

DİŞİ KÖPEK VE KEDİLERDE ÜREMENİN KONTROLÜNDE GNRH AGONİSTLERİ

Eda KOÇAK¹, Yunus ÇETİN²

¹International Veterinary Hospital, Antalya/Türkiye

²Mehmet Akif Ersoy Ün. Veteriner Fak. Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Burdur/Türkiye

Geliş Tarihi:08.02.2017 Kabul Tarihi: 22.04.2017

Makale Kodu: 290848

ÖZET

Kedi ve köpekler ev veya bahçe içlerinde bakıldıklarından östrus sırasındaki davranışları sorun olabilmektedir. Bir batında fazla sayıda yavru yapabilmeleri, gebelik ve doğum sırasında karşılaşılan sorunlar nedeniyle çoğunlukla gebe kalmaları istenmemektedir. Uzun zamandır kedi ve köpek gibi ev hayvanlarında cerrahi kısırlaştırma güvenilir ve kalıcı tek kontrasepsiyon yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemin geri dönüşümsüz olması ve cerrahi müdahale gerektirmesi önemli bir dezavantajdır. Bu derlemede köpek ve kedide üremenin denetlenmesinde yeni bir seçenek olarak kullanılan gonadotropinreleasing hormon (GnRH) agonistleri hakkında bilgi sunulacaktır.

Anahtar sözcükler: *Kedi, köpek, östrusun baskılanması.*

CONTROL OF REPRODUCTION WITH GNRH AGONISTS IN BITCH AND QUEENS

ABSTRACT

The behavior of female dog and cat may be a problem when they are live inside of house or home garden. The owners of bitch and queen are generally unwilling to reproduction because of higher litter size in one whelping, risks of pregnancy and parturition. Neutering has been widely used in the sterilization of dogs and cats for a long time. However, surgical spaying procedure has important advantages like surgical risks and irreversibility. In this review, we aimed to present an information about new alternative control of reproduction in bitch and queen with GnRH agonists.

Key Words: *Cat, dog, suppressing of estrus.*



İletişim / Correspondence

Mehmet Akif Ersoy Ün. Veteriner Fak., Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, İstiklal Yerleşkesi, BURDUR



+90 248 2132236



ycetin@mehmetakif.edu.tr

GİRİŞ

Kedi ve köpekler ev veya bahçe içlerinde bakıldıklarından östrus sırasındaki davranışları sorun olabilmektedir. Bir batında fazla sayıda yavru yapabilmeleri nedeniyle ya da hırpalanmalarını önlemek için çoğunlukla gebe kalmaları istenmemektedir. Aksine bazı egzotik ırkların üretilmesi için de seksüel siklusların uyarılması veya denetlenmesi yoluna gidilebilmektedir. Günümüze kadar başta progesteron gibi steroidler olmak üzere, gonadotropinler ve dopamin agonistleri gibi ilaçlar köpek ve kedi reproduksiyonunun idare edilmesinde kullanılmışlardır. Bu derlemede köpek ve kedide seksüel siklus hakkında kısa bir hatırlatmadan sonra üremenin denetlenmesinde kullanılan araçlar ve özellikle gonadotropinreleasing hormon (GnRH) agonistlerinin bu amaçla kullanımı üzerinde durulacaktır.

KÖPEK VE KEDİDE SEKSÜEL SIKLUS

Köpekler monoöstrik hayvanlardır, yılda genellikle iki östrus siklusu gösterirlerse de aslında monoöstrik kelimesi siklusların birbirini periyodik olarak takip etmemesi anlamındadır ve her iki östrus arasında değişen sürelerde anöstrus bulunmaktadır. Monoöstrik hayvanlarda anöstrus evresi siklusun büyük bir bölümünü kapsamaktadır. Köpeklerde siklusun östrus fazında spontan olarak ovulasyon şekillenmektedir (1). Köpeklerde seksüel siklus 4 evrede incelenmektedir. Bu evreler, proöstrus 9 gün (5-20 gün), östrus 9 gün (5-15 gün), diöstrus (metöstrus) 75 gün (50-90 gün) ve anöstrus 120 (80-240 gün) gün sürmektedir (2).

Pubertasa ulaşmış dişi kediler mevsimsel poliöstrik özellik gösterirler. Pubertasa ulaşma yaşı ırk, ısı, ışık, doğum mevsimi ve canlı ağırlık gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Çiftleşme mevsiminde sikluslar gebelik,

hayali gebelik veya hastalıklar dışında sürekli tekrarlanmaktadır. Dişi kedilerde östrus siklusu proöstrus (0,5-2 gün), östrus (7 gün), diöstrus (35-40 gün) ve anöstrus (120 gün) olmak üzere dört dönemden oluşmaktadır. Mevsimsel poliöstrik olması ve ovulasyonun provake şekillenmesi kedilerdeki seksüel siklusu köpeklerdekinden farklı kılmaktadır. Ayrıca kedide ovulasyonsuz bir östrusun bitmesini takiben ilk proöstrusa kadar süren, interöstrus periyod olarak bilinen, beşinci bir dönem daha mevcuttur. Kuzey yarımkürede, çiftleşme mevsimi genellikle ocak ve şubat aylarında başlamaktadır. Östrus aktivitesinin en yoğun olduğu dönem ise şubat ve mart aylarıdır. Çiftleşme mevsimi haziran ve kasım ayları arasında herhangi bir zamanda sona ermektedir. Seksüel sikluslar ışıktan etkilendiğinden dolayı özellikle evde beslenen kedilerde yapay ışığa bağlı olarak düzensiz seksüel sikluslara da rastlanmaktadır (3).

