

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK DOĞUM VE JİNEKOLOJİSİ
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

EVCİL DİŞİ KEDİLERDE
GONADOTROPİN SALGILATICI
HORMON VE İNSAN KORİYONİK
GONADOTROPİN ENJEKSİYONLARININ
OVULATORİK ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

İsmail ÇİFTÇİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Eyyüp Hakan UÇAR

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-24021 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2025

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde İsmail ÇİFTÇİ tarafından hazırlanan “**Evcil Dişi Kedilerde Gonadotropin Salgılatıcı Hormon ve İnsan Koriyonik Gonadotropin Enjeksiyonlarının Ovulatorik Etkinliğinin Değerlendirilmesi**” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23/10/2025

Üye (T.D.)	: Doç. Dr. Eyyüp Hakan UÇAR	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	... (imza) ...
Üye	: Prof. Dr. Mehmet KÖSE	Dicle Üniversitesi	... (imza) ...
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Cevdet PEKER	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	... (imza) ...

ONAY:

Bu tez Aydın 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 nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans dönemim ve tez çalışmamda ilgisini, bilgisini, desteğini ve hoş görüşünü esirgemeyen danışmanım Doç. Dr. Eyyüp Hakan UÇAR'a,

Ayrıca bana her konuda bilgilerini, yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Bayazıt MUSAL, Prof. Dr. Hayrettin ÇETİN, Prof. Dr. Güneş ERDOĞAN, Prof. Dr. Hakkı BECERİKLİSOY, Dr. Öğr. Üyesi Bilginer TUNA ve Dr. Öğr. Üyesi Cevdet PEKER'e,

Tez çalışmamın bir bölümünde benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan Histoloji Anabilim Dalı Öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ülker EREN, Doç. Dr. Özay GÜLEŞ ve Dr. Öğr. Üyesi Göksel DOĞAN'a,

Eğitim hayatım boyunca bana inanan ve her zaman maddi ve manevi desteklerini esirgemeyip, yanımda bulunan kıymetli aile fertlerimden annem Rahime ÇİFTÇİ, babam Tuncay ÇİFTÇİ, kardeşlerim Sümeyye ÇİFTÇİ ALTUN, Ahmet ALTUN ve bu tez sürecimde dünyaya gelen yeğenim Dilay Berra ALTUN'a,

Teze maddi olarak destek sağlayan Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Evcil Dişi Kedilerde Üreme Fizyolojisi.....	3
2.2. Kedilerde Östrüs Siklusu ve Endokrinolojisi.....	4
2.2.1. Proöstrüs	4
2.2.2. Östrüs	5
2.2.3. İnteröstrüs	8
2.2.4. Diöstrüs	9
2.2.5. Anöstrüs	11
2.3. Foliküler Dönem	11
2.3.1. Luteal Dönem ve Korpus Luteum (CL).....	15
2.4. Kedilerde Vajinal Sitoloji	19
2.5. Kedilerde Ovulasyon Mekanizması	25
2.6. Kedilerde Ovulasyonun Farmakolojik İndüksiyonu	27
2.6.1. İnsan Koriyonik Gonadotropinin (hCG) Etki Mekanizması	27

2.6.2. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) Etki Mekanizması	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Hayvan Materyali.....	32
3.2. Kan Serumı Örneklerinin Toplanması.....	35
3.3. Vajinal Sitoloji.....	36
3.4. Ovaryohisterektomi (OHE) Operasyonu	37
3.5. Doku Örneklerinin Hazırlanması	39
3.6. Parafine Gömülen Doku Örneklerinin Kesilmesi	41
3.7. Preperatların Boyanması (Üçlü Boyama Metodu).....	42
3.8. Histolojik Değişimlerin Belirlenmesi	44
3.9. İstatistiksel Analiz	45
3.10. Kullanılan Cihaz ve Aletler	45
4. BULGULAR	47
4.1. Vajinal Sitoloji Bulguları	48
4.2. Ovaryumların Makroskopik Görüntüleri	51
4.3. Histolojik Bulgular.....	57
4.4. Serum Progesteron (P ₄) Analiz Bulguları	67
4.5. Progesteron (P ₄) ve Korpus Luteum (CL) İlişkilendirmesi.....	70
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	80
KAYNAKLAR	81
Ek 1 (ADÜ-HADYЕК)	92
Ek 2 (ADÜ-HADYЕК)	93
Ek 3 (Bilgi Onam Formu).....	94
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	95
ÖZ GEÇMİŞ.....	96

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
<	: Küçüktür
>	: Büyüktür
°C	: Santigrat Derece
µg	: Mikrogram
µm	: Mikron
AF	: Antral Folikül
Anti-GnRH	: Anti Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
CL	: Korpus Luteum
Cm	: Santimetre
CMIA	: Kemilüminesan Mikropartikül Enzim İmmünoassay
E₂	: Östrojen
eCG	: Kısrak Koriyonik Gonadotropin
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GF	: Graaf Folikül
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
hCG	: İnsan Koriyonik Gonadotropin
IU	: International Unit
IVF	: In Vitro Fertilizasyon
i.m	: İntramüsküler
kDa	: Kilodalton
Kg	: Kilogram
LH	: Luteinize Edici Hormon

LHRH	: Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon
LLC	: Large Luteal Cells
M	: Muskulus (Kas)
Mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
NaCl	: %0,9 İzotonik Sodyum Klorür
Ng	: Nanogram
OHE	: Ovaryohisterektomi
OvF	: Ovule Olmuş Folikül
P₄	: Progesteron
Pg	: Pikogram
PGF_{2α}	: Prostaglandin F2 Alfa
PMN	: Polimorfonükleer Lökositler
PMSG	: Pregnant Mare Serum Gonadotrophin
RBC	: Kırmızı Kan Hücreleri
Rpm	: Revolutions Per Minute
s.c	: Subkutan
SF	: Sekonder Folikül
SLC	: Small Luteal Cells
SO	: Spontan Ovulasyon
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dişi kedilerde östrüs siklusu dönemleri	4
Şekil 2. Dişi kedilerde östrüs siklusundaki olasılıklar	7
Şekil 3. Çiftleşmenin ve ovulasyonun olmadığı durumlarda östrojen dalgalanması	8
Şekil 4. Fertil bir erkekle çiftleşme sonrası dişi kedide hormon dalgalanması.....	9
Şekil 5. Subfertil bir erkekle çiftleşme sonrası dişi kedide hormon dalgalanması.....	10
Şekil 6. Çalışma grupları ve hayvan sayısı dağılımı	32
Şekil 7. Çalışma dizaynı.....	34
Şekil 8. Çalışmanın 0. günü tüm kedilere ait progesteron değerlerinin dağılımları.....	67
Şekil 9. Çalışma gruplarındaki kedilerin 0. gün ortalama progesteron grafiği	68
Şekil 10. Ovulasyon uyarımından 5-7 gün sonra çalışma gruplarındaki kedilerin ortalama progesteron dağılım grafikleri	69
Şekil 11. Ovulasyon uyarımından 5-7 gün sonra çalışma gruplarındaki kedilerin ortalama progesteron değerleri	70
Şekil 12. Korpus luteum sayısı ile progesteron düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren dağılım grafiği	71

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Dişi kedilerin östrüs dönemindeki davranışları ve çiftleşme	6
Resim 2. Primordial folikül.....	12
Resim 3. Primer folikül.....	12
Resim 4. Sekunder folikül.....	13
Resim 5. Antral folikül.....	14
Resim 6. Graaf folikülü.....	15
Resim 7. Korpus luteum. Ovulasyon sonrası korpus luteum oluşumu	16
Resim 8. Korpus hemorajikum	17
Resim 9. Korpus luteum.....	17
Resim 10. Korpus luteum. Tekli ve çoklu korpus luteum görüntüsü.....	18
Resim 11 Parabazal hücreler	20
Resim 12 İntermediyer (ara) hücreler	20
Resim 13 Süperfisiyal hücreler	21
Resim 14 Anükleer hücre	22
Resim 15. Östrüs dönemindeki bir dişi kedinin vajinal sitolojisi görüntüsü	22
Resim 16. Östrusun orta dönemindeki bir dişi kedinin vajinal sitoloji görüntüsü.....	23
Resim 17. İnteröstrüs dönemindeki bir dişi kedinin vajinal sitolojisi görüntüsü.....	24
Resim 18. Diöstrüs dönemindeki bir dişi kedide vajinal sitoloji görüntüsü	24
Resim 19. Çalışma gruplarındaki kedilere ait kan serumu numuneleri	36
Resim 20. Kedilerde ovaryohisterektomi operasyonu	38
Resim 21. Ovaryum ve uterus dokusunun makroskopik görüntüsü	39
Resim 22. Ovaryum dokularının falkon tüpler içine alınması	40
Resim 23. Ovaryum dokularının parafine gömülmesi	41
Resim 24. Parafine gömülü doku örneklerinin kesilmesi	42
Resim 25. Doku kesitleri bulunan lamaların lam kutularında muhafaza edilmesi	42
Resim 26. Doku kesitlerinin boyanması	43
Resim 27. Üçlü boyama metodu ile boyanmış doku kesitleri.....	44
Resim 28. Doku kesitlerinin görüntülenmesinde kullanılan mikroskop ve kamera	44
Resim 29. G grubuna ait dişi kedilerin vajinal sitoloji görüntüleri.....	49
Resim 30. H grubuna ait dişi kedilerin vajinal sitoloji görüntüleri.....	50

Resim 31. K grubuna ait dişi kedilerin vajinal sitoloji görüntüleri.....	51
Resim 32. Çalışmanın G grubunda ovulasyon indüksiyonu sonrası luteal yapı belirlenen ovaryum dokuları.....	52
Resim 33. Çalışmanın G grubunda ovulasyon uyarımı sonrası luteal yapı bulunmayan ovaryum dokuları.....	53
Resim 34. Çalışmanın H grubunda ovulasyon uyarımı sonrası luteal oluşumu tespit edilen ovaryum dokuları.....	54
Resim 35. Çalışmanın H grubunda ovulasyon uyarımı sonrası luteal yapı bulunmayan ovaryum dokuları.....	55
Resim 36. K7 numaralı kediye ait ovaryumda CL yapısı	55
Resim 37. Çalışmanın K grubunda ovulasyon uyarımı sonrası luteal yapı bulunmayan ovaryum dokuları.....	56
Resim 38. Primordiyal foliküllerin görünümü	57
Resim 39. Primordiyal folikülden primer foliküle geçiş aşamasında folikülün görünümü	58
Resim 40. Primer folikül.	58
Resim 41. Sekonder folikül.....	59
Resim 42. Teka folikülü	59
Resim 43. İki oosite sahip sekonder folikül	60
Resim 44. Farklı aşamalardaki antral foliküllerin mikroskopik görünümleri	61
Resim 45. Graaf folikülü.....	62
Resim 46. H grubunda Graaf foliküllerinin görünümü	63
Resim 47. Postovulatör folikül görünümü	64
Resim 48. Korpus luteumun görünümü	65
Resim 49. G grubunda interstisiyel hücrelerin görünümü	66

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma gruplarına alınan kedilerin ırk, yaş, vücut ağırlıkları.....	33
Tablo 2. Çalışma gruplarındaki kediler yapılan uygulamalar ve günleri.	35
Tablo 3. Kullanılan cihaz ve aletler	46
Tablo 4. Çalışma gruplarındaki kedilerin yaş ve vücut ağırlığı tanımlayıcı istatistikleri	47
Tablo 5. Dişi kedilerde ovulasyon uyarımı yapılan östrüs günü.....	47
Tablo 6. Hormon uygulamalarının kedilerin östrüs belirtilerine etkileri	48
Tablo 7. Çalışma gruplarındaki kedilerden ovaryohisterektomi operasyonu ile elde edilen ovaryum dokularında görülen SF, AF, GF ile PoF ve CL sayıları.....	66

ÖZET

EVCİL DIŞI KEDİLERDE GONADOTROPİN SALGILATICI HORMON VE İNSAN KORİYONİK GONADOTROPİN ENJEKSİYONLARININ OVULATORİK ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çiftçi İ. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2025.

Amaç: Bu çalışmada östrüs dönemindeki evcil dışı kedilerde Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) ve İnsan Koriyonik Gonadotropin (hCG) enjeksiyonlarının ovulasyon indüksiyonu üzerindeki etkinliklerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada östrüs dönemindeki toplam 30 sağlıklı kedi GnRH (G; n=10), hCG (H; n=10) ve Kontrol (K; n=10) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Ovulasyonun indüklenmesi amacıyla G grubundaki kedilere 50 µg/kedi gonadorelin, H grubundaki kedilere 250 IU/kedi hCG, K grubundaki kediler de aynı miktarlarda izotonik solüsyon enjekte edildi. Ovulasyon indüksiyonunu takiben 5–7. günlerde ovaryohisterektomi (OHE) operasyonu ile tüm kediler kısırlaştırıldı. Elde edilen ovaryum dokuları makroskopik ve histolojik olarak incelendi. Tüm kedilerden ovulasyon indüklenmeden ve OHE operasyonlarından önce kan örnekleri alınarak Progesteron (P₄) düzeyleri belirlendi. Ayrıca OHE operasyonları öncesi tüm kedilerin vajinal sitolojik muayenesi yapıldı.

Bulgular: Çalışmada elde edilen bulgulara göre, vajinal sitoloji sonuçlarında GnRH grubunda parabazal ve intermediyer hücrelerin baskın olduğu, yüzeysel hücre oranının düşük kaldığı gözlemlendi. hCG grubunda ise folikülogenezisin uyarıldığı ve süperfisiyal hücrelerin belirgin şekilde arttığı belirlendi. Ovaryumların makroskopik değerlendirmesinde, hCG grubundaki kedilerin %80'inde (8/10) korpus luteum (CL) varlığı tespit edilirken, GnRH grubunda bu oran %50 (5/10) olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise yalnızca bir kedide CL gözlemlendi. Histolojik incelemede, hCG grubunda post ovule folikül ve CL sayılarının diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, en düşük K grubunda bulunduğu belirlendi. Ayrıca Graaf folikül sayısının da en yüksek H grubunda bulunduğu tespit edildi. Sekonder (2,23±0,16) ve antral folikül (6,08±0,32) sayıları H grubunda K grubundan (SF: 3,79±0,20; AF: 9,13±0,39) daha

düşük bulunduğu gözlemlendi ($P<0,001$). Serum P₄ düzeyleri bakımından, en yüksek değer hCG grubunda $12,8\pm2,06$ ng/ml, GnRH grubunda $8,29\pm2,83$ ng/ml, kontrol grubunda ise $3,24\pm2,05$ ng/ml olarak tespit edildi. Ayrıca, CL sayısı ile P₄ düzeyi arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulundu ($r=0,855$; $P<0,001$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre, östrüs dönemindeki dişi kedilerde ovulasyonun farmakolojik olarak indüklenmesinde hem hCG hem de GnRH etkili bulunmuştur. Ancak hCG'nin folikülogenezisi de uyatarak E₂ düzeylerini artırması, davranışsal östrüs belirtilerinde belirgin artışa yol açmış; bu durum klinik açıdan, özellikle kızgınlık davranışlarından rahatsız olan hayvan sahipleri açısından istenmeyen bir etki oluşturmuştur. Ovulasyonun biyokimyasal değerlendirilmesinde Serum P₄ konsantrasyonunun güvenilir bir gösterge olabileceğini ortaya koymuştur. Bu veriler ışığında, ovulasyonun güvenli şekilde indüklenmesi gereken durumlarda hCG'nin tercih edilebileceğini, ancak östrüs baskılanmasının amaçlandığı olgularda GnRH'nin daha uygun bir seçenek olduğunu kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Gonadotropin, hCG, Kedi, Ovulasyon, Progesteron

ABSTRACT

EVALUATION OF THE OVULATORY EFFECTS OF GONADOTROPIN- RELEASING HORMONE AND HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN INJECTIONS IN DOMESTIC FEMALE CATS

Ciftci I. Aydin Adnan Menderes University, Graduate School of Health Sciences, Veterinary Obstetrics and Gynecology Program, Master's Thesis, Aydin, 2025.

Purpose: This study aimed to comparatively evaluate the effectiveness of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) and Human Chorionic Gonadotropin (hCG) injections on ovulation induction in domestic female cats during estrus.

Materials and Methods: A total of 30 healthy female cats in estrus were divided into three groups: GnRH group (G; n=10), hCG group (H; n=10), and Control group (C; n=10). To induce ovulation, 50 µg of gonadorelin was administered to the cats in group G, 250 IU of hCG was administered to group H, and an equivalent volume of isotonic saline solution was administered to the K group. Between days 5 and 7 following ovulation induction, all cats were spayed via ovariohysterectomy (OHE). The obtained ovarian tissues were examined macroscopically and histologically. Blood samples were collected from all cats both before ovulation induction and prior to the OHE procedure to determine progesterone (P₄) levels. Additionally, vaginal cytological examinations were performed on all cats before the OHE procedures.

Findings: According to the findings obtained in the study, vaginal cytology results showed that parabasal and intermediate cells were predominant in the GnRH group, while the proportion of superficial cells remained low. In the hCG group, folliculogenesis was stimulated and a marked increase in superficial cells was observed. In the macroscopic evaluation of the ovaries, the presence of corpus luteum (CL) was detected in 80% (8/10) of the cats in the hCG group, whereas this rate was 50% (5/10) in the GnRH group. In the control group, CL was observed in only one cat. Histological examination revealed that the number of post-ovulatory follicles and CL in the hCG group was significantly higher compared to the other groups, while it was the lowest in the control group. Additionally, the number of Graafian follicles was found to be

highest in the hCG group. The numbers of secondary (2.23 ± 0.16) and antral follicles (6.08 ± 0.32) were lower in the hCG group compared to the control group (SF: 3.79 ± 0.20 ; AF: 9.13 ± 0.39) ($P < 0.001$). Regarding serum P4 concentrations, the highest value was detected in the hCG group (12.8 ± 2.06 ng/ml), followed by the GnRH group (8.29 ± 2.83 ng/ml), and the lowest in the control group (3.24 ± 2.05 ng/ml). Moreover, a significant positive correlation was found between the number of CL and P4 level ($r = 0.855$; $P < 0.001$).

Conclusion: In this study, both hCG and GnRH were found to be effective in pharmacologically inducing ovulation in queens during estrus. However, hCG stimulated ovulation at a higher rate, leading to significantly greater corpus luteum formation and increased progesterone levels. GnRH administration produced a more limited but still statistically significant response. The stimulatory effect of hCG on folliculogenesis also increased estrogen levels, resulting in a marked intensification of behavioral estrus signs—an effect that may be clinically undesirable, particularly for owners who seek spaying due to estrus-related behaviors. The positive correlation observed between progesterone levels and the number of corpora lutea suggests that serum P₄ measurement may serve as a reliable biochemical indicator of ovulation. These findings indicate that while hCG can be preferred in cases where reliable ovulation induction is required, GnRH may be a more appropriate option in situations where suppression of estrus is the primary goal.

Keywords: Gonadotropin, hCG, Cat, Ovulation, Progesterone

1. GİRİŞ

Evcil dişi kediler (*Felis catus*), mevsime bağılı siklus tipine ve uyarılabilir (provoke) ovulasyona sahip türlerdir. Bu reproduktif özellikleri sayesinde, yalnızca veteriner kliniklerinde değil; aynı zamanda yaban hayatın korunmasına yönelik reproduktif biyoteknoloji çalışmalarında da model organizma olarak kullanılırlar. Günümüzde ev ortamında bakım ve besleme kolaylığı gibi faktörler, evcil kedilere olan ilgiyi artırmakta; bu eğilim, söz konusu tür üzerinde yürütülen bilimsel çalışmaların sayı ve çeşitliliğinde dikkate değer bir artışa yol açmaktadır. Özellikle reproduktif fizyolojiye odaklanan araştırmaların, klinik ve akademik alandaki önemi giderek artmaktadır.

Östrüs döneminde dişi kedilerde gözlenen davranışsal belirtiler, özellikle ev ortamında daha belirgin hale gelerek hayvan sahipleri açısından yönetilmesi güç bir sürece neden olur. Bu durum, kedilerin veteriner kliniklerine getirilme sıklığını artırmakta ve çoğunlukla aktif östrüs dönemindeki bireylerde kısırlaştırma (ovaryohisterektomi, OHE) talebiyle sonuçlanmaktadır. Ancak bu fizyolojik dönemde yapılan cerrahi girişimlerde, artmış vaskülarizasyon ve ödemli doku yapısı nedeniyle operasyonel risklerin arttığı bilinmektedir. Bu nedenle, cerrahinin daha uygun fizyolojik koşullarda planlanması hem cerrahi başarının artırılması hem de hayvan refahının korunması açısından önem taşır.

Bu bağlamda, kızgınlık dönemindeki kedilerde ovulasyonun farmakolojik olarak indüklenmesi ve buna bağılı olarak östrusun fizyolojik yollarla sonlandırılması, cerrahi müdahalenin zamanlamasını optimize etmek için etkili bir yöntem olarak değerlendirilir. Ayrıca, geri dönüşsüz bir üreme kontrol yöntemi olan kısırlaştırmaya yönelik çekincelerin bulunduğu bazı değerli genotiplere sahip bireylerde, östrusun geçici olarak baskılanmasına yönelik farmakolojik yaklaşımlar, klinik karar süreçlerine önemli katkılar sağlar.

Benzer biçimde, nesli tehdit altında olan *Felidae* familyasına ait türlerde reproduktif başarı için ovulasyonun doğru şekilde zamanlanması kritik önem taşır. Uyarılabilir ovulasyon mekanizmasına sahip bu türlerde yardımcı üreme tekniklerinin (yapay tohumlama, in vitro fertilizasyon, embriyo transferi) etkin biçimde uygulanabilmesi, ovulasyonun kontrollü bir şekilde indüklenmesine bağılıdır. Bu nedenle, evcil kediler üzerinde yürütülen reproduktif

fizyoloji çalışmaları, yalnızca klinik veteriner uygulamalara değil; aynı zamanda yaban hayatın sürdürülebilirliğine katkı sağlayacak bilimsel temellerin oluşturulmasına da hizmet eder.

Bu tez çalışmasında, östrüs dönemindeki evcil dişi kedilere uygulanan Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) ve İnsan Koriyonik Gonadotropin (hCG) enjeksiyonlarının ovulasyonu indükleme etkinlikleri karşılaştırılmal olarak değerlendirildi. Hormon uygulamaları sonrasında elde edilen klinik, hormonal, sitolojik ve histolojik veriler analiz edilerek, her iki ajanın ovulatorik yanıt oluşturma kapasiteleri belirlendi. Elde edilen bulguların, cerrahi zamanlamanın iyileştirilmesi, uygun hormon protokollerinin seçilmesi ve yardımcı üreme tekniklerinin geliştirilmesi açısından bilimsel katkı sağlaması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Evcil Dişi Kedilerde Üreme Fizyolojisi

Evcil dişi kediler (*Felis catus*), memeliler arasında kendine özgü reproduktif özellikler sergilemektedir. Bu tür, mevsimsel poliöstrik bir üreme siklusuna sahip olup, yalancı gebelik veya patolojik durumlar bulunmadığı sürece, üreme sezonu boyunca düzenli olarak östrüs siklusları göstermektedir (Feldman ve Nelson, 2004; Little, 2012). Kediler, birçok memeli türünden farklı olarak, provoke ovulasyona sahip türlerdendir (Wildt ve diğerleri, 1981).

Pubertasa erişme yaşı; ırk, canlı ağırlığı, doğum zamanı, çevresel faktörler ile ilişkilidir (Aydın ve Taşal, 2013; Little, 2003). Dişi kediler, erişkin canlı ağırlığının yaklaşık %80'ine (2,3–2,5 kg) ulaştıklarında ve çevresel koşulların uygun (en az 12 saatlik foto periyot ve uygun termal konfor) olduğu durumlarda genellikle 5–12 aylık yaş aralığında pubertasa girerler (Jemmett ve Evans, 1977; Johnston ve diğerleri, 2001).

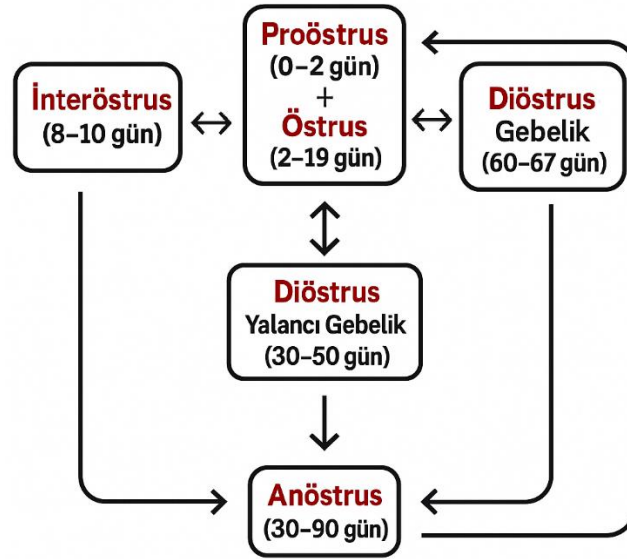
Reproduktif aktivite, bu türlerde foto periyodik değişimlerle regüle edilmektedir. Kuzey yarımkürede foto periyodun uzamaya başladığı Şubat–Mart aylarında östrüs sıklığında belirgin artış gözlenirken, foto periyodun azaldığı Eylül–Ocak aylarında reproduktif aktivite büyük ölçüde inhibe olmaktadır (Hurni, 1981; Johnson, 2022; Schmidt, 1986). Irka özgü adaptasyonlar da foto periyot duyarlılığını etkileyebilmektedir. Örneğin, uzun tüylü ırklar kısa tüylülere kıyasla daha kısa ve belirgin çiftleşme sezonları sergilemektedir (Jemmett ve Evans, 1977).

Foto periyodik regülasyonun fizyolojik mekanizması incelendiğinde, gün ışığı süresindeki artışın pineal bez kaynaklı melatonin sekresyonunu baskılayarak hipotalamustan GnRH salınımını uyardığı ve böylece reproduktif sezonu başlattığı bilinmektedir (Dawson, 1941; Leyva ve diğerleri, 1984; Little, 2003). Ancak ev ortamında yapay ışığa sürekli maruziyet, foto periyodik bağımlılığı maskeleyerek yıl boyunca devam eden östrüs sikluslarına neden olabilmektedir. Öte yandan, ışık süresinin 8 saatin altına düşürülmesiyle birlikte siklus durur ve östrüs gözlenmez (Kutzler, 2007; Little, 2012; Michel, 1993). Ayrıca, bazı ırkların foto periyoda daha az duyarlılık gösterdiği ve yıl boyunca reproduktif aktivite sergileyebildiği belirtilmektedir (Hollinshead ve Krekeler, 2016).

2.2. Kedilerde Östrüs Siklusu ve Endokrinolojisi

Dişi kedilerde seksüel siklus; kısa aralıklarla yinelenen, *proöstrüs*, *östrüs*, *diöstrüs* ve *anöstrüs* olmak üzere dört evreden oluşan bir fizyolojik süreçtir (Feldman ve Nelson, 2004; Johnson, 2022). Ovulasyonun gerçekleşmediği durumlarda, iki östrüs evresi arasında seksüel davranışların görülmediği bir *interöstrüs* evresi de mevcuttur. Bu evre genellikle 2–19 gün (ortalama 7 gün) sürmektedir (Şekil 1) (Aydın ve Taşal, 2013; Johnson, 2022; Little, 2003).

Siklus, ovaryumda gerçekleşen fizyolojik değişimlere göre *foliküler* ve *luteal* olmak üzere iki faza ayrılır. Foliküler faz, ovaryumda foliküllerin büyümesi ve olgunlaşmasıyla karakterize edilirken; luteal faz, korpus luteum (CL) oluşumu ve bu yapının gebeliği destekleyen progesteron (P₄) salınımı gibi işlevlerini içerir (Johnson, 2022).



Şekil 1. Dişi kedilerde östrüs siklusu dönemleri (Aydın ve Taşal, 2013).

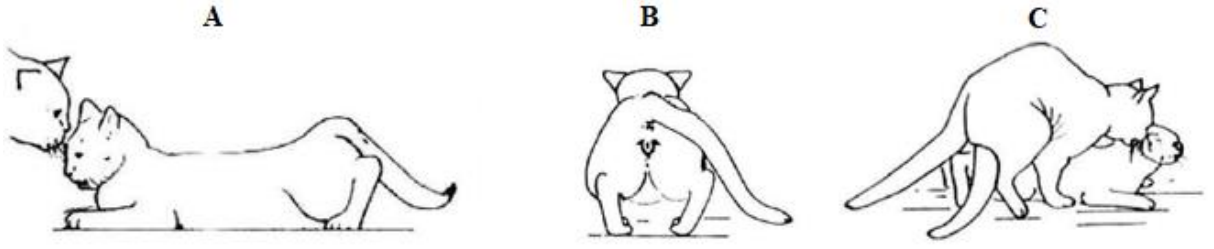
2.2.1. Proöstrüs

Proöstrüs evresi 0,5-2 gün sürmekte ve zor ayırt edilmektedir. Dişi kedilerde bu evrede davranışsal olarak huzursuzluk, iştahsızlık ve erkek kedilere ilgi göstermesine rağmen çiftleşmeyi kabul etmeme ve bir nesneye sürünme aktivitesinin arttığı görülür. Gonadotropin salgılatıcı hormon etkisiyle salıverilen Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) sayesinde foliküler

gelişime bağlı olarak östrojen (E₂) düzeyinde belirgin bir artış gözlenir. Proöstrüs E₂ konsantrasyonundaki ani yükselişe (20 pg/ml) bağlıdır. Bu ani yükseliş de foliküler büyüme ve sekresyonla ilişkilidir. Erken proöstrüs evresinde foliküllerin boyutları 1 mm'den küçükken proöstrüs evresinin sonunda 1 mm'ye ulaşmaktadır. Östrojen seviyesi 24-48 saatten daha az bir sürede ikiye katlanarak 40 pg/ml'ye ulaşır. (Feldman ve Nelson, 2004; Shille ve Stabenfeldt, 1979). Proöstrüs sonuna gelindikçe yani östrüs evresine yaklaştıkça ortalama 3-7 arasında folikül baskın hale gelirken, diğer gelişmekte olan foliküller atreziye uğrarlar. (Jemmett ve Evans, 1977; Wildt ve diğerleri, 1981).

