, Trigg TE.** Suppression of the oestrous responses of bitches to the GnRH analogue deslorelin by progestin. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, 2001, 57, 263-268.

**Zonturlu AK, Kaçar C, Maral N, Aslan S.** Kedilerde vaginal smear yöntemi ile siklus dönemlerinin saptanması ve ovaryumlar üzerindeki yapıların arasındaki ilişkinin araştırılması. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2005, 52, 17-21.



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
(ADÜ-HADYEK)



Aydın, 9 Şubat 2011

**Oturum** : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2011 Yılı I. Oturumu  
**Sayı** : B.30.2.ADÜ.0.00.00.00/050.04/2011/008  
**Proje Başlığı** : Bir GnRH analogu implantı kullanılarak evcil dişi kedilerde östrusun uzun süreli baskılanması  
**Proje Yürütücüsü** : Hakkı Bülent BECERİKLİSOY  
**Proje Ekibi** : Mesut GÜNEŞ

**Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:**

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması  
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması  
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

**Hayvan Çalışması** : İnsanlarda araştırma  
İnsan olmayan primatların kullanılması  
Transgenik hayvanların kullanılması  
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

**Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.**

Doç. Dr. Muharrem BALKAYA

(Başkan)

Doç. Dr. İbrahim CEMAL

(Üye)

Prof. Dr. Mustafa BİRİNCİOĞLU

(Üye)

Prof. Dr. Fevzi BARDAKÇI

(Üye)

Vet. Hek. Ufuk SAYIN

(Üye)

İzinli

Dr. Nurten ATALAY

(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Cengiz ÜNSAL

(Üye)

Şevket AKYOL

(Raportör)

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı, Soyadı** :Mesut GÜNEŞ  
**Uyruk** :T.C.  
**Doğum yeri ve tarihi** :Kırcaali BULG., 23.01.1986  
**Telefon** :0 (505) 275 7548  
**E-mail** :[vet.mesutgunes@gmail.com](mailto:vet.mesutgunes@gmail.com)  
**Yabancı Dil** :İngilizce  
**Eğitim** :Adnan Menderes Veretiner Fakültesi (2010)  
İzmir Yunus Emre Anadolu Lisesi (2004)  
İzmir Bornova Hilal Necmiye Hüsnü Ataberk Ortaokulu (2001)  
**İş Deneyimi** :  
02/2011 - 03/2011 Pet Hospital Veteriner Kliniği - Şap Hastalığı Aşılama Kampanyası  
Veteriner Hekimi  
03/2011 - 07/2011 Paşa Can Et ve Et Ürünleri - Muayene Hekimi  
07/2012 – 01/2013 İzmir Karşıyaka Belediyesi Veteriner İşleri Müdürlüğü  
Veteriner Hekimi  
01/2013 – HALEN Tarım ve Orman Bakanlığı İzmir Kınık İlçe Müdürlüğü  
Veteriner Hekimi

### Katıldığı Kongreler

Türk Veteriner Jinekoloji Derneği IV. Ulusal Kongresi, 2010, Antalya.