DIŞI KÖPEK VE KEDİ REPRODÜKSİYONUNDA GNRH AGONİSTLERİNİN KULLANIMI

Uzun zamandır kedi ve köpek gibi ev hayvanlarında cerrahi kısırlaştırma güvenilir ve kalıcı tek kontrasepsiyon yöntemi olarak kullanılmaktadır (4). Progesteron uygulamaları bu konuda bazı avantajlar sağlasa da önemli yan etkilerinin bulunması, uzun süreli kullanımda sorunlar yaratmaktadır. Son yıllarda yavaş salınan potent GnRH analoglarının geliştirilmesi konuya farklı bir bakış açısı kazandırmıştır (Tablo 1).

GnRH ve Agonistleri

Gonadotropinreleasing hormon (GnRH), bir decapeptid (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly·NH₂) olarak memeli hipotalamusundan ilk izole edildiği günden bu yana reproduksiyonla ilgili araştırma-

lara yeni bir boyut kazandırmıştır. GnRH hipotalamustaki özel neuronlar tarafından polipeptid bir bileşikten üretilerek, median eminesteki akson uçlarında depolanmaktadır. Burada depolanan hormon yaklaşık 1000 nöronun uçlarından senkronize olarak her 30-120 dakikada bir dalgalar halinde hipofiziyel portal sisteme salınmaktadır. Bu salınım dalgaları, hipofizdeki gonadotroplardan FSH ve LH hormonlarının biyosentezini ve sekresyonunu uyarmaktadır. Dalga şeklinde salınım modeli fertilitenin ve seksüel siklusların devamı için kesinlikle gereklidir. GnRH'ın dalgalar halinde değil de sürekli olarak salınması durumunda hipofizden FSH ve LH salınımının down-regülasyona uğradığı ve fertilitenin aksadığı gösterilmiştir (5). Her bir GnRH dalgası bir LH dalgasını uyarır ancak FSH dalgası daha belirsiz olmaktadır. GnRH dalgalarının frekansı ovulator LH pikinden önce en yüksek düzeyde iken luteal fazda ise en düşük seviyede seyretmektedir. GnRH salınım pulzasyonundaki değişimler FSH ya da LH salınımı ile sonuçlanmaktadır. GnRH pulzasyonunu ovaryum steroidleri (östradiol ve progesteron) ve peptid yapıdaki hormonlar etkileyerek FSH veya LH salınım cevabını değiştirebilmektedir. Diöstrus ortasındaki progesteron salınımının düvelerde GnRH'ı baskıladığı, benzer şekilde koyunlarda anöstrus sırasında östradiolün GnRH doğal salınım dalgaları üzerine kuvvetli bir negatif feedback gösterdiği bilinmektedir. Ovaryum steroidlerinin GnRH salınımını nasıl etkilediği kısmen anlaşılmasına karşın sentezi üzerine etkileri bilinmemektedir (5). Hipofizde LH depo edilerek sekresyonunun gerçekleşmesi GnRH'a çok sıkı bir şekilde bağlı "iken," FSH biyosentezi olduğu sürece salınma eğilimindedir (6). Preovulator dönemde yüksek östrojen seviyesi pozitif feedback ile GnRH salınım miktarlarını arttırmaktadır. Bu dönemde hipofizden de GnRH

duyarlılığı artmaktadır. Ancak duyarlılıktaki bu artış östrojen seviyesinin yüksek olmasından ziyade progesteron seviyesinin düşük olmasından kaynakladığı ileri sürülmektedir (5). Üreme organları dışından salınan bazı hormonların da GnRH salınım düzenini ve hipofizden GnRH'a vereceği cevabı etkilediği bilinmektedir. Bunlara örnek olarak adrenal bezlerden salınan kortizol, yağ hücrelerinden salınan leptin verilebilir.