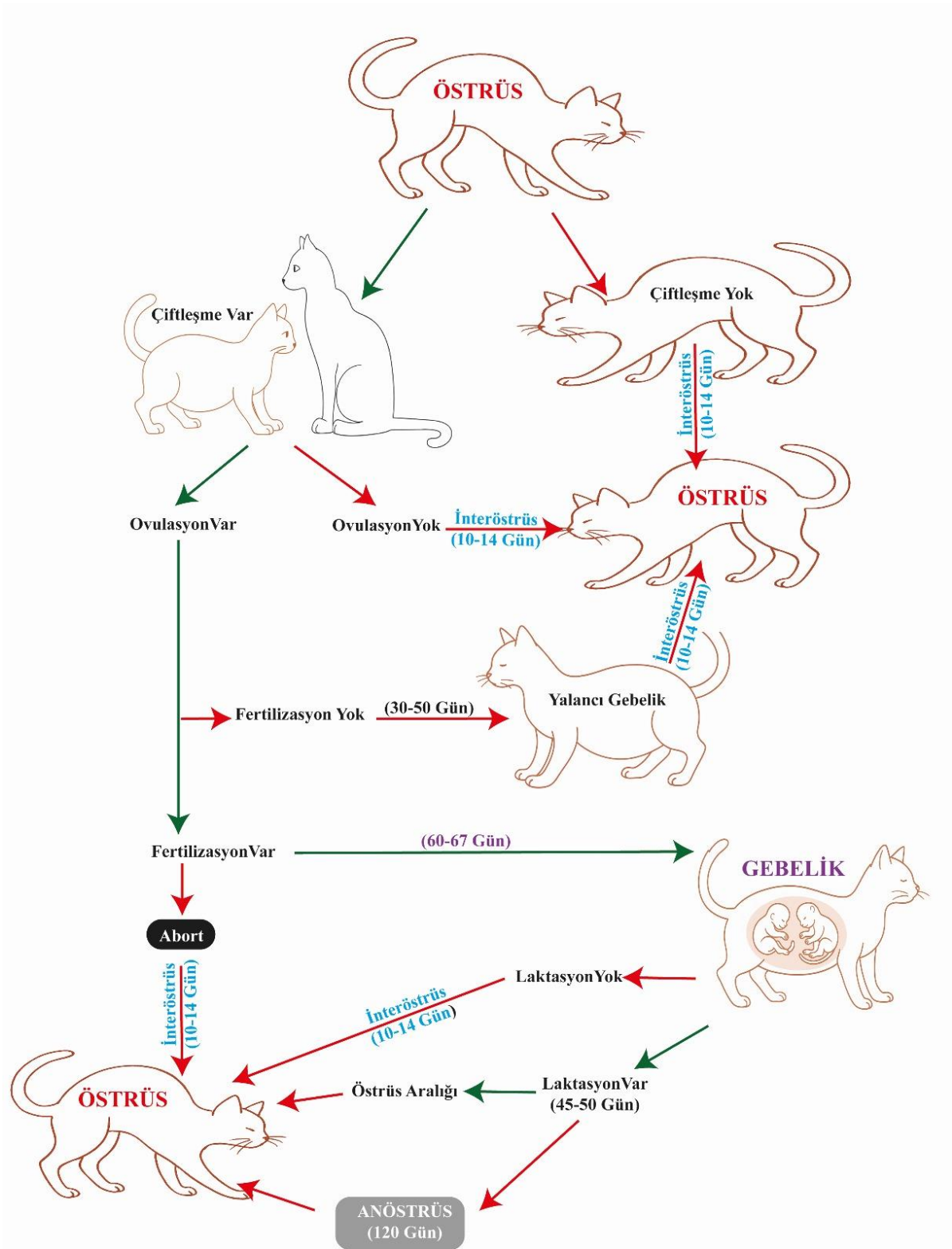
2.2.2. Östrüs

Dişi kedilerde erkek bireyin kabul edildiği dönem “*östrüs evresi*” olarak tanımlanır. Bu evre ortalama 7 gün sürmekle birlikte, bireyler arasında 1 ila 21 gün arasında değişkenlik gösterebilir. Östrüs başlangıcında E₂ düzeyinde belirgin bir artış meydana gelir (Shille ve diğerleri, 1979). Östrüsün ilk gününde, çiftleşmiş ya da çiftleşmemiş bireylerde E₂ konsantrasyonu bazal sınırın üzerinde seyrettiği bildirilmiştir (Shille ve diğerleri, 1979). Östrojen düzeyindeki artışa bağlı olarak, dişi kedilerde huzursuzluk, iştahsızlık, sık idrara çıkma, yüksek sesle miyavlama, erkek kedilere karşı artan ilgi ve çiftleşmeye istekli davranış, lordoz pozisyonu (Resim 1) adı verilen kalçanın yukarı kaldırılması ve kuyruğun yana alınmasını takiben arka bacakların ritmik hareketleri östrüs belirtileri olarak gözlemlenmektedir (Banks, 1986; Feldman ve Nelson, 2004; Schmidt, 1986; Vansandt, 2022). Ancak bu belirtiler hormonal östrüs evresiyle tam olarak eş zamanlı başlamayabilir. Shille ve diğerleri (1979) yapmış olduğu çalışmaya göre, östrüsün ilk gününde dişi kedilerin yalnızca %8'inde davranışsal belirtiler gözlenirken, bu oranın 4. günde %80'e, 6. günde ise %100'e ulaştığı rapor edilmiştir.



Resim 1. Dişi kedilerin östrüs dönemindeki davranışları ve çiftleşme. **A:** Lordoz, **B:** Kuyruğu yana alma, **C:** Çiftleşme. (Feldman ve Nelson, 2004).

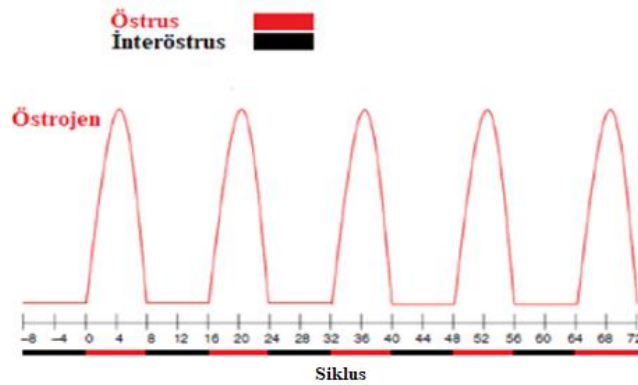
Dişi kedilerde östrüs dönemini takiben, çiftleşme ve ovulasyonun gerçekleşip gerçekleşmemesine bağlı olarak siklus; interöstrüs, yalancı gebelik, gebelik, anöstrüs veya abortus gibi çok sayıda fizyolojik olasılıkla devam edebilmektedir (Şekil 2) (Kalkan ve Horoz, 2010).



Şekil 2. Dişi kedilerde östrüs siklusundaki olasılıklar (Kalkan ve Horoz, 2010).

2.2.3. İnteröstrüs

Eğer ovulasyon gerçekleşmezse, dişi kediler bir sonraki östrüs dönemine kadar **interöstrüs** olarak adlandırılan dinlenme evresine girerler. Bu dönem, ortalama 7 gün sürmekle birlikte 2–19 gün arasında değişebilir (Shille ve diğerleri, 1979). Bu süreçte serum E₂ konsantrasyonu genellikle <15 pg/ml düzeyindedir ve dişiler davranışsal olarak normal hallerine döner; erkekleri kendine çekmez ve çiftleşme girişimlerine karşı pasif veya aktif direnç gösterebilirler (Little, 2003). Çiftleşme gerçekleşmiş ancak ovulasyon şekillenmemişse, interöstrüs süresi çiftleşmemiş bireylerden daha uzun olabilmektedir (Feldman ve Nelson, 2004). İnteröstrüs, bir sonraki proöstrüs evresine kadar devam eder; çiftleşmemiş kedilerde östrüs genellikle 1–3 hafta içerisinde tekrar eder (Alaçam, 2010). Bu dönemde olgunlaşan foliküller 2–10 gün içerisinde geriler ve CL oluşmadığından P₄ salınımı artmaz. Bu nedenle endometriyumda luteal faza özgü değişiklikler gelişmez ve yaklaşık 8–9 günlük bir dinlenme döneminin ardından yeni bir foliküler faz başlar. Anovulatorik siklusların ortalama süresi 16 gün olarak bildirilmiştir. Östrüs genellikle 14–30 günlük aralıklarla tekrar ederken, kalıcı folikül olgularında kızgınlık kesintisiz olarak devam edebilir (Zonturlu ve diğerleri, 2005). Bu sikluslarda foliküler aktivite, kandaki E₂ düzeyindeki artış ve azalışlarla izlenebilir (Şekil 3) (Banks, 1986; Vansandt, 2022). Bu dinlenme dönemini takip eden yeni foliküler fazda, dişi kedilerde her 13–18 günde bir E₂ düzeyi 40–75 pg/ml arasında pik yapabilir. Ancak kedilerin provoke ovulasyon özelliği nedeniyle çiftleşmenin gerçekleşmemesi ya da yetersizliği, Luteinize edici hormon (LH) pikinin oluşmamasına yol açar. Bu durum ovulasyonun şekillenmesini engeller, CL gelişmez ve P₄ düzeyi bazal sınırlarda (maksimum 0,56 ng/ml) kalır (Arthur ve diğerleri, 1983).

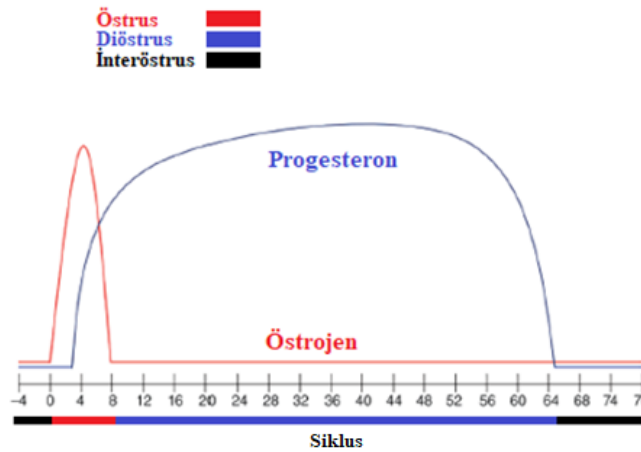


Şekil 3. Çiftleşmenin ve ovulasyonun olmadığı durumlarda östrojen (E₂) dalgalanması (Vansandt, 2022).

2.2.4. Diöstrüs

Ovulasyonun çiftleşme (koitus), vajinal stimülasyon ya da spontan ovulasyon (SO) şeklinde gerçekleşmesi durumunda, dişi kedi siklusun luteal fazı olan **diöstrüs** evresine girer. Bu evrede, ovulasyon sonrası oluşan CL salgılanan P₄ hormonu dolaşımında baskın hâle gelir. Diöstrüs süresince dişi kediler, interöstrüs evresine benzer şekilde erkeklere karşı ilgisizdir ve östrüse özgü davranışlar sergilemezler (Vansandt, 2022).

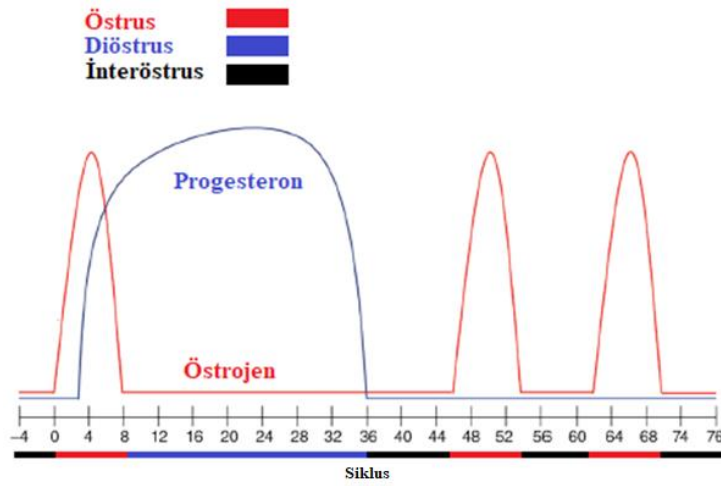
Diöstrüs evresinin süresi, gebelik oluşup oluşmamasına bağlı olarak değişir. Gebelik söz konusu olduğunda bu evre ortalama 60–67 gün sürerken (Şekil 4), gebelik gelişmediğinde 30–50 gün arasında seyreder. Ovulasyonu takiben 24–48 saat içinde CL gelişir ve yaklaşık 10–16 gün içinde maksimum büyüklüğe (3,6–4,5 mm) ulaşır (Dawson ve Friedgood, 1940; Vansandt, 2022; Wildt ve diğerleri, 1981). Kedilerde çiftleşmeye bağlı olarak, erkek kedinin penisinin vajinaya temas etmesi ön hipofizden LH salımını uyarır. Yeterli sayıda koital uyarı sonucunda LH düzeyi ovulasyon eşiğini geçerek (≥ 10 ng/ml) folikül rupturunu sağlar. Ovulasyon sonrası folikül granüloza hücreleri CL'ye dönüşür ve bu yapıdan P₄ salgılanmaya başlar. Ovulasyon gerçekleştiği hâlde fertilizasyon sağlanmazsa, yalancı gebelik olarak tanımlanan ve genellikle 30–50 gün süren bir durum gelişebilir (da Silva ve diğerleri, 2006; Tsutsui ve diğerleri, 2009)



Şekil 4. Fertil bir erkekle çiftleşme sonrası dişi kedide progesteron (P₄) ve östrojen (E₂) dalgalanması (Vansandt, 2022).

Kedilerde ovulasyon öncesi dönemde plazma P₄ konsantrasyonu bazal seviyede (<1,0 ng/ml) kalır (Wildt ve diğerleri, 1981). Bu yönüyle kedi, aynı şekilde indüklenmiş ovulasyon

gösteren tavşandan ayrılırken (Shaikh ve Harper, 1972), köpek gibi etçil türlerle de farklılık gösterir (Concannon ve diğerleri, 1977; Wildt ve diğerleri, 1979). Ovulasyonu izleyen 1–2 gün içerisinde P₄ düzeyi <1 ng/ml’den yükselmeye başlar ve 14–22 gün içinde 25–90 ng/ml seviyelerine ulaşarak pik yapar (Paape ve diğerleri, 1975; Verhage ve diğerleri, 1976; Wildt ve diğerleri, 1981). Eğer gebelik oluşmazsa, bu yüksek P₄ düzeyleri yaklaşık 36–38 gün boyunca korunur; ardından CL regresyona uğrayarak kalıcı bir luteal skar bırakır. Bu sürecin tamamlanması sonrasında, dişiler genellikle 7–14 gün içinde yeni bir östrüs siklusuna girerler ve toplamda gebelik oluşmayan luteal fazın süresi ortalama 40–50 gündür (Şekil 5) (Paape ve diğerleri, 1975; Shille ve diğerleri, 1979; Vansandt, 2022; Wildt ve diğerleri, 1981).



Şekil 5. Subfertil bir erkekle çiftleşme sonrası dişi kedide progesteron (P₄) ve östrojen (E₂) dalgalanması (Vansandt, 2022).

Çiftleşmeyi takip eden ilk beş gün içinde E₂ düzeyi hızla düşerek 8–12 pg/ml düzeyine iner ve bu seviyede sabit kalır (Verhage ve diğerleri, 1976). Bununla birlikte, diöstrüs döneminde ovaryumda foliküler aktivite devam edebilir. Bu fazda olgunlaşan folikül sayısının ortalama $2,1 \pm 0,4$ olduğu ve bu sayının östrüsün ilk gününe kıyasla anlamlı derecede düşük bulunduğu rapor edilmiştir (Wildt ve diğerleri, 1981). Bu foliküllerin hiçbirinde ovulasyon izlenmemiştir; ancak varlıkları, plazma E₂ düzeylerinde hafif ila orta dereceli artışlara neden olabilir. Bu bulgular, evcil kedilerde siklus evresinden bağımsız olarak foliküler gelişim ve regresyonun fizyolojik olarak devam ettiğini göstermektedir (Vansandt, 2022).

2.2.5. Anöstrüs

Üreme aktivitesinin durduğu ve kuzey yarımkürede kış aylarına denk gelen döneme **anöstrüs** dönemi denir. Davranışsal ve hormonal olarak bu dönem interöstrüsa benzerlik gösterir. Dişi kediler, erkeklerin ilgisini çekmez ya da östrüs davranışları sergilemez (Vansandt, 2022).

Bu dönemde ışık süresinin azalması, melatonin salınımının artmasına neden olmasına bağlı olarak GnRH'nın salgılanması baskılanmaktadır. Bu dönemde kandaki P₄ ve E₂ bazal seviyelerdedir. (Little, 2003; Schäfer-Somi, 2017).

2.3. Foliküler Dönem

Memeli ovaryumu, normal fonksiyonun sürdürülmesini sağlayan, çok sayıda farklılaşmış hücre tipinin uyum içerisinde çalıştığı özgün bir organdır. Ovaryum içerisinde her bir oositi çevreleyen özel hücrelerden oluşan izole foliküler üniteler bulunur. Folikül, sağlıklı bir oositin gelişimine katkıda bulunur. Uygun endokrin sinyalizasyon sonrasında ovulasyon uyarılır ve potansiyel olarak döllenebilir hale gelir. Bu nedenle folikül, hem dişi üreme sürecinde temel bir rol oynamakta hem de beyin, iskelet ve kardiyovasküler sistemin normal işlevi için gerekli steroidlerin üretimini sağlamaktadır. Foliküler, hipotalamus–hipofiz–gonadal eksenini üzerindeki klasik endokrin sinyalizasyona bağımlı olan, oldukça düzenlenmiş fakat karmaşık bir süreç olan folikülogenez yoluyla olgunlaşırlar. Bununla birlikte ovaryum, folikül büyümesini ve gelişimini yalnızca endokrin sinyallerle değil, aynı zamanda lokal düzeyde kontrol eden çeşitli faktörler de üretmektedir (Bristol-Gould ve Woodruff, 2006).

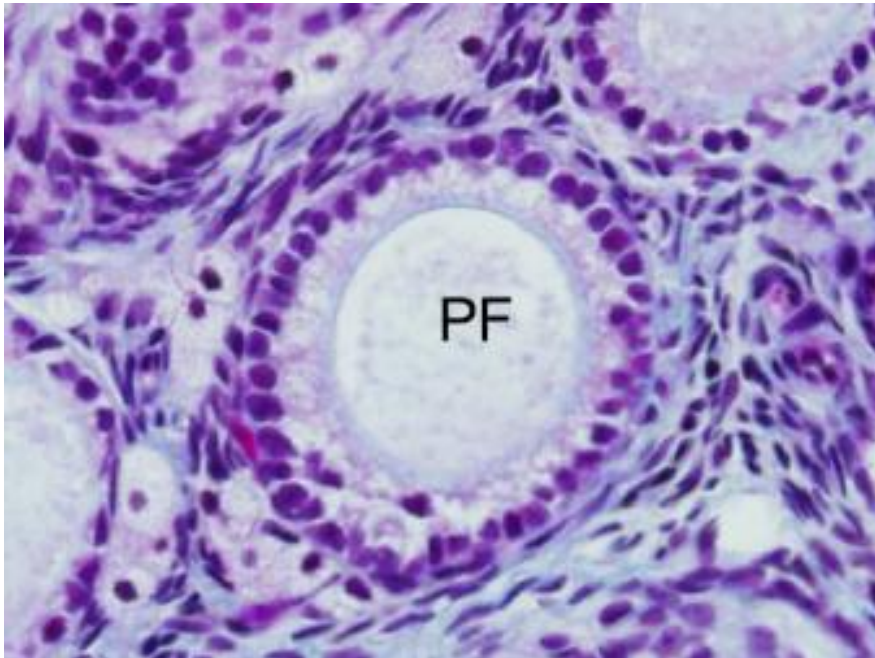
Kedilerde ovaryum folikülleri gelişimsel evrelerine, çaplarına ve yapısal özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmada; **Primordial folikül**, **Primer folikül**, **Sekonder folikül**, **Antral (tersiyer) folikül** ve **Graaf (preovulatuvar) folikül** olarak adlandırılırlar (Mescher, 2018).

Primordial foliküller, en erken gelişim evresini temsil eder ve oosit çapı yaklaşık 20–30 µm'dir. Bu foliküller stromada pasif halde bulunur ve oositi çevreleyen yalnızca 1–8 adet tek kat yassı pre-granüloza hücresi içerir. Bu aşamada henüz zona pellusida oluşmamıştır (Resim 2) (Bristol-Gould ve Woodruff, 2006; Reynaud ve diğerleri, 2009; Şimşek, 2012).



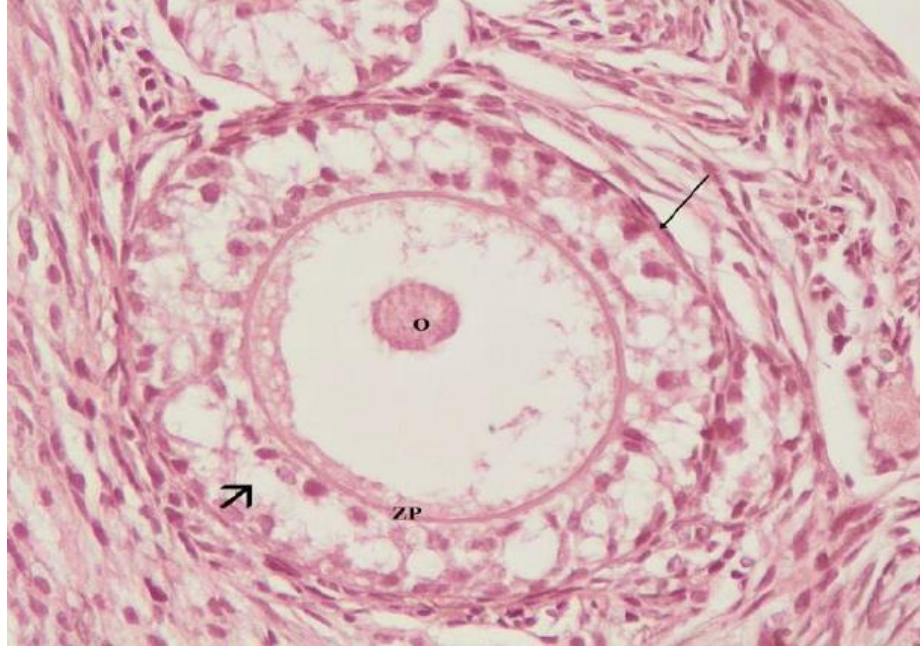
Resim 2. Primordial folikül. Düz granüloza hücreleri (siyah oklar) (Reynaud ve diğerleri, 2009).

Primer foliküller, oosit çapının 30–50 μm’ye ulaştığı ve granüloza hücrelerinin tek katlı küboidal şekle dönüştüğü evredir Ayrıca bu dönemde zona pellusida oluşmaya başlar (Resim 3) (Bristol-Gould ve Woodruff, 2006; Kuzkale, 2016).



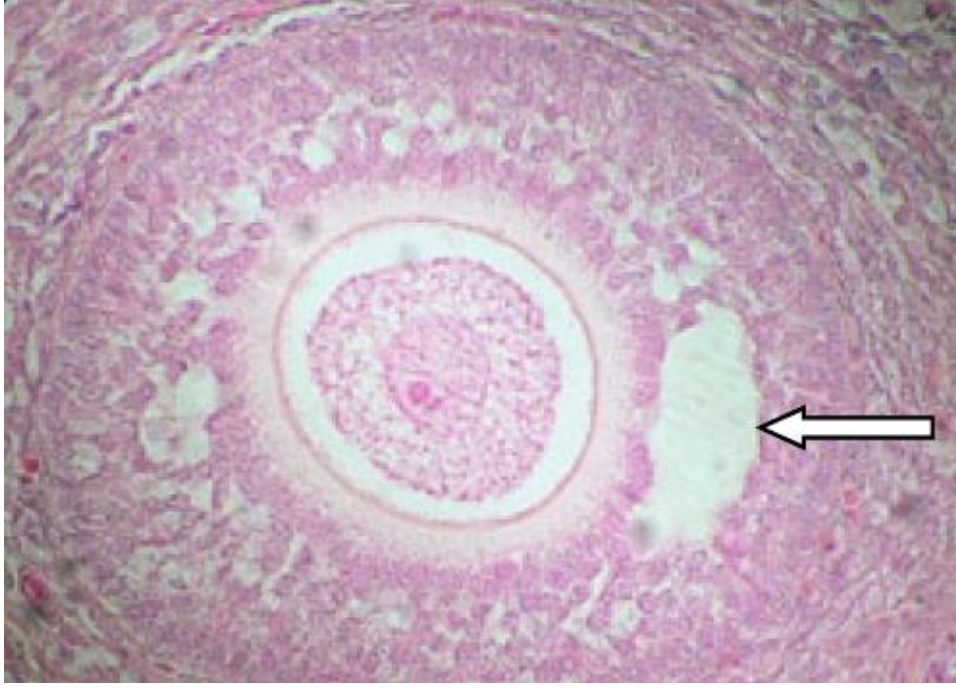
Resim 3. Primer folikül (PF) (Kuzkale, 2016).

Sekonder foliküller, 40–75 μm çapındaki oosit ve 100–400 μm folikül çapı ile karakterizedir. En az iki, fakat genellikle çok daha fazla sayıda granüloza hücresi tabakası görülür ve bazal membranın karşı tarafında, granüloza hücrelerinin bulunduğu bölgenin dışında, artık bir teka hücre tabakası yerleşmiştir (Resim 4) (Bristol-Gould ve Woodruff, 2006; Gözer, 2022; Şimşek, 2012).



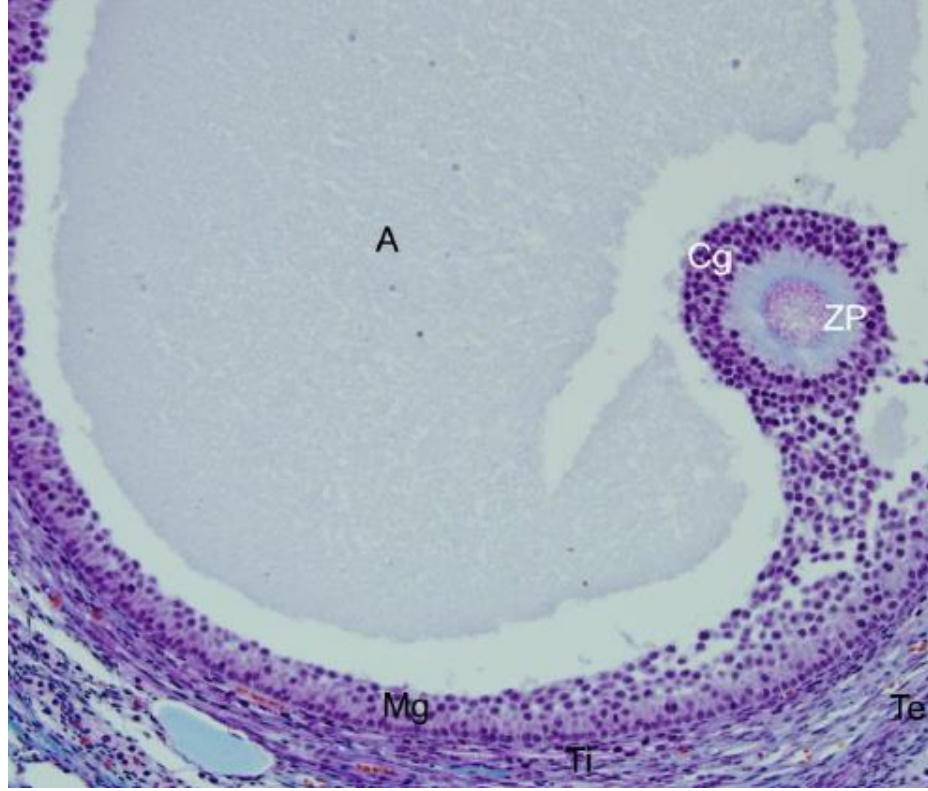
Resim 4. Sekunder folikül. Oosit (O), zona pellusida (ZP), granüloza hücreleri (küçük ok), teka hücreleri (uzun ok) (Gözer, 2022).

Antral (tersiyer) foliküller, oosit çapının 75–90 μm 'ye ulaştığı ve folikül çapının 300–1000 μm olduğu aşamayı temsil eder. Bu evrede granüloza hücrelerinin sıvı salgılamasıyla birlikte foliküler antrum oluşur. Büyük antral foliküllerde, oosit çapı 85–100 μm 'ye, folikül çapı ise 2–3 mm'ye ulaşır. Bu dönemde genişlemiş antrumun çevresinde mural granüloza tabakası ile kumulus hücreleri bulunur. Teka tabakası çok katlı hale gelmiş ve damarlanma artmıştır (Resim 5) (Bristol-Gould ve Woodruff, 2006; Reynaud ve diğerleri, 2009; Şimşek, 2012).



Resim 5. Antral folikül. Antral boşluk (beyaz ok) (Reynaud ve diğerleri, 2009).

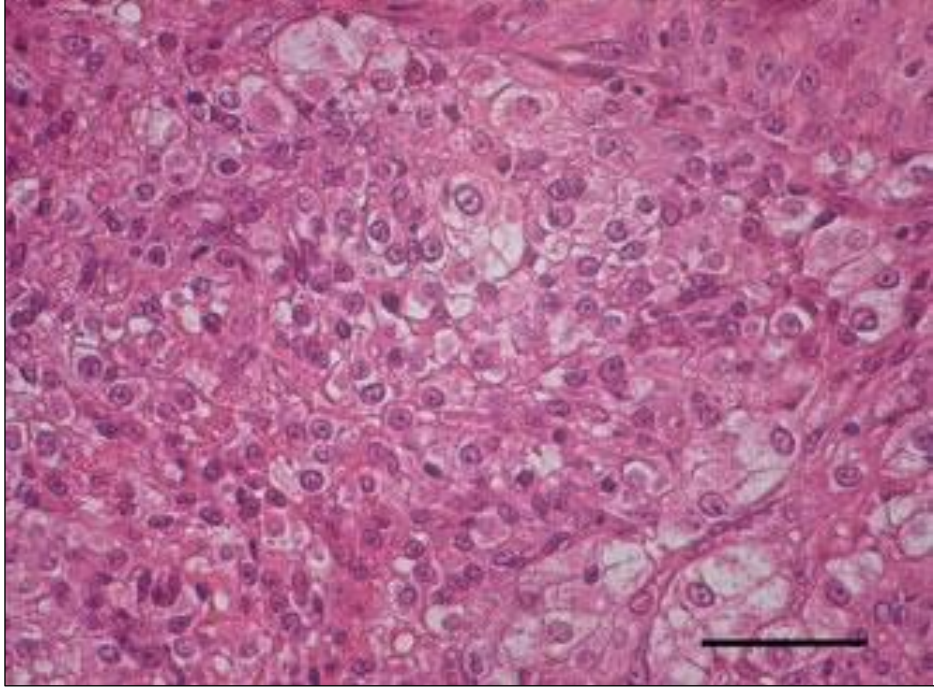
Kedilerde Graaf (preovulatuvar) folikül yaklaşık 3,5 mm çapa ulaşmaktadır. Bu aşamada oositin çapı ortalama 115 μm olup, oositin büyüme sürecinin büyük kısmı antrum oluşumu sırasında tamamlanmıştır. Folikül hacminin antrum sıvı ile artması sonucu granüloza hücreleri kısmen daha ince bir granüloza duvarı görünümü oluşturur. Ovulasyon için LH piki beklenmektedir. Zona pellusida, preovulatuvar evrede kalınlığı yaklaşık 6 μm 'ye ulaşmaktadır (Resim 6) (Kuzkale, 2016; Reynaud ve diğerleri, 2009).



Resim 6. Graaf folikülü. A, Antrum; Cg, Kumulus granüloza hücreleri; Mg, Mural granüloza hücreleri; Te, Teka eksterna; Ti, Teka interna; ZP, Zona pellusida. (Kuzkale, 2016).

