

Di i Köpeklerde Reprodüktif Olguların Tanısında Kullanılan Hormonlar

Elvan ANADOL

Ondokuzmayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Do um ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Samsun-TÜRK YE

Özet: Köpeklerde üremede, fizyolojik ve patolojik olguların saptanması amacıyla son yıllarda birçok hormon kullanılmaktadır. Bu amaçla; luteinle tirici hormon (LH), follikül uyarıcı hormon (FSH), tiroid hormonu, adrenokortikotrop hormon (ACTH), östrojen, progesteron ve relaksin gibi bazı hormonlar incelenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endokrinoloji, Köpek, Tanı.

Hormones in The Diagnosis of Reproductive Cases in Bitches

Summary: In recent years, many hormones have been commonly used to confirm physiological and pathological cases in reproduction of dogs. For this purpose, luteinization hormone (LH), follicule stimulation hormone (FSH), thyroid hormones, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), estrogen, progesterone and relaxin were wvaluated.

Key Words: Bitch, Diagnosis, Endocrinology.

Giri

Köpeklerde üremede, fizyolojik ve patolojik olguların saptanması amacıyla son yıllarda birçok hormon kullanılmaktadır. Bu amaçla; follikül uyarıcı hormon (FSH), luteinle tirici hormon (LH), tiroid hormonu, adrenokortikotropik hormon (ACTH), östrojen, progesteron ve relaksin gibi bazı hormonlar incelenmektedir (Tablo 1).

1. Luteinle tirici Hormon

Yapılan bir çalı mada, LH pikinden sonraki 10-40. günler arasında LH konsantrasyonunun $1,5\pm 0,06$ ng/ml, 40-65. günler arasında $1,7\pm 0,08$ ng/ml ve 70-135. günler arasında ise 1 ng/ml civarında oldu u tespit edilmis tir (19). Ayrıca, LH düzeyinin proöstrus ba langıcında $1,8\pm 0,1$ ng/ml, proöstrus ortalarında $0,7\pm 0,1$ ng/ml; ovulatör LH piki sırasında ise $9,8\pm 0,5$ ng/ml oldu u yapılan çalı malarda görülmü tür (2).

Tablo 1. Di i köpeklerde reprodüktif olguların tanısında kullanılan hormonlar

Ovulasyon zamanının saptanması	LH/Progesteron
Ovariohisterektomi tanısı	LH/FSH/Östrojen
Ovaryum aplazisi veya hipoplazisi	LH/FSH
Hipotiroidizm tanısı	T_3/T_4
Hiperadrenokortisizm tanısı	ACTH
Persistent östrus tanısı	Östrojen
Foliküler kist tanısı	Östrojen
Ovarian Remnant Sendrom tanısı	Östrojen/Progesteron
Hipoluteodizm tanısı	Progesteron
Sekunder anöstrusun tanısı	Progesteron
Sakin kızgınlık tanısı	Progesteron
Bölmü östrus tanısı	Progesteron
Anovulasyon tanısı	Progesteron
Do um zamanının tespiti	Progesteron
Meme tümörü prognozu ve tedavisine yön vermek amacıyla	Progesteron
Gebelik tanısı	Relaksin
Pyometra Tedavisinin Seyrinin zlenmesi	Progesteron

Ovulasyon zamanının saptanması

Köpeklerde proöstrus kanaması birinci gün kabul edilirse 10 gün sonra LH salgılanmaya başlamakta, 12. gün ovulasyon olmakta ve 14. gün ise uygun çiftle tırme zamanı olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle köpekler genellikle proöstrus başlamasını izleyen 14. günde çiftle tırirlirler. Ancak bu çiftle tırme programı proöstrus kanaması dokuz gün süren köpekler için geçerlidir (6).