Omurgalı canlılarda, 23 tip farklı GnRH hormonu belirlenmiştir. Çoğu omurgalı hayvanın bunlardan en az iki tanesine (GnRH-I ve GnRH-II) sahip olduğu bilinmektedir. GnRH-II'nin omurgalılarda rolü tam olarak ortaya konulamamakla birlikte özellikle beyinde besin alımı, vücudun enerji dengesi ve üreme faaliyetlerinin koordinasyonunda rol üstlendiği düşünülmektedir. Aminoasit diziliminde özellikle 8, 6, 5 ve 7. aminoasitlerde meydana gelen değişimler bu farklı GnRH tiplerine neden olmaktadır (6). GnRH hipotalamus dışında plasenta ve gonadlarda da belirlenmiştir. Hipotalamusta bulunan GnRH (GnRH-I), LH ve FSH'ın sentezini ve salınımını hipofiz gonadotrop hücreler üzerinde bulunan reseptörleri (GnRHR) aracılığıyla yürütmektedir. Bu reseptörlerin yoğunluğu seksüel siklusun dönemine göre değişiklik gösterir. İneklerde östrus siklusunun 18. gününe kadar reseptör yoğunluğu artış göstermektedir. Bu artışa GnRH-I'ın kendisi ve östradiol hormonu neden olmaktadır. Gelişen foliküllerden salınan östradiol preovulator dönem sırasında GnRHRmRNA'nın yüksek miktarda bulunmasını sağlar. Ancak daha önce de belirtildiği gibi progesteronun (P4) baskılayıcı etkisinden dolayı maksimum seviyede GnRHR ekspresyonu ve gonadotropların GnRH duyarlılığının fazla olması için P4 seviyelerinin düşmesi gereklidir (5).

Tip-I GnRHR, G-protein-coupled reseptör (GPCR) ailesinin bir üyesidir. Ekstrase-

lüler N ucu ve intraselüler C ucu bulunmaktadı. Reseptör bağlantısı, iki adet trimeric G protein bağlayıcı proteini aktive eder. Fosfolipaz C aktivasyonuna neden olan bu durum gonodotropin sentezi ile sonuçlanmaktadır. Hipofizdeki gonadotrop hücreler dışında GnRHR-I meme, gonadlar, merkezi sinir sistemi ve neoplazik dokular gibi farklı dokularda da gözlenmektedir. Bunların ne işe yaradığı tam bilinmemektedir (5).

GnRH analogları, gonadotropin salgılatıcı etkilerinden dolayı özellikle çiftlik hayvanlarında yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu analoglar üretilirken özellikle reseptör bağlantısının ve aktivasyonunun geliştirilmesine, peptidazlar tarafından yıkımlanmaya karşı direnç göstermesine yoğunlaşmıştır (Şekil 1). Veteriner hekimlikte en yaygın kullanılan agonistler doğal dekapeptid olan buserelin ve deslorelin'dir (5).

GnRH agonisti ilk uygulandığında reseptör bağlantı kompleksini aktive ederek gonadotropalarda FSH ve LH salınımına neden olmakta, GnRH reseptör sayısını da arttırmaktadır (up-regülasyon). Bu ilk gonadotropin salınımı etkisine "flare-up" denmektedir. Normalde GnRH-reseptör kompleksi birkaç saat içinde yenilenmekte ve hücrelerin GnRH'a yeniden duyarlılık kazanmalarına neden olmaktadır. Ancak GnRH uzun süreli olarak sürekli verildiğinde GnRH agonisti-reseptör kompleksinin internalizasyonu denen bir süreç gerçekleşir. Bu süreçte hücre yüzeyindeki kompleks hücre içine çekilir ve lizozomlar tarafından parçalanır. Böylece hücre yüzeyindeki reseptör sayısı azalır buna reseptör down-regülasyonu denir. Antagonistler ise agonistlerden farklı olarak ilk uyarım etkisini (flare-up) oluşturmadan geri dönüşümlü şekilde blokaj etkilerini gösterirler. Çünkü GnRH antagonistleri, GnRH ile rekabet ederek onun reseptörlerini işgal etmektedirler. GnRH-I agonistleri esasen infertilite

tedavisi için geliştirilmelerine karşın yüksek dozlarda veya sürekli verilmeleri durumunda üreme üzerine baskılayıcı etki göstermektedirler. Bu özellik fertiletinin baskılanması için de kullanılmalarına neden olmuştur. Bunun yanında GnRH-I'e karşı immünizasyonun uyarılmasıyla hipofizyel portal sistemdeki antikörlerin GnRH-I'i nötralize etmesi ve antagonistlerin kullanımıyla reseptörlerin bloke edilmesi de fertilenin GnRH-I üzerinden baskılanmasının diğer yollarıdır (5).

Fertiliteyi uzun süre baskılayabilecek ajanların ortaya konulması özellikle insan, evcil ve vahşi hayvan klinik sahasında ilgi çekici bir araştırma alanı olmuştur. Özellikle evcil köpek ve kedilerde gerek davranış değişikliklerinin gerekse üremenin önlenmesi açısından bu konu daha da önem kazanmaktadır.