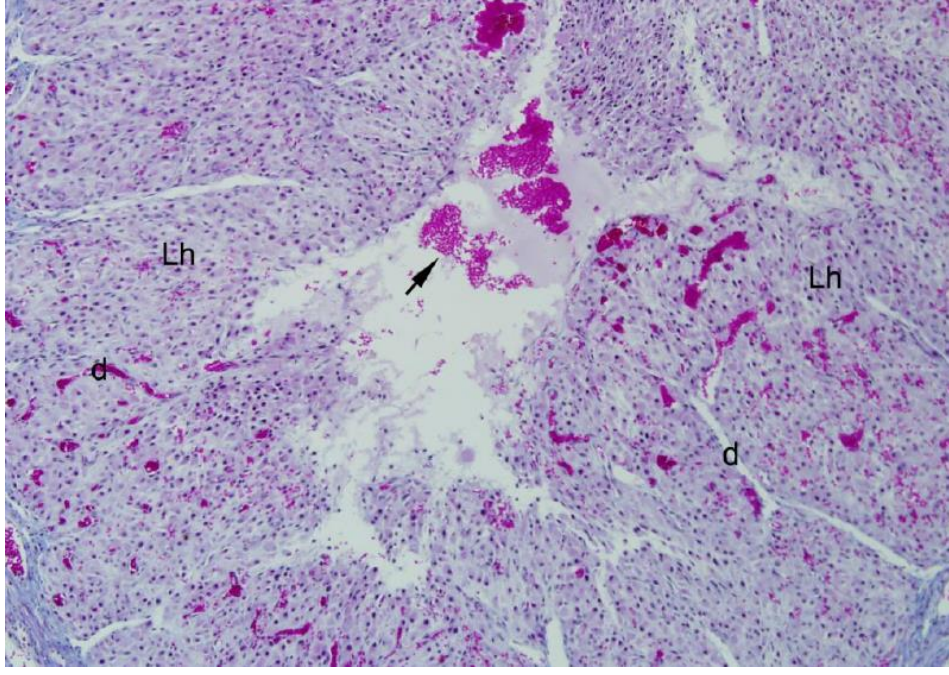
2.3.1. Luteal Dönem ve Korpus Luteum (CL)

Yeterli LH dalgalanması (30–40 ng/ml) sonrasında ovulasyon gerçekleşir ve oosit dışarı atılır. Ovulasyondan hemen sonra folikül duvarı derin kıvrımlar gösterir (Concannon ve diğerleri, 1980; Dawson, 1941); bu kıvrımlar, luteal hücrelere dönüşen teka interna ve granüloza hücrelerinden oluşur (Jewgenow ve diğerleri, 2012). Ovulasyondan önceki LH artışı, granüloza ve teka hücrelerinin luteal hücrelere dönüşmesini tetikler ve böylelikle luteinizasyon başlatılır. Bu süreçte steroid sentezini P_4 yönlendirir. Granüloza hücrelerinden türeyen büyük steroid üretici luteal hücreler (Large luteal cells; LLC) ve teka hücrelerinden köken alan küçük steroid üretici luteal hücreler (Small luteal cells; SLC) gelişir (Murphy, 2000). Korpus luteum, bu steroidojenik hücrelerin yanı sıra endotel hücreleri, fibroblastlar, perisitler ve kan dolaşımından gelen hücreleri de içermektedir (Niswender ve diğerleri, 2000).



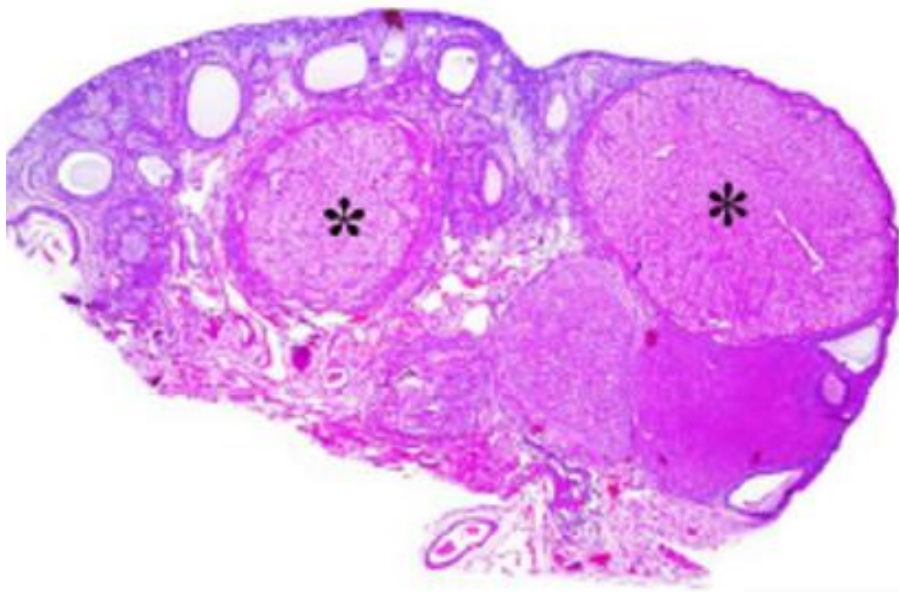
Resim 7. Korpus luteum. Ovulasyon sonrası korpus luteum oluşumu. (Folikül hücrelerinin hipertrofiye uğraması sonucu tipik yuvarlak görünümlü hücreler) (Jewgenow, 2012).

Evcil kedide CL, ovulasyondan hemen sonra şekillenmeye başlar; folikül hücreleri hipertrofiye olur ve 7. günde tipik yuvarlak form kazanır (Resim 7) (Dawson, 1941; Jewgenow, 2012). Granüloza hücreleri kompakt hale gelir, sitoplazmada lipid birikir. Bu durum P_4 öncüllerinin depolanmasına işaret eder (Niswender ve diğerleri, 2000). Korpus luteum, 12–16. günlerde maksimum boyutuna ulaşır. Bu dönemde büyük luteal hücreler, toplam P_4 'ün %80'inden fazlasını üretir (Arikan ve diğerleri, 2009; Niswender ve diğerleri, 2000).



Resim 8. Korpus hemorajikum. d, Damar; Lh, Lutein hücreleri; ok, Folikül boşluğunu dolduran kan hücreleri. (Kuzkale, 2016).

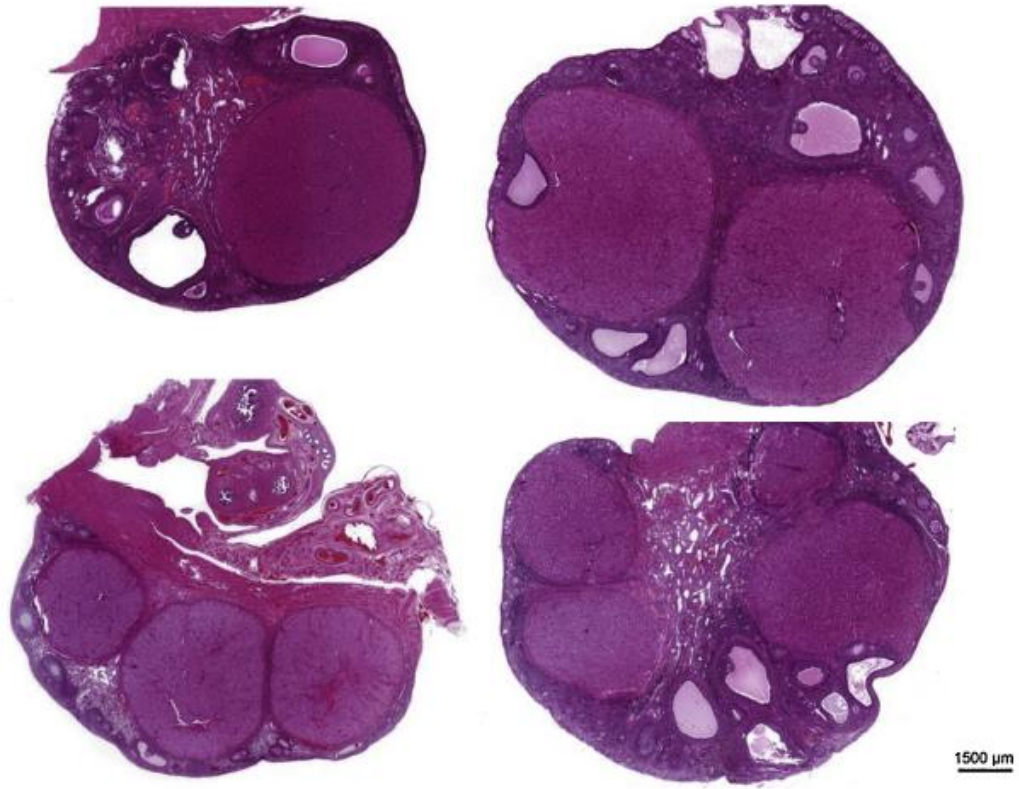
Buna karşılık, erken gelişim evresindeki korpus hemorajikum; opak, koyu kırmızı renkte olup, ovaryum yüzeyinin 2,0–4,0 mm üzerinde belirgin şekilde kabarık görünmektedir (Resim 8). Olgun CL'nin ortalama çapı ise 4,0–4,5 mm dir (Resim 9) (Kuzkale, 2016; Santos ve diğerleri, 2021; Wildt, 1980).



Resim 9. Korpus luteum (*). (Santos ve diğerleri, 2021).

Serum P₄ düzeyleri, luteal gelişimi yansıtarak ovulasyondan 1–2 gün sonra 2 ng/ml’yi aşar ve 10–12 gün içinde 15 ng/ml’nin üzerine çıkar. Yalancı gebelikte bu seviyeler 25–40 gün boyunca korunurken, gebelikte 25–30 gün içinde 40 ng/ml’ye kadar yükselir ve doğuma doğru azalır (Paape ve diğerleri, 1975; Shille ve Stabenfeldt, 1979; Verhage ve diğerleri, 1976). Bu farklılıklar feto-plasental komplekslerden salınan luteotropik ve luteolitik faktörlerle ilişkilidir. Gebelikte relaksin, prolaktin ve prostaglandin F₂ alfa’nın (PGF₂α) yanı sıra, lokal oksitosin sentezinin de ovaryum-uterus etkileşimde rol oynadığı öne sürülmektedir (Addiego ve diğerleri, 1987; Banks ve diğerleri, 1983; Siemieniuch ve diğerleri, 2011; Stewart ve Stabenfeldt, 1985).

Sonuç olarak, CL’nin temel işlevi olan P₄ sentezi erken gebeliğin korunması ve devamı için kritik öneme sahiptir. Ancak CL dinamik bir yapıya sahiptir. Üreme olaylarına bağlı olarak yaşam süresi değişir, ilerleyen dönemde regresyona girerek P₄ üretme kapasitesini kaybeder ve involüsyona uğrar (Resim 10) (Binder ve diğerleri, 2019; Bowen-Shauver ve Telleria, 2003).



Resim 10. Korpus luteum. Tekli ve çoklu korpus luteum görüntüsü. (Binder ve diğerleri, 2019).

2.4. Kedilerde Vajinal Sitoloji

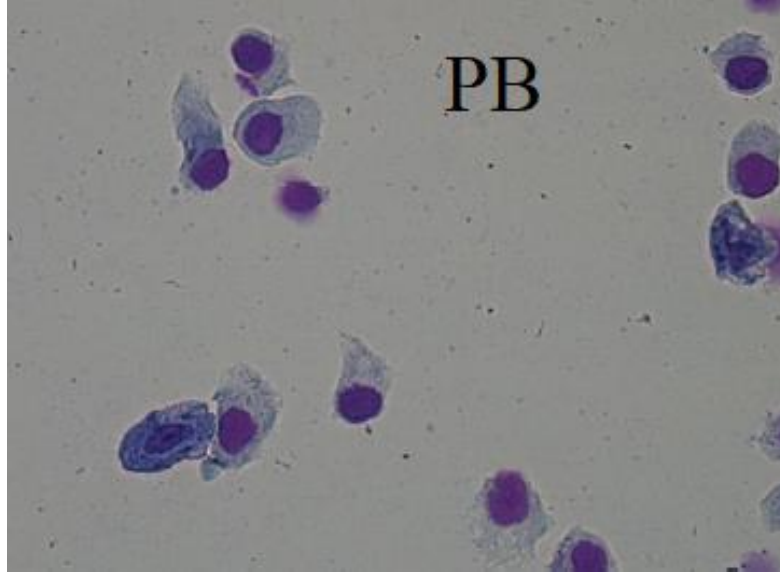
Dişi kedilerde vajinal sitoloji, köpeklerde olduğu kadar yaygın bir tanı yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Bunun başlıca nedenleri arasında kedilerin ani şekilde östrusa girmeleri, provake ovulasyon özellikleri sebebiyle smear örneği alınırken ovulasyonun indüklenmesi ve vajinal sitolojik bulgularla seksüel siklus evrelerinin net biçimde ayrımının güç olması yer almaktadır (Arthur ve diğerleri, 1983; Concannon ve diğerleri, 1980; Kanca ve diğerleri, 2014). Ayrıca, kediler poliöstrik tür olduğu için vajinal sitoloji esas olarak çiftleşme zamanının belirlenmesinde köpeklere kıyasla daha az klinik öneme sahiptir. Bu nedenle, kedilerde östrüs siklusunun proöstrüs ve diöstrüs evrelerindeki vajinal sitolojik profilini inceleyen çalışmalar yetersizdir (Kanca ve diğerleri, 2014).

Buna karşın, seksüel siklus evrelerinde hormonların etkisiyle vajinal mukozadaki hücre yapısında bazı değişiklikler gözlemlenebilir ve bu değişiklikler östrüs evresinin belirlenmesine katkı sağlayabilir (Arthur ve diğerleri, 1983). Özellikle E_2 ve P_4 düzeylerindeki değişimler vajinal epitel hücrelerinde karakteristik değişikliklere neden olur. Artan E_2 konsantrasyonları hücrelerin hızlı çoğalmasını sağlayarak epitel tabakasının kalınlaşmasına ve hücre farklılaşmasına yol açar (Kanca ve diğerleri, 2014). Kedilerde bu hormonal değişimlerin sitolojik bulgularla birebir örtüşmesi köpeklere göre daha belirsizdir ve yorumlanması daha güçtür (Mills ve diğerleri, 1979; Vansondt, 2022).

Vajinal sitolojinin değerlendirilmesinde doğruluk, klinik öykü, fiziksel muayene bulguları ve uygulayıcının deneyimi ile artmaktadır (Moxon ve diğerleri, 2010). Vajinal sitolojide görülen başlıca hücre tipleri ve bunların siklus evrelerine göre değişimleri, östrüs döngüsünün hormonal dalgalanmalarıyla ilişkilidir ve bu nedenle dikkatli bir analiz gerektirir (Arthur ve diğerleri, 1983; Kanca ve diğerleri, 2014).

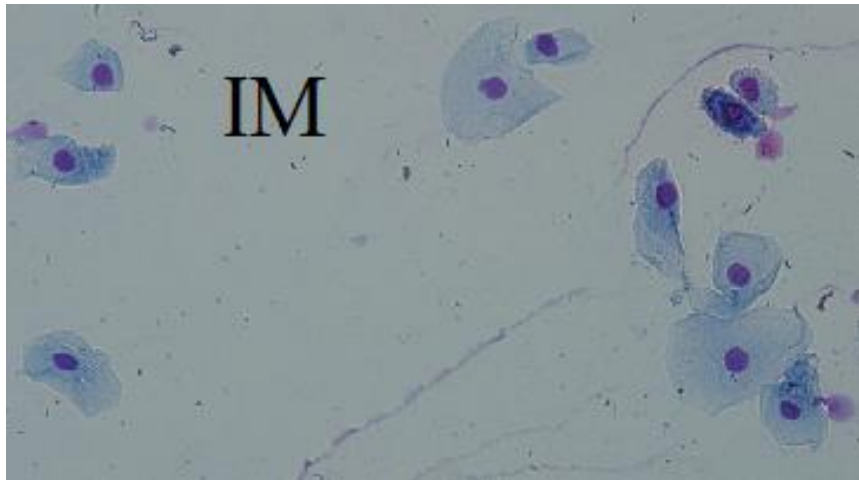
Vajinal epitel hücreleri, *parabazal*, *intermediyer (ara)*, *süperfisiyal (yüzeysel)* ve *anükleer (çekirdeksiz) hücreler* olmak üzere dört temel tipe ayrılır (Kustritz, 2021)

Parabazal hücreler, küçük boyutlu olup genellikle yuvarlak ya da hafif oval şekillidir. Çekirdekleri görece büyüktür, veziküllü yapı gösterir ve hücre içerisinde yalnızca az miktarda sitoplazma bulunur. Boyanma özellikleri genellikle oldukça iyidir ve mikroskopik incelemede net bir şekilde seçilebilirler (Resim 11) (Bell ve diğerleri, Johnson, 2022; 1971; Marti, 2002; Mills ve diğerleri, 1979; Teske, 2009).



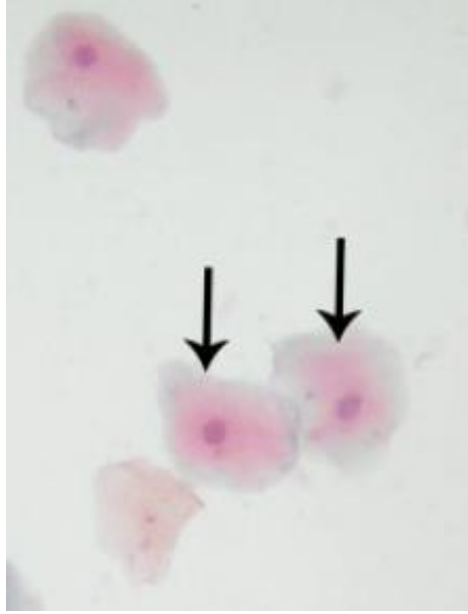
Resim 11 Parabazal hücreler (PB) (Johnson, 2021).

İntermediyer (ara) hücreler, parabazal hücrelere göre biraz daha büyük olan bu hücreler, bazı durumlarda iki katına kadar ulaşabilen boyutlara sahip olabilir. Kenarları düz, oval veya bazen düzensiz yuvarlak formdadır. Çekirdekleri, parabazal hücrelere kıyasla daha küçüktür, ancak sitoplazmaları belirgin şekilde daha fazladır (Resim 12). Bu özellikleri sayesinde parabazal hücrelerden kolayca ayırt edilebilirler (Bell ve diğerleri, Johnson, 2022; 1971; Marti, 2002; Mills ve diğerleri, 1979; Teske, 2009). Parabazal ve intermediyer hücreleri birlikte genellikle non-keratinize hücreler olarak sınıflandırılmaktadır (Bell ve diğerleri, 1971).



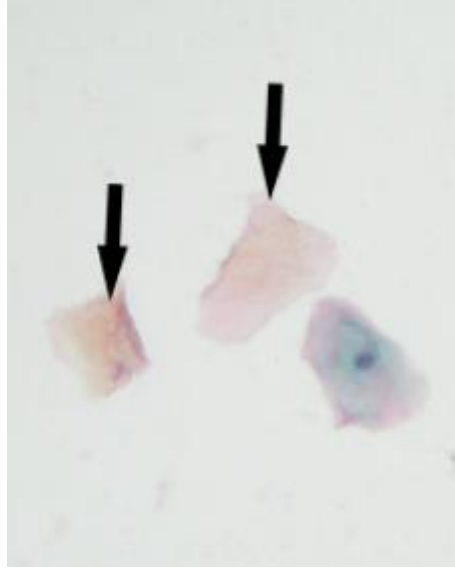
Resim 12 İntermediyer (ara) hücreler (IM) (Johnson, 2021).

Süperfisiyal (yüzeysel) hücreler, vajinal sitolojide gözlenen en büyük hücre tipidir. Sitoplazmalarının kenarları genellikle keskin, düz ya da açılı bir görünüm sergiler. Çekirdekleri küçülmüş, piknotik hâle gelmiş, silikleşmiş olabilir veya bazı hücrelerde çekirdek tamamen kaybolmuştur (Resim 13) (Kanca ve diğerleri, 2014; Kustritz, 2021; Marti, 2002; Mills ve diğerleri, 1979; Teske, 2009).



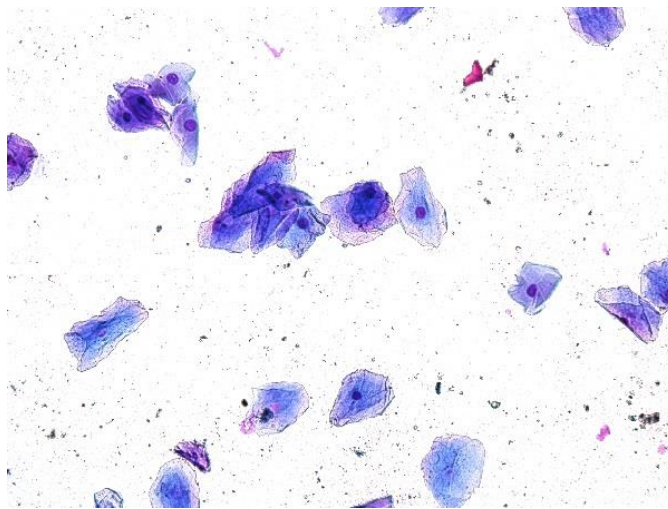
Resim 13 Süperfisiyal hücreler (siyah oklar) (Kanca ve diğerleri, 2014).

Anükleer (çekirdeksiz) hücreler, çekirdeği bulunmayan, düzensiz yapılı vajinal hücrelerdir. Boyut olarak yüzeysel hücrelerden daha küçüktürler (Resim 14). Bu hücreler tam anlamıyla kornifiye olmuş kabul edilir ve bu nedenle literatürde “tam kornifiye hücreler” olarak da adlandırılır (Kanca ve diğerleri, 2014; Marti, 2002; Teske, 2009). Superficial ve anükleer hücreler, birlikte keratinize hücre grubu olarak tanımlanır (Kustritz, 2021).



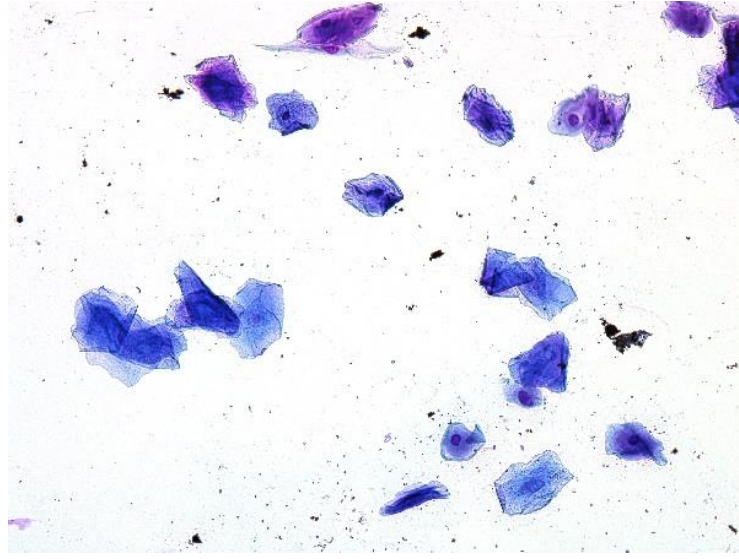
Resim 14 Anükleer hücre (siyah oklar) (Kanca ve diğerleri, 2014).

Proöstrüs evresinde, E₂ seviyelerindeki artışa bağlı olarak vajinal epitelde proliferasyon görülür. Bu durumda vajinal sitolojide intermediyer hücrelerin oranında artış, parabazal hücrelerde azalma görülür. Süperfisiyal hücreler yavaş yavaş görünmeye başlar (Resim 15). Ancak köpeklerdeki gibi keskin bir geçiş görülmez; hücresel değişim yavaş ve düzensizdir. Aynı zamanda, bu dönemde lam zeminin temiz oluşu, yani hücresel olmayan kalıntıların ve hücre kümelerinin azalması foliküler aktivitenin erken ve hassas bir göstergesi olarak kabul edilir ve kedilerin yaklaşık üçte birinde gözlenir (Johnson, 2021; Shille ve diğerleri, 1979).



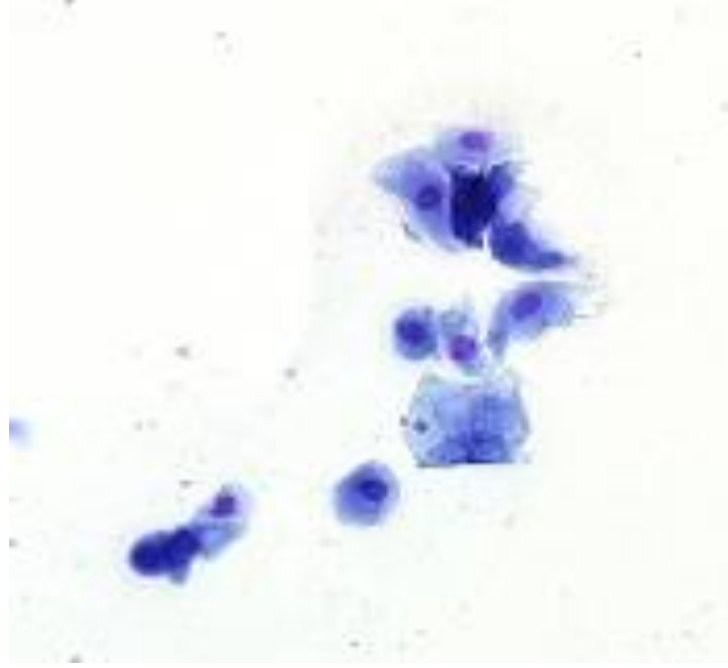
Resim 15. Östrüs dönemindeki bir dişi kedinin vajinal sitolojisi görüntüsü. Hücrelerin %50'sinden fazlası keratinize olup (bu görüntüde %95), birçok hücre çekirdeğini korumaktadır; ancak çekirdek küçülmüş ve piknotik durumdadır. Dişi kedilerde vajinal sitolojide tipik olarak kırmızı kan hücreleri ve beyaz kan hücreleri görülmez (Johnson, 2021).

Östrüs evresinde, E₂ düzeyleri pik yapar ve çiftleşme gerçekleştiğinde LH salınımı tetiklenir. Bu dönemde yüksek E₂ düzeyi, vajinal epitelde belirgin keratinizasyon ile sonuçlanır. Vajinal sürüntülerde bu süreç; %40–60 oranında süperfisiyal hücre, %5–40 arasında anükleer hücre artışı ve intermediyer hücrelerin %45’ten %10’un altına düşmesi ile karakterizedir (Shille ve diğerleri, 1979). Parabazal hücreler bu evrede genellikle yoktur. Östrusun 4–7. günlerinde bu hücrelerin tamamen kaybolduğu bildirilmiştir. Yine bu dönemde kedilerin yaklaşık %90’ında lamda temiz zemin bulunur ve bu özellik östrusun bitiminden sonraki birkaç gün boyunca da devam eder (Resim 16). (Johnson, 2021).



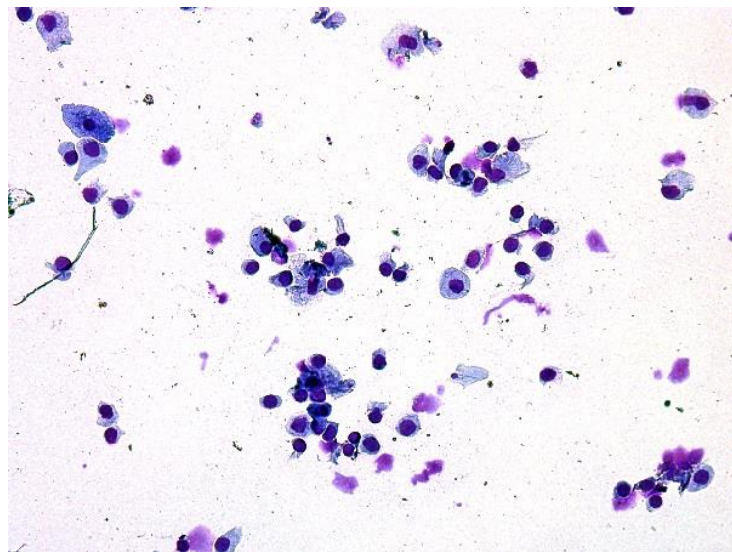
Resim 16. Östrusun orta dönemindeki bir dişi kedinin vajinal sitoloji görüntüsü. Büyük ölçüde keratinize epitel hücrelerinden oluşmakta olup, bu hücrelerin çoğu çekirdeksizdir (Johnson, 2021).

İnteröstrüs evresinde sitolojik olarak intermediyer hücrelerin oranı yeniden artarken, süperfisiyal hücreler azalır (Resim 17). Hücreler arası heterojenlik dikkat çeker. Vajinal sürüntüde hücresel olmayan kalıntılar sıklıkla izlenir (Johnson, 2021; Shille ve diğerleri, 1979).



Resim 17. İnteröstrüs dönemindeki bir dişi kedinin vajinal sitolojisi görüntüsü. İntermediyer ve parabazal hücrelerle karışık halde keratinize hücreler görülür. Kornifiye hücrelerin oranı %50'nin altındadır (Johnson, 2021).

Diöstrüs evresinde, P₄'ün baskınlığı epitel tabakasında yenilenmeye neden olur. Daha genç hücre tipleri olan parabazal ve küçük intermediyer hücreler sitolojide baskın hale gelir. Süperfisiyal hücre oranı belirgin şekilde azalır (Resim 18) (Johnson, 2021; Wildt ve diğerleri, 1981).



Resim 18. Diöstrüs dönemindeki bir dişi kedide vajinal sitoloji görüntüsü. Küçük intermediyer ve parabazal hücrelerin görülmesiyle karakterizedir (Johnson, 2021).

Anöstrüs evresinde smear görüntülerinde intermediyer ve süperfisiyal hücrelerin yaklaşık eşit oranda bulunduğu, hücresel olmayan kalıntıların ise sık gözleendiği belirtilmiştir. Sitolojik görünüm, interöstrüs fazına benzerlik gösterir (Shille ve diğerleri, 1979).

2.5. Kedilerde Ovulasyon Mekanizması

Kediler provoke ovulasyona sahip türlerdir (Şimşek, 2012). Çiftleşme yanı sıra, mekanik (baget veya pamuklu çubuk kullanılarak) veya hormonal uyarımlar (GnRH, LH) ile ovulasyon şekillenebilmektedir (Goericke-Pesch, 2010; Greulich, 1934).

Ovulasyon mekanizmasında, erkek kedinin penisinden kaynaklanan vajinal stimülasyon, spinal afferent sinirler aracılığıyla dişi kedinin hipotalamusuna iletilir. Bu uyarı, GnRH salınımını tetikler ve ardından hipofizin ön lobundan LH salınımı gerçekleşir. Luteinize edici hormon salınımı, çiftleşmeden sonraki 10 dakika içinde başlamakta olup, salınım miktarı çiftleşme sayısı ile orantılı olarak artar (Concannon ve diğerleri, 1980; Romagnoli, 2005).

Luteinize edici hormon salınımı, vajinaya uygulanan penis stimülasyonun şiddeti ve sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Her çiftleşme LH sekresyonunu uyarabilse de bu uyarıların tümü ovulasyonla sonuçlanmayabilir. Dişi kedilerde dört kez çiftleşme sonrası kandaki LH düzeyinin anlamlı ölçüde yükseldiği, buna karşın yalnızca bir çiftleşmenin LH seviyesinde yetersiz bir artışa yol açtığı ve ovulasyonun gerçekleşmemesine neden olabileceği bildirilmiştir (Banks ve Stabenfeldt, 1982; Concannon ve diğerleri, 1980; Romagnoli, 2005). Kedilerde maksimum LH düzeyine ortalama 8–12 çiftleşme sonrasında, yaklaşık 4 saat içinde ulaşıldığı ve hormon seviyesinin 24 saat içinde yeniden bazal değerlere indiği bildirilmiştir (Concannon ve diğerleri, 1980). Genellikle, erken östrüsta birden fazla kez çiftleştirilen dişilerin yüksek bir yüzdesinde ovulasyon meydana geldiği belirtilmektedir (Ferré-Dolcet ve diğerleri, 2021; Tsutsui ve diğerleri, 2009).