Daha önce ovariohisterektomi yapılan köpeklerin tanısı

Ovariohisterektomi operasyonu yapılmı köpeklerde, serum LH konsantrasyonu gonadotropinlerin negatif baş tepki mekanizmasından etkilenmeinden, sürekli yüksek düzeyde seyretmektedir. Kısırla tırılmamı köpeklerde LH de eri $1,2 \pm 0,9$ ng/ml iken, kısırla tırılmı köpeklerde ise bu de er $28,7 \pm 25,8$ ng/ml'ye kadar çıkmaktadır (15,10).

Ovaryum aplazisi veya hipoplazisi tanısı

Ovaryum fonksiyon yetersizli inde ve ovaryum aplazisi veya hipoplazisinde LH, gonadotropinlerin negatif baş tepki mekanizmasından etkilenmemektedir. Bu nedenle, sürekli yüksek düzeyde seyretmektedir ve fonksiyonel bir ovaryuma sahip köpeklerde LH konsantrasyonu $1,2 \pm 0,9$ ng/ml iken, ovaryum aplazisi veya hipoplazisi olan köpeklerde bu de er, $28,7 \pm 25,8$ ng/ml olmaktadır (15).

2. Follikül Uyarıcı Hormon

Anöstrus döneminde FSH düzeyi 140 ± 8 µg/ml, erken proöstrusta 175 ± 15 µg/ml, proöstrusun ortalarında 26 ± 6 µg/ml, preovulatör LH dalgasından 1-2 gün sonra 311 ± 30 µg/ml ve ovariektomize köpeklerde ise 1850 ± 60 ng/ml olarak bildirilmektedir (2).

Daha önce ovariohisterektomi yapılan köpeklerin tanısı

Daha önceden ovariohisterektomi operasyonu yapılmı veya ovaryum aplazisi bulunan köpeklerde, serum LH ve FSH konsantrasyonu gonadotropinlerin negatif baş tepkime mekanizmasından, etkilenmediklerinden sürekli yüksek düzeydedir (4). Kısırla tırılmamı köpeklerde FSH konsantrasyonu normalde 98 ± 49 ng/ml iken, kısırla tırılmı köpeklerde bu de erin 1219 ± 763 ng/ml' ye çıktı ı bildirilmektedir (15).

Ovaryumun yetersiz fonksiyonu ve ovaryum aplazisi

Ovaryum fonksiyon yetersizli inde ovaryumdan salgılanan hormonların negatif baş tepki etkisinden, FSH ve LH etkilenmeyece i için sürekli yüksek düzeyde seyretmektedir. Oysa ovaryum fonksiyonları var ise, serum LH ve FSH düzeyinde dalgalanmalar görülecektir (5). Bu durumda, FSH de eri normalde 98 ± 49 ng/ml iken, ovaryumun fonksiyonel yetersizlik durumlarında bu de er 1219 ± 763 ng/ml'ye kadar çıktı ı bildirilmektedir (15).

3. Tiroid Hormonu

Kanda total T_3 konsantrasyonu, RIA yöntemi ile ölçüldü ünde $0,8-1,5$ ng/ml'dir. Tiroksin hormonu, kanda $0,5-3,0$ ng/ml arasında de i irken, normal de erler ile hipotiroid de erleri arasındaki fark ço u zaman tanı için yeterli olamamaktadır. Tiroid uyarıcı hormon ise, kanda $2,7-7,9$ ng/ml de erleri arasında yer almaktadır (5).

Hipotiroidizm

Tanı için, $0,1$ IU/kg Dermathycin (maksimum 5 IU TSH/köpek), i.v. uygulandıktan sonra, T_4 konsantrasyonu ölçülür ve 6 saat sonra tekrarlanır. Tiroid uyarıcı hormon uygulamasından sonra, T_4 konsantrasyonunun $1,5-3$ mg/dl ölçülmesi tanı için yeterli de ildir. Normal de erler $1,5-8$ mg/dl iken, bu de erlerin $1,5$ mg/dl'nin altına dü mesi hipotiroidizm oldu unu gösterir (5).