GnRH Agonistlerinin Östrus

Baskılama Amacıyla Kullanımı

Ovaryumdan kaynaklanan veya eksojen olarak verilen steroid hormonlar endometriyumda ve meme dokusunda patolojik değişimlere neden olmaktadır. Dolayısıyla kontrasepsiyon amacıyla oldukça etkin olan bu hormonlar beraberinde bu istenmeyen etkileri de doğurmaktadır. Köpek ve kedilerde kullanılacak olan ideal bir kontraseptifin ovaryumdaki steroid aktivitesini de baskılaması uterus ve meme dokusunun sağlığı açısından gerekli olmaktadır. GnRH agonistleri bu özellikleri taşıyan ve bu konuda gelecekte yaygın kullanım alanı bulacak olan ilaçlardır. Günümüzde deslorelin (Suprelorin, Peptech) ve leuprolide asetat (Luprondepot, Zoo-Pharm) olmak üzere iki ticari GnRH agonisti bulunmaktadır (7). Deslorelinin 4.7 mg'lık implantları Avrupa Birliği, Avusturalya ve Yeni Zellanda da erkek köpeklerde fertilitenin uzun süreli baskılanması için lisans almıştır (8). Deslorelinin evcil kedilerde ve

köpeklerde etkili ve güvenli bir şekilde fertilitiyi uzun süreli olarak baskıladığı gösterilmiştir. Ancak kolaylıkla temin edilememesi şu an için kullanımını sınırlandıran en önemli faktördür (7).

Kedilerde deslorelin implantlar subkutan olarak iki scapula arasına uygulanmaktadır. Eğer kısa süreli uygulama yapılacaksa kolay yer tespiti açısından göbek deliği etrafına uygulanması önerilmektedir. Uygulama sırasında anestezi veya sedasyon gerekmemektedir (8).

Kedilerde östrus baskılama amacıyla ilk GnRH agonisti kullanımı 6 mg'lık deslorelin implantlarıyla 20 dişi kedide yapılmıştır (9). Araştırmada deslorelin etkili bir şekilde östrusları baskıladığı ancak sürenin bireyler arasında çok değişken olduğu (ortalama 14 ay) bildirilmiştir. Bu değişken süre 4,7 mg implant ile 6-37 ay arası (10,11), 6 mg implant ile 8-14 ay arası olarak bildirilmektedir (12). Baskılama süresinin bireyler arasında çok değişken olmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar implantın uygulama bölgesindeki damarlaşma durumu, bireysel metabolizma farklılıklarının bu duruma neden olduğunu bildirmektedir (8). Kedilerde deslorelin uygulamasında ortalama 3-4 gün sonra fertil bir östrus meydana gelebilmektedir. Kedilerde dışkıda östrojen konsantrasyonunda bir artış meydana gelse de östrusun klinik belirtilerinin oluşmadığı bildirilmektedir (13). Rubion ve Driancourt (14) dişi kedilerde bir GnRH agonisti olan azagyl-nafarelin (Gonazon) implantlarını boyun derisi altına yerleştirerek 3 yıl boyunca östrus ve ovulasyonun baskılandığını göstermişlerdir. Çalışma sonucunda kontrol grubu ve uygulama grubu kedilerin uterusları karşılaştırıldığında bir fark gözlenmemiştir. Araştırmacılar bu uzun etkinlik süresinin implantın içerdiği 20 mg gibi yüksek düzeyde azagyl-nafarelin kaynaklandığını bil-

dirmişlerdir. Gonazon uygulanan bazı kedilerde (2/6) implantın takılmasından hemen sonra bir kan progesteron yükselmesi meydana gelmiştir.

Kedilerde pubertası önlemek amacıyla deslorelin implantlar kullanılmıştır. Dişi kedilerde pubertas ergin ağırlığın % 75'ine ulaşıldığında meydana geldiğinden, ergin ağırlığın % 50'sine ulaşıldığında implantların takılması önerilmektedir (15). Deslorelinin 4,7 mg dozdaki implantlarının kullanıldığı kedilerde kontrol grubuna ortalama 100 gün civarında pubertasın geciktiği bildirilmektedir (16). İmplantların kedilerin büyümesini etkilemediği ve flare-up etkisinin görülmediği bildirilmektedir (16).

Kedilerde deslorelinin implant uygulamalarından sonra fertilitenin tekrar eski haline döndüğü kızgınlıkların doğal olarak meydana geldiği ve normal sayıda yavru yaptıkları bildirilmektedir (10,12).

Deslorelin implantların dişi kedilerde gonad fonksiyonlarını ve fertilitiyi güvenli, geri dönüşümlü ve etkili bir şekilde baskıladığı ispatlanmış olmasına karşın bugüne kadar hayvanlarda ilaç kullanımını düzenleyen hiçbir kuruluş tarafından kedilerde kullanımı onay almamıştır. Bu nedenle kullanımı yasal endikasyon dışı olarak (off-label) devam etmektedir (8). Deslorelin implantların dişi kedilerde östrusları baskılama süresinin bireyler arasında çok değişken olması baskılamaya devam edilecek bireylerde ikinci uygulamanın ne zaman yapılması gerektiğini belirlemeyi güçleştirmektedir (8). Diğer bir konu ise implant uygulamalarından sonra ortaya çıkan fertil östruslardır. İstenmeyen gebeliklerin oluşma ihtimaline karşı da bu östrusların engellenmesi gerekmektedir. Bu sorunlar çözülebilirse dişi ve erkek kedilerde deslorelin, fertilitenin baskılanması için etkili bir seçenek olacaktır.

Pubertas öncesi dişi köpeklere bir GnRH

agonisti olan GnRH etilamid uygulaması pubertası 23 ay kadar geciktirmiştir (17). Trigg ve ark. (18) pubertasa ulaşmamış 4 ve 7 aylık dişi köpek yavrularına 9,4 mg deslorelin içeren implantları deri altı olarak uygulamışlardır. İmplant uygulama sonrasında 4 aylık yavrularda 36 hafta boyunca östrus belirtileri gözlenmemiştir. Ancak 7 aylık yavruların tümünde implant uygulamasından 1-2 hafta sonra vulvada ödem ve serosangioz akıntı gibi östrus belirtileri görülmüştür. Ancak bu yavrulardan sadece ikisinde kan progesteron seviyesinin 2 ng/ml'yi geçtiği belirlenmiştir. Yedi aylık olan tüm yavrularda 36 haftalık araştırma süresi boyunca bir daha östrus belirtisi görülmemiştir. Maenhoudt ve ark. (13) 6 aylıktan küçük dişilere pubertası ertelemek amacıyla 4,7 ve 9,4 mg deslorelin uygulaması yaptıklarında östrus uyarımı etkisi meydana gelmediğini bildirmişlerdir. İmplantların pubertası 13-24 ay arasında engellemeyi başardığı bildirilmektedir. Aynı amaçla prepubertal dişi köpeklerle (4 aylık) GnRH agonisti (18.5 mg azaglynafarelin, Gonazon) kullanılan başka bir çalışmada östrusları yaklaşık olarak 25 ay ertelemek mümkün olmuştur (19). Uygulama yapılan köpeklerde herhangi bir yan etki oluşmamıştır. Bazı çalışmalarda bildirilen uygulama sonrası östrusun uyarılması etkisine bu çalışmada rastlanılmamıştır. Araştırmacılar bunun muhtemel nedeninin yavrular 4 aylık olduğundan, hipotalamus, hipofiz ve ovaryumun olgunlaşmaması olduğunu bildirmişlerdir (19). Eğer deslorelin implantlar pubertası geciktirmek amacıyla kullanılacaksa 6 aylıktan önce uygulama yapılırsa östrus uyarımı sorunu oluşmadığı bildirilmektedir (4). Köpeklerde prepubertal deslorelin implant kullanımına bağlı olarak epifizyal kapanmanın geciktiği ancak bunun klinik bir sorun oluşturmadığı bildirilmektedir (20).

Yavaş salınan GnRH agonistlerinin kulla-

nımıyla köpek ve kedilerde uzun süreli olarak östrus baskılanabilmektedir. Ancak bu baskılama etkisi oluşmadan önce meydana gelen flare-up etkisiyle uygulamalardan kısa süre sonra meydana gelen östrus uyarımı bir sorun oluşturmaktadır. Bunun önlenmesi amacıyla araştırmacılar değişik yöntemler üzerinde çalışmışlardır. Bu amaçla Valiente ve ark. (21) GnRH agonisti (deslorelin) ile beraber GnRH antagonisti (acycline) kullanmayı dişi köpekler üzerinde denemişlerdir. Araştırmacılar anöstrustaki köpeklerin bir grubuna (n=6) 10 mg deslorelin implant deri altı uygularken diğer gruba (n=12) bu implant ile beraber 330 µg/kg dozda bir GnRH antagonisti olan acycline ilave olarak deri altı verilmiştir. Köpeklerde bu dozda uygulanan acycline yaklaşık olarak 9 gün boyunca gonadotropinleri baskı altında tutabilmektedir. Araştırmada deslorelin uygulanan köpeklerin tümü yaklaşık 5 gün sonra östrus belirtileri gösterirken desloreline ile beraber acycline uygulanan 12 köpekten 9'u 10 gün sonra östrus belirtileri göstermiştir. Bu 9 köpekten 5'inde ovulasyonun meydana geldiği saptanmıştır. Sonuç olarak yukarıdaki dozlarda acycline uygulaması flare-up etkisini tamamen engellememiş sadece geciktirmiştir (21). Bu etkiyi önlemek amacıyla en yaygın kullanılan ilaçlar progestagenler olmuştur. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki implantın uygulama anında kan progesteron seviyesi 5ng/ml den yüksek ise östrus uyarımı etkisi meydana gelmemektedir (22-23). Deslorelin implantların östrus baskılama amacıyla daha etkin kullanılabilmesi için bu ilk uyarım etkisinin önüne geçilmesi gerekmektedir.

Prepubertal dişi ratlarda 90 gün boyunca leuprolide (GnRH agonist) kullanımını primer ve sekonder seks organlarının görünümünde değişmeye ve ağırlıklarında azalmaya neden olmaktadır. Uygulamanın bitişinden ortalama 6 hafta sonra seksüel siklusların yeni-

den başladığı ve üreme organlarının ağırlık ve görünümünün normale döndüğü bildirilmektedir (24). Köpeklerde deslorelin ile yapılan uzun süreli östrus baskılamalarından sonra köpeklerin yeniden kızgınlığa geldiği ve normal sayıda yavruladığı dolayısıyla uzun süreli baskılamaların fertilitiyi olumsuz etkilemediği bildirilmektedir (25).