Ovulasyon, çiftleşme kaynaklı LH pikinden yaklaşık 24 saat sonra gerçekleşir ve çiftleşmeden sonraki 3. günden itibaren belirgin P₄ artışı tespit edilir. Ovulasyon öncesinde plazma P₄ düzeyleri düşük seyrederken, ovulasyonun ardından anlamlı bir artış gösterir ve bu artış gebelik süresince ya da luteal faz boyunca devam eder (Feldman ve Nelson, 2004). Progesteron konsantrasyonunun 1,0 ng/ml'den yüksek olması, dişide luteal fonksiyonun ve dolayısıyla ovulasyonun göstergesi olarak kabul edilir (Shille ve Stabenfeldt, 1979; Wildt ve diğerleri, 1981).

Östrüs dönemindeki dişi kedilerde LH'nın salınımı, ovulasyonun ve/veya olgun foliküllerin luteinizasyonunun hemen ardından östrüs belirtilerinin hızla ortadan kaybolmasını takip eder. Bu durum gebe olmayan kedilerde 25-40 veya gebe kedilerde 57-72 gün süren luteal fazın tam gelişimi ve CL oluşumuyla sonuçlanır (Ferré-Dolcet ve diğerleri, 2021; Kanca ve diğerleri, 2014; Kustritz, 2006).

Shille ve diğerleri, (1983), kedilerde çiftleşmenin ardından LH salınımı ve ovulasyon sürecini incelemişlerdir. Çiftleşme sonrası LH salınımı dakikalar içinde başlamış ve bazı bireylerde 16–20 saate kadar sürebilmiştir. Ovulasyon, çiftleşmeden yaklaşık 24 saat sonra başlayıp 32. saate kadar tamamlanmıştır. LH salınımı uzun (16 saat) veya kısa süreli (4 saat) olabilmekte; her iki durumda da ovulasyon gerçekleşebilmektedir. Ovulasyon sürecinin tamamlandığı ilk zaman noktası 25. saat olarak belirlenmiş, foliküllerden E₂ salgısındaki azalma ise 16. saatte başlamıştır. Bu bulgular, kedilerde tek bir çiftleşme uyarısının dahi yeterli LH salınımını tetikleyerek başarılı ovulasyon sürecini başlatabildiği yönünde yorumlanmıştır.

Kedilerde çiftleşme veya vajinal stimülasyon gibi mekanik uyarılar olmaksızın ovulasyon SO olarak da gerçekleşebilir (Pereira ve diğerleri, 2024). Dişi kedilerde SO oluşumunda çeşitli çevresel ve bireysel faktörlerin rol oynadığı bildirilmektedir. İleri yaş, grup halinde barındırma ve erkek bireylerin çiftleşmesiz varlığı gibi durumların SO oranını artırabileceği belirtilmiştir (Lawler ve diğerleri, 1991). Öte yandan, genç dişilerde, tek başına barındırılanlarda ve erkek bireyle hiçbir teması olmayan kedilerde de SO'nun gözlemlenebildiği rapor edilmiştir (Lawler ve diğerleri, 1991). Kafeste veya erkek kedilerden izole şekilde barındırılan dişi kedilerde, veteriner hekimin kan alma gibi klinik müdahaleleri ya da çevresel stres faktörleri sonucunda LH salınımı gözlemlenebilmektedir (Gudermuth ve diğerleri, 1997; Lawler ve diğerleri, 1993). Ayrıca, bazı dişi kediler nadiren ovulasyon gösterirken, bazıları herhangi bir uyarı olmadan da düzenli şekilde SO sergileyebilmektedir (Lawler ve diğerleri, 1991; Vansandt, 2022).

Bunun yanı sıra, çiftleşme gerçekleşmese bile erkek kedinin dişi üzerine çıkması ya da dişinin kuyruk, baş veya sırtının kuyruğa yakın kısmının okşanması gibi fiziksel temasların da SO oranını artırabileceği bildirilmektedir (Concannon ve diğerleri, 1980; Gudermuth ve diğerleri, 1997; Pereira ve diğerleri, 2024). Yapılan çalışmalarda kedilerde SO oranının %35 ile %87 arasında değiştiği bildirilmiştir (Binder ve diğerleri, 2019; Ferré-Dolcet ve diğerleri, 2021; Graham ve diğerleri, 2000; Pelican ve diğerleri, 2005; Pereira ve diğerleri, 2024). Ayrıca, safkan dişi kedilerde tekrarlayan östrüs siklusları arasında haftalar süren uzun aralıkların gözlenmesi, SO'yu takiben luteal fazın oluşabileceğine işaret etmektedir (Romagnoli ve diğerleri, 2019).

2.6. Kedilerde Ovulasyonun Farmakolojik İndüksiyonu

Kedilerde ovulasyon indüksiyonunda hCG ve GnRH kullanılmaktadır (Ferré-Dolcet ve diğerleri, 2021; Goericke-Pesch, 2010). Bazı önemli endokrin ve moleküler farklılıklara rağmen östrüs dönemindeki dişi kedilerde ovulasyonun uyarılmasında her ikisi de etkilidir. Endokrin açıdan bakıldığında GnRH, hipotalamustaki hormonu taklit ederek anterior hipofizden LH'nın salınımını tetikler ve ovaryumlarda P₄ salgılanmasına neden olurken, hCG hipotalamus-hipofiz eksenini atlayarak doğrudan ovaryumu etkiler. Bu fark, ovulasyon indüksiyonunun etkinliğini değiştirmez, ancak hipofiz duyarlılığının kontrol edilmesi gerektiği durumlarda dinamik testlerde önemli olabilmektedir (Ferré-Dolcet ve diğerleri, 2021).

2.6.1. İnsan Koriyonik Gonadotropinin (hCG) Etki Mekanizması

İnsan Koriyonik Gonadotropin, insan plasentasının sinsityotrofoblast hücreleri tarafından sentezlenen ve yapısal olarak LH ile büyük oranda benzerlik gösteren glikoprotein yapıda bir hormondur (Kam, 1981). Az miktarlarda da FSH etkisine sahip olduğu bilinmektedir (Alaçam, 2010). Molekül ağırlığı izoformuna bağlı olarak 25–50 kDa arasında değişen büyük bir glikoprotein hormondur (Ferré-Dolcet ve diğerleri, 2021; Riccetti ve diğerleri, 2017). Oligosakkarit bileşenleri nedeniyle uzun bir yarı ömre sahiptir ve enjeksiyon sonrası dolaşımında yaklaşık 4 güne kadar kalabilir (Ferré-Dolcet ve diğerleri, 2021; Stenman ve diğerleri, 2008). Bu özelliği, dişi kedilerde yapılan uygulamalarda hCG'nin yalnızca ovulasyonu başlatmakla kalmayıp aynı zamanda folikülogenezis üzerinde de etkili olmasına neden olmaktadır (Graham ve diğerleri, 2000). Bu etki sonucunda, ilk ovulasyonu izleyen 5–7 gün içerisinde yeni folikül gelişimi ve ek ovulasyonlar meydana gelebilmekte, bu da E₂ ve P₄ düzeylerinde uzamış yükselmelere yol açarak embriyo taşınımı ve implantasyonu olumsuz etkileyebilmektedir (Ferré-Dolcet ve diğerleri, 2021; Graham ve diğerleri, 2000; Pelican ve diğerleri, 2006). Ayrıca, hCG'nin sık uygulanması bağışıklık sistemini uyararak anti-gonadotropin antikor oluşumuna yol açabilir. Swanson ve diğerleri (1995), hCG içeren östrüs indüksiyon protokollerine maruz kalan dişi kedilerde anti-hCG nötralizan immünoglobulinler tespit etmiş ve 50 gün arayla yapılan tekrar uygulamalar sonucunda ovaryum yanıtında direnç geliştiğini bildirmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, Pelican ve diğerleri (2006) da hCG enjeksiyonları arasında en az altı aylık bir aranın bırakılması gerektiğini vurgulamıştır.

Dişi kedilerde hCG'nin ovulasyonu indüklemek amacıyla kullanıldığı çalışmalarda, tek doz uygulama sonrası çoğu kedi türünde 37–42 saat içinde ovulasyonun gerçekleştiği bildirilmiştir (Pelican ve diğerleri, 2006). Ovulasyon zamanlamasının belirlenmesine yönelik bir diğer çalışmada ise, hCG'nin LH benzeri etkisi sayesinde ovulasyonun yaklaşık 29–32 saat içinde gerçekleştiği, ancak 200 IU/kedi dozuna rağmen ovulasyona dair doğrudan histolojik bulgular izlenmemiştir. Bu durumun zamanlama hataları, folikül olgunlaşmasının yetersizliği, mevsim dışı uygulama ve fizyolojik kondisyon gibi faktörlerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Jeon ve diğerleri, 2014). Farklı dozların değerlendirildiği bir çalışmada ise, 50 IU/kedi ve 100 IU/kedi hCG uygulamalarının ovulasyonu indüklemeye yetersiz kaldığı, buna karşılık 200 IU/kedi hCG dozunun başarılı şekilde ovulasyon ve CL oluşumu sağladığı rapor edilmiştir. Ancak daha yüksek dozlarda bazı bireylerde aşırı uyarım belirtileri gözlenmiş ve fizyolojik olmayan etkiler nedeniyle dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır (Wildt ve Seager, 1978).

Kedilerde ovulasyonun tetiklenmesi için 250–500 IU/kedi dozunda intramüsküler (i.m) hCG uygulandığında, olgun foliküllerin %90'ından fazlasında ovulasyonun gerçekleştiği bildirilmiştir (Alaçam, 1994; Olson ve diğerleri, 1992; Uslu ve Gülyüz, 2012). Yapılan çalışmalarda, ovulasyonun hCG uygulamasını takiben 25–29 saat içinde gerçekleştiği rapor edilmiştir (Uslu ve Gülyüz, 2012).

Yoshimura ve diğerleri (2021), kızgınlığa getirilen kedilerin her birine 250 IU/kedi hCG verilerek ovulasyonun sağlanması planlanmıştır. Çalışmanın sonucunda hCG uygulanan grupta ovulasyonun hCG'ye bağlı olarak sağlandığı sonucuna varılmıştır.

Donoghue ve diğerleri, (1993), hCG uygulamasının zamanı ve protokolünün evcil kedilerde folikül gelişimi, oosit kalitesi ve *in vitro* dölleme başarısı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Doğal östrusun birinci gününde uygulanan hCG'nin, daha az sayıda folikül gelişimi ve büyük oranda olgunlaşmamış oosit ile sonuçlandığı; ikinci ve üçüncü gün uygulamalarında ise bu oranların anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir. Anöstrüs dönemdeki kedilere gebe kısırak serum gonadotropini [Pregnant mare serum gonadotrophin (PMSG)] uygulamasını takiben verilen hCG'nin, folikül ve oosit sayısını belirgin şekilde artırdığı ve *in vitro* fertilizasyon (IVF) için daha fazla kaliteli oosit elde edilmesini sağladığı saptanmıştır. Embriyo bölünme oranları her iki grupta benzer olsa da PMSG/hCG grubunda toplam embriyo verimi daha yüksek bulunmuştur.

Evcil kedilerde ovaryum aktivitesi ve ovulasyon üzerine hCG veya GnRH hormonlarının, tek başına ya da tekrarlayan çiftleşme uyarılarıyla birlikte uygulanmasının etkilerini

değerlendirildiği çalışmada (Goodrowe ve Wildt, 1987), doğal östrüsta olan ve FSH ile östrüs indüklenen kedilerde, her iki hormonun da uygulandığı beş farklı protokol karşılaştırılmış, en yüksek ovulasyon oranının hCG'nin çiftleşme ile uygulanmasıyla elde edildiği bildirilmiştir. GnRH'nin çiftleşme ile uygulanması da ovulasyonu artırmış olmakla birlikte, hCG kadar güçlü bir etki göstermemiştir. Aynı çalışmada her iki hormonun tek başına uygulanması ise ovulasyon üzerinde sınırlı etki yaratmıştır. Bu bulgular, hCG'nin özellikle çiftleşme uyarısıyla birlikte uygulandığında kedilerde ovulasyonu en etkin şekilde indüklediğini ortaya koymaktadır

Kediler dışında birçok memeli türünde de hCG, ovulasyonun indüksiyonu amacıyla yaygın şekilde kullanılmaktadır. Tavşanlarda ovulasyon indüksiyonu için 15–30 IU/tavşan aralığındaki hCG dozlarının optimum başarı sağladığı bildirilmiştir (Bomsl-helmreich ve diğerleri, 1989). Aynı çalışmada daha yüksek dozlarda uygulanması ovulasyon oranını artırsa da prematüre luteinizasyon ve ovulasyon şekillenemeyen foliküller gibi istenmeyen yan etkilerin de arttığı belirtilmektedir.

2.6.2. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) Etki Mekanizması

Gonadotropin Salgılatıcı Hormon ya da Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon (LHRH), hipotalamusun nöronları tarafından sentezlenen decapeptit yapısında bir hormondur. Bu hormon, hipotalamo-hipofizer portal sistem aracılığıyla ön hipofize taşınarak burada yer alan spesifik GnRH reseptörlerine bağlanmakta ve FSH ile LH salınımını tetiklemektedir (Gobello, 2007,2012; Kaçar ve diğerleri, 2015).

Foliküler evrenin sonlarında GnRH salınımı artmakta, luteal evrenin sonlarında ise azalmaktadır. Pulsatil salınımın nasıl düzenlendiği tam olarak bilinmemekle birlikte, mevsimsel değişiklikler, stres ve beslenme gibi çevresel faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir. Ayrıca GnRH, proteazlar tarafından hızla yıkıldığı için biyolojik yarılanma ömrü oldukça kısa olup (2–5 dakika), bu durum farmakolojik kullanımını sınırlamaktadır (Gobello, 2007). Ancak, kısa etkili günlük enjeksiyonların yanı sıra deri altı implantlar ve kas içi depo enjeksiyonları gibi uzun etkili formülasyonlar da bulunmaktadır (Gobello, 2012).

Gonadotropin salgılatıcı hormon molekülünün aminoasit diziliminin değiştirilmesiyle daha güçlü biyolojik aktiviteye sahip GnRH analogları (agonist ve antagonist formlar) elde edilmiştir. Bu analoglar, küçük molekül yapıları sayesinde ovaryum hiper stimülasyonuna neden olmamakta ve bağışıklık sistemi tarafından tanınmadıkları için tekrar eden

uygulamalarda anti-GnRH antikorlarının gelişmesine yol açmamaktadır (Ferré-Dolcet ve diğerleri, 2021; Gobello, 2007).

Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri, reseptör aktivasyonu yoluyla FSH ve LH düzeylerinde geçici bir artışa (flare-up etkisi) neden olurken, uzun süreli ve düşük doz uygulamalar, hipofiz bezinde yer alan GnRH reseptörlerinin sayısında azalmaya (down-regülasyon) neden olarak FSH ve LH düzeylerinin baskılanmasına yol açmaktadır (D'Occhio ve diğerleri, 2000; Fontaine ve Fontbonne, 2011; Schäfer-Somi ve diğerleri, 2014). Bu grup içerisinde yer alan leuprolide, buserelin ve deslorelin gibi bileşikler uzun etkili formülasyonlara sahiptir (Gobello, 2012). Öte yandan, GnRH antagonistleri reseptörlere bağlanarak agonistlerin aksine stimülatör etki oluşturmaz, böylece doğrudan hipofizer baskılama sağlarlar (Heber ve diğerleri, 1982). Bu özellikleriyle, antagonistlerin artış etkisi olmaksızın hipofiz üzerine hızlı ve etkili bir baskılama sağladığı gösterilmiştir (Behre ve diğerleri, 1997). Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri; kontrasepsiyon, seksüel steroidlere bağlı hastalıkların tedavisi ve istenmeyen seksüel davranışların önlenmesi gibi birçok reproduktif amaçla kullanılmaktadır (Gobello, 2012).

Özellikle dişi kedilerde GnRH'nın ovulasyon indüksiyonundaki etkinliğine dair sınırlı sayıda rapor mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, östrusun 2. gününde 25 µg/kedi dozda sentetik GnRH analogu olan gonadorelin uygulanan 4 dişi kedinin tamamında ovulasyon sağlandığı bildirilmiştir (Chakraborty ve diğerleri, 1979). Aynı dozla (25 µg/kedi) östrusun 2. veya 3. gününde uygulandığı başka bir çalışmada ise, 10 dişi kedide ortalama 4 CL ve 2 anovulatör folikül gelişimi tespit edilmiş, ancak ovulasyonun gerçekleşip gerçekleşmediğine dair net bir bilgi rapor edilmemiştir. Gonadorelin enjeksiyonunun 12 saat arayla iki kez tekrarlandığı ve bu uygulama sonucunda 15 dişi kediden 12'sinde ovulasyon sağlandığı, ancak yalnızca 4'ünün gebe kaldığı belirtilmiştir (Goodrowe ve Wildt, 1987).

Ferré-Dolcet ve diğerleri (2021) tarafından yapılan çalışmada 50 µg/kedi dozunda gonadorelin uygulamasının ardından dişi kedilerin %84'ünde ortalama 5 CL geliştiği, kızgınlık belirtilerinin kaybolduğu ve ovulasyonun gerçekleştiği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, plasebo grubundaki kedilerin sadece %37'sinde ovulasyon gözlenmiş ve ortalama 5 CL oluşmuştur. Ayrıca, tedavinin östrusun erken döneminde (2. gün) yapılmasının ovulasyon oranlarını anlamlı şekilde artırdığı (yaklaşık %86,5) belirtilmiştir.

Östrüs döneminde artan E₂ seviyelerine bağlı olarak ortaya çıkan yüksek sesle bağırma, huzursuzluk, yerlerde yuvarlanma, lordoz pozisyonu ve kuyruğu yana alınması gibi davranışsal

belirtiler, özellikle ev ortamında yaşayan hayvan sahipleri açısından rahatsız edici olabilmektedir. Bu nedenle birçok hayvan sahibi, kedisini östrüs döneminde kliniğe getirerek OHE talebinde bulunmaktadır. Ancak bu dönemde artan östrojenik etkiye bağlı olarak endometriyumda meydana gelen proliferasyon ve artmış vaskülarizasyon, cerrahi girişimlerin riskini artırmakta; bu nedenle operasyonun siklusun inaktif fazına ertelenmesi önerilmektedir. Öte yandan, bazı hayvan sahipleri gelecekte yavru alma planı nedeniyle kısırlaştırmaya sıcak bakmamakta, ancak kızgınlık davranışlarının giderilmesini istemektedir. Bu gibi durumlarda ovulasyonun mekanik veya farmakolojik yollarla indüklenmesi, östrusun fizyolojik olarak sonlandırılması açısından etkili bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Bu amaçla kullanılan GnRH analogları ve hCG, hipotalamo-hipofizer-gonadal aks üzerinde etki göstererek ya endojen LH salınımını uyarak ya da doğrudan LH benzeri etkiyle ovulasyonu tetiklemektedir (Ferré-Dolcet ve diğerleri, 2021). Ovulasyonun yapay olarak indüklenmesi yalnızca evcil kedilerde klinik amaçlarla değil, aynı zamanda nesli tehdit altında olan yaban kedisi türlerinde, genetik çeşitliliğin korunması ve popülasyonun sürdürülebilirliği açısından yürütülen kontrollü üreme programlarında da önem taşımaktadır. Bu amaçla bu tez çalışmasında, östrüs dönemindeki evcil dişi kedilere uygulanan GnRH ve hCG enjeksiyonlarının ovulasyonu indükleme etkinlikleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi, farklı etki mekanizmaları sebebiyle ovaryan yanıt üzerindeki klinik, hormonal, sitolojik ve histolojik etkilerinin detaylı şekilde incelenmesi; ayrıca foliküler gelişim, CL oluşumu, serum P₄ düzeyleri ile vajinal sitoloji arasındaki ilişkilerin analiz edilmesi amaçlandı.

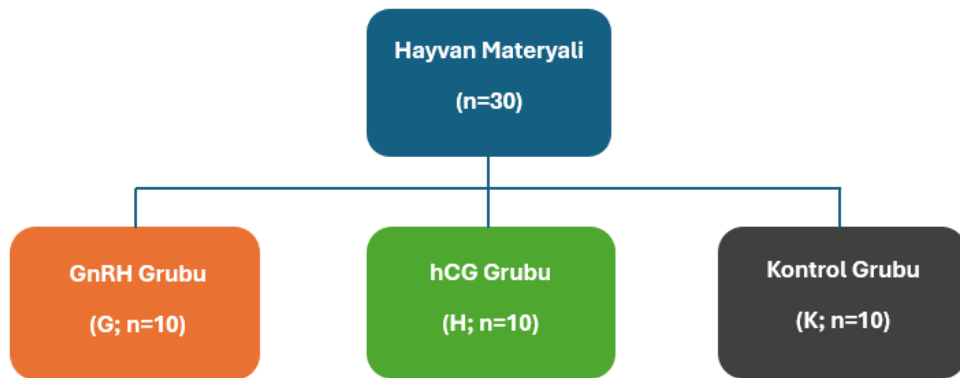
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 24/08/2023 tarih 64583101/2023/114 sayılı ve 21/03/2024 tarih 64583101/2024/40 sayılı izinlerine dayanarak gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hayvan Materyali

Çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı Kliniği'ne kısırlaştırma (ovaryohisterektomi; OHE) amacıyla getirilen sahipli ve sağlıklı dişi kedilerde gerçekleştirildi. Çalışmanın amacına uygun hayvan materyalini sağlamak için kısırlaştırılması istenilen kedilerin östrüs döneminde kliniğe getirilmesine yönelik kedi sahipleri çalışma hakkında bilgilendirilerek muayene ve operasyon için takvim oluşturuldu. Çalışmaya onay veren kedi sahiplerine “**Bilgi Onam Formu**” imzalatıldı (Ek 3). Çalışmaya dahil edilen kedilerin çalışma süresince ve post operatif bakımları çalışma için hazırlanan klinik ortamında gerçekleştirildi.

Çalışma kapsamında GnRH, hCG ve Kontrol (plasebo) olmak üzere üç grup oluşturuldu. Kontrol grubu K, hCG grubu H, GnRH grubu G olarak nitelendirildi. Çalışmaya farklı zamanlarda dahil edilen 30 dişi kedi, her bir gruba eşit sayıda (n=10) kedi düşecek şekilde rastgele gruplara dağıtıldı. Çalışma grupları ve hayvan sayıları dağılımı Şekil 6'de sunuldu.



Şekil 6. Çalışma grupları ve hayvan sayısı dağılımı.

Çalışmaya dahil edilen kedilerin ırk, yaş ve vücut ağırlıkları Tablo 1’de sunuldu. Çalışma grupları oluşturulurken kedilerin benzer yaş (1-3 yaş) ve vücut ağırlığı aralığına sahip, sakin mizaçlı olmalarına dikkat edildi.

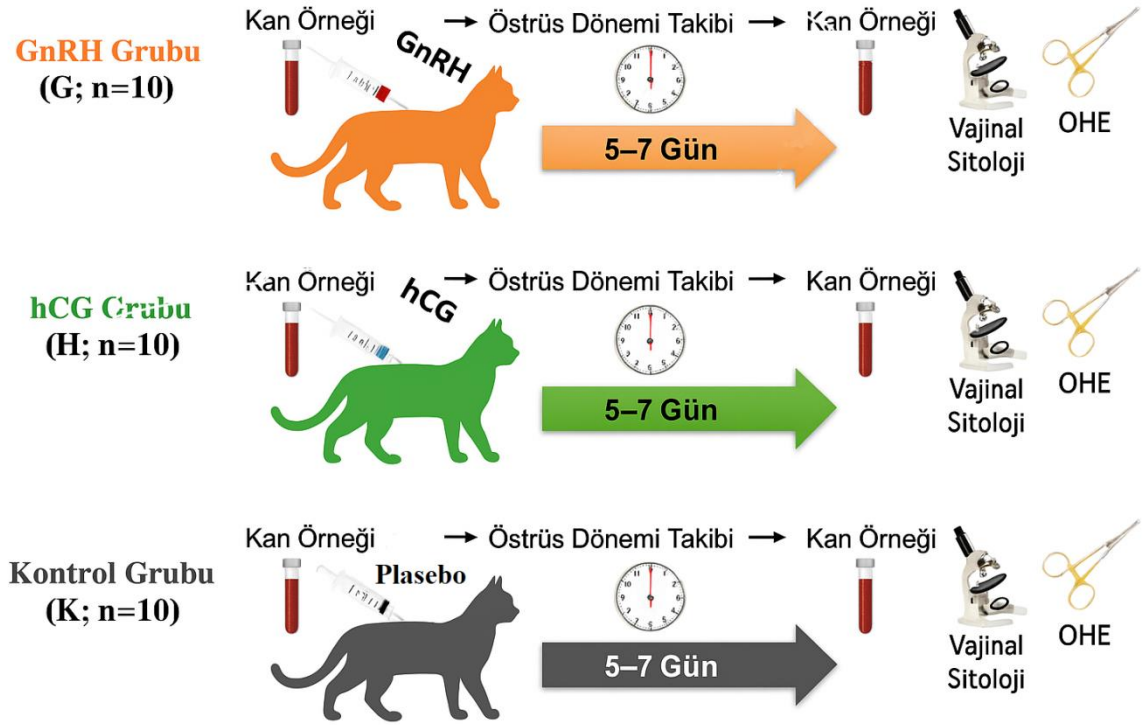
Tablo 1. Çalışma gruplarına alınan kedilerin ırk, yaş, vücut ağırlıkları.

Kedi No	Çalışma Grubu	Çalışma Kodu	İrk	Yaş	Ağırlık
1	GnRH	G1	Tekir	2	3,00
2		G2	British	2,5	3,60
3		G3	Scotish	1,5	2,70
4		G4	British	1	2,40
5		G5	British	1,5	2,70
6		G6	British	2	3,20
7		G7	Tekir	1,5	3,00
8		G8	British	1,5	3,20
9		G9	Smokin	1,5	2,80
10		G10	British	2	3,80
11	hCG	H1	Tekir	1,5	3,00
12		H2	Smokin	1	2,40
13		H3	Tekir	2	2,60
14		H4	British	2	2,80
15		H5	Tekir	1,5	3,40
16		H6	British	1	2,60
17		H7	Tekir	1,5	2,80
18		H8	Tekir	1	2,60
19		H9	Tekir	2	2,40
20		H10	British	1,5	3,20
21	Kontrol	K1	Tekir	1,5	2,30
22		K2	Tekir	1,5	2,80
23		K3	Tekir	1,5	2,70
24		K4	Tekir	1,5	3,20
25		K5	Tekir	1,5	2,90
26		K6	Tekir	1,5	3,40
27		K7	Smokin	2	3,20
28		K8	British	1,5	2,70
29		K9	Tekir	2	3,50
30		K10	British	1,5	2,80

G: GnRH, H: hCG, K: Kontrol

Çalışmada GnRH (G; n=10) grubuna dahil edilen kedilere 50 µg/kedi Gonadorelin asetat (Ovarelin, Ceva, Fransa) i.m yolla (Romagnoli ve diğerleri, 2016), hCG (H; n=10) grubuna dahil edilen kedilere 250 IU/kedi hCG i.m (Chorulon, Intervet, Hollanda), Kontrol (K; n=10)

grubuna alınan kedilere ise hCG veya GnRH ile benzer miktarlarda %0,9 Sodyum Klorür (NaCl) plasebo olarak aynı yolla enjekte edildi. Tüm gruplarda enjeksiyon günü çalışmanın 0. günü olarak kaydedildi. Ovulasyon uyarımı sonrası (GnRH, hCG, Kontrol) kedilerdeki östrüs davranışlarındaki değişiklikler gözlemlenerek kayıt altına alındı. Çalışma dizaynı Şekil 7’de gösterildi.



Şekil 7. Çalışma dizaynı.

Çalışmaya alınan kedilerin östrüs döneminin kaçınıcı gününde oldukları anamnez bilgileri doğrultusunda kayıt altına alındı. Bu kapsamda çalışma gruplarına dahil edilen kedilerin östrüs döneminin kaçınıcı gününde çalışmaya başlandığı, yapılan uygulamalar ve günleri Tablo 2’de sunuldu.

Tablo 2. Çalışma gruplarındaki kediler yapılan uygulamalar ve günleri.

Kedi Çalışma Grup Kodu	Östrüs Günü	1. Kan Alma Günü	Uygulama	2. Kan Alma Günü	Uygulama OHE arası gün
G1	2	10.07.2024	GnRH	16.07.2024	6
G2	3	16.07.2024	GnRH	22.07.2024	6
G3	3	04.03.2024	GnRH	10.03.2024	6
G4	2	19.08.2024	GnRH	25.08.2024	6
G5	3	20.09.2024	GnRH	25.09.2024	5
G6	4	20.09.2024	GnRH	25.09.2024	5
G7	2	09.10.2024	GnRH	16.10.2024	7
G8	3	15.10.2024	GnRH	22.10.2024	7
G9	3	25.10.2024	GnRH	31.10.2024	6
G10	4	25.11.2024	GnRH	2.12.2024	7
H1	2	05.12.2024	hCG	12.12.2024	7
H2	5	10.12.2024	hCG	17.12.2024	7
H3	4	16.12.2024	hCG	23.12.2024	7
H4	3	18.12.2024	hCG	24.12.2024	6
H5	4	23.10.2024	hCG	30.10.2024	7
H6	2	23.12.2024	hCG	29.12.2024	6
H7	2	30.12.2024	hCG	6.01.2025	7
H8	2	20.01.2024	hCG	27.01.2024	7
H9	3	20.01.2025	hCG	27.01.2025	7
H10	2	20.01.2025	hCG	27.01.2025	7
K1	3	05.07.2024	Plasebo	9.07.2024	4
K2	3	30.12.2024	Plasebo	6.01.2025	7
K3	4	27.10.2024	Plasebo	1.11.2024	5
K4	4	27.10.2024	Plasebo	1.11.2024	5
K5	4	27.10.2024	Plasebo	1.11.2024	5
K6	4	27.10.2024	Plasebo	1.11.2024	5
K7	2	22.11.2024	Plasebo	29.11.2024	7
K8	5	28.11.2024	Plasebo	3.12.2024	5
K9	3	28.11.2024	Plasebo	3.12.2024	5
K10	2	05.12.2024	Plasebo	12.12.2024	7

G: GnRH, H: hCG, K: Kontrol

3.2. Kan Serumu Örneklerinin Toplanması

Çalışmadaki tüm gruplardaki kedilerden östrüs zamanı (ovulasyon uyarımından önce) ve OHE operasyonu öncesi P4 konsantrasyonlarını belirlemek amacıyla kan örnekleri alındı. Kan örnekleri *Vena cephalica antebrahi*'den en minimal düzeyde stres altında tekniğine uygun olarak 8 ml'lik jelli serum tüplerine alındı. Serum tüplerindeki kan örnekleri 3000 rpm'de 15

dakika santrifüj edildi ve ayrılan kan serumu Eppendorf tüplerine aktarıldı. Serum örnekleri, P₄ analizi yapılncaya kadar -20°C’de (Arçelik, Türkiye) muhafaza edildi (Resim 19).



Resim 19. Çalışma gruplarındaki kedilere ait kan serumu numuneleri.

Serum örneklerinde P₄ konsantrasyonu Abbott Architect i2000 analiz cihazı (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) kullanılarak kemilüminesan mikrapartikül immunolojik tetkik (CMIA) yöntemi ile belirlendi.

3.3. Vajinal Sitoloji

Bu çalışmada, OHE operasyonu öncesinde tüm kedilere vajinal sitolojik muayene uygulandı. Örnekleme için serum fizyolojik (veya %0,9 NaCl) solüsyonu ile nemlendirilmiş steril pamuk uçlu bir svap kullanıldı. Kedilerde vajinanın kısa olması ve vulvar dudakların hemen kranialinde belirgin bir daralmanın bulunması nedeniyle, svap vestibulum/vajinanın tavanından servikse kadar uygun açıyla ilerletildi. Serviksin hemen gerisinde dorsal vajinal duvara yaslanarak sabitlendi ve kendi eksenini etrafında birkaç kez döndürüldü (Hiemstra ve

diğerleri, 2001; Johnston ve diğerleri, 2001). Her zaman keratinize hücreler içerdiğinden değerlendirmeyi yanıltıcı olabileceği için klitoral fossadan kaçınıldı. Svap, kontaminasyonu önlemek amacıyla çevre dokulara temas ettirilmeden, orta hattan geriye doğru dikkatlice çekildi.

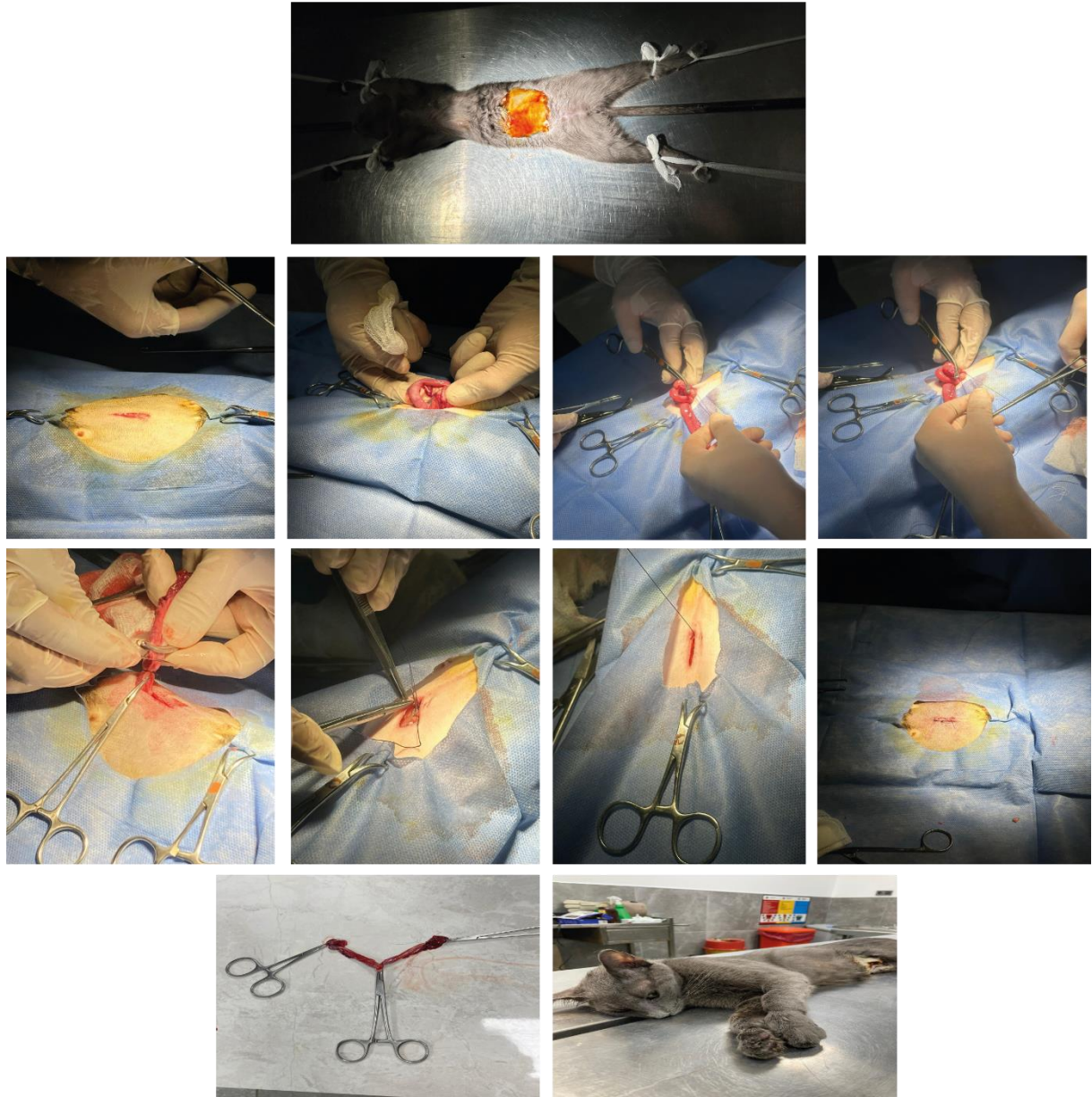
Toplanan hücresel materyal, temiz lam üzerine 4–5 hat oluşturacak şekilde yuvarlanarak yayıldı ve oda sıcaklığında 10–15 dakika süreyle kurutuldu (Öcal ve Aydın, 1999). Kuruyan lamlar, hücrelerin sabitlenmesi amacıyla metil alkol ile tespit edildi ve alkolün tamamen buharlaşması beklendi. Daha sonra lamlar distile su ile yıkandı ve tekrar kurumaya bırakıldı. Hazırlanan lamlar, %5’lik Giemsa boyası içeren şaleye yerleştirildi ve 30 dakika süreyle boyandı (Çine, 2018). Boyama işlemi tamamlandıktan sonra lamlar distile su ile yıkanarak fazla boyadan arındırıldı ve kuruması sağlandı. Mikroskopik inceleme için hazırlanan lamlar, SOIF B203 Binoküler mikroskop (Achromat LED) altında 4x, 10x, 20x ve 40x objektiflerle değerlendirildi. Görüntüler, AmScope MU800 8 MP mikroskop kamerası (USB 2.0) ile bilgisayara aktarıldı. Örneklem sırasında lam yüzeyine sürtme yapılmadı; böylece hücrelerin zarar görmesi önleni ve hücrelerin homojen yayılması sağlandı.

3.4. Ovaryohisterektomi (OHE) Operasyonu

Operasyondan 8 saat öncesinde kedilerin önlerinden mamaları alındı. Premedikasyon amacıyla 0,045 mg/kg dozunda Atropin Sülfat (%2 Atropin, 2 mg/ml, Vetaş, Türkiye) subkutan (s.c) (Salar ve diğerleri, 2019), 10 dakika sonra Ksilazin hidroklorit 2 mg/kg dozda (%2 Xylazinbio, 20 mg/ml, Bioveta, Çek Cumhuriyeti) i.m yolla (Bilen ve Akgül, 2021) 10 dakika sonra 10 mg/kg Ketamin Hidroklorür (%10 Keta-Kontrol, 100 mg/ml, Doğa İlaç, Türkiye) i.m yolla uygulandı (Durmuş ve Çakır, 2019). İntramusküler enjeksiyonlar arka bacağıın kaudalinde kalan *M.semitendinosus* ve *M.semimembranosus* kaslarının arasından girerek lateralde bulunan kasa enjekte edildi. Enjeksiyon her uygulamada diğer bacağıa yapılacak şekilde değiştirildi (Aydın ve Abay, 2013).

Tüm grupların operasyonları median hattan *Fossa umbilicalisin* 2 cm altından 1 cm’lik ensizyon hattı açılarak gerçekleştirildi. Operasyon bölgesi hazırlık aşamasında yeterli genişlikte tıraş edildi ve povidone iyot ile dezenfeksiyonu sağlandı. Operasyon bölgesi daha sonra sterilize olan serviyet beziyle sınırlandırıldı. Ensizyon hattı önce deri, deri altı bağ dokusu, kas dokusu (*Linea alba*) ve periton uygun aseptik koşullar altında açıldı. Abdominal boşluğa girildikten

sonra ovaryumlar uterus engeli yardımı ile tespit edildi. Tespit edilen ovaryum ve uterus tekniğe uygun şekilde emilebilir 2/0 numara Vicryl iplikler kullanılarak ligature edildi ve uzaklaştırıldı. Ovaryum ve uterus uzaklaştırıldıktan sonra rutin olarak abdominal duvar ve deri yine emilebilir 2/0 numara vicryl iplikler kullanılarak kapatıldı (Tektepe, 2019). Kedi OHE operasyonuna ait görseller Resim 20’de sunuldu.



Resim 20. Kedilerde ovaryohisterektomi (OHE) operasyonu.

Çalışmadaki kedilere operasyon sonrası 10 mg/kg Amoksisilin+Klavulonik Asit s.c yolla (Synulox, Zoetis, İtalya) günde 1 kez olacak şekilde 3 gün süreyle uygulandı (Tektepe, 2019).

Analjezik ajan olarak operasyondan hemen önce s.c yolla 0,2 mg/kg dozda meloksikam (Meloxicam, Bavet, Türkiye) tek doz olarak uygulandı. (Binder ve diğeri, 2019).

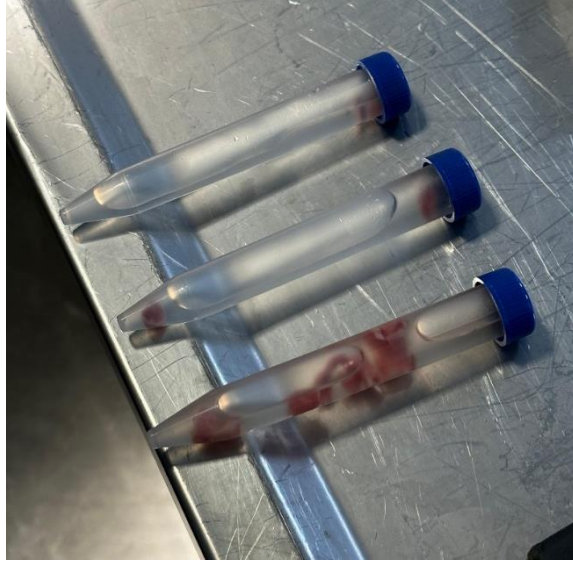
Operasyon sonrası uzaklaştırılan ovaryum ve uterus dokularının makroskopik görüntüleri kayıt altına alındı (Resim 21).



Resim 21. Ovaryum ve uterus dokusunun makroskopik görüntüsü.

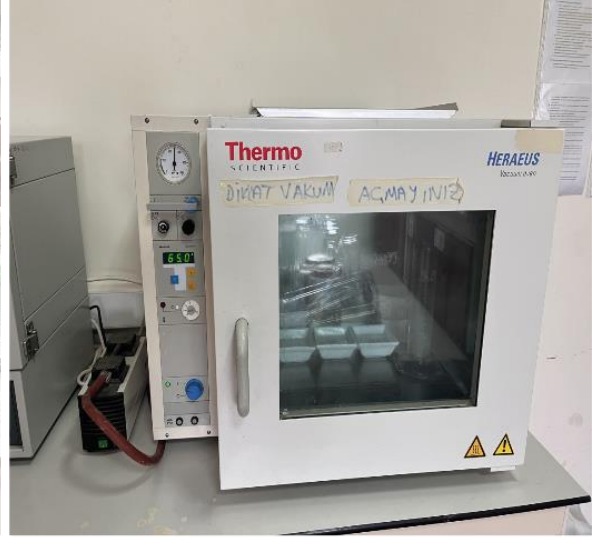
3.5. Doku Örneklerinin Hazırlanması

Ovaryohisterektomi operasyonu ile uzaklaştırılan ovaryum dokusu falkon tüplerde %10'luk nötral buffer formalin solüsyonunda 24 saat tespit edildi (Resim 22).



Resim 22. Ovaryum dokularının falcon tüpler içinde %10'luk nötral buffer formalin solüsyonuna alınması.

Daha sonra doku örnekleri, bilgileri de küçük kağıtlara not edilerek, kasetler içine alındı. Tespit solüsyonunun dokudan uzaklaştırılması için, bir gece boyunca dokular kavanoz içinde akarsuda yıkandı. Sonraki dehidrasyon aşamasında dokular sırasıyla %70, %80 %96, %100 (alkol-I), %100 (alkol-II) ve %100 (alkol-III)'de birer saat tutuldular. Devamında ksilol I, ksilol II ve ksilol III solüsyonlarında yarımşar saat şeffaflandırıldılar. Şeffaflandırma işleminde, dehidre edici maddenin (alkol) gömme (embedding) materyalini çözecek bir madde ile (ksilol) yer değiştirmesi sağlandı. Bu aşamadan sonra dokular, şeffaflandırma ajanı olan ksilolün gömme materyali (paraplast) ile yer değiştirmesi için önce ksilol + paraplastta 60°C'lik etüvde 15 dakika tutuldu. Takiben doku erimiş paraplasta alınıp etüvden dışarıya alındı. Doku takip protokolünün ikinci gününde, vakumlu etüvde 60°C'de paraplast eritildikten sonra, 3 saat boyunca 60°C'de 500 mb basınçta tutularak paraplastın dokuya infiltrasyonu sağlandı. Sonrasında paraplasta gömme işlemi (bloklama) gerçekleştirildi (Resim 23) (Culling ve diğerleri, 1985).



Resim 23. Ovaryum dokularının parafine gömülmesi.

3.6. Parafine Gömülen Doku Örneklerinin Kesilmesi

Parafin bloklardan Leica 2125 RT (Nussloch, Almanya) marka çevirmeli mikrotom kullanılarak 200 μ m arayla 6 μ m kalınlığında kesitler seri olarak alındı (Resim 24). Alınan kesitlerin bulunduğu lamlar kutulara konularak muhafaza edildi (Resim 25). Kesitlere genel görünümü incelemek amacıyla üçlü boyama (Culling ve diğerleri, 1985) metodu uygulandı.



Resim 24. Parafine gömülü doku örneklerinin kesilmesi.



Resim 25. Doku kesitleri bulunan lamaların lam kutularında muhafaza edilmesi.

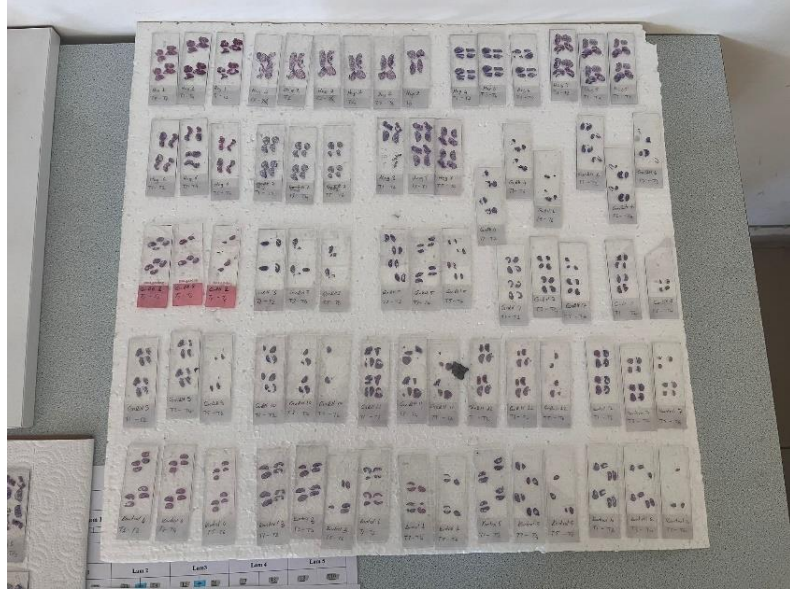
3.7. Preperatların Boyanması (Üçlü Boyama Metodu)

Doku kesitleri üçlü boyama metodu (triple staining method) uygulanarak boyandı. Boyama protokolüne göre ilk olarak parafin kesitler iki defa beşer dakika xylolde tutularak deparafinizasyonu sağlandı. Daha sonra sırasıyla üçer dakika %100 (alkol-I), %100 (alkol-II), %96, %80 ve 70'lik alkolde bekletilerek, ksilol uzaklaştırılıp dokunun hidrasyonu

gerçekleştirildi. Distile suda lamalar iki kez çalkalandı ve beş dakika eşme suyunda yıkandı. Doku kesitleri Weigert'in hemotoksilen solüsyonunda sekiz dakika çekirdek boyaması için bekletildi. Daha sonra tekrar akan eşme suyunda beş dakika yıkandı. Metil karbonatta bir dakika çalkalamadan sonra beş dakika akan eşme suyunda, üç dakika da distile su içerisinde bekletildi. Asit fuksin boya solüsyonuna sitoplazma boyaması için iki kez batırılıp çıkarıldı. Fosfotungustik asitte bağ doku beyazlaşınca kadar (yaklaşık 14 dakika) bekletildi. Sonrasında iki kez beşer dakika distile suda yıkandı. Kesitler bağ doku boyaması için 30 saniye anilin blue boya solüsyonunda bekletildi. Daha sonra dört kez distile suda çalkalandı. Sonrasında %2'lik asetik asitte üç dakika bekletililip sırasıyla hızlıca distile sudan ve %96 alkolden geçirildi. Kesitler sırasıyla %96, %100 (alkol-I), %100 (alkol-II) alkol serisinde üçer dakika tutularak dehidre edildi. Devamında iki defa beşer dakika ksilolde bekletilerek şeffaflandırıldıktan sonra, yapıştırıcı olarak entellan ve lamel ile kapatıldı (Resim 26 ve Resim 27).



Resim 26. Doku kesitlerinin boyanması.



Resim 27. Üçlü boyama metodu ile boyanmış doku kesitleri.

3.8. Histolojik Değişimlerin Belirlenmesi

Her bir döneme ait doku kesitlerinde folikül tipleri ve CL'ler sayıldı. Doku kesitlerinin görüntülenmesinde Leica-DMLB araştırma mikroskopi ve Axiocam 208 color (Carl Zeiss, Milan, Italy) mikroskop kamerası kullanıldı (Resim 28).



Resim 28. Doku kesitlerinin görüntülenmesinde kullanılan mikroskop ve kamera.

3.9. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Yapılan analizler sonucunda $P < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tanımlayıcı istatistik kapsamında gruplara ait sayısal verilerin aritmetik ortalama, standart hata (SEM), minimum–maksimum değerler, medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR) kaydedildi. Kedilerin yaş ve vücut ağırlığı gibi parametrik nitelikteki veriler için dağılımın normalliği Shapiro-Wilk testi, varyans homojenliği ise Levene testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesinde, normal dağılım gösteren parametrelerde parametrik, göstermeyenlerde non parametrik testler kullanıldı. Yaş ve vücut ağırlığında bu ön koşullar sağlandığı için gruplar arası karşılaştırmalarda Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) uygulandı ve anlamlı fark tespit edilen durumlarda farkın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığı Tukey HSD testi uygulanarak belirlendi.

Serum P₄ konsantrasyonu, folikül tipleri ve CL sayısının dağılımları Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen verilerde gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis H testi, ikili karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı (Tekin, 2003).

Ayrıca, östrüs dönemindeki kedilerde yapılan hormon uygulamalarının ovulasyona etkisini belirlemek amacıyla elde edilen CL sayıları ile serum P₄ düzeyleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. CL sayısının P₄ düzeyine etkisini belirlemek üzere doğrusal regresyon analizi gerçekleştirildi.

3.10. Kullanılan Cihaz ve Aletler

Sunulan çalışmanın yürütülmesinde Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı ve Histoloji Anabilim Dalı'nda kullanılan ekipman ve imkanlar Tablo 3'te özetlendi.

Tablo 3. Kullanılan cihaz ve aletler.

CİHAZ ve ALETLER	FİRMA
Leica 2125 RT	Nussloch, Almanya
Leica-DMLB araştırma mikroskopu	Leica, Almanya
Axiocam 208 Mikroskop kamerası	Carl Zeiss, Milan, Italy
Vakumlu Etüv	<u>Thermo Scientific.</u> Almanya
Abbott Diagnostics,	Abbott Park, IL, USA
AmScope MU800 8 MP Microscope Camera USB 2.0 Mikroskop kamerası	Amscope, Çin
SOIF B203 Binoküler -Achromat LED	SOIF, USA
Soğuk Dondurucu	Arçelik, Türkiye
Otomatik Pipetler	Medispec, Çin
Santrifüj	Elektromag, Turkey

4. BULGULAR

Bu çalışmada dişi kedilerde östrüs döneminde uygulanan GnRH ve hCG hormonlarının etkinliğinin araştırılması amacıyla çalışmaya 30 kedi dahil edildi. Çalışma gruplarındaki kedilerin yaş ve vücut ağırlıklarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 4'te sunuldu.

Tablo 4. Çalışma gruplarındaki kedilerin yaş ve vücut ağırlığı tanımlayıcı istatistikleri.

Grup Adı	n	Yaş (yıl) (Ort±SEM)	Yaş (yıl) (Min–Max)	Ağırlık (kg) (Ort±SEM)	Ağırlık (kg) (Min–Max)
G	10	1,7±0,14	1,0–2,5	3,09±0,16	2,4–3,8
H	10	1,5±0,13	1,0–2,0	2,78±0,11	2,4–3,4
K	10	1,6±0,07	1,5–2,0	2,95±0,12	2,3–3,5

Veriler ortalama (Ort) ± standart HATA (SE) ve minimum (Min) – maksimum (Max) aralıkları ile sunuldu. G: GnRH, H: hCG, K: Kontrol.

Varyans analiz sonuçlarına göre yaş ve vücut ağırlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı [Yaş: $F(2,27) = (0,77)$, $P=(0,472)$, $\eta^2=(0,054)$; Ağırlık: $F(2,27) = (1,22)$, $P=(0,312)$, $\eta^2=(0,083)$].

Çalışmada enjeksiyonlar östrüsün 2–5. günlerinde uygulandı. G grubunda enjeksiyon günleri 2–4. günler arasında ($2,9\pm0,74$), H grubunda 2–5. günler arasında ($2,9\pm1,04$), K grubunda ise 2–5. günler arasında ($3,4\pm0,97$) yoğunlaştığı belirlendi. Enjeksiyonlar çoğunlukla östrüsün 2–4. günlerinde gerçekleştirildi ve gruplar arasında enjeksiyon günlerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı [Ki-kare= $(4,80)$, $df=(6)$, $P=(0,57)$] (Tablo 5).

Tablo 5. Dişi kedilerde ovulasyon uyarımı yapılan östrüs günü.

Grup	Enjeksiyon Günü (Min–Max)	Ortalama±SS	Enjeksiyonların Yoğunlaştığı Günler	İstatistiksel Sonuç
G	2–4	$2,9\pm0,74$	2–3. günler	Ki-kare= $4,80$ $P=0,57$
H	2–5	$2,9\pm1,04$	2–3. günler	
K	2–5	$3,4\pm0,97$	3–4. günler	
Toplam	2–5	$3,1\pm0,94$	2–4. günler	

Gruplar arasında enjeksiyon günlerinin dağılımı Ki-kare testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $P<0,05$ olarak kabul edildi. G: GnRH, H: hCG, K: Kontrol.

Çalışmaya dahil edilen östrüs dönemindeki kedilere uygulanan enjeksiyonlar sonrası OHE operasyonuna kadar gözlenen kızgınlık belirtileri Tablo 6’da verildi. GnRH enjeksiyonu uygulanan grupta, kedilerin %60’sında kızgınlık belirtilerinin operasyon gününe gelmeden (2-5 gün içinde) geçtiği, %40’ında kızgınlık belirtilerinin devam ettiği tespit edildi. hCG uygulanan grupta kedilerin dokuzunun kızgınlık belirtilerinin daha da arttığı sadece bir kedide enjeksiyondan üç gün sonra belirtilerin kaybolduğu belirlendi. Kontrol grubunda ise kedilerin sekizinde kızgınlık belirtilerinin azaldığı ama hala devam ettiği sadece iki kedide enjeksiyondan 2-3 gün sonra belirtilerin kaybolduğu tespit edildi.

Tablo 6. Hormon uygulamalarının kedilerin östrüs belirtilerine etkileri.

G Grubu	Enjeksiyon sonrası Östrüs Belirtileri	H Grubu	Enjeksiyon sonrası Östrüs Belirtileri	K Grubu	Enjeksiyon sonrası Östrüs Belirtileri
G1	2.gün sonra belirtiler geçti.	H1	Devam ediyor.	K1	Azaldı ama devam ediyor.
G2	5.gün sonra belirtiler geçti.	H2	3.gün sonra belirtiler geçti.	K2	Devam ediyor.
G3	3.gün sonra belirtiler geçti.	H3	Daha da arttı.	K3	Hafif olarak devam ediyor.
G4	Devam ediyor.	H4	Daha da arttı.	K4	Hafif olarak devam ediyor.
G5	Devam ediyor.	H5	Daha da arttı.	K5	Hafif olarak devam ediyor.
G6	Devam ediyor.	H6	Daha da arttı.	K6	Hafif olarak devam ediyor.
G7	Devam ediyor.	H7	Daha da arttı.	K7	Hafif olarak devam ediyor.
G8	4.gün sonra belirtiler geçti.	H8	Daha da arttı.	K8	3.gün sonra belirtiler geçti.
G9	5.gün sonra belirtiler geçti.	H9	Daha da arttı.	K9	2.gün sonra belirtiler geçti.
G10	4.gün sonra belirtiler geçti.	H10	Daha da arttı.	K10	Hafif olarak devam ediyor.

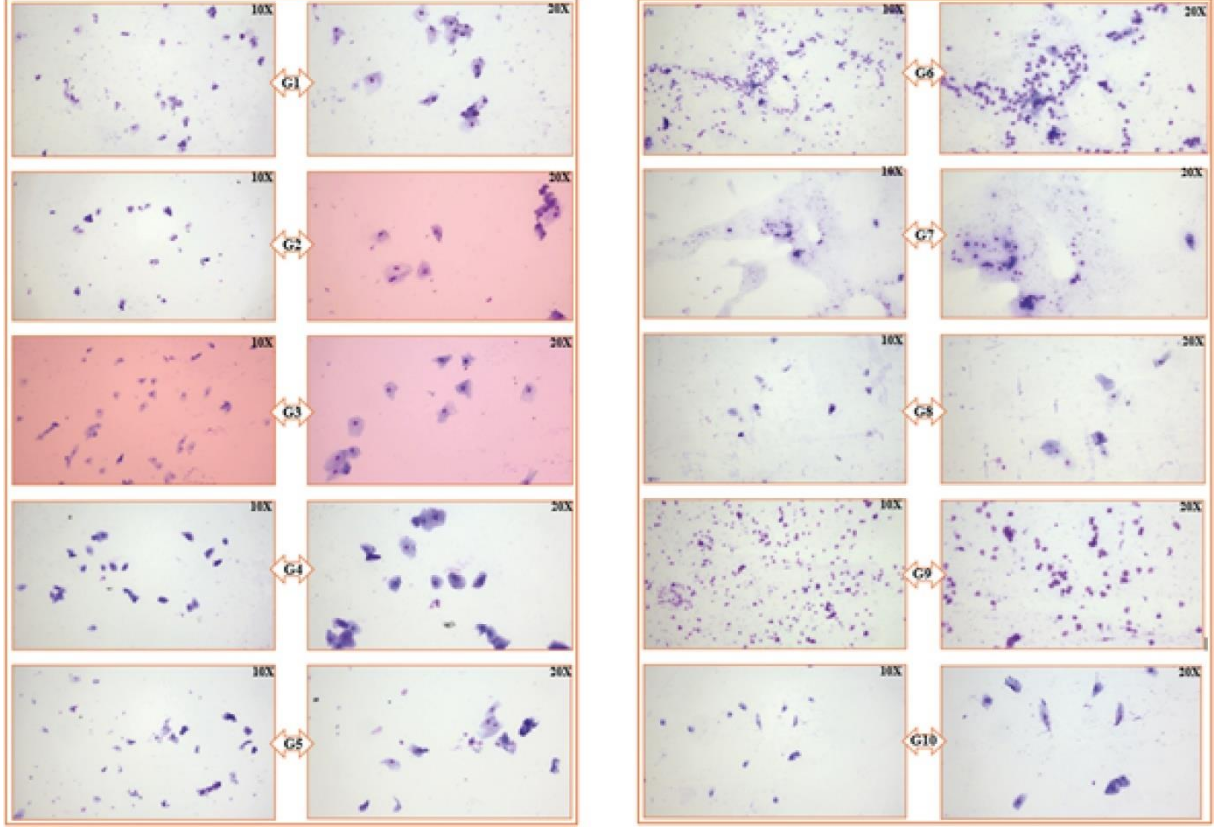
G: GnRH, H: hCG, K: Kontrol.

4.1. Vajinal Sitoloji Bulguları

Çalışmanın G grubuna ait dişi kedilerin OHE operasyonu öncesi yapılan vajinal sitoloji muayeneleri sonucu elde edilen mikroskopik görüntüler Resim 29’da sunuldu.

Çalışmanın G grubuna ait vajinal smear örneklerine ait sitolojik preparatlar incelendiğinde; G1, G2 ve G3 numaralı kedilere ait preparatlarda çekirdekli sitoplazma oranı fazla hücre şekli bozulmuş büyük intermediyer hücreler görüntülendi. G4, G5, G8 ve G10 numaralı kedilerde benzer hücrelerin yanı sıra anükleer ve süperfisiyal hücreler de belirlendi.

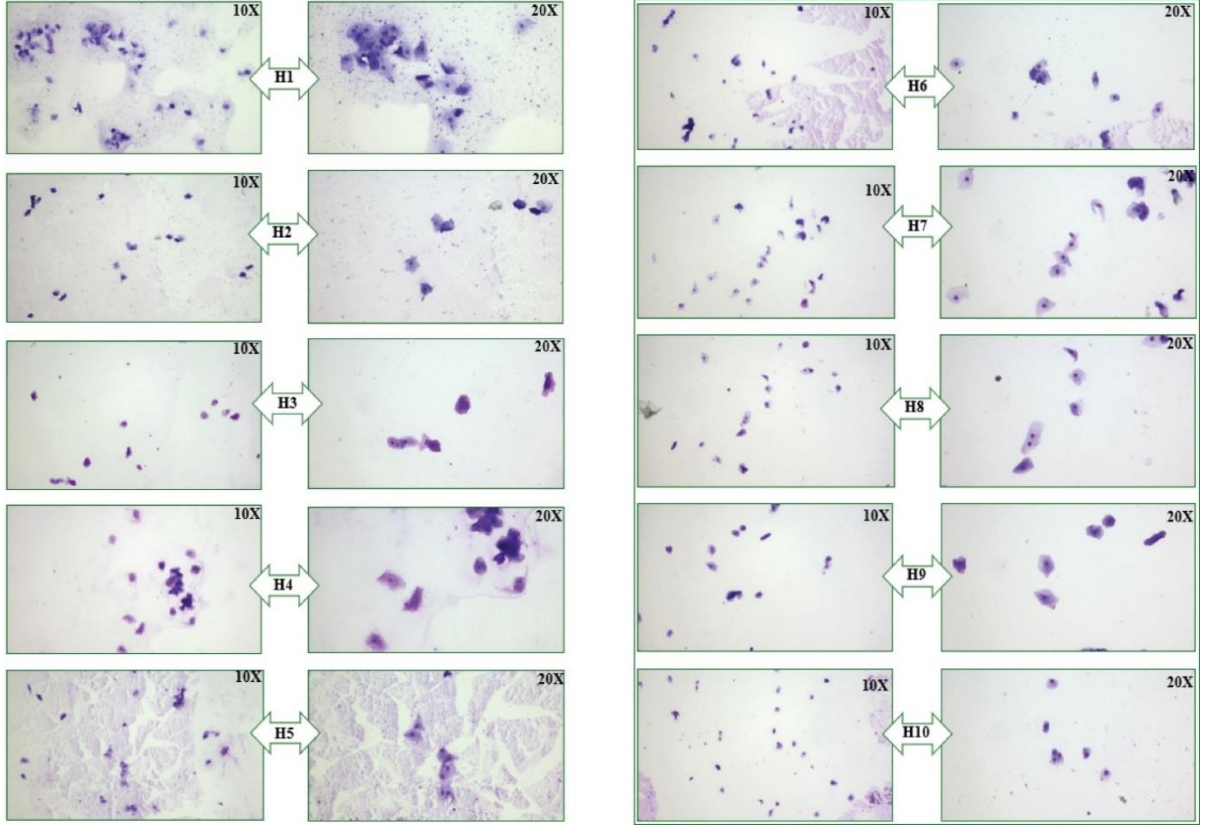
Bu hücreler iyi boyanmış, belirgin nükleus yapısına sahip olup, lökosit varlığı genellikle yok denecek düzeyde ya da hafif olarak gözlendi. Özellikle G5, G6, G7 ve G9 numaralı kedilerde nötrofil baskın inflamatuvar hücre varlığı ve parabazal ve küçük intermediyer hücrelerin yoğun olduğu tespit edildi.



Resim 29. G grubuna ait dişi kedilerin vajinal sitoloji görüntüleri (10X ve 20X).

Çalışmanın H grubuna ait dişi kedilerin OHE operasyonu öncesi yapılan vajinal sitoloji muayeneleri sonucu elde edilen mikroskopik görüntüler Resim 30’da sunuldu.

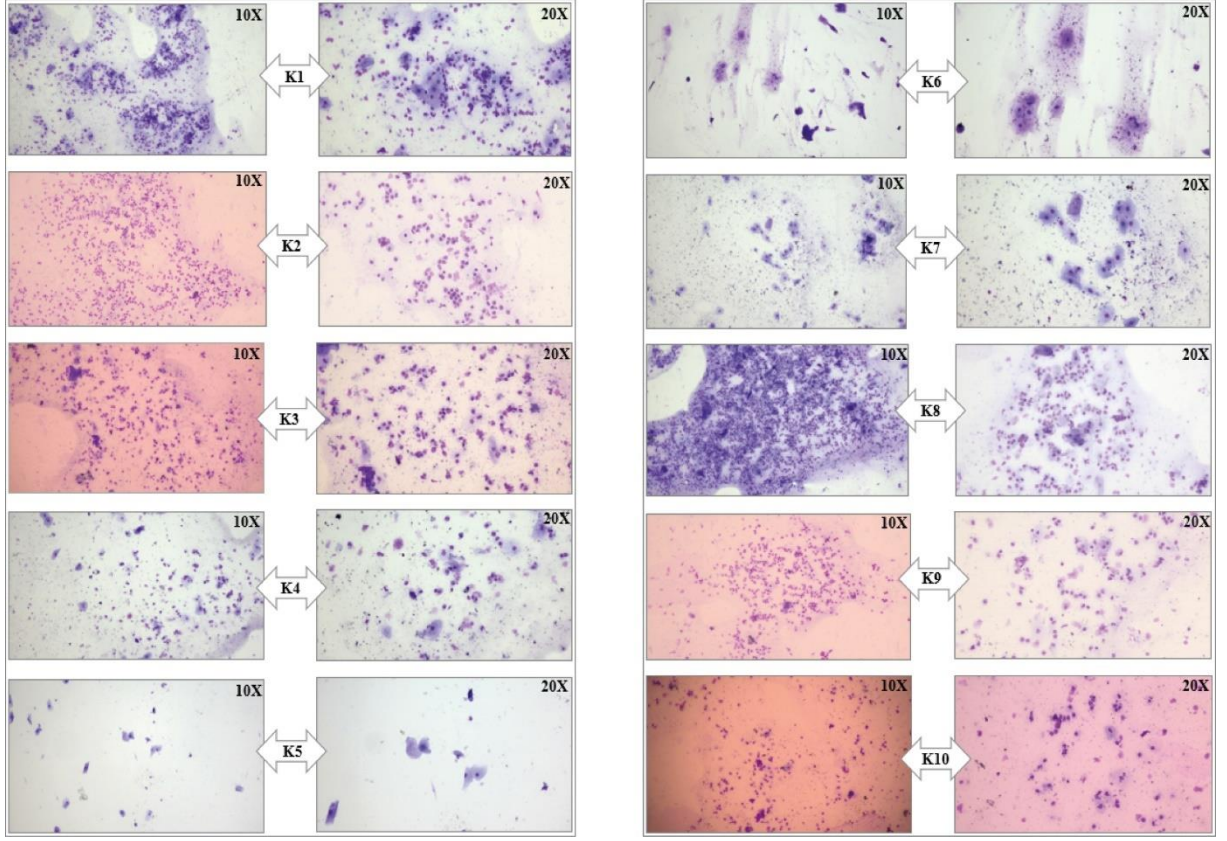
Çalışmanın H grubuna ait vajinal smear örneklerine ait sitolojik preparatlar incelendiğinde bu grubun tamamında intermediyer, anükleer ve piknotik çekirdekli süperfisiyal hücreler gözlendi. Bu hücreler iyi boyanmış, genel olarak belirgin nükleus yapısına sahip ve lökosit varlığı genellikle yok denecek düzeyde olduğu belirlendi.



Resim 30. H grubuna ait dişi kedilerin vajinal sitoloji görüntüleri (10X ve 20X).

Çalışmanın K grubuna ait dişi kedilerin OHE operasyonu öncesi yapılan vajinal sitoloji muayeneleri sonucu elde edilen mikroskopik görüntüler Resim 31’de sunuldu.

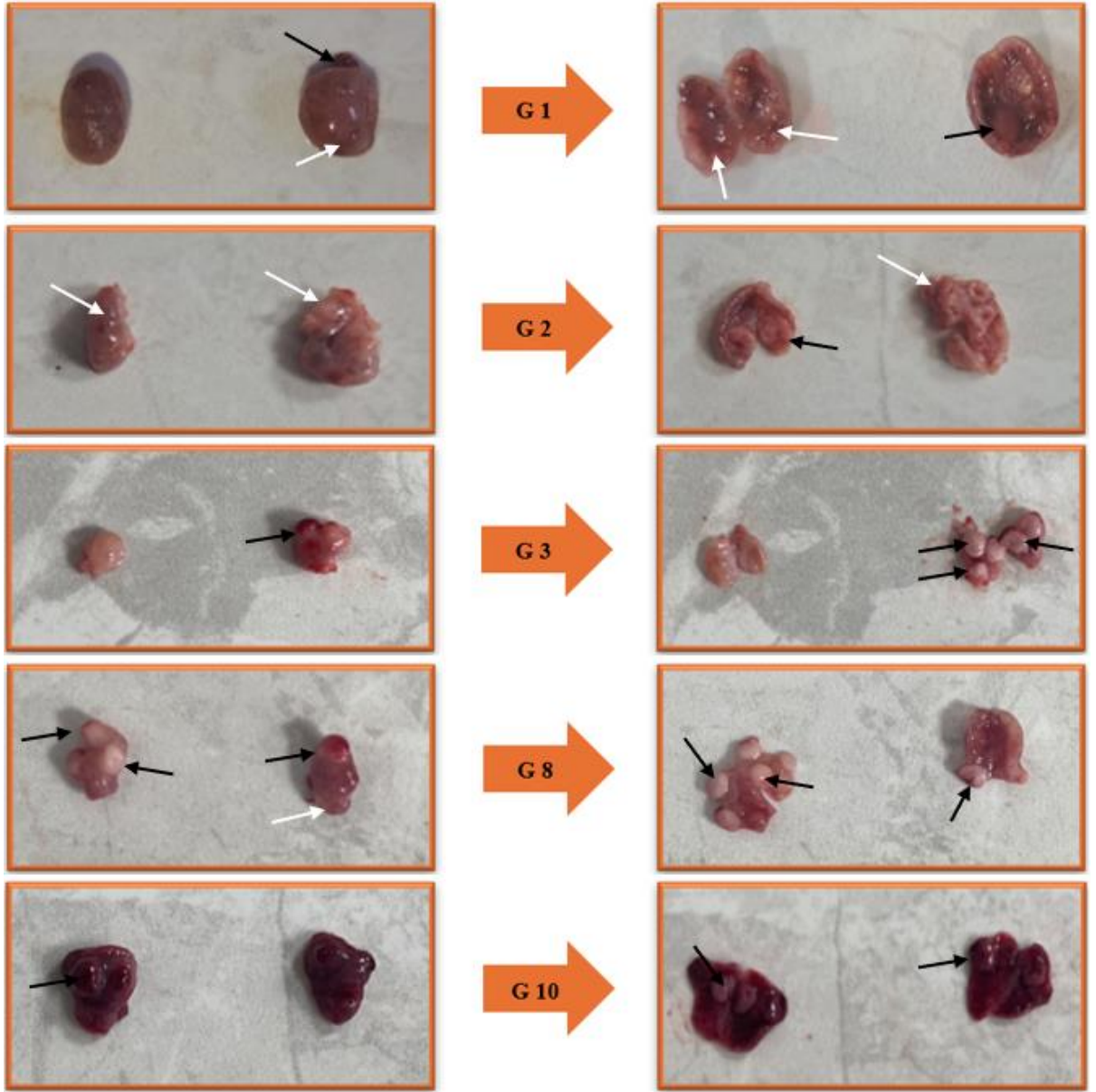
Çalışmanın K grubuna ait vajinal sitolojik preparatların incelenmesi sonucunda K1, K2, K3, K8, K9 ve K10 numaralı kedilere ait smear örneklerinde hücre yoğunluğunun yüksek olduğu, özellikle parabazal ve intermediyer hücrelerin baskın bulunduğu, bu hücrelerin iyi boyandığı ve nükleer yapılarının belirgin olduğu izlenmiştir. Bu preparatlarda yoğun nötrofil infiltrasyonu bulunduğu belirlendi. K4 numaralı preparatta benzer şekilde daha az yoğunlukta parabazal ve intermediyer hücreleri bulunmaktadır. Ayrıca bu preparatta piknotik hücreli ve az sayıda anükleer süperfisiyal hücrelerde yer almaktadır. K5 numaralı preparatta hücre sayısının oldukça düşük olduğu, yer yer yalnızca birkaç hücrenin izlenebildiği ve arka planın nispeten boş olduğu dikkat çekmiştir. Bu preparatta anükleer ve piknotik süperfisiyal ve intermediyer hücreler ile az sayıda nötrofil hücreleri görüntülendi. K6 ve K7 numaralı preparatlarda ise yoğun intermediyer hücreler ile az sayıda süperfisiyal hücreler görüntülendi. Nötrofil infiltrasyonunun yoğun olduğu belirlendi.



Resim 31. K grubuna ait dişi kedilerin vajinal sitoloji görüntüleri (10X ve 20X).

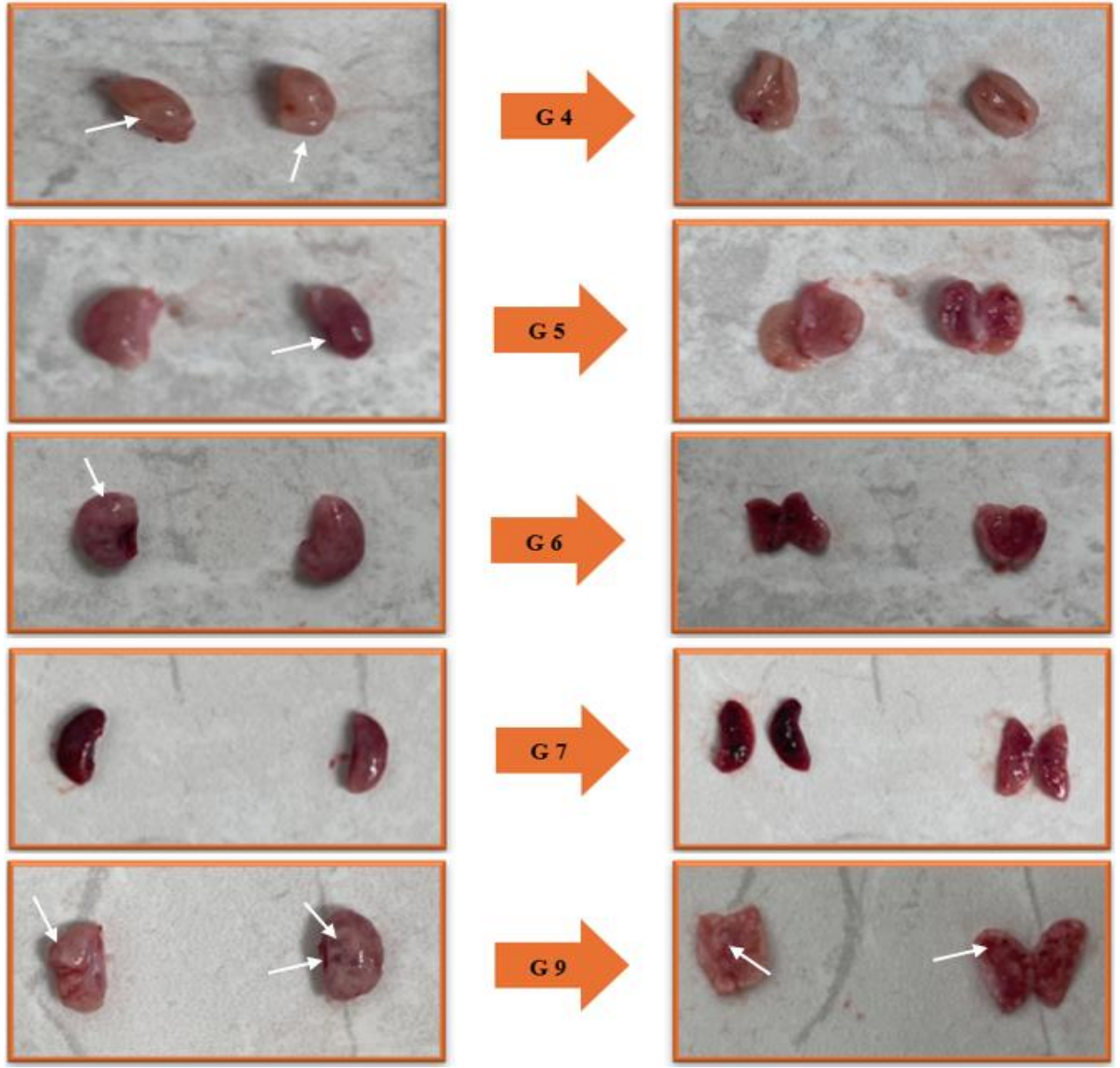
4.2. Ovaryumların Makroskopik Görüntüleri

Östrüs dönemindeki dişi kedilerde ovulasyon uyarımı sonrası 5-7 gün sonra yapılan OHE operasyonları ile uzaklaştırılan ovaryum dokularının makroskopik görüntüleri kaydedildi. Ovaryum görüntüleri luteal yapı bulunanlar (Resim 32) ve bulunmayanlar (Resim 33) olarak sunuldu. Çalışmanın G grubundaki dişi kedilerin ovaryum dokularının makroskopik incelemesinde, G1, G2, G3, G8 ve G10 numaralı kedilerde ovaryum iç ve dış yapısında luteal dokuların ve foliküllerin bulunduğu belirlendi (Resim 32).



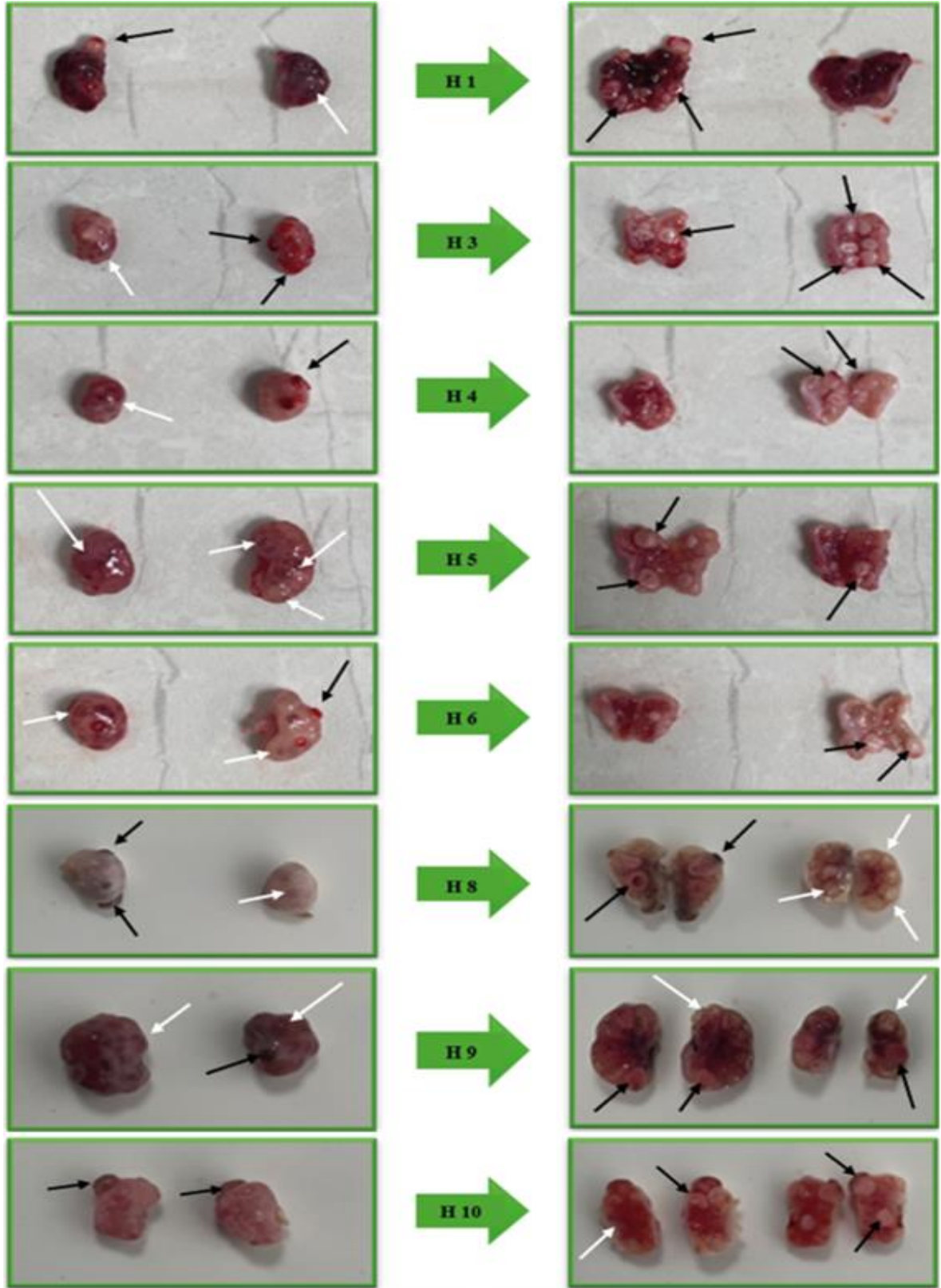
Resim 32. Çalışmanın G grubunda ovulasyon indüksiyonu sonrası luteal yapı belirlenen ovaryum dokuları. Luteal yapılar (siyah ok) ve foliküller (beyaz ok).

Bu gruba ait diğer kedilerin (G4, G5, G6, G7, G9) ovaryum dokularının daha küçük olduğu ve üzerlerinde makroskobik olarak luteal bir yapı bulunmadığı gözlemlendi (Resim 33).



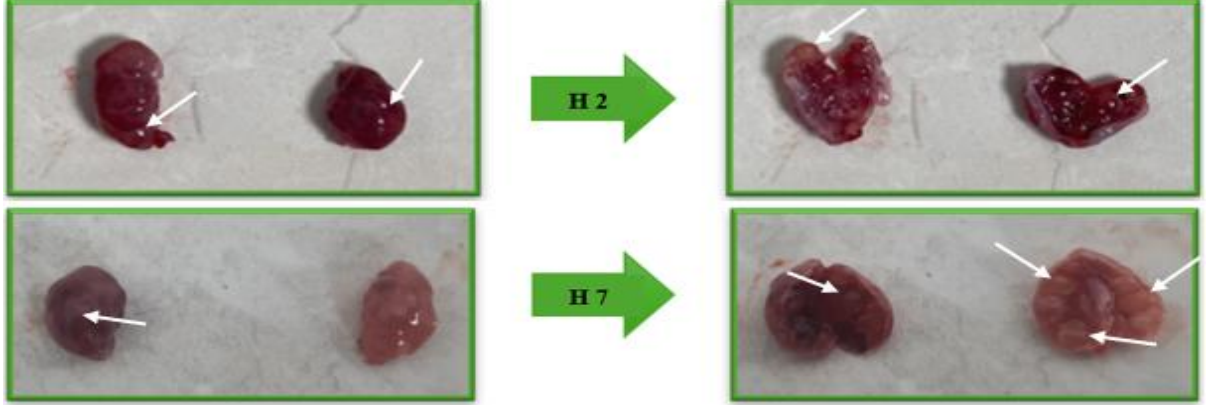
Resim 33. Çalışmanın G grubunda ovulasyon uyarımı sonrası luteal yapı bulunmayan ovaryum dokuları. Foliküller (beyaz ok).

Çalışmanın H grubundaki dişi kedilerin ovaryum dokularının makroskopik incelemesinde H1, H3, H4, H5, H6, H8, H9 ve H10 numaralı dişi kedilere ait ovaryum dokularında luteal yapı varlığı makroskopik olarak görüntülendi (Resim 34).



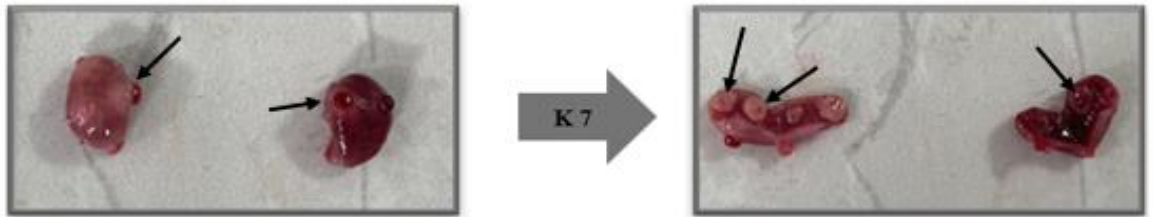
Resim 34. Çalışmanın H grubunda ovulasyon uyarımı sonrası luteal oluşumu tespit edilen ovaryum dokuları. Luteal yapılar (siyah ok) ve foliküller (beyaz ok).

Çalışmanın H grubundaki dişi kedilerin ovaryum dokularının makroskopik incelemesinde H2 numaralı kediye ait ovaryumda luteal yapıya benzer herhangi bir oluşumun bulunmadığı görüldü. H7 numaralı kedinin ovaryumlarının dış görünümünde de luteal yapı bulunmadığı görüldü ancak iç yapısında benzeri oluşumlar gözlemlendi (Resim 35).



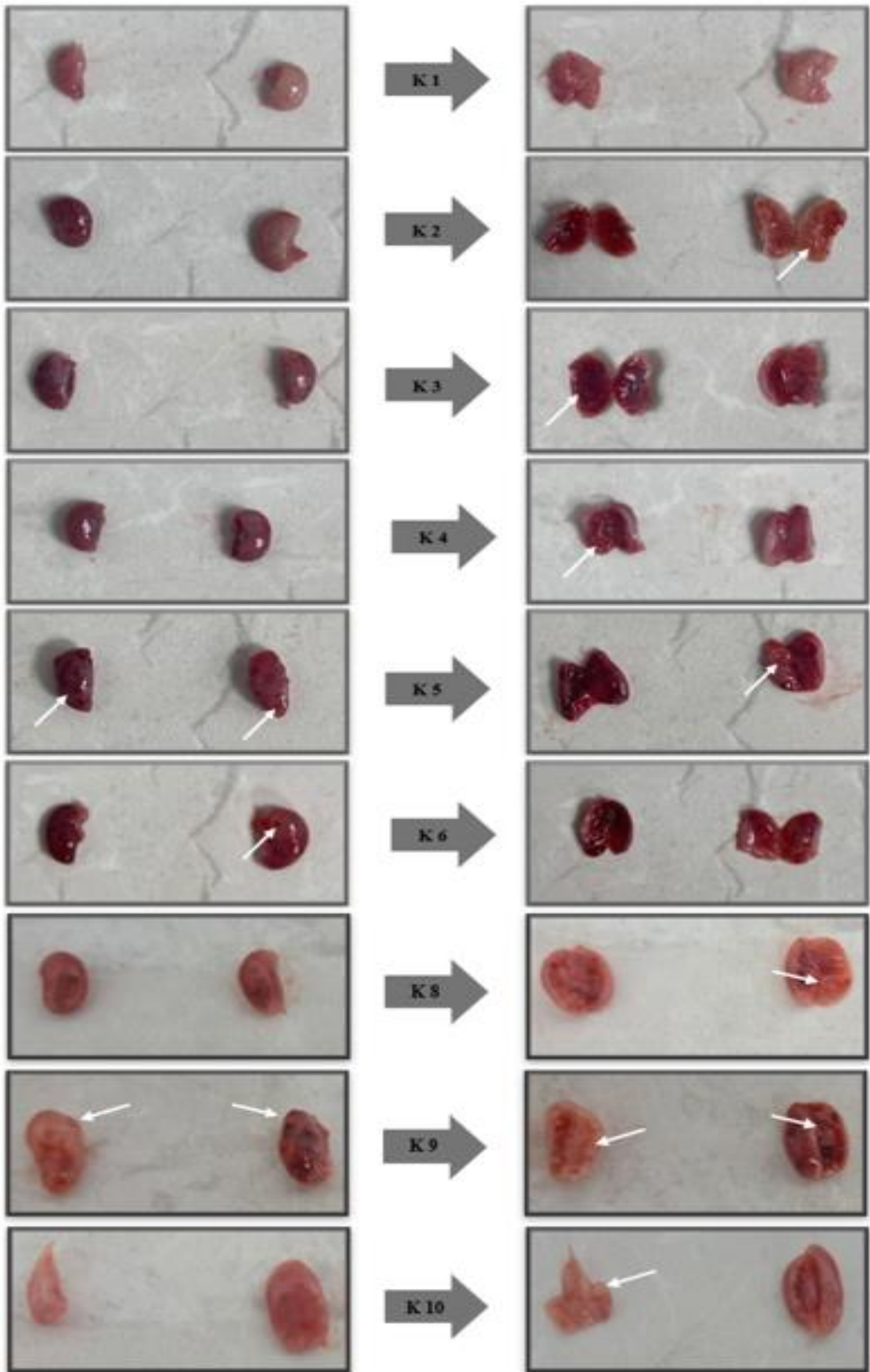
Resim 35. Çalışmanın H grubunda ovulasyon uyarımı sonrası luteal yapı bulunmayan ovaryum dokuları. Foliküller (beyaz ok).

Çalışmanın K grubundaki dişi kedilerin ovaryum dokularının makroskopik incelemesinde sadece K7 numaralı kediye ait ovaryumda CL yapısının bulunduğu görüldü (Resim 36).



Resim 36. K7 numaralı kediye ait ovaryumda CL yapısı. Luteal yapılar (siyah ok).

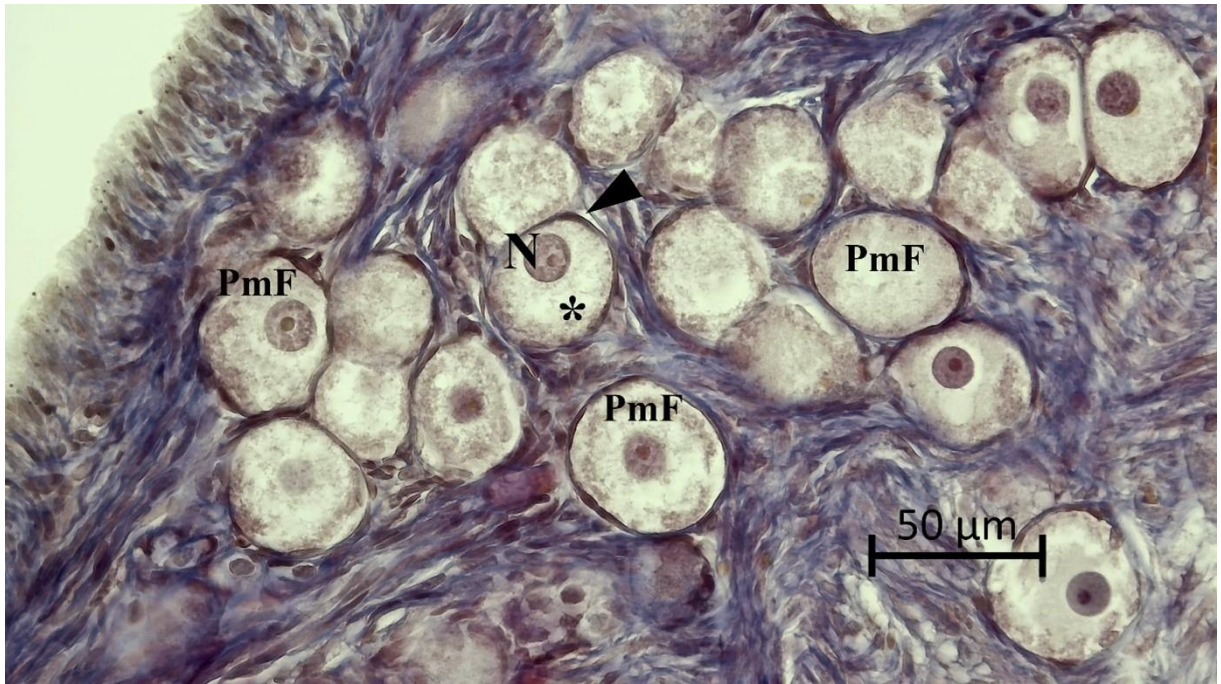
Kontrol grubu diğer dişi kedilerin ovaryumlarının hem dış hem de iç yapılarında herhangi luteal benzeri bir yapı makroskopik olarak belirlenmedi (Resim 37).



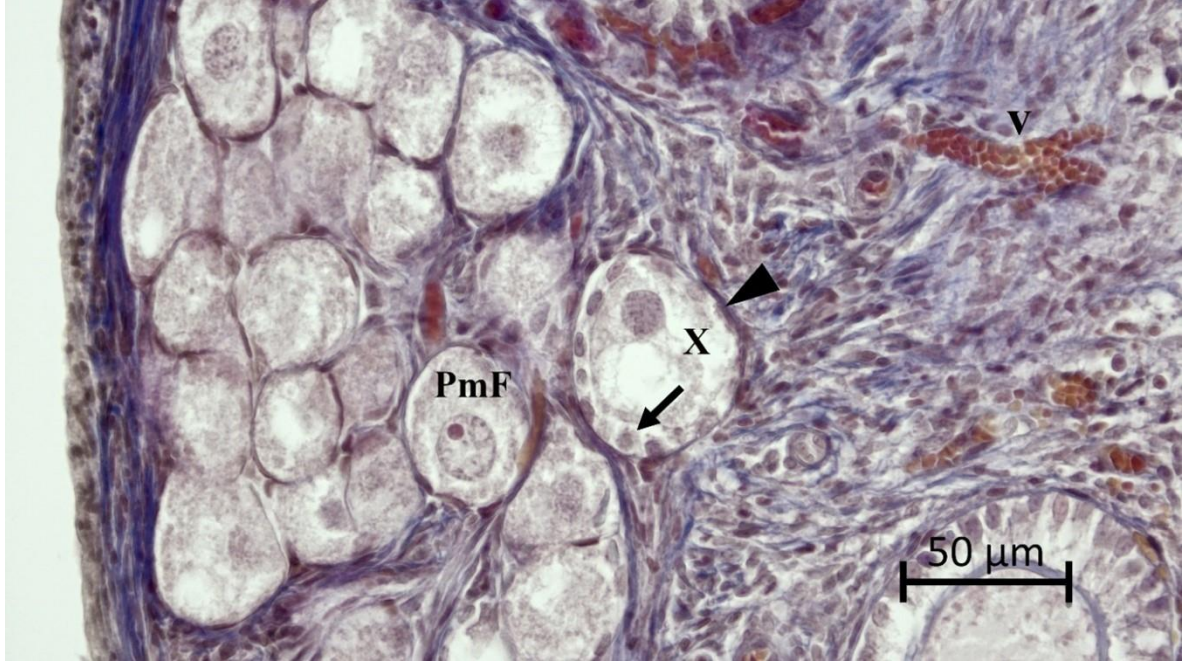
Resim 37. Çalışmanın K grubunda ovulasyon uyarımı sonrası luteal yapı bulunmayan ovaryum dokuları. Foliküller (beyaz ok).

4.3. Histolojik Bulgular

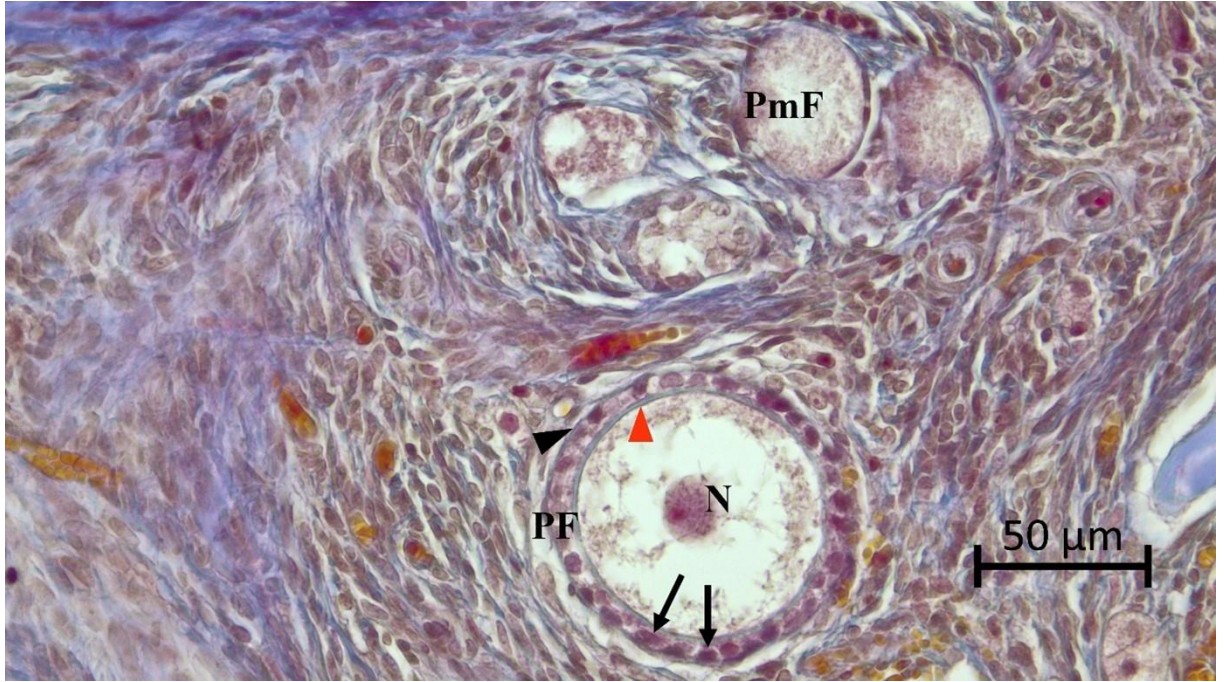
Bu çalışmada, östrüs döneminde farklı ovulasyon indüksiyon protokolleri uygulanan dişi kedilerin, OHE operasyonu sonrası elde edilen ovaryum dokuları mikroskopik olarak incelendi. Ovaryumlarda folikulogenezisin farklı aşamalarındaki foliküller; primordiyal, primer, sekonder, antral ve Graaf folikülleri (Resim 38-46) ayırt edildi. Primordiyal folikülde primer foliküle geçiş görüntüleri kaydedildi (Resim 39) ve bir folikülde iki oosit görüntülerine rastlandı (Resim 43) K grubunda antral foliküllerin, H grubunda Graaf foliküllerinin fazlalığı dikkat çekiciydi (Resim 46). Ovaryum kesitlerinde ovule olmuş foliküller (postovulator foliküller) (Resim 47) ve Cl'ler izlendi (Resim 48). G grubunda ovaryum ara dokusunda bulunan interstisyel hücre alanlarının belirginleştiği gözlemlendi (Resim 49).



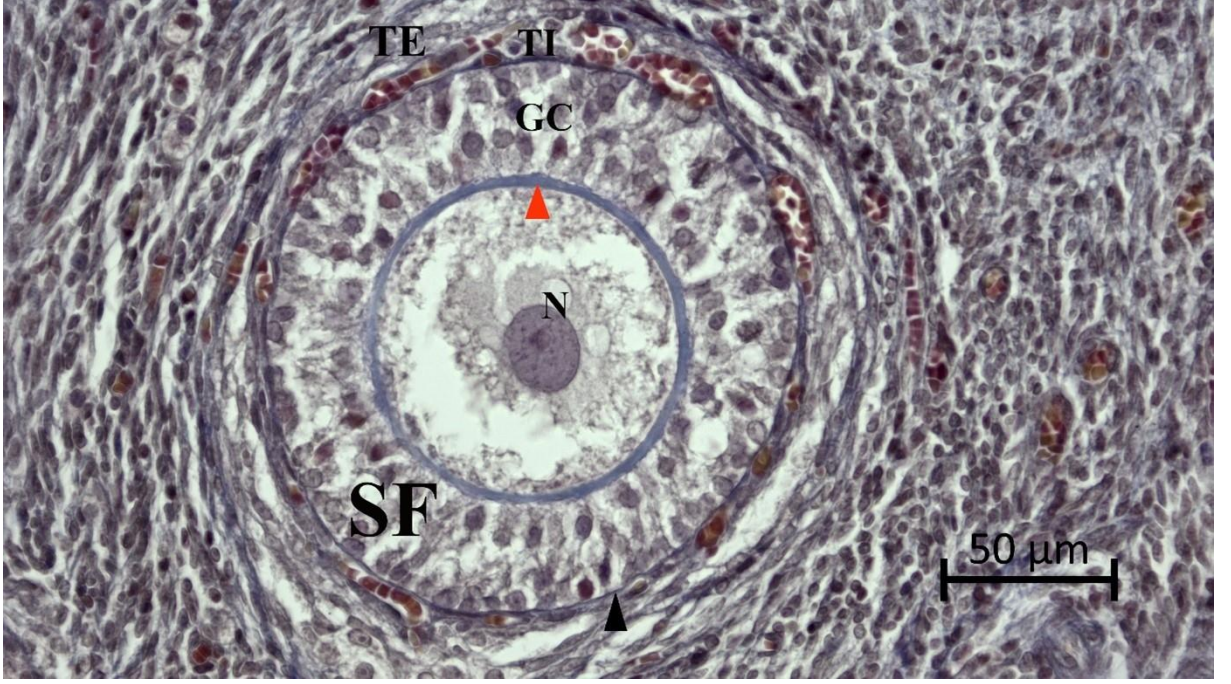
Resim 38. Primordiyal foliküllerin görünümü (PmF). *: Oosit, N: Nükleus, Ok başı: Yassı folikül epiteli. Üçlü boyama.



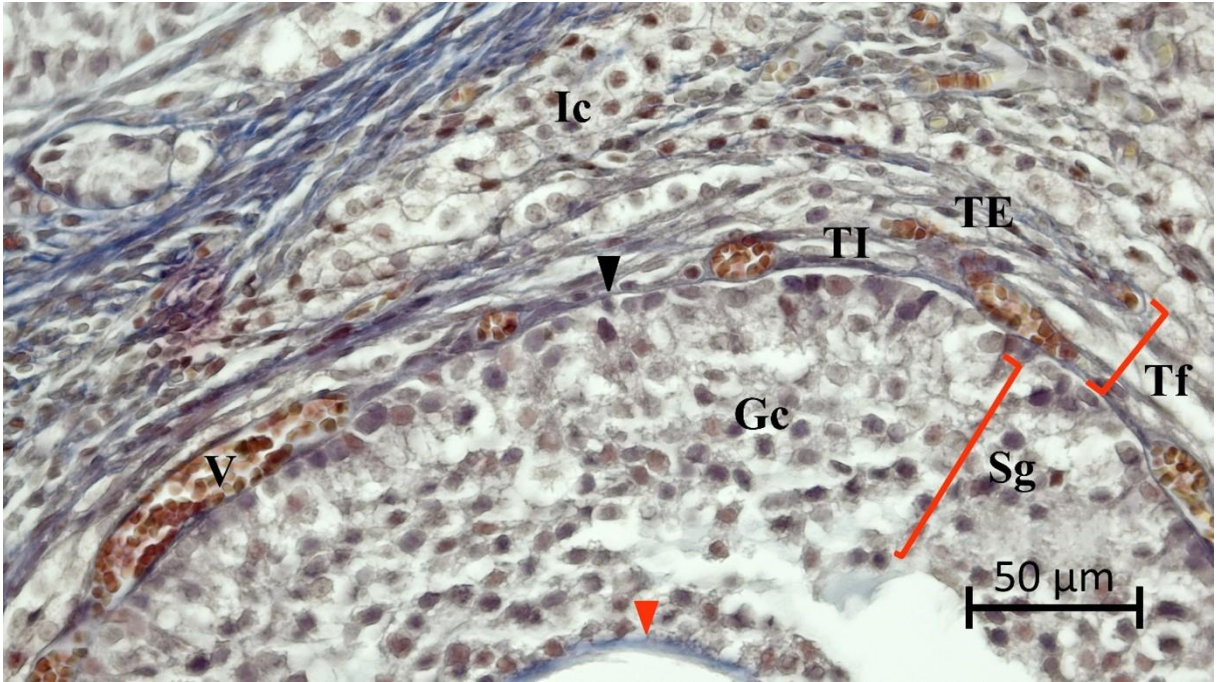
Resim 39. Primordiyal folikülden primer foliküle geçiş aşamasında folikülün görünümü (X). Ok başı: Yassı epitel hücresi, Ok: Kübik epitel hücresi. PmF: Primordiyal folikül. Üçlü boyama.



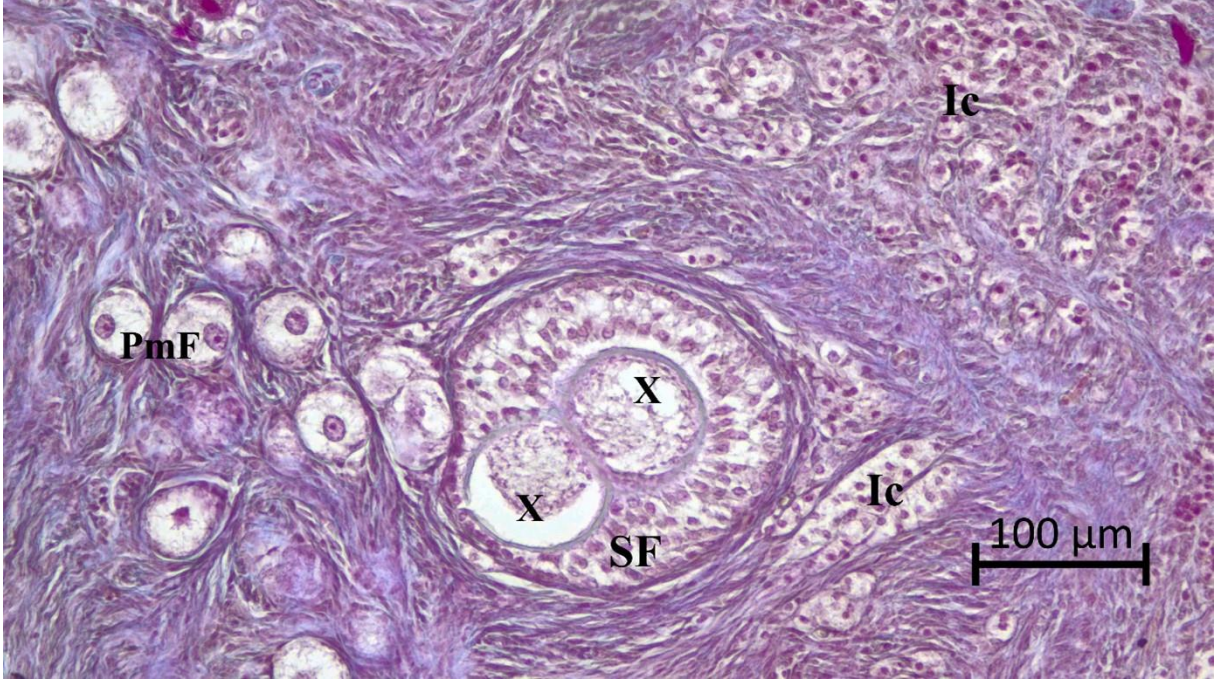
Resim 40. Primer folikül (PF). N: Oosit çekirdeği, Oklar: Kübik folikül epiteli, Siyah ok başı: Bazal membran, Kırmızı ok başı: Zona pellusida, PmF: Primordiyal folikül. Üçlü boyama.



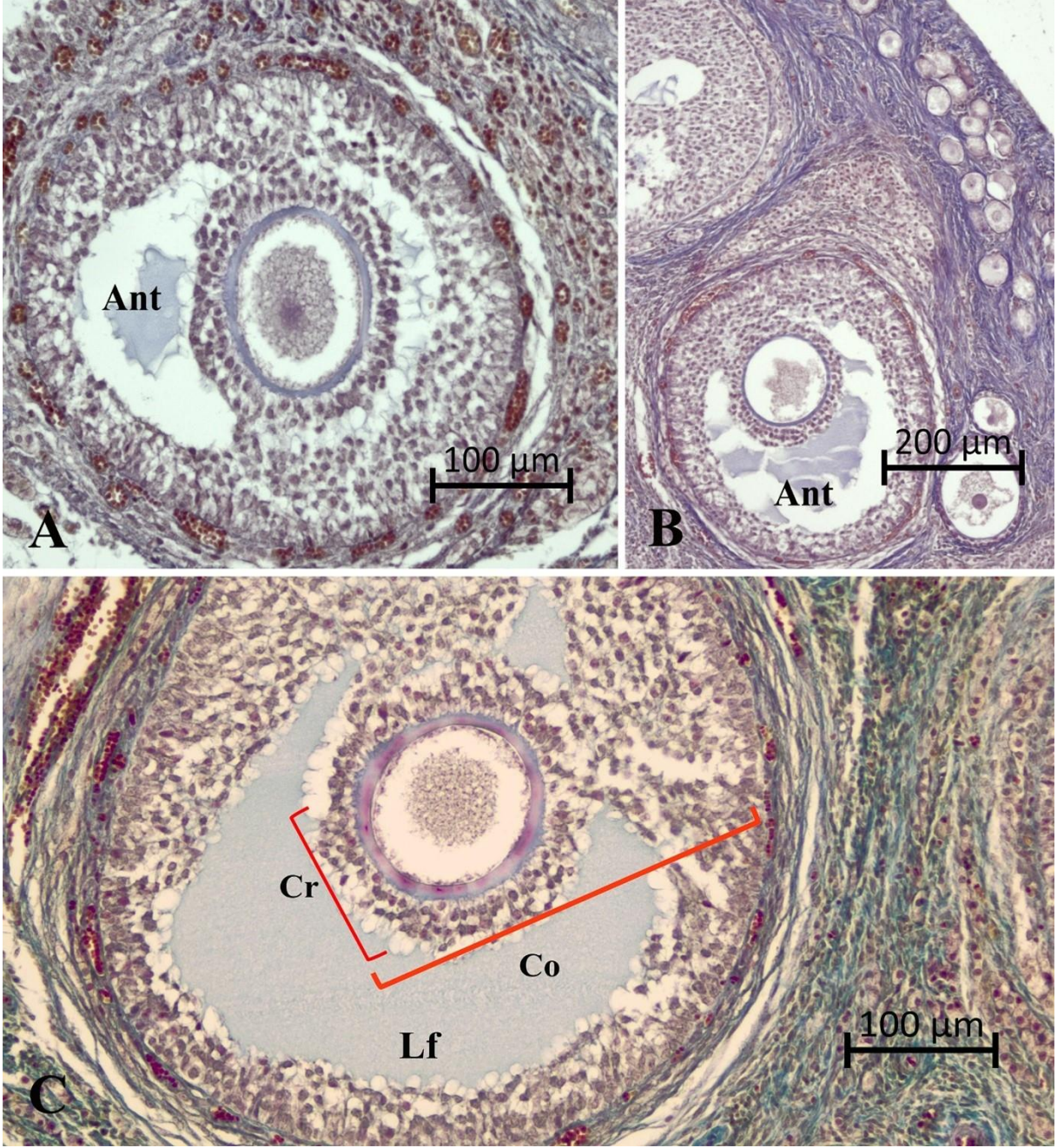
Resim 41. Sekonder folikül (SF). N: Oosit çekirdeği, Kırmızı ok başı: Zona pellusida, GH: Granuloza hücreleri, Siyah ok başı: Bazal membran. Üçlü boyama.



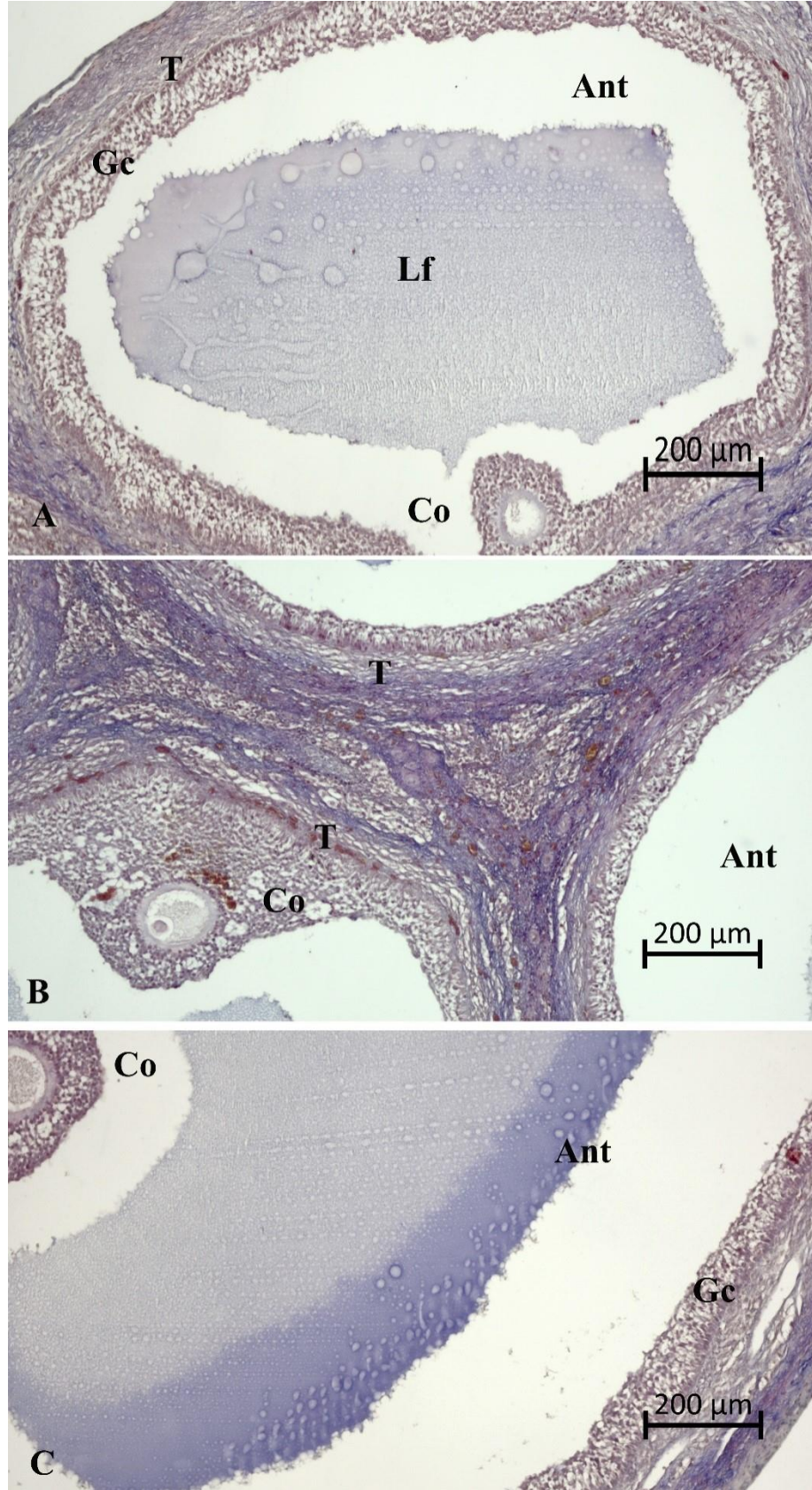
Resim 42. Teka folikülü (Tf) ve Stratum granulosumun görünümü (Sg). TI: Teka interna, V: kapılar damar, TE: Teka eksterna, Gc: Granuloza hücreleri, Siyah ok başı: Bazal membran, Ic: İnterstisiyel hücreler, Kırmızı ok başı: Zona pellusida. Üçlü boyama.



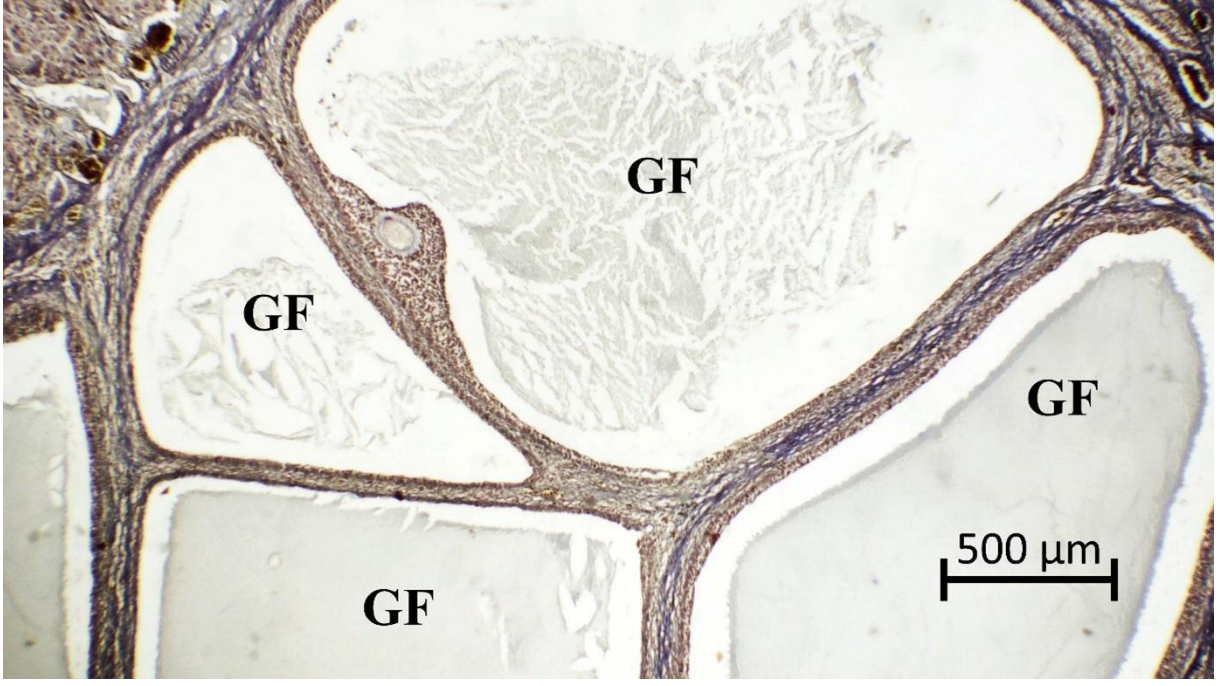
Resim 43. İki oosite sahip sekonder folikül (SF). X: Oosit, PmF: Primordiyal folikül, Ic: İnterstisiyel hücreler. Üçlü boyama.



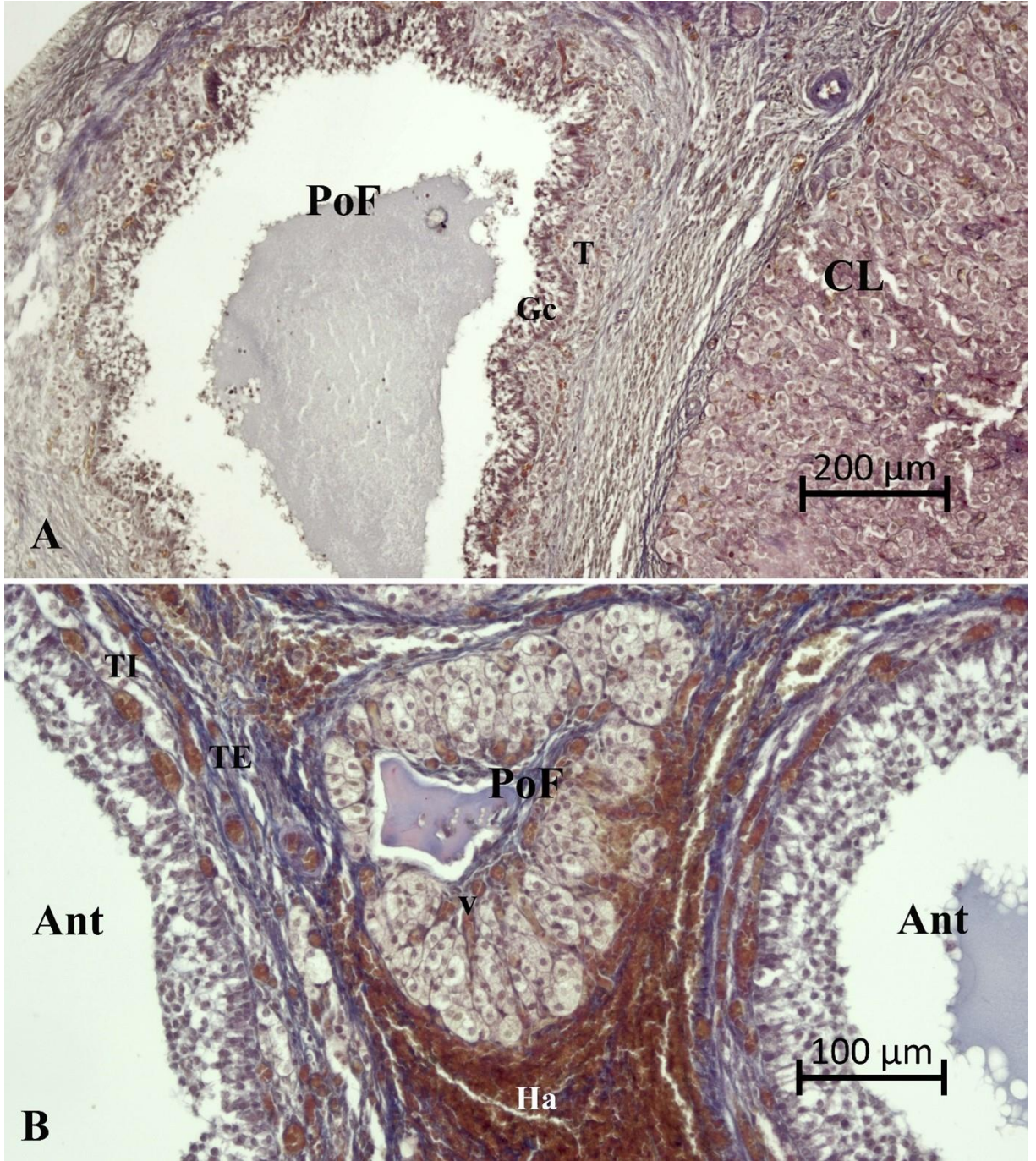
Resim 44. A-C Farklı aşamalarındaki antral foliküllerin mikroskopik görünimleri. Ant: antrum, Lf: Likör folikülü, Co: Cumulus ooforus, Cr: Corona radiata hücreleri. Üçlü boyama.



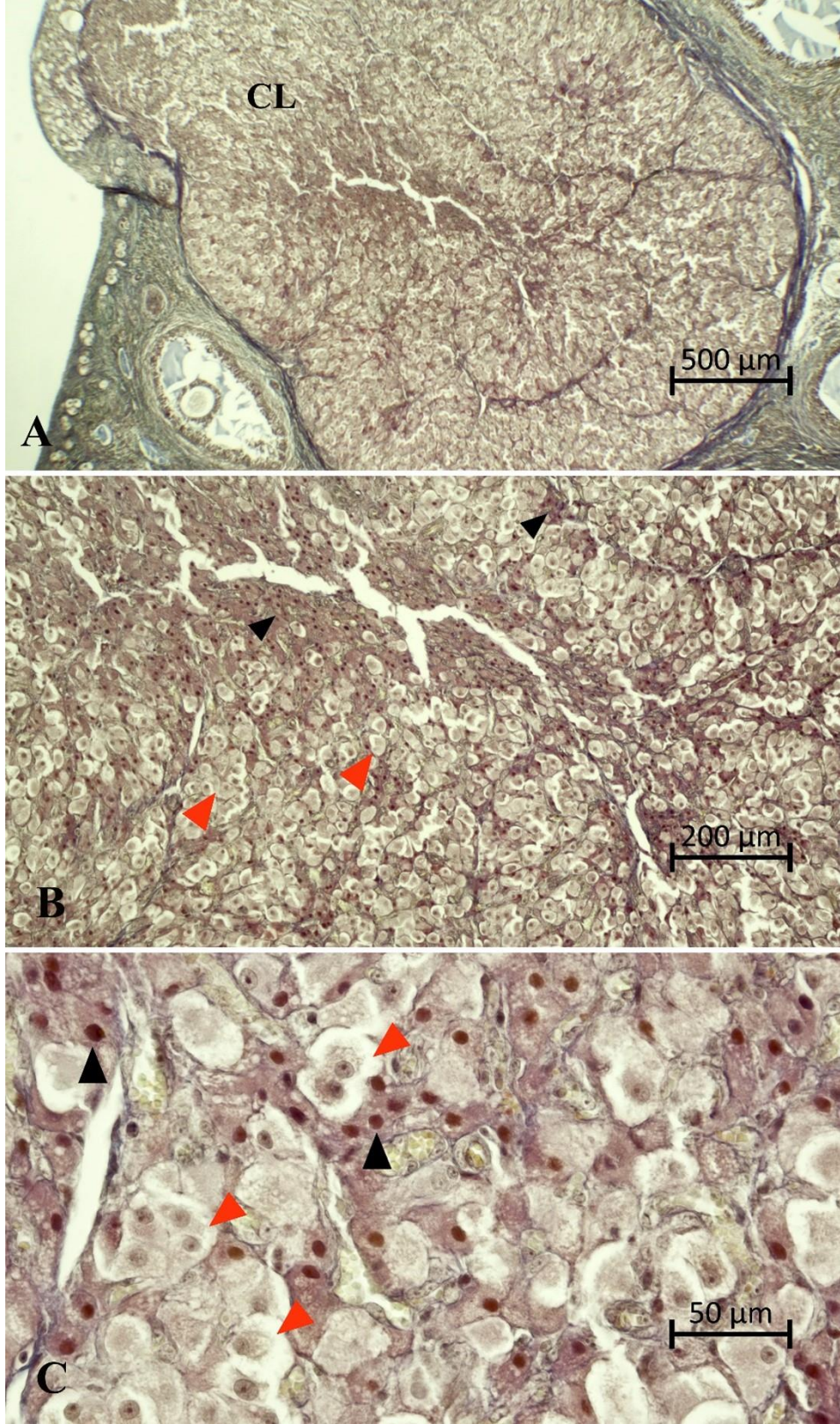
Resim 45. A-C Graaf folikülü. Ant: Antrum, Co: Cumulus ooforus, Gc: Granuloza hücreleri, T: Teka katmanı, Lf: Likör folikülü. Üçlü boyama.



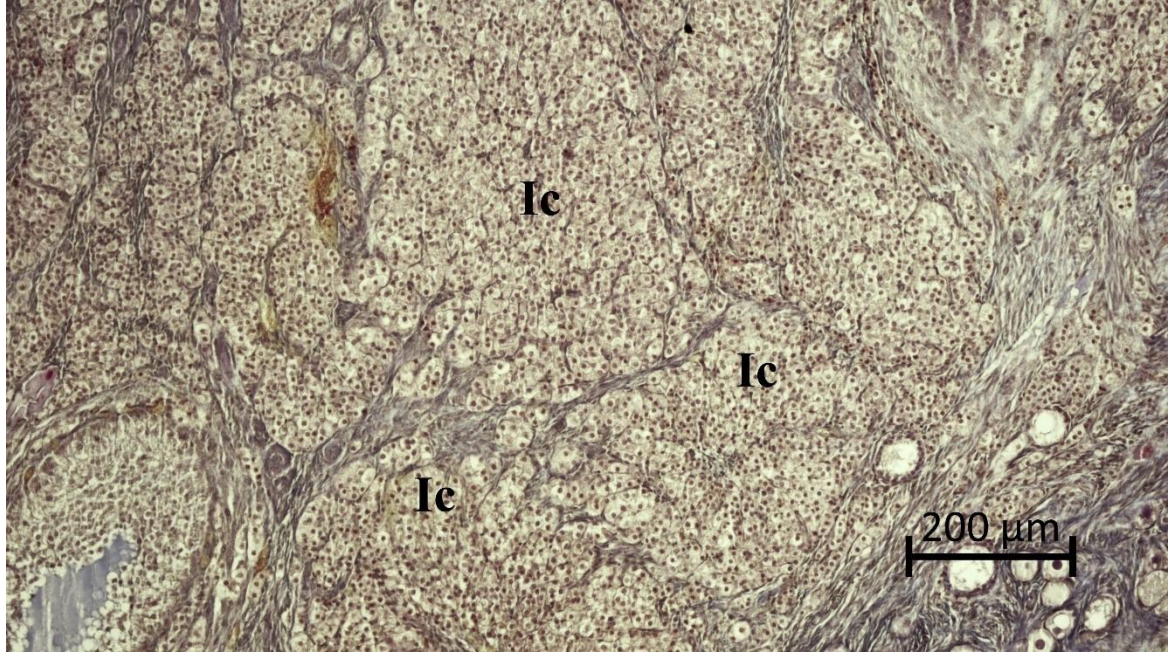
Resim 46. H grubunda Graaf foliküllerinin görünümü (GF). Üçlü boyama.



Resim 47. A-B. Postovulatör folikül görünümü. Pof: Post ovulatör folikül, Gc: Granuloza hücreleri, T: Teka katmanı, CL: Korpus luteum, TI: Teka interna, TE: Teka eksterna, Ha: Hemorajik alan, v: Kapılar damarlar. Üçlü boyama.



Resim 48. A. Korpus luteumun (CL) görünümü, B-C. Korpus luteumda granuloza lutein hücreleri (kırmızı ok başları), teka lutein hücreleri (siyah ok başları). Üçlü boyama.



Resim 49. G grubunda interstisiyel hücrelerin görünümü (Ic). Üçlü boyama.

Sekonder folikül (SF), Graaf folikülü (GF), Antral Folikül (AF), postovulatör folikül (PoF) yanı sıra CL'un kesit bazlı sayıları her birey için kayıt altına alındı. Elde edilen verilerin karşılaştırılmasında non-parametrik Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Mann-Whitney U testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Bu testler sonucunda tüm karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi ($P=0,00002$). Çalışma gruplarına ait foliküllerin ve CL'lerin ortalamaları ve istatistiksel tanımlamaları Tablo 7'de verildi.

Tablo 7. Çalışma gruplarındaki kedilerden ovaryohistektomi (OHE) operasyonu ile elde edilen ovaryum dokularında görülen SF, AF, GF ile PoF ve CL sayıları (Sayımda kesit indeksi uygulandı. Her hayvanda iki ovaryum aynı blokta olmak üzere 200 µm aralıkla alınan hayvan başına 6 kesitte sayıldı).

Gruplar	n	SF ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	AF ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	GF ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	PoF ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	CL ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)
G	10	2,23 $\pm$ 0,16 ^c	6,08 $\pm$ 0,32 ^b	0,63 $\pm$ 0,09 ^c	0,25 $\pm$ 0,06 ^c	0,82 $\pm$ 0,10 ^b
H	10	1,94 $\pm$ 0,11 ^b	2,61 $\pm$ 0,13 ^c	8,70 $\pm$ 0,33 ^a	2,00 $\pm$ 0,12 ^a	1,49 $\pm$ 0,10 ^a
K	10	3,79 $\pm$ 0,20 ^a	9,13 $\pm$ 0,39 ^a	2,79 $\pm$ 0,32 ^b	0,06 $\pm$ 0,02 ^b	0,24 $\pm$ 0,05 ^c
P		***	***	***	***	***

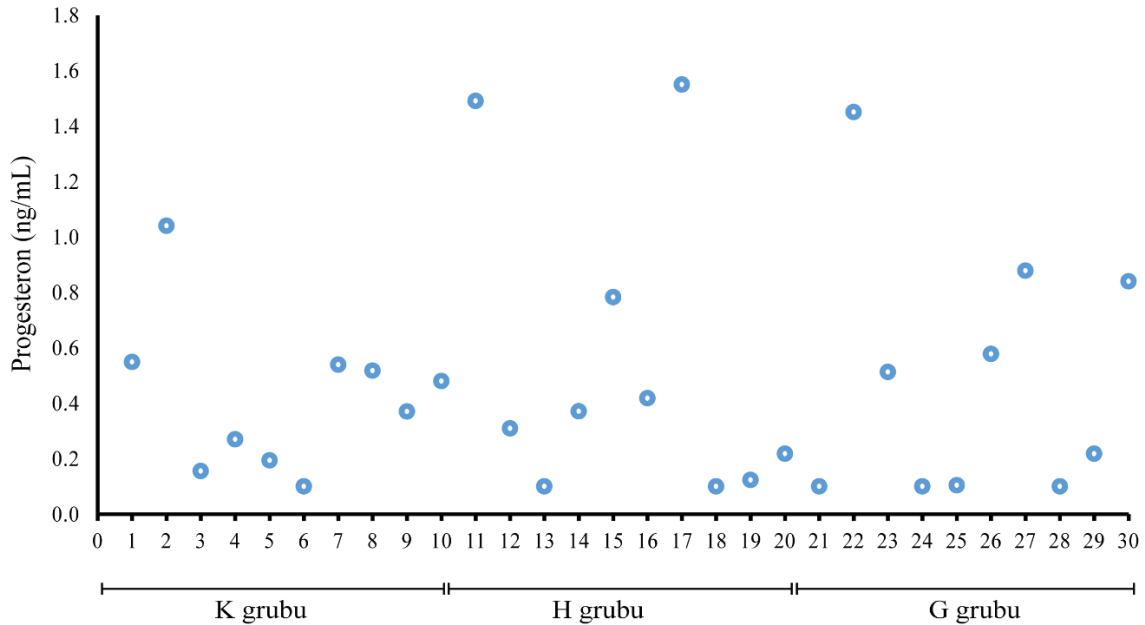
^{a,b,c} Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli fark vardır.

K: Kontrol, **H:** hCG, **G:** GnRH, **SF:** Sekonder folikül, **AF:** Antral folikül, **GF:** Graaf folikülü, **PoF:** Post ovulatör folikül, **CL:** Korpus luteum, **n:** Hayvan sayısı, $\bar{x}$: Ortalama, $S\bar{x}$: Standart hata, *: $P < 0,05$, ***: $P < 0,001$.

Gruplara ait elde edilen veriler incelendiğinde; SF, AF'ün en fazla ve PoF ve CL'un en az K grubunda bulunduğu görüldü ($P<0,001$). Bunun yanında en az SF, AF ve en fazla GF, OvF ve CL'un H grubunda olduğu dikkati çekti ($P<0,001$). G grubunda ise SF ve AF sayılarının K grubundan düşük ($P<0,001$), H grubundan yüksek olduğu ($P<0,001$) görüldü. En az GF sayısı G grubunda tespit edildi ($P<0,001$). OvF ve CL sayısı açısından incelendiğinde ise G grubunda her iki değer de K grubundan yüksek ($P<0,001$), H grubundan düşük ($P<0,001$) olduğu görüldü.

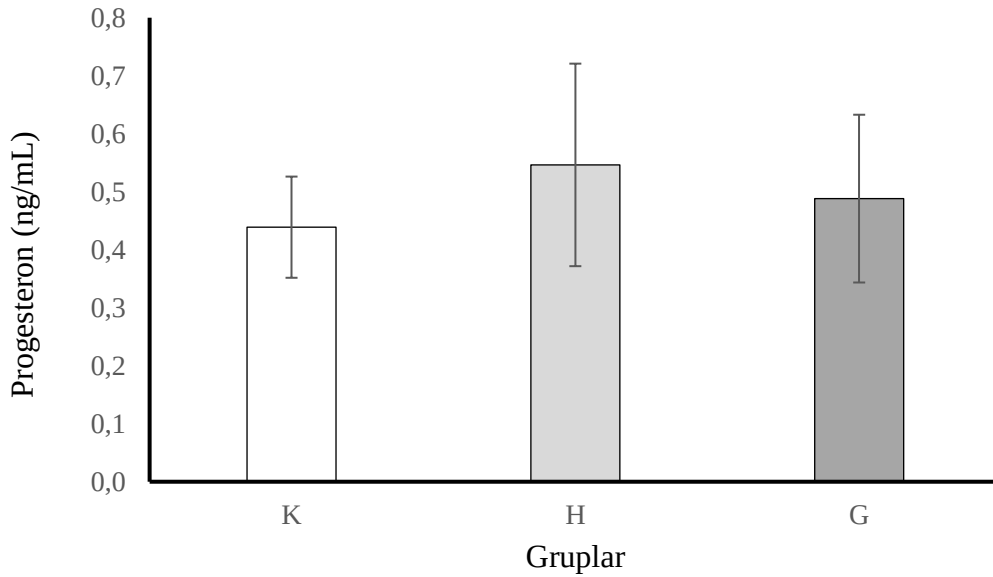
4.4. Serum Progesteron (P_4) Analiz Bulguları

Sunulan çalışmada çalışmaya dahil edilen östrüs dönemindeki (0. gün) 30 kedinin serum P_4 ortalama değerinin $0,51\pm0,08$ ng/ml olarak ölçüldü. Rastgele olarak oluşturulan çalışma gruplarının çalışmanın 0. günündeki ortalama P_4 değerleri G grubunda $0,54\pm0,16$ ng/ml, H grubunda $0,55\pm0,17$ ng/ml ve K grubunda $0,44\pm0,10$ ng/ml olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen kedilerin çalışma gruplarını ve ortalama P_4 değerlerini gösteren grafik Şekil 8'da sunuldu.



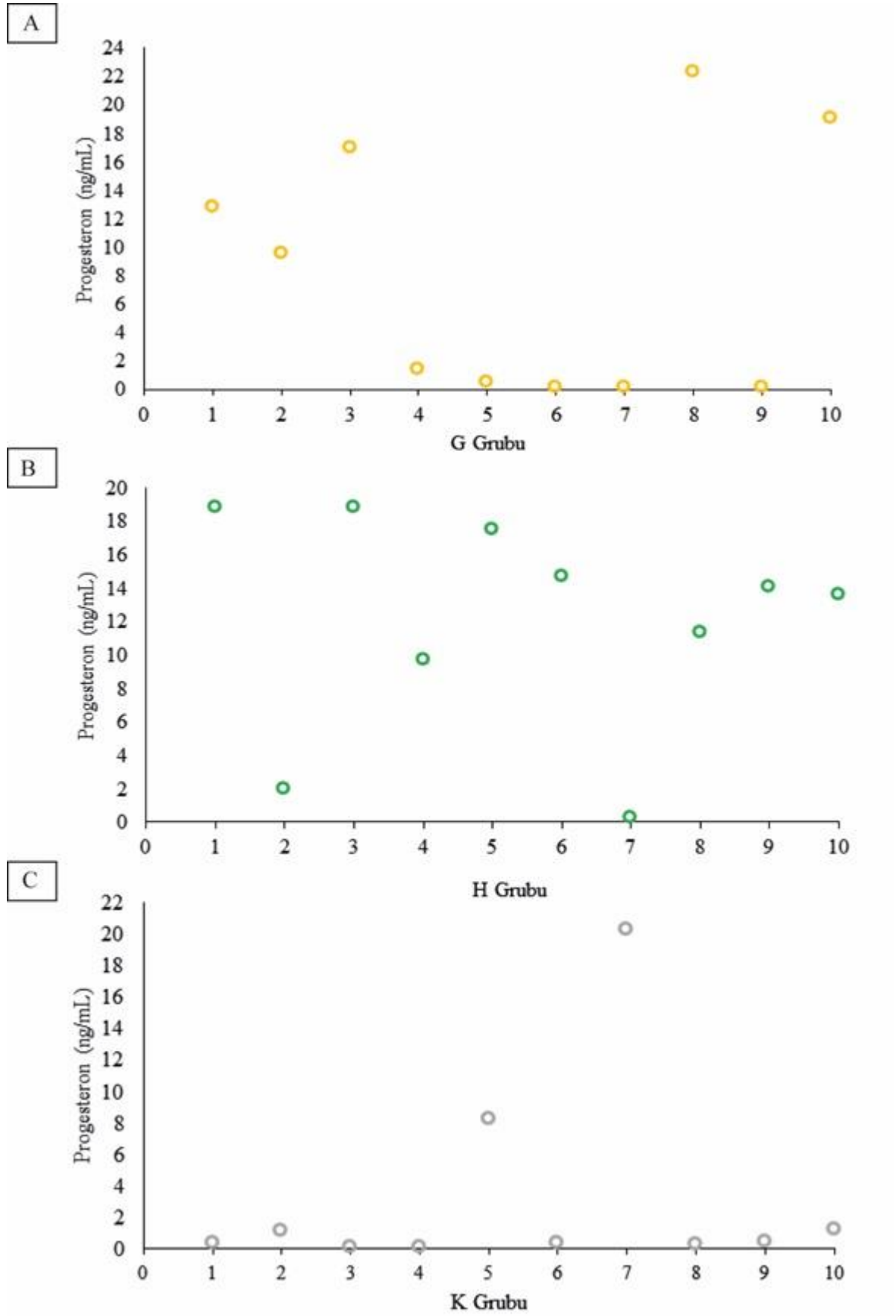
Şekil 8. Çalışmanın 0. günü tüm kedilere ait progesteron (P_4) değerlerinin dağılımları.

Çalışmaya dahil edilen östrüs dönemindeki K, H ve G gruplarına ait 0. gün kan P₄ değerlerinin gruplar arası dağılımları Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleriyle kontrol edildi. Elde edilen sonuçlara göre Shapiro-Wilk testi (P=0,000) ve Kolmogorov-Smirnov testi (P=0,010), verilerin normal dağılım göstermediği belirlendi (P<0,05). Gruplar arası varyans homojenliğini belirlemek amacıyla Levene testi uygulandı. Varyans homojenliği analizinde grupların istatistiksel olarak homojen olduğu tespit edildi (P=0,127). Dağılım ve varyans homojenliği analiz sonuçlarına göre gruplar arası karşılaştırmada Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Bu test sonucuna göre gruplar arasında 0. gün P₄ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi (H=0,158; P=0,924; P>0,05) (Şekil 9).



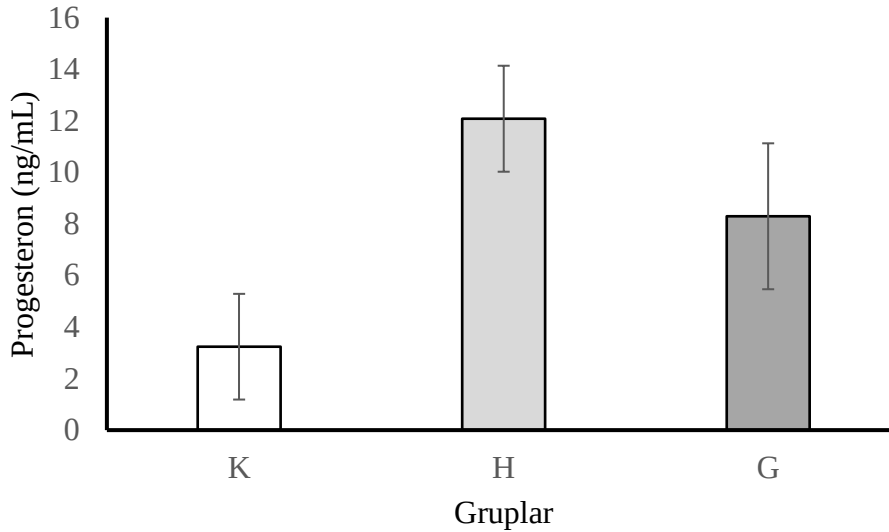
Şekil 9. Çalışma gruplarındaki kedilerin 0. gün ortalama progesteron (P₄) grafiği.

Çalışmaya dahil edilen kedilerin gruplara göre yapılan enjeksiyonlar (hCG, GnRH, plasebo) ile ovulasyonları uyarıldıktan 5-7 gün sonra yapılan OHE operasyonları öncesi alınan kan serumu örneklerinden elde edilen ortalama P₄ değerlerinin çalışma gruplarındaki dağılımlarını gösteren grafikler Şekil 10'de sunuldu.



Şekil 10. Ovulasyon uyarımından 5-7 gün sonra çalışma gruplarındaki kedilerin ortalama progesteron (P_4) dağılım grafikleri. A) G (GnRH) grubu, B) H (hCG) grubu, C) K (Kontrol) grubu.

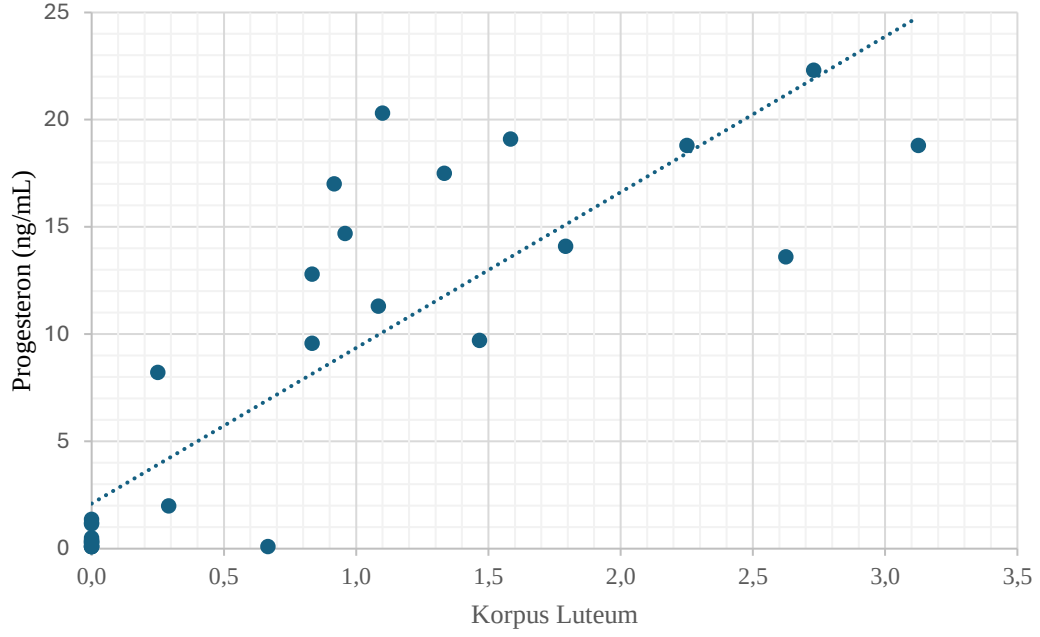
Çalışmanın 5–7. günlerinde OHE operasyonu öncesi alınan kan örneklerinden elde edilen ortalama P₄ değerleri H grubunda 12,8±2,06 ng/ml, G grubunda 8,29±2,83 ng/ml ve K grubunda 3,24±2,05 ng/ml olarak ölçülmüştür. Verilerin dağılım özelliklerini belirlemek amacıyla yapılan Shapiro–Wilk testi sonuçlarına göre K (P=0,000019) ve G (P=0,033) gruplarındaki verilerin normal dağılım göstermediği, yalnızca H grubunda dağılımın normal olduğu belirlenmiştir (P=0,121). Varyans homojenliği Levene testiyle değerlendirilmiş ve gruplar arasında varyansların homojen olduğu tespit edilmiştir (P=0,130). Verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle gruplar arasındaki fark non-parametrik Kruskal–Wallis testi ile analiz edilmiştir. Test sonucuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır [H=(5,74), P=(0,057)] (Şekil 11).



Şekil 11. Ovulasyon uyarımından 5-7 gün sonra çalışma gruplarındaki kedilerin ortalama progesteron (P₄) değerleri.

4.5. Progesteron (P₄) ve Korpus Luteum (CL) İlişkilendirmesi

Çalışma gruplarında ovulasyon uyarımından 5-7. gün sonra yapılan OHE operasyonları ile elde edilen her bir kediye ait ovaryum dokularındaki CL sayıları ile bu kedilere ait P₄ değerleri arasındaki ilişkiyi Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Analiz sonucunda iki değişken arasında pozitif ve güçlü bir ilişki olduğu [r=(0,855), P<(0,001)] belirlendi (Şekil 12).



Şekil 12. Korpus luteum (CL) sayısı ile progesteron (P₄) düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren dağılım grafiği (regresyon çizgili).

Gruplardaki verilerin dağılımları Shapiro-Wilk testi uygulanarak değerlendirildiğinde P₄ değerleri bakımından K grubu ($P=0,000019$) ve G grubunda ($P=0,033$) dağılımların normal olmadığı, H grubunda ise dağılımın normal olduğu ($P=0,121$) belirlendi. Aynı şekilde CL sayıları açısından gruplardaki dağılım değerlendirildiğinde K grubu ($P=0,000001$) ve G grubunda ($P=0,032$) dağılımların normal olmadığı, H grubunda ise dağılımın normal olduğu ($P=0,963$) belirlendi. Varyans homojenliği açısından Levene testi sonuçlarına göre P₄ değerleri açısından grupların homojen olduğu ($P=0,130$), CL sayıları bakımından gruplar arasında homojenlik bulunmadığı ($P=0,023$) belirlendi. Dağılım ve varyans analiz sonuçları dikkate alınarak hem parametrik (ANNOVA) hem de non-parametrik test (Kruskal-Wallis) uygulanarak gruplar arası karşılaştırma yapıldı. ANNOVA test sonuçlarına göre hem P₄ düzeyleri açısından ($P=0,041$) hem de CL sayıları açısından ($P=0,0027$) gruplar arası fark olduğu belirlendi ($P<0,05$). Kruskal-Wallis test sonuçlarına göre CL sayıları açısından gruplar arası farkın ($P=0,0029$) anlamlı olduğu ($P<0,05$), P₄ düzeyleri açısından gruplar arası farkın sınırda olduğu ($P=0,057$) olduğu tespit edildi.

Progesteron düzeyinin CL sayısı ve çalışma grupları tarafından nasıl etkilendiğini belirlemek amacıyla regresyon analizi yapıldı. Yapılan regresyon analizine göre, kandaki P₄ düzeylerini en güçlü şekilde etkileyen faktörün CL sayısı olduğu belirlendi. Ovaryumda CL sayısı arttıkça P₄ düzeyleri de anlamlı şekilde arttığı ($P<0,001$) görüldü. Ovulasyon uyarımı için

yapılan uygulamalar açısından bakıldığında uygulamalar (GnRH, hCG, Plasebo) arasında ise P₄ seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0,05$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, östrüs döneminde oldukları anamnez ve klinik bulgularla doğrulanan dişi kedilerde 50 µg/kedi gonadorelin asetat ve 250 IU/kedi hCG uygulamalarının ovulatuvar etkileri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Çalışma, farklı zamanlarda östrüs davranışları nedeniyle kliniğe getirilen ve kısırlaştırılması talep edilen 30 dişi kedi üzerinde yürütüldü.

Çalışma tamamlandığında dişi kedilerin %10'unun yaz, %37'sinin sonbahar ve %53'ünün kış mevsiminde östrüs döneminde oldukları belirlendi. Doğal ortamında dişi kediler genellikle mevsimsel poliöstrüs siklus tipine sahip türler olup özellikle ilkbahar ve yaz mevsimlerinde seksüel aktivite gösterirler (Feldman ve Nelson, 2004; Little, 2012). Ancak ev ortamında, ışık, sıcaklık ve diğer çevresel faktörlerin sabitliği, kedilerin üreme döngüsünü etkileyerek mevsimsel östrüs gösterme durumunun ortadan kalkmasına yol açar (Kutzler, 2007; Little, 2012; Michel, 1993). Sunulan bu çalışmada olduğu gibi uygun koşullar sağlandığında mevsimsel değişimlerden bağımsız olarak bu türler yıl boyu östrüs gösterebilmektedirler. Bu bulgular, çalışmamızın ev ortamında yaşayan kedilerin yıl boyu seksüel aktivite gösterebileceğini ortaya koyarak literatürdeki verileri desteklediğini göstermektedir. Bu dağılım ayrıca, fotoperiyot ve sıcaklık gibi çevresel belirteçlerin klinik pratikte dikkate alınmasının, başvuru mevsimine bakılmaksızın östrüs yönetim stratejilerinin yıl boyunca planlanabilmesine olanak verdiğini düşündürmektedir.

Östrüs döneminde oldukları anamnez ve klinik bilgiler ile doğrulanarak çalışmaya dahil edilen dişi kedilerin luteal dönemde olmadıklarını teyit etmek amacıyla kan örnekleri alınarak (çalışmanın 0. günü) çalışmaya başlandı. İlk gün serum P₄ konsantrasyonlarına göre H grubunda 2 kedinin (H1:1,49 ng/ml, H7:1,55 ng/ml) ve G grubunda 1 kedinin (G1:1,32 ng/ml) P₄ seviyesinin kızgınlık belirtileri bulunmasına rağmen 1 ng/ml'nin biraz üzerinde olduğu (<2 ng/ml), diğer 27 kedinin serum P₄ seviyelerinin bazal seviyelerde bulunduğu belirlendi. Siklusun luteal fazında olmayan kedilerde serum P₄ düzeyinin <2 ng/ml'nin altında olduğu belirtilmiştir (Barnes ve Vansandt, 2025). Bu durum, östrüs davranışı sergileyen bazı kedilerde serum P₄ düzeylerinin bazal değerlerin biraz üzerinde olabileceğini göstermektedir. Ayrıca luteal aktiviteye bağlı P₄ artışının SO sonucu gerçekleşebileceği de bildirilmektedir (Gudermuth ve diğerleri, 1997; Shille ve Stabenfeldt, 1979). Kedilerde ovulasyon öncesi dönemde serum P₄ seviyelerinin bazal değerlerde seyrettiği ancak foliküler gelişim sırasında

bazı foliküllerin erken luteinizasyona uğrayarak sınırlı miktarda P₄ salgılayabileceği de bildirilmiştir (Feldman ve Nelson, 2004). Wildt ve diğerleri (1981), östrüs döneminde davranışsal belirtiler devam ederken P₄ seviyelerinin yükselmeye başladığını ve bunun hormonal olarak luteal faza geçişin göstergesi olabileceğini bildirmiştir. Dolayısıyla çalışmada bazı kedilerde saptanan 1 ng/ml'nin üzerindeki P₄ değerleri, davranışsal östrüs ile endokrin yanıtların her zaman tam bir paralellik göstermediğini ortaya koymakta, bu değerlerin belirgin bir luteal aktivite yerine foliküllerin erken luteinizasyonuna bağlı küçük yükselmeler olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, klinisyenler açısından yalnızca davranışsal belirtilere değil, hormonal doğrulamalara da ihtiyaç olabileceğini göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen östrüs dönemindeki kediler rastgele üç gruba ayrılarak GnRH (G), hCG (H) ve Kontrol (K) grupları oluşturuldu. Gruplar oluşturulurken dişi kedilerin yaş ve vücut ağırlıkları bakımından benzer özelliklere sahip olmasına özen gösterildi. Elde edilen veriler, gruplardaki kedilerin yaş (Tablo 4) ve vücut ağırlığı (Tablo 4) açısından birbirine yakın değerlere sahip olduğunu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığını ($P>0,05$) göstermektedir. Bu sonuç, hormon uygulamalarına bağlı olarak elde edilen bulguların daha doğru yorumlanmasına katkı sağlamaktadır. Bu durum, sunulan çalışmanın güçlü yönlerinden biri olarak elde edilen sonuçların güvenilirliğini artırmaktadır.

Sunulan çalışmada ovulasyon uyarımı için yapılan enjeksiyonların östrüsün 2–4. günleri arasında yoğunlaştığı ve gruplar arasında enjeksiyon günleri açısından istatistiksel bir farklılık bulunmadığı belirlendi ($P>0,05$, Tablo 6). Bu sonuç, uygulama zamanlamasının homojen olduğunu göstermektedir. Gonadorelin asetatin östrüsün 2–4. günlerinde uygulandığında %84 ovulasyon sağladığı (Ferré-Dolcet ve diğerleri, 2021), hCG'nin ise östrüsün 2–3. günlerinde yüksek ovulasyon oranı oluşturduğu (Barnes ve Vansandt, 2025) bildirilmiştir. Sunulan çalışmada enjeksiyonların bu zaman aralığında yapılmış olması, elde edilen ovulasyon sonuçlarının güvenilirliğini ve kullanılan protokollerin etkinliğini desteklemektedir.

Bu çalışmada ovulasyon indüksiyonu amacıyla östrüs dönemindeki dişi kedilere iki farklı protokol uygulandı. GnRH (G; n=10) grubunda 50 µg/kedi gonadorelin asetate, hCG (H; n=10) grubunda 250 IU/kedi hCG i.m yolla uygulandı. Gonadorelinin 20–50 µg/kedi arasındaki dozlarının etkili olduğu, özellikle 50 µg/kedi uygulamasının güvenilir ve standart bir seçenek olarak önerildiği ifade edilmektedir (Barnes ve Vansandt, 2025). GnRH analogu olan gonadorelin düşük molekül ağırlığına sahip bir decapeptid olduğundan immünojenitesi son derece düşüktür ve tekrar uygulