

Veteriner Hekimlikte İmmünokontrasepsiyon

Anıl Gürkan AKSU^{1,a,*}, Serhan Serhat AY^{1,b}

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.

^aORCID: 0000-0001-8630-9460, ^bORCID: 0000-0003-2116-5149

Geliş Tarihi: 02.08.2022

Kabul Tarihi: 04.11.2022

Özet: Hayvan popülasyonundaki kontrolsüz artış üremenin denetlenmesi konusunu daha da önemli hale getirmiştir. Tüm dünyada kontrasepsiyon amacıyla halen kullanılmakta olan cerrahi ve hormonal yöntemlerin birçok dezavantajı bulunmaktadır. İmmünokontrasepsiyon bu dezavantajları ortadan kaldırmak amacıyla yeni bir kontrasepsiyon yöntemi olarak düşünülmüştür. Görevi çeşitli etkenlere karşı vücudu korumak olan immün sistemin fizyolojik tolerans etkisi gebeliğin devam etmesini sağlamaktadır. İmmünokontrasepsiyon ile immün sistemin bu etkisi tersine çevrilerek gebelik ile sonuçlanan reproduktif süreci bozmaktadır. Farklı deyişle immün sistemin vücudun kendi reproduktif sürecinde belli aşamalara/dokulara saldırması ile sağlanmaktadır. Bunun için bir antijen-antikor kompleksinin oluşturulması gereklidir. 1970'li yıllardan bu yana çalışılmakta olan immünokontrasepsiyon alanında hali hazırda zona pelusida (ZP), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve lüteinleştirici hormon (LH) reseptörlerine karşı aşılama geliştirilmiştir. Sunulan derleme immünokontrasepsiyon ve günümüzde kullanılan aşilar hakkındaki bilgilerin güncellenmesi amacıyla hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: GnRH aşısı, İmmünokontrasepsiyon, Üremenin denetlenmesi, ZP aşısı.

Immunocontraception in Veterinary Medicine

Abstract: The uncontrolled increase in the animal population has made the issue of controlling reproduction even more critical. Worldwide surgical and hormonal methods still used for contraception have many disadvantages. Immunocontraception has been considered a new method of contraception to eliminate these disadvantages. The physiological tolerance effect of the immune system, whose task is to protect the body against various factors, ensures the continuation of pregnancy. Immunocontraception reverses this effect on the immune system and disrupts the reproductive process that results in pregnancy. In other words, it is provided by the immune system attacking certain stages/tissues in the body's reproductive function. For this, it is necessary to form an antigen-antibody complex. Vaccinations against zona pellucida (ZP), gonadotropin-releasing hormone (GnRH), and luteinizing hormone (LH) receptors have already been developed in the field of immunocontraception, which has been studied since the 1970s. The presented review has been prepared to update the information about immunocontraception and currently used vaccines.

Keywords: Control of reproduction, GnRH vaccine, Immunocontraception, ZP vaccine.

Giriş

Hayvan popülasyonundaki kontrolsüz artış tüm dünyada biyolojik çeşitliliği ve biyolojik güvenliği tehdit etmektedir. Araştırmacılar her yıl 8 ile 10 milyon arasında kedi ve köpeğin barınaklara bırakıldı, bu hayvanlardan 4 ile 5 milyonuna ise ötenazi yapıldığını tahmin etmektedir. Ayrıca sahipsiz sokak hayvanı popülasyonundaki bu artış, insan ve diğer evcil hayvanlarla aynı habitatın kullanılmasından kaynaklanan sürekli temas nedeniyle hem zoonoz hem de değerli gen kaynağı olan ve/veya ekonomik değeri bulunan diğer hayvan türleri için rezervuar ve/veya vektör olarak çeşitli hastalıkların yayılmasında da etkin rol oynamaktadır (Kutzler ve Wood, 2006). Vahşi yaşamda ise üremenin kontrolü kuduz ve brusellozis gibi bulaşıcı hastalıkları kontrol altına almada etkilidir. Saldırganlık ve temas ile yayılan bu hastalıklarda amaç hayvanların bir araya gelmesini önlemektir ve özellikle çiftleşme

döneminde hayvanlar bir araya gelmekte ve saldırganlıkları artmaktadır. Günümüzde kullanılan itlaf ve aşılama yöntemlerinin hayvanların birbirleri ile temasını azaltmada yeterli olmaması nedeniyle yeni yöntemler aranmaktadır (Killian ve ark., 2009). Hayvan popülasyonunun kontrolsüz artışı ve yol açtığı zararları engellemek üremelerinin denetlenerek hayvan sayılarını kontrol altına tutmakla mümkündür. Üremenin denetlenmesinde cerrahi ve hormonal kontrasepsiyon yöntemleri kullanılır. Cerrahi kontrasepsiyon hem pet hayvanlarında hem de vahşi yaşamda en sık kullanılan yöntemdir. Ovaryohistektomi, ovarektomi, histerektomi, prepubertal gonadektomi, kastrasyon ve vazektomi gibi birçok tekniği bulunmaktadır (Khatal ve ark., 2019). Ancak cerrahi kontrasepsiyon yöntemi, geri dönüşümsüz olması, yüksek maliyetli olması, iş gücünü arttırması,

hayvanların yakalanması, taşınması ve postoperatif süreçteki bakım ihtiyacının getirdiği zorluklar, sahipli hastalarda bazı hasta sahiplerinin bu yöntemi istememesi, anestezi ve/veya operasyon risklerinin olması yanında yol açtığı diğer lojistik sorunlar nedeniyle üremenin denetlenmesi konusunda yetersiz kalmaktadır (Soto ve ark., 2005).

Hormonal kontrasepsiyonda progestinler, androjenler veya GnRH analogları gibi çeşitli hormonlar kullanılır (Asa, 2018). Bu yöntemin belki de en büyük avantajı etkisinin geri dönüşümlü olmasıdır. Yöntemin etki süresi ve şekli kullanılan hormona, uygulamanın yapıldığı seksüel siklus dönemine ve bireysel özelliklere bağlı olarak değişir. Dolayısıyla kontraseptif etkinin uzatılması için tekrarlayan uygulamalara gereksinim duyulmaktadır ki bu da hormonal kontrasepsiyonun dezavantajlarından birisidir. Bunun yanında hormonların kendilerine has dezavantajları da bulunmaktadır. Steroid hormonlar kilo artışı, uyuşukluk veya huzursuzluk, reproduktif ve meme dokusunda hiperplastik veya neoplastik değişiklikler ile diyabetes mellitus gibi yan etkilere yol açmaktadır (Kutzler ve Wood, 2006). Androjenler ise vücut kokusunda artış, üriner inkontinens, idrar püskürtme, servikal dermiste kalınlaşma ve epiforaya neden olmaktadır (Plumb, 2002). Cerrahi ve hormonal kontrasepsiyonun yukarıda kısaca belirtilen dezavantajları nedeniyle alternatif yöntem arayışına girilmiştir.

İmmünokontrasepsiyon bu amaçla, alternatif olarak geliştirilmeye başlanmıştır. Yöntem reproduktif süreçte etkili olan hormon veya yapıları karşı vücudun antikor üretmesini sağlamak üzerine kuruludur (Naz ve Saver, 2016). Sunulan derlemede, geleneksel kontrasepsiyon yöntemlerine alternatif olarak geliştirilen ve gelecekte hayvan popülasyon kontrolünde çok önemli yeri olacağı öngörüldüğü için konu üzerinde çalışmaların artarak devam ettiği immünokontrasepsiyon yöntemine ait güncel yaklaşımlar özetlenmiştir.

1. İmmünokontrasepsiyon: En genel ifadesi ile immün sistem, vücudu bakteri, virüs, parazit, mantar, kanser hücreleri ve toksinler gibi yabancı materyallerden koruyan savunma sistemidir (Riaz ve ark., 2022). İmmünokontrasepsiyon ise bakteriyel, viral ve toksik ajanlar içeren aşılarda, bireyin kendi immün sisteminin gebelikten korunmaya yönelik olarak aktive edilerek, fertilitenin engellendiği bir kontrasepsiyon yöntemidir (Gupta ve ark., 2004). Bir başka ifade ile immünokontrasepsiyon üreme ile ilgili özgün proteinlere veya dokulara karşı fizyolojik tolerans/self toleransı ortadan kaldırarak hümöral ve hücresele bağışıklık tepkileri oluşturmaktır. Burada immünolojik tolerans devreye girmektedir. İmmünolojik tolerans antijenlere özgün bir immünolojik yanıt oluşturulmasıdır (Munks, 2012).

Oluşan bu immün yanıtta ise self tolerans söz konusudur. Self tolerans kendinden olan ile olmayanı ayırt etme durumudur ve vücut kendinden olana tepki vermemelidir. Diğer bir deyişle yabancı antijenlere tolerans (immün sistemin vücuda yabancı antijenlere tepki vermemesi) ve fizyolojik tolerans (vücudun kendi antijenlerine tepki vermemesi) söz konusudur. Yabancı antijenlere tolerans istenmeyen bir durumdur zira vücudu enfeksiyonlara açık hale getirerek hayati tehlikeye kadar varabilen sonuçlara yol açar. Fizyolojik tolerans ise istenen bir durumdur ve özellikle fertilitate ile ilgilidir. Gebeliğin şekillenmesi veya dişi reproduktif sistemin spermatozoaya reaksiyon göstermemesi fizyolojik toleranstır. İşte immünokontrasepsiyon söz konusu olduğunda, infertilitateye neden olmak için bu self toleransın kırılması gerekmektedir (Turvey ve Broide, 2010). Bu da immün sistemini reproduktif sistemin belirli bir bileşenine karşı immün yanıt oluşturmaya teşvik eden adjuvanlar yardımıyla kırılır (Munks, 2012; Turvey ve Broide, 2010). Hümöral ve hücresele immün sistemin uyarılması ile elde edilen antikolar kendilerine has bölgelere bağlanarak reseptörleri bloke ederek veya hormon salgılanmasını engelleyerek reproduktif süreci durdurmaktadır. Dolayımındaki antikor düzeyinin düşmesi durumunda ise reproduktif süreç tekrar başlar (Kustritz, 2018). Fertil döneme geri dönüşe izin veren immünokontraseptif aşılardan etkili bir yöntem oluşu, sistemik yan etkisinin olmaması, tek uygulamada başarı olanağının bulunması ve diğer yöntemlere kıyasla ucuz bir yöntem olması immünokontrasepsiyonun avantajları arasında sayılmaktadır (Gupta, 2022).

İdeal bir immünokontrasepsiyon aşısı aşağıdaki özellikleri sağlamalıdır. Herhangi bir sağlık riski taşımamalı, uzun etkili ve etkisi geri dönüşümlü olmalıdır (Naz ve Saver, 2016). Hedefi sadece reproduktif sistem olmalıdır. Reproduktif sistem dışında önemli bir fizyolojik ya da patolojik etkinliği bulunmamalıdır (Munks, 2012). Hem dişi hem de erkekte etkili olmalı her iki cinsiyet için farklı aşılara gereksinim duyulmamalıdır. Seksüel davranışları azaltmalıdır. Bu etki hayvanat bahçesi, çiftlik ve evcil hayvanlarda avantaj iken sürü hiyerarşisinin gerekli olduğu vahşi hayvanlarda dezavantajdır (Naz ve Saver, 2016). Vahşi hayvanlarda ve çiftlik hayvanlarında vücutta kalıntı madde bırakmamalı dolayısıyla etkisi besin zincirinin diğer halkasına geçmemelidir. Diğer fertilitate kontrol yöntemlerine kıyasla maliyeti daha uygun olmalıdır (Munks, 2012).

İlk çalışmalar memeli oositini hem ovülasyon öncesi hem de ovülasyon sonrası saran ZP üzerine yoğunlaşmıştır (Skinner ve ark., 1996). Daha sonra, endojen reproduktif hormonlar hedef alınmıştır. İmmünokontrasepsiyon için en umut verici hormonal antijenin ise GnRH olduğu bildirilmiştir (Robbins ve

ark., 2004). GnRH aktivitesi engellenerek, tüm reproduktif süreç engellenebilmektedir (Levy ve ark., 2004). LH ve LH reseptörünü (LH-R) hedefleyen immünokontrasepsiyon girişimleri de evcil karnivorlarda başarılı olmuştur (Saxena ve ark., 2002; Saxena ve ark., 2003).

1.1.Zona Pelusida Aşıları: Zona pelusida türe özgü sperm-oosit bağlanmasında, akrozom reaksiyonunun başlatılmasında ve implantasyondan önce oositin korunmasında önemli rol oynamaktadır (Moros-Nicolás ve ark., 2018). Bu nedenle, 1970'li yıllardan bu yana immünokontrasepsiyon için ZP hedef haline gelmiştir. Mekanik olarak, reseptör bölgelerinin bozulması, reseptörlerin bloke edilmesi, ZP'nin kimyasal modifikasyonu ya da ZP'ye özel antikorların üretilmesi infertiliteye neden olarak immünokontraseptif etki göstermektedir (Liu ve ark., 1989).

Zona pelusida membranında ZP1, ZP2 ve ZP3 olarak adlandırılan farklı moleküler ağırlığa sahip üç ana bölgesel glikoprotein vardır. ZP1, diğer iki dimer (ZP2-ZP3) arasında bağlayıcı görev yapar. ZP2, akrozom reaksiyona giren sperm için bir reseptördür ve polispermii önler. ZP3 ise akrozom reaksiyonunun indüksiyonundan sorumlu birincil sperm reseptörüdür (Kirkpatrick ve ark., 2012). ZP antikorlarının, ZP dışında herhangi bir hücre ya da dokuya bağlanmaması beklenmektedir. Bu nedenle ZP'ye özel antikor üretimi yapılabilmektedir (Barber ve Fayrer-Hosken, 2000). ZP aşısı dolaşımda bulunan antikorların spermin ZP'ye bağlanmasını engelleyerek etki gösterir (Kirkpatrick ve ark., 2012). Birçok memeli türünde ZP antikorlarının fertilizasyonu engellediği belirlenmiştir (Mask ve ark., 2015). Mezbahalarda rahatlıkla bulunabilir olması ve insan ZP'si ile benzerliği nedeniyle, immünokontrasepsiyon araştırmalarında sıklıkla domuz ZP'si (pZP) kullanılmaktadır. Domuz ZP3'ü, kedi, köpek, inek ve fare ZP3'ü ile %65,6 ile %83,6 arasında amino asit sekans homolojisine sahiptir (Moros-Nicolás ve ark., 2018).

Günümüzde pZP ile hazırlanan üç adet ZP aşısı preparatı bulunmaktadır: ZonaStat-H (Human Society Of The United States, Washington, Amerika Birleşik Devletleri), pZP-22 (Iowa Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Iowa, Amerika Birleşik Devletleri) ve SpayVac® (ImmunoVaccine Technologies, Yeni İskoçya, Kanada). Bu üç aşı arasındaki fark, pZP'nin elde edilme şekli, saflaştırma yöntemi ve kullanılan adjuvanlardır (Naz ve Saver, 2016).

Zona pelusida aşıları, birçok vahşi hayvan türünde başarılı sonuç vermiştir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki vahşi bir at sürüsünde 13 yıldan uzun süreli devam eden çalışmada, sürüdeki atlar pZP aşısı ile yıllık olarak aşılanmıştır. Sürüde %92,4-100 kontraseptif etki elde edilirken aşılamayı takiben 2 yıl içerisinde sürüde nüfus artışı gözlenmemiştir

(Kirkpatrick ve Turner, 2008). İlginç bir şekilde, aşılanmayan kısırakların ortalama ölüm yaşı 6,47 yıl ve art arda 3 yıldan fazla aşılanan kısıraklarda ise ölüm yaşı 19,94 yıl olmuştur. Bu da pZP'nin yaşam süresini önemli ölçüde uzattığını göstermektedir (Kirkpatrick ve Turner, 2007).

Zona pelusida aşılarının etkili dozunun, özellikle yaban hayvanlarında belirlenmesi zordur. Yapılan çalışmalarda pZP'nin dozu, 50 ile 600 µg/hayvan arasında değişen geniş bir aralıkta farklılık göstermektedir. Geyik ve atlarda etkili doz 65 ile 100 µg/hayvan arasındadır.

Dozu etkileyen her zaman hayvanın kilosu değildir. Örneğin Turner ve ark., (2002) hem bizon (ortalama 408 kg) hem de dünyanın en küçük geyiği (ortalama 11,5 kg) olan pudu geyiğinde 100 µg pZP kullanılarak immünokontrasepsiyon sağlamıştır (Turner ve ark., 2002).

Diğer yandan ZP aşısı hayvan davranışlarını değiştirebilmekte hatta üreme sezonlarını uzatabilmekte ve östrüs siklusu sayısını arttırabilmektedir. pZP ile aşılanan kısırak ve geyiklerde üreme sezonunun uzadığı gözlenmiştir (Nuñez ve ark., 2010). Başka bir çalışmada 24 yıl boyunca aşılanan kısıraklarda ve 11 yıldan fazla aşılanan Afrika fillerinde hiçbir davranış değişikliği gözlenmemiştir (Delsink ve ark., 2013; Kirkpatrick ve ark., 2012).

1.2.Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Aşıları: Reproduktif süreçteki rolü nedeniyle GnRH mükemmel bir immünokontrasepsiyon hedefidir. Omurgalılarda, yapısal olarak farklı 30 GnRH formu tanımlanmıştır ve çoğu omurgalıda GnRH-I, GnRH-II ve GnRH-III izomerleri bulunmaktadır (Kochman, 2012). GnRH kontraseptif aşıları için genellikle memeli GnRH-I izomeri kullanılmaktadır. GnRH küçük bir decapeptid olması nedeniyle yeterli düzeyde immünojenik değildir yani tek başına yeterli antikor üretimi sağlayamaz. Bu yüzden GnRH molekülünün immünojenik hale getirmek için, keyhole limpet hemosiyinin (hemoglobin analogu ve immün sistemi aktive edebilecek büyüklükte olan bir metalloprotein), difteri toksoidi veya tetanoz toksoidi gibi taşıyıcı bir proteinle konjuge edilerek immünolojik yanıtın uyarılması gereklidir (Meeusen ve ark., 2007).

Gonadotropin salgılatıcı hormon aşılarının dişi ve erkekte kontrasepsiyon amacıyla uygulanabilir olması önemli bir avantajdır. GnRH aşıları, GnRH molekülünün hipofiz kökenli gonadotropin uyarmasını engelleyerek folikül uyarıcı hormon (FSH) ve LH salgılanmasını önler. Bu hormonların salınımı engellendiği için seksüel davranışlar da engellenmektedir (Giriboni ve ark., 2020).

Günümüzde çalışmalarda kullanılan GonaCon™, GonaCon™-Equine, GonaCon™-Blue, Improvest®, Equity™, Bopriva, Repro-BLOC® olmak

üzere yedi farklı GnRH aşı formülasyonu bulunmaktadır (Naz ve Saver, 2016).

Gonadotropin salgılatıcı hormon aşılarında da doz ayarlaması zordur. Bu aşıların farklı adjuvan, cinsiyet ve zaman aralıkları ile denenmesinde aynı türde dahi belirli bir doz aralığının belirlenmesi güçtür. Örneğin erkek ve dişi domuzlarda 1000 veya 2000 µg GnRH aşısı yapıldığında farklı seviyelerde immünolojik yanıt oluşmuştur. Dişiler 2000 µg dozda, erkekler ise 1000 µg dozda daha yüksek antikor titresi üretmiştir (Killian ve ark., 2006). Dişi geyikler 1000 ile 2000 µg olmak üzere iki farklı dozda GonaCon™ ile aşılanmış ve 2000 µg dozun daha yüksek antikor titresi oluşturmasına rağmen iki dozun yol açtığı kontraseptif etkinin istatistiksel olarak önemi olmadığı belirlenmiştir (Killian ve ark., 2009). GnRH aşıları erkek kedilerde %67 oranında etkilidir (Levy, 2004). GnRH aşıları dişi kedilerde ise aşılama sonrası 5 ay ile 5 yıla kadar infertiliteye neden olmuştur (Robbins ve ark., 2004).

Diğer yandan, bazı türlerde GnRH aşısı yapılan hayvanların vücut kondisyon skorunun yapılmayanlardan daha iyi olduğu belirlenmiştir. Kanada geyiklerinde bir GonaCon™ enjeksiyonu ile 3

yıl süreli kontraseptif etki sağlanmıştır ve hayvanlar daha az bir araya gelmiştir. Bu da brusellozisin yayılmasını kontrol altına almada etkili olmuştur (Killian ve ark., 2009).

GnRH aşısı başka aşılar ile kombine edilebilmektedir. Köpeklerde GnRH ve köpek distemper virüsü içeren kombine aşıda, immünojenik uyarımda azalma olmadığı, yüksek antikor titrelere elde edildiği, testis boyutunda azalma olduğu ve spermatogenezisin baskılandığı görülmüştür (Jung ve ark., 2005; Vargas-Pino ve ark., 2013). GnRH aşılarının bu özelliği gelecekte vahşi yaşamda ve sahipsiz sokak hayvanlarında bulaşıcı hastalıklar ile mücadelede önemli bir avantaj olabilir.

Östrüs siklusu sayısını artıran ZP aşılarının tersine GnRH aşıları östrüs sikluslarının sayısını azaltmaktadır. Her iki cinsiyette GnRH aşılarının yan etkisi bulunmamaktadır (Curtis ve ark., 2008). GnRH aşılarının, özellikle gebeliğin devamı için LH molekülüne ihtiyaç duyan türlerde gebe hayvanlarda kullanılması abortuslara neden olabilmektedir (Ransom ve ark., 2014). Tablo 1'de ZP ve GnRH aşılarının karşılaştırılması daha detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 1. ZP aşılarının ve GnRH aşılarının karşılaştırılması (Naz ve Saver, 2016'dan uyarlanmıştır).

Özellik	ZP Aşıları	GnRH Aşıları
Geri dönüşüm	> 5 yıl	1- 6 yıl
Etkilediği cinsiyet	Sadece dişi	Dişi ve erkek
Gebelikte kullanım	+	-
Gonadal hormonlara etkisi	-	+
Seksüel davranışlara etkisi	-	+
Ovaryum dokusuna özgüllük	+	-
Gonadal patoloji	+	+
Soğuk zincir gereksinimi	+	-
Besin zinciri geçişi	-	-

1.3. Lüteinleştirici Hormon Reseptör Aşıları: Aşı olarak LH reseptör (LH-R) proteinlerinin kullanıldığı çalışma sayısı oldukça azdır. İmmün sistem LH reseptörlerini, yabancı bir protein olarak görmediğinden GnRH ve ZP'ye karşı bir immün yanıt geliştirilmesinde karşılaşılan benzer zorluklar LH reseptör aşıları için de geçerlidir (Katherine ve Linda, 2013).

Lüteinleştirici hormon reseptör aşısı uygulanan dişi kedilerin östrojen konsantrasyonlarında önemli oranda değişiklik şekillenmediği belirlenmiştir. Bu da aşılanmış kedilerde bazal foliküler büyümenin ve östrojen eksikliğinin olmadığını göstermektedir.

Benzer şekilde aşılanmış kedilerin serum LH konsantrasyonlarında da çok az bir fark tespit edilmiştir. Ancak östrojen ve LH konsantrasyonlarının aksine aşılanan dişi kedilerde serum progesteron konsantrasyonları azalmaktadır. Bu veriler, dolaşımdaki LH-R antikorlarının ovaryumdaki LHR'lerine bağlanarak doğrudan progesteron üretimini engellediğini göstermektedir. Kedilerde LH-R aşılması sonucunda düşük antikor titresi elde edilse de progesteron üretimini baskılayabilmektedir. LH-R aşıları ile 11 aydan uzun süreli kontrasepsiyon sağlanmıştır (Saxena ve ark., 2003).

Lüteinleştirici hormon reseptör aşısı uygulanan köpeklerde yüksek antikor titreleri ve düşük serum progesteron seviyeleri tespit edilmiş ve bu köpeklerin vajinal kanama, vulvada ödem gibi östrüs siklusu belirtileri göstermediği gözlenmiştir. Aşı, uygulama sonrası 12 aya kadar infertiliteye neden olmuştur. Uygulamanın yaklaşık 501. gününden itibaren antikor titrelerindeki düşüşle birlikte köpekler siklik aktivitelerinin başladığına dair dış belirtiler göstermeye başlamıştır (Saxena ve ark., 2002).

İmmünokontrasepsiyon çalışmalarında LH ve/veya FSH reseptörlerini hedeflemenin pratik olmayacağı çünkü bu moleküllerin reproduktif sistem dışında da reseptörlerini içeren ve aşılama olumsuz etkilenebilecek birçok doku ve organ bulunduğu belirtilmektedir (Katherine ve Linda, 2013). Tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve LH aynı alfa alt birimine sahiptir. Bu da kontraseptif aşılarda LH molekülünün hedeflenmesini sorunlu hale getirir. LH molekülünün alfa alt birimi ile etkileşime giren antikorlar, TSH molekülünün de alfa alt birimi ile etkileşime girebilir (Munks, 2012). Ayrıca bu yöntemin ticari olarak bulunabilirliği, üretim ve pazarlama maliyetleri de immünokontrasepsiyon aşısı çalışmalarında LH ve LH-R'nin hedeflenmesini zorlaştırmaktadır (Munson, 2006).

Sonuç

İmmünokontrasepsiyon etik, geri dönüşümlü, dokuya özgü etki mekanizması, tek bir uygulama ile uzun süreli infertiliteye neden olması, yan etkilerinin az olması ve kolay uygulanabilmesi gibi avantajlarından dolayı özellikle gelecekte ön plana çıkması beklenen bir kontrasepsiyon yöntemidir. Ancak her hayvanda gerekli antikor titresinin sağlanamaması, infertilite üzerindeki etki süresinin aynı olmaması, antikor titresinin ne zaman düşmeye başlayacağını belirlenememesi gibi nedenlerden dolayı immünokontraseptif aşısı çalışmaları halen devam etmektedir. Araştırmalar ZP ve GnRH aşıları üstüne yoğunlaşmıştır. Ancak ZP aşılarının östrüs süresini kısaltması, her iki cinsiyette de kullanılamaması gibi dezavantajlarından dolayı gelecekteki çalışmaların GnRH aşılarının üstüne yoğunlaşacağı gözükmektedir.

Çıkar çatışması

Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Etik izin

Yazarlar Araştırma ve Yayın Etiğine uyulduğunu beyan etmişlerdir.

Benzerlik Oranı

Makalenin benzerlik oranının sisteme yüklenen raporda belirtildiği gibi %3 olduğunu beyan ederiz.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: SSA, AGA
Tasarım: SSA, AGA
Denetleme/Danışmanlık: SSA, AGA
Veri Toplama ve/veya İşleme: SSA, AGA
Analiz ve/veya Yorum: SSA, AGA
Kaynak Taraması: SSA, AGA
Makalenin Yazımı: SSA, AGA
Eleştirel İnceleme: SSA, AGA

Kaynaklar

- Asa CS, 2018: Contraception in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 48 (4), 733-742.
- Barber MR, Fayrer-Hosken RA, 2000: Possible mechanisms of mammalian immunocontraception. *J Reprod Immunol*, 46 (2), 103-124.
- Curtis PD, Richmond ME, Miller LA, Quimby FW, 2008: Physiological effects of gonadotropin-releasing hormone immunocontraception on white-tailed deer. *Human- Wildlife Conflicts*, 2 (1), 68-79.
- Delsink AK, Kirkpatrick J, Van Altena JJ, Bertschinger HJ, Ferreira SM, Slotow R, 2013: Lack of spatial and behavioral responses to immunocontraception application in African elephants (*Loxodonta africana*). *J Zoo Wildl Med*, 44 (4).
- Giriboni J, Lacuesta L, Santiago-Moreno J, Ungerfeld R, 2020: Chronic use of a GnRH agonist (deslorelin) or immunization against GnRH: effects on testicular function and sperm quality of bucks. *Domest Anim Endocrinol*, 71, 106395.
- Gupta SK, 2022: Zona pellucida glycoproteins: Relevance in fertility and development of contraceptive vaccines. *A J Repro Immunol*, e13535.
- Gupta SK, Srivastava N, Choudhury S, Rath A, Sivapurapu N, Gahlay GK, Batra D, 2004: Update on zona pellucida glycoproteins based contraceptive vaccine. *J Reprod Immunol*, 62 (1-2), 79-89.
- Jung MJ, Moon YC, Cho IH, Yeh JY, Kim SE, Chang WS, Lee JB, 2005: Induction of castration by immunization of male dogs with recombinant gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-canine distemper virus (CDV) T helper cell epitope p35. *J Vet Sci*, 6 (1), 21-24
- Katherine M, Linda R, 2013: Contraception and Fertility Control in Dogs and Cats. *Portland: Alliance for Conception in Cats and Dogs. Hal*, 19-24.
- Khatal GD, Thorat MG, Chepte SD, Fani F A, Deshmukh SG, Bhave NP, Jadhav AA, 2019: Clinical evaluation of right lateral flank and ventral midline approach for ovariohysterectomy in dog. *J Entomol Zool Studi* 7 (5): 957-960

- Killian G, Kreeger TJ, Rhyan J, Fagerstone K, Miller L, 2009: Observations on the use of Gonacon™ in captive female elk (*Cervus elaphus*). *J Wildl Dis*, 45 (1), 184-188.
- Killian G, Miller L, Rhyan J, Doten H, 2006: Immunocontraception of Florida feral swine with a single-dose GnRH vaccine. *A J Repro Immunol*, 55 (5), 378-384.
- Kirkpatrick JF, Rutberg AT, Coates-Markle L, Fazio PM, 2012: Immunocontraceptive Reproductive Control Utilizing Porcine Zona Pellucida (PZP) in Federal Wild Horse Populations. *Sci Conserv Cent: Bil, MT*
- Kirkpatrick JF, Turner A, 2007: Immunocontraception and increased longevity in equids. *Zoo Biol: Published in affiliation with the AZA*, 26 (4), 237-244.
- Kirkpatrick JF, Turner A, 2008: Achieving population goals in a long-lived wildlife species (*Equus caballus*) with contraception. *Wildl Res*, 35 (6), 513-519.
- Kochman K, 2012: Evolution of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) structure and its receptor. *J Anim Feed Sci*, 21 (3), 30.
- Kustritz MVR, 2018: Population control in small animals. *Vet Clin Small Anim Pract*, 48 (4), 721-732.
- Kutzler M, Wood A, 2006: Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*, 66 (3), 514-525.
- Levy JK, Miller LA, Crawford PC, Ritchey JW, Ross MK, Fagerstone KA, 2004: GnRH immunocontraception of male cats. *Theriogenology*, 62 (6), 1116-1130.
- Liu IKM, Bernoco M, Feldman M, 1989: Contraception in mares heteroimmunized with pig zona pellucida. *Reprod*, 85 (1), 19-29.
- Mask TA, Schoenecker KA, Kane AJ, Ransom JI, Bruemmer JE, 2015: Serum antibody immunoreactivity to equine zona protein after SpayVac vaccination. *Theriogenology*, 84 (2), 261-267
- Meeusen EN, Walker J, Peters A, Pastoret PP, Jungersen G, 2007: Current status of veterinary vaccines. *Clin Microbiol Rev*, 20 (3), 489-510.
- Moros-Nicolás C, Leza A, Chevret P, Guillén-Martínez A, González-Brusi L, Boué F, Izquierdo-Rico MJ, 2018: Analysis of ZP1 gene reveals differences in zona pellucida composition in carnivores. *Reprod Fertil Dev*, 30 (2), 272-285.
- Munks MW, 2012: Progress in development of immunocontraceptive vaccines for permanent non-surgical sterilization of cats and dogs. *Reprod Domest Anim*, 47, 223-227.
- Munson L. 2006: Contraception in felids. *Theriogenology*, 66 (1), 126-134.
- Naz RK, Saver AE, 2016: Immunocontraception for animals: current status and future perspective. *A J Repro Immunol*, 75 (4), 426-439.
- Núñez CMV, Adelman JS, Rubenstein DI, 2010: Immunocontraception in wild horses (*Equus caballus*) extends reproductive cycling beyond the normal breeding season. *PLoS One*, 5: 1–10
- Plumb DC, 2002: Veterinary Drug Handbook, 4th ed., Ames, IA Iowa State University Press.
- Ransom JI, Powers JG, Garbe HM, Oehler Sr MW, Nett TM, Baker DL, 2014: Behavior of feral horses in response to culling and GnRH immunocontraception. *Appl Anim Behav Sci*, 157, 81-92
- Riaz M, Yousaf F, Akram M, Ullah MI, Rasool G, Egbuna C, Ifemeje JC, 2022: J Immunoassay Immunochem. *In Analytical Techniques in Biosciences*. Academic Press. (pp. 251-268)
- Robbins SC, Jelinski MD, Stotish RL, 2004: Assessment of the immunological and biological efficacy of two different doses of a recombinant GnRH vaccine in domestic male and female cats (*Felis catus*). *J Reprod Immunol*, 64 (1-2), 107-119
- Saxena BB, Clavio A, Singh M, Rathnam P, Bukharovich EY, Reimers Jr TJ, Perkins S, 2003: Effect of immunization with bovine luteinizing hormone receptor on ovarian function in cats. *Am J Vet Res*, 64 (3), 292-298
- Saxena BB, Clavio A, Singh M, Rathnam P, Bukharovich Y, Reimers Jr T, Perkins S, 2002: Modulation of ovarian function in female dogs immunized with bovine luteinizing hormone receptor. *Reprod Domest Anim*, 37 (1), 9-17.
- Skinner SM, Prasad SV, Ndolo TM, Dunbar BS, 1996: Zona pellucida antigens: targets for contraceptive vaccines. *Am J Reprod Immunol*, 35 (3), 163-174.
- Soto FRM, Ferreira F, Pinheiro SR, Nogari F, Risetto MR, de Souza O, Amaku M, 2005: Adoption of shelter dogs in a Brazilian community: assessing the caretaker profile. *J Appl Anim Welf Sci*, 8 (2), 105-116.
- Turner Jr JW, Liu IK, Flanagan DR, Bynum KS, Rutberg AT, 2002: Porcine zona pellucida (PZP) immunocontraception of wild horses (*Equus caballus*) in Nevada: a 10 year study. *Reprod Suppl*, 60, 177-186.
- Turvey SE, Broide DH, 2010: Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*, 125 (2), 24-32.
- Vargas-Pino F, Gutiérrez-Cedillo V, Canales-Vargas EJ, Gress-Ortega LR, Miller LA, Rupprecht CE, Slate D, 2013: Concomitant administration of GonaCon™ and rabies vaccine in female dogs (*Canis familiaris*) in Mexico. *Vaccine*, 31 (40), 4442- 4447.

*Yazışma Adresi: Anıl Gürkan AKSU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.

e-mail: a.gurkanaksu@gmail.com