Desloreline bağlı olarak az sayıda köpekte idrar tutamama ve tüy yapısında değişim gibi yan etkiler bildirilmiştir (26). Deslorelin uygulanan kedilerde nadir olarak uygulama yerinde deri şişkinliği, pyodermatitis, ödem ve kaşıntı nedeniyle erozyonlu lase-rasyon meydana geldiği bildirilmektedir (8).

GnRH Agonistlerinin Östrus Uyarma Amacıyla Kullanımı

GnRH analogları, gonadotropin salgılatıcı etkilerinden dolayı özellikle çiftlik hayvanlarında yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Veteriner hekimlikte en yaygın kullanılan agonistler doğal dekapeptid olan buserelin ve deslorelin'dir (5). Daha önce de belirtildiği gibi GnRH uygulamasının iki basamaklı bir etkisi bulunmaktadır. İlk aşamada GnRH hipofizden FSH ve LH salınımını uyararak cinsiyet hormonlarının salınımına neden olurken ikinci aşamada GnRH salınımı devam ederse hipofizin desensitizasyonu sonucu FSH ve LH üretiminde düşme meydana gelmektedir. İlk olarak 1989 yılında deri altı olarak sürekli salınım şeklinde 2 hafta boyunca GnRH agonisti (lutrelin) uygulaması ile fertil ovulasyonlu bir östrus uyarabilmiştir (27). Anöstrustaki köpeklere eksojen olarak 3-9 gün boyunca 90 dakikada bir GnRH uygulanması, spontan LH dalgaları ve ovulasyonla sonlanan fertil bir foliküller faz oluşturabilmektedir (28). Köpeklerde fertil bir östrus uyararak amacıyla bir GnRH agonisti olan lutrelinin en uygun dozunu belirlemek için yapılan bir araştırmada 0,6 µg/

kg dozda 12 günlük uygulamanın % 92 oranında gebelik ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Araştırmacılar düşük dozların yetersiz uyarım yaparken yüksek dozların ise reseptör down-regülasyonu sonucunda istenilen oranda fertil östruslar oluşturmadığını bildirmişlerdir (29).

Bir GnRH analogu olan deslorelin, implant formunda geliştirilmiş ticari preparatı (Ovuplant®) olması nedeniyle köpeklerde östrus uyararak amacıyla kullanılmıştır. Deslorelin implantları tek bir uygulama sonrasında uzun süre GnRH etkisi göstermeleri nedeniyle pratik bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Deslorelin implant (2.1 mg) kullanılarak östrus uyarımı yapılan bir araştırmada (30) anöstrustaki köpeklerde gebelik elde edilebilirken (%67) diöstrustaki köpeklerde bu oranlar çok düşük (%13) bulunmuştur. Ovuplant implant kullanılan bir başka çalışmada da 6 köpekten tümü gebe kalırken, yavru sayısının normalden daha az olduğu bildirilmiştir (31).

Bir başka ticari deslorelin implantı (Suprelorin, 4.7 mg) kullanarak erken ve geç anöstrustaki köpeklerde östrus uyarımının denendiği bir araştırmada erken anöstrustaki köpeklerin %25'i gebe kalırken geç anöstrustakilerde bu oran %69.6 olarak bulunmuştur (32). Aynı ticari preparat ile Walter ve ark., (32) %63.7 oranında gebelik elde edildiğini bildirmişlerdir. Yine anöstrustaki köpeklere deslorelin (Suprelorin, 4.7 mg) verilmesiyle ortalama 4,5 günde östruslar uyarılabilmiştir. Uygulama yapılan 17 köpekten 13'ü ovulasyon yapmış ve 11 tanesinin gebe kaldığı bildirilmiştir (34). Araştırmacılar implantları ovulasyonun belirlenmesinin ardından luteal yetmezliği önlemek için çıkartmışlardır. Başka araştırmalarda da implant çıkarılmadığı takdirde hipofizin down-regülasyonuna bağlı olarak LH yetersizliğinden kaynaklanan luteal yetmezlik meydana gelebileceği

bildirilmiştir (30,32-35). İmplant çıkarılmadığı halde gebeliğin sorunsuz olarak doğuma kadar devam ettiğini bildiren araştırmalar da bulunmaktadır (20-30). Eğer implantlar çıkarılacaksa normal uygulama yeri olan iki scapula arası yerine implantın bulunmasının daha kolay olduğu göbük deliğinin gerisine ya da bacakların iç yüzüne uygulama önerilmektedir (4). İmplantın çıkarılma zamanı ile ilgili olarak ilk araştırmalarda (36,37) proöstrusun başlangıcı veya LH piki zamanı önerilmekirken yeni araştırmalarda (31-34) ovulasyon zamanı çıkarmanın fertilitayı olumsuz etkilemediği bildirilmektedir.

GnRH agonistleri östrus uyarımı amacıyla kedilerde köpeklerdeki kadar yaygın kullanılmamıştır. Köpeklerdekine benzer şekilde deslorelin ile östrus uyarda sonuçların bireyler arasında değişken olduğu ve implantların yerleştirme zamanındaki siklus fazının sonuçları etkilediği bildirilmektedir (12). Zabelli ve ark. (38) dişi kedilerde 4.7 mg lık deslorelin implantlar kullanarak 13 kedinin tümünde östrusu uyardıyı başarmışlardır. İmplantların uygulanmasından 5.0±2.2 gün sonra östrusun başladığı bildirilmektedir. Araştırmadaki bütün kedilerin gebe kaldığı ve normal doğum yaptığı bildirilmektedir.

Yapılan östrus uyarımı çalışmalarının çoğunda oluşan ortak kanıya göre son östrus üzerinden geçen süre ne kadar uzun ise başarı oranı o kadar yükselmektedir. Diöstrus sırasında yapılan östrus uyarımlarında gebelik oranının düşük olması, fertilizasyon ve gamet taşınmasındaki bozukluklar ve/veya yetersiz endometriyum involusyonu nedeniyle implantasyonun aksamasına bağlanmıştır (30).

SONUÇ

Bu makalede belirtildiği gibi deslorelin implant uygulamasından sonra meydana gelen flare-up etkisi bu ilaçların köpekler-

de östrus uyarımında dopamin agonistlerine bir alternatif olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte bazı dişilerin ovulasyon yapmaması ve luteal yetmezlik ile ilgili sorunlar oluşabilmektedir. Bu implantların östrus baskılamada kullanımı ile ilgili en önemli sorun ise uygulama sonrası oluşan östruslar olmaktadır. Bunların önüne geçilebilmesi kullanımlarını daha da yaygınlaştıracaktır. Kedilerde bu uyarım etkisinin çok zayıf olması nedeniyle östrus baskılama için kedilerde daha iyi bir alternatif olmaktadır. Pubertas geciktirmek amacıyla bu implantların gerek kedilerde gerekse köpeklerde etkili olduğu görülmektedir. Daha ucuza ve kolay temin edilebilirlerse gelecekte köpek ve kedilerde GnRH agonistleri daha yaygın kullanım alanı bulacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kalkan C, Öcal H. Üreme fizyolojisi. Editörler: Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A. Köpek ve Kedilerde Doğum ve Jinekoloji, s:28-29, Medipress Yayıncılık, Malatya; 2013.
2. Concannon PW. Reproductive cycles of the domestic bitch. Anim Reprod Sci. 2011; 124: 200-10.
3. Aydın M, Taşal İ. Üreme fizyolojisi bölüm 2. Editörler: Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A. Köpek ve Kedilerde Doğum ve Jinekoloji, s:283-284, Medipress Yayıncılık, Malatya; 2013.
4. Lucas X. Clinical Use of Deslorelin (GnRH agonist) in Companion Animals: A Review. Reprod Dom Anim. 2014; 49 (Suppl. 4): 64-71.
5. Schneider F, Tomek W, Gründker C. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its natural analogues: A review. Theriogenology. 2006; 66: 691-709.

6. Millar RP. GnRHs and GnRH receptors. *Anim Reprod Sci.* 2005; 88: 5-28.
7. Munson L. Contraception in felids. *Theriogenology*, 2006; 66: 126-134.
8. 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.
9. Munson L, Bauman JE, Asa CS, Jöchle W, Trigg TE. Efficacy of the GnRH analogue deslorelin for suppression of oestrous cycles in cats. *J Reprod Fertil Suppl.* 2001; 57: 269-73.
10. Goericke-Pesch S, Georgiev P, Atanasov A, Albouny 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*, 2013; 79: 640-646.
11. Goericke-Pesch S, Georgiev P, Wehrend A. The use of deslorelin in tomcats and queens. In: 7th European Veterinary Society Small Animal Reproduction (EVSSAR) Congress, Louvain-la-Neuve, Belgium, May 14–15, 2010; pp. 12-14.
12. Toydemir T, Kilicarslan M, Olgac V. Effect of the GnRH analogue deslorelin implants on reproduction in female domestic cats. *Theriogenology*, 2012; 77: 662-674.
13. Maenhoudt C, Santos NR, Fontaine E, Mir F, Reynaud K, Navarro C, Fontbonne A. Results of GnRH agonist implants in oestrus induction and oestrus suppression in bitches and Queens. *Reprod Domest Anim.* 2012; 47(Suppl 6): 393-397.
14. Rubion S, Driancourt MA. Controlled Delivery of a GnRH Agonist by a Silastic Implant (Gonazon) Results in Long-Term Contraception in Queens. *Reprod Domest Anim.* 2009; 44 (Suppl. 2): 79-82.
15. Johnston SD, Root-Kustritz MV, Olson PN. *Canine and Feline Theriogenology.* P. 25-31. WB Saunders, Philadelphia; 2001.
16. Risso A, Corrada Y, Barbeito C, Diaz JD, Gobello C. Long-term-release GnRH agonist postpone puberty in domestic cats. *Reprod Domest Anim.* 2012; 47: 936-938.
17. Lacoste D, Dube D, Trudel C, Belanger A, Belanger A, Labrie F. Normal gonadal functions and fertility after 23 months of treatment to prepubertal male and female dogs with the GnRH agonist [D-Trp6, des-Gly-NH210] GnRH ethylamide. *J Androl.* 1989; 10: 456-65.
18. Trigg TE, Doyle AG, Walsh JD, Swan-gchan-uthai T. A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction. *Theriogenology*, 2006; 66:1507-1512.
19. Rubion S, Desmoulins PO, Riviere-Godet E, Kinziger M, Salavert F, Rutten F, Flochlay-Sigognault A, Driancourt MA. Treatment with a subcutaneous GnRH agonist containing controlled release device reversibly prevents puberty in bitches. *Theriogenology.* 2006; 66: 1651-1654.
20. Kutzler M, Lamb SV, Volkman D. Comparison between vestibular and subcutaneous insertion of deslorelin implants for oestrus induction in bitches. *Reprod Domest Anim.* 2009; 44(Suppl 2): 83-86.
21. Valiente C, Diaz JD, Rosa DE, Mattioli G, Garcia Romero G, Gobello C. Effect of a GnRH antagonist on GnRH agonist-implanted anestrus bitches. *Theriogenology.* 2009; 72: 926-929.
22. Romagnoli S, Stelletta C, Milani C, Gelli D, Falomo M, Mollo A. Clinical use of the deslorelin for the control of reproduction in the bitch. *Reprod Domest Anim.* 2009; 44: 36-39.

23. Trigg TE, Wright PJ, Armour AF, Williamson PE, Junaidi A, Martin GB, Doyle AG, Walsh J. Use of a GnRH analogue implant to produce reversible suppression of reproductive function in male and female domestic dogs. *J Reprod Fertil Suppl.* 2001; 57: 255-261.
24. Lehrer SB, Tekeli S, Fort FL, Cusick PK, Krasula RW, Patterson DR. Effects of a GnRH Agonist on Fertility following Administration to Prepubertal Male and Female Rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1992; 19: 101-108.
25. Borges P, Fontaine E, Moenhoudt C, Payon-carreira R, Santos N, Leblanc E, Fontaine C, Fontbonne A. Fertility in adult bitches previously treated with a 4.7 mg subcutaneous deslorelin implant. *Reprod Domest Anim.* 2015; 50:965-971.
26. Palm J, Reichler I. Effectiveness of deslorelin acetate for the suppression of heat in the bitch. In: 7th European Veterinary Society Small Animal Reproduction (EVSSAR) Congress, Louvain-la-Neuve, Belgium, May 14–15; p. 87. 2010.
27. Concannon PW. Induction of fertile oestrus in anoestrus dogs by continuous infusion of GnRH agonist. *J Reprod Fertil.* 1989; Suppl 39: 149-60.
28. Concannon PW, Lasley B, Vanderlip S. LH release, induction of oestrus and fertile ovulations in response to pulsatile administration of GnRH to anoestrus dogs. *J Reprod Fertil.* 1997; Suppl 51: 41-54.
29. Concannon PW, Temple M, Montanez A, Newton L. Effects of dose and duration of continuous GnRH-agonist treatment on induction of estrus in beagle dogs: Competing and concurrent up-regulation and down-regulation of LH release. *Theriogenology.* 2006; 66: 1488-1496.
30. Volkmann DH, Kutzler MA, Wheeler R, Krekeler N. The use of deslorelin implants for the synchronization of estrous in diestrus bitches. *Theriogenology.* 2006; 66: 1497-1501.
31. Wolf T, Meyer H, Kutzler M. Litter size response to oestrous induction with deslorelin (Ovuplant®) in dogs. *Reprod Domest Anim.* 2012; 47(Suppl 6): 387-8.
32. Fontaine E, Mir F, Vannier F, Gérardin A, Albouy M, Navarro C, Fontbonne A. Induction of fertile oestrus in the bitch using Deslorelin, a GnRH agonist. *Theriogenology.* 2011; 76: 1561-6.
33. Walter B, Otzdorff C, Brugger N, Braun J. Estrus induction in Beagle bitches with the GnRH-agonist implant containing 4.7 mg Deslorelin. *Theriogenology.* 2011; 75: 1125-9.
34. Heimendahl A, Miller C. Clinical evaluation of deslorelin to induce oestrus, ovulation and pregnancy in the bitch. *Reprod Domest Anim.* 2012; 47 (Suppl. 6): 398-399.
35. Luepongglukana T. Comparison of mean serum progesterone levels and luteal period following anestrous bitches implanted with GnRH agonist, deslorelin, short- or long-term. M.Sc. Thesis. Chulalongkorn University; 2010.
36. Kutzler M., Wheeler, R., Lamb, S. ve Volkmann, D. Deslorelin implant administration beneath the vulvar mucosa for the induction of synchronous estrus in bitches. In: Proc 3rd EVSSAR congress. Liege, Belgium. p 96. 2002.
37. Kutzler MA. Induction and synchronization of estrus in dogs. *Theriogenology.* 2005; 64: 766-775.
38. Zambelli D, Bini C, Küster DG, Molari V, Cunto M. First deliveries estrus induction using deslorelin and endoscopic transcervical insemination in the queen. *Theriogenology.* 2015; 84: 773-778.