4. Adrenokortikotropik Hormon

Hiperadrenokortizm

Di i köpeklerde normal plazma testosteron düzeyleri 20 pg/ml iken, hiperadrenokortisizimli di i köpeklerde bu de er 30 pg/ml'ye kadar çıktı ı bildirilmir (5). Tanı, ACTH stimülasyon testi ile yapılabilmektedir. Bu testte ACTH verildikten sonra kortizol seviyesine bakılmaktadır. Bunun için ya do al (domuz aköz jelatin) ACTH ya da sentetik ACTH kullanılabilir. Do al ACTH, köpeklerde $2,2$ IU/kg, i.m. yolla verilir. Uygulama sırasında ve uygulamadan iki saat sonra kortizol seviyelerine bakılmalıdır. Köpeklerde ilk uygulamada ve uygulamadan bir saat sonra kortizol seviyeleri kar ıla tırılmalıdır. Normal bir köpekte kortizol de erleri $0,5-0,6$ mg/dl olarak ölçülmektedir. ACTH stimülasyon testinden sonra kortizol de erleri $6-17$ mg/dl olmaktadır. Ancak, hiperadrenokortisizm ekillenmi bir köpekte bu de er 22 mg/dl'nin üzerinde seyretti i belirtilmektedir (5).

5. Östrojen

Ortalama östradiol konsantrasyonu LH pik yaptı ı zaman 44,4±9,2 pg/ml olarak ölçülmü , sonra hızla azaldı ı ve östrusun sonu ile sitolojik diöstrus arasında bazal seviyeye dü tü ü bildirilmi tir (16). Köpeklerde seksüel siklus dönemlerinde serum östradiol 17 düzeyleri ara tırılmı , diöstrusun ba langıcında 2-15 pg/ml, ortasında 2-10 pg/ml, anöstrus ba larında 2-8 pg/ml ve anöstrus sonunda da 4-17 pg/ml seviyesinde oldu u saptanmı tır (21).

Persistent östrus ve proöstrus

Serum östrojen konsantrasyonlarına belirli aralıklarla bakılarak kesin tanı yapılabilir. Gonadotropin salgılatıcı hormon veya hCG enjeksiyonları yaparak ovulasyon uyarılabilmekte ve persistent östrus ba arılı olarak tedavi edilebilmektedir (5).

Foliküler kistlerin tanısı

Tanı amacıyla yapılan ölçümlerde uzun süre serum östrojen konsantrasyonu 20 pg/ml'nin üstünde oldu u bildirilmi tir (11). Bu durumun bir di er göstergesi vaginal sitoloji ile yüksek oranda karnifiye superfisiyel hücrelerin saptanmasıdır (9).

Daha önce ovariohistektomi yapılan köpeklerin tanısı

Serum östrojen düzeylerindeki de i ikliklere göre fonksiyonel bir ovaryum olup, olmadığını tespit etmek mümkündür. Bu amaçla GnRH analogu olan buserelin 0,02-0,03 mg/kg dozda verildikten 60-90 dakika sonra kan alınır, uygulama öncesi ve sonrası östrojen düzeyleri kar ıla tırıldı nda, uygulamadan sonra östrojen düzeyi artmı ise, fonksiyonel bir ovaryum dokusu var demektir. Fonksiyonel ovaryum dokusu bulunan köpeklerde serum östrojen konsantrasyonunun 15-20 pg/ml'nin üstünde oldu u saptanmı tır (10, 21).

Ovarian remnant sendrom tanısı

Tanı amacıyla vaginal sitoloji yapılmalı, sitolojide %80-90 oranında superfisiyel hücrelerin görülmesi tanı için yeterlidir. Serum östrojen konsantrasyonundaki artı nın da saptanması tanıyı peki tirecektir. Östrojen düzeyinin 15 pg/ml'nin üstünde olması folliküler aktivitenin varlı nı göstermektedir (18, 20, 22).

6. Progesteron

Progesteronun, LH piki ba langıcında, anöstrusdaki düzeyinden dereceli olarak artarak 1 ng/ml düzeyine çıktı ı belirtilmi tir (9). Daha sonra artmaya devam ederek, ovulasyon sırasında 2-5 ng/ml'ye çıkar. Progesteron düzeyinin, fertilizasyon periyodunda 6-8 ng/ml oldu u ve diöstrus ortasında 15-90 ng/ml düzeyine kadar ula tı ı saptanmı tır (4).

Hipoluteodizm

Diöstrus boyunca progesteron düzeyi 1.0 ng/ml'nin altında ise, ya ovulasyon ekillenmemi tir ya da corpus luteum yeterli progesteron salgılayamamaktadır. Serum progesteron seviyesinin 5 ng/ml'nin üstünde olması gebeli in devamı için yeterli sayılmaktadır. E er serum progesteron konsantrasyonu 2 ng/ml'nin altında ise 48 saat içinde gebelik sonlanacak demektir (7, 11).

Ovulasyon zamanının belirlenmesi

Artan serum progesteron düzeyi, LH yükseli i ve ovulasyon ile uyum içindedir. Bu amaçla kullanılan hızlı progesteron ELISA test kitlerinde serum progesteron düzeyinin 5 ng/ml ve üzerinde olması, ovulasyon veya ovum fertilizasyonunu göstermektedir. Progesteron 1 ng/ml oldu unda kit rengi mavi olup LH yükseli i öncesini, @2ng/ml oldu unda açık mavi renkle LH yükseli ini, 8 ng/ml oldu unda beyaz renkle ovulasyonun olu tu unu göstermektedir (5).

Sekonder anöstrus tanısı

Ayda bir kez serum progesteron seviyesinin ölçümü ile tanı konulabilmektedir. Bu durumda progesteron konsantrasyonunun 2 ng/ml'nin üzerinde olması fonksiyonel bir luteal doku oldu unu göstermektedir. Luteal kistler sürekli progesteron ürettiklerinden gonadotropin salınımını negatif yönde etkilerler. Progesteron düzeyinin 2 ng/ml'nin üzerinde olması gonadotropinlerin salınımını engellemek için yeterlidir (6, 18).

Sakin kızgınlık

Kesin tanı, serum progesteron konsantrasyonlarına bakılıp, siklusun hangi evresinde oldu u belirlenerek yapılabilir. Ayrıca, serum progesteron de eri 2-5 ng/ml arasında ise, fonksiyonel bir corpus luteum olup olmadığını da tespit edilmeli olur (6, 14).

Bölnümü östrusun saptanması

Bölnümü östrus tanısı aralıklı progesteron ölçümleri ve vaginal sitoloji ile konulabilir. Progesteron düzeyinin 2 ng/ml'nin üstüne çıkamaması ovulasyonun olmadığını gösterir (5).

Anovulasyon tanısı

Köpeklerde anovulasyon olgusunda progesteron konsantrasyonu 3 ng/ml'nin üzerine çıkamamaktadır. Bunun tespiti amacıyla progesteron ölçümlerinden faydalanılmaktadır (5).

Beklenen do um zamanının tespit edilmesi

Do um, progesteron konsantrasyonunun 2 ng/ml'nin altına düşmesini izleyen 48 saat içinde gerçekleşmektedir (11). Progesteron değeri 1-1.9 ng/ml ise, do um 64-66.günlerde, 2-3.9 ng/ml ise 63-65. günlerde, 4-10 ng/ml ise 62-64.günlerde olmaktadır. Progesteron değeri 1-2 ng/ml'nin altına düşerse, do um 14-24 saat içinde gerçekleşmektedir (8, 11, 12).

Pyometra tedavisinin seyrinin izlenmesi

Yapılan çalı malarda, progesteronun pyometra olumunda etkili rolü olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle ilk PGF_{2a} tedavisi yapılamadan önce progesteron seviyesine mutlaka bakılmalıdır. Uterustaki bo alma, progesteron 1 ng/ml'nin altına düştü ü zaman başlamaktadır. Eğer progesteron seviyesi 1 ng/ml'den fazla ise, PGF_{2a} 100 mg/kg, sc yolla, günde 3 defa, sonra 200 mcg/kg sc günde 1 defa 2-7 gün süreli kullanılmalıdır. Progesteron konsantrasyonu 1 ng/ml'den düşük ise, PGF_{2a} 250 mg/ml, günde 2 kez 2-7 gün boyunca kullanılmalıdır (1, 13).

Ovarian remnant sendrom tanısı

Progesteron seviyesi 2 ng/ml'nin üzerine çıkmı sa ovulasyon sonucunda fonksiyonel bir corpus luteum ekillenmedi demektir. Eğer luteinizasyon ekillenmemi se, 7-10 gün sonra serum progesteron seviyesine tekrar bakılmalıdır. Luteinizasyonun ekilenebilmesi için GnRH, 50 mcg im. veya hCG, 400 IU ya da 1000 IU yarısı im., yarısı iv. olacak ekilde uygulanabilmektedir. Bu uygulamadan 10-14 gün sonra tekrar progesteron seviyesine bakılarak, ovulasyonun ekilenip ekilenmedi i kontrol edilir ve kalan ovaryum dokusu tespit edilmi olur (18, 20, 22).

Meme tümörünün prognozu ve tedavisine yön vermek amacıyla

Köpeklerde meme tümörünün bir nedeni olarak di i cinsiyet hormonları gösterilmektedir. Hatta meme tümörünün prognozunu etkileyen bir faktör de östrojen-progesteron reseptörlerinin bulunup bulunmadığıdır. Yapılan bir çalı mada malign meme tümörüne sahip köpeklerde steroid hormon seviyesinin, sıklık ve benign meme tümörüne sahip köpeklere göre daha yüksek çıktığı tespit edilmiştir (17).

7. Relaksin

Relaksin, gebe köpeklerde 3-4. haftalardan sonra plasenta tarafından salgılanmakta ve do umdan 2-3 hafta önce pik yaparak 4-6 ng/ml'ye çıkmakta, do umdan 4-9 hafta sonra da 0,5-2 ng/ml'ye inmektedir (13).

Gebelik tanısı

Progesteron gibi relaksin de gebeli in ikinci yarısından sonra artmaya başlar. Köpeklerde relaksin düzeyi gebeli in 3-4. haftasından itibaren 3-4 ng/ml'ye ulaşmakta ve 6-7. haftasında ise zirveye ulaşarak 4-6 ng/ml arasında değeri belirtilmiştir. Bu nedenle gebeli in ortalama 26. gününden sonra gebelik tanısı amacıyla relaksin ölçümleri yapılmıştır (7, 3).

Sonuç olarak; di i köpeklerde yapılan çalı malar da, belirtilen hormonların reproduktif olguların tanısı ve tedavisinde oldukça önemli rolü olduğu ve veteriner pratikte bu hormonların kolaylıkla kullanılabilirliği vurgulanmıştır.

Kaynaklar

1. Bigliardi E, Parmigiani E, Cavirani S, Luppi A, Bonati L and A Corradi, 2004. Ultrasonography and Cystic Hyperplasia-Pyometra Complex in the Bitch. *Reprod Dom Anim*, 39: 136-140.
2. Concannon PW, 1993. Biology of gonadotrophin secretion in adult and prepubertal female dogs. *J Reprod Fertil*, 47: 3-27.
3. Concannon PW, Gimpel T, Newton L, Castracane DV, 1996. Postimplantation increase in plasma fibrinogen concentration with increase in relaxin concentration in pregnant dogs. *Am J Vet Res*, 57(9): 1382-1385.

4. Erünal Maral NE, 2000. Di i köpeklerde vaginal sitoloji, vaginoskopi ve hızlı progesteron test yöntemlerinin optimum çiftle me zamanının saptanması amacıyla kullanımı. Doktora tezi. Ankara Üniv. Sa lık Bilimleri Enstitüsü, Do um ve Jinekoloji Programı. Ankara.
5. Feldman EC, Nelson RW, eds., 1996. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Second edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company, p. 785.
6. Freshman JL, 1991. Clinical approach to infertility in the cycling bitch. *Vet Clin N Am.: Small Anim Pract*, 21(3): 427-431.
7. Görlinger S, Galac S, Kooistra HS, Okkens AC, 2005. Hypoluteoidism in a bitch. *Ther*, 64: 213-219.
8. Hoffmann B, Riesenbeck A, Schams D, Steinetz BG, 1999. Aspects on hormonal control of normal and induced parturition in the dog. *Reprod Dom Anim*, 34: 219-226.
9. Jeffcoate IA, Lindsay FE, 1989. Ovulation detection and timing of insemination based on hormone concentrations, vaginal cytology and the endoscopic appearance of the vagina in domestic bitches. *J Reprod Fertil Suppl*, 39: 277-87.
10. Jeffcoate IA, McBride M, Harvey MJ, Aughey E, 2000. Measurement of plasma oestradiol after an injection of a gonadotrophin as a test for neutered bitches. *Vet Rec*, 146: 599-602.
11. Johnston SD, Kustritz MVR, Olson PNS, eds., 2001. *Canine and Feline Theriogenology*. Philadelphia: WB Saunders Company, p. 592.
12. Luvoni GC, Beccaglia M, 2006. The prediction of parturition date in canine pregnancy. *Reprod Dom Anim*, 41: 27-32.
13. Meyers-Wallen VN, Goldschmidt MH, Flickinger GL, 1986. Prostaglandin F_{2a} treatment of canine pyometra. *JAVMA*, 189 (12): 1557-1561.
14. Okkens AC, Bevers MM, Dieleman SJ, Van Haften B, Van Sluijs FL, 1992. Fertility problems in the bitch. *Anim Reprod Sci*, 28 : 379-387.
15. Olson PN, Mulnix JA, Nett TM, 1992. Concentrations of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the serum of sexually intact and neutered dogs. *Am J Vet Res*, 53(5): 762-766.
16. Onclin K, Murphy B, Verstegen JP, 2002. Comparisons of estradiol, LH and FSH patterns in pregnant and nonpregnant beagle bitches. *Ther*, 57:1957-1972.
17. Queirogaa FL, P´erez-Alenzab MD, Silvanc G, Peñab L, Lopesd C, Illerac JC, 2005. Role of steroid hormones and prolactin in canine mammary cancer. *J Ster Biochem Mol Bio*, 94: 181-187.
18. Perkins NR, Thomas PGA, 1993. Infertility in the bitch with abnormal oestrous cyclicity. *Aust Vet Practit*, 23: 122-125.
19. Perkins NR, Frazer GS, 1995. Ovarian Remnant Syndrome in a Toy Poodle: A Case Report. *Ther*, 44: 307-312.
20. Sangster C, 2005. Ovarian Remnant Syndrome in a 5 year old bitch. *Can Vet J*, 46: 62-64.
21. Ververidis HN, Boscoc CM, Stefanakis A, Krambovitis E, 2002. Use of enzyme-immunoassay for oestradiol-17 beta and progesterone quantification in canine serum. *Anim Reprod Sci*, 69: 53-64.
22. Wallace MS, 1991. The Ovarian Remnant Syndrome in the Bitch and Queen. *Vet Clin N Am.: Small Anim Pract*, 21(3): 501-507.

Yazı ma Adresi :

Ara . Gör. Dr. Elvan ANADOL
 Ondokuzmayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi
 Do um ve Jinekoloji Anabilim Dalı
 Kurupelit/SAMSUN
 Tel : 0 362 312 19 19/2813
 Faks : 0 362 457 69 22
 E-mail: eanadol@omu.edu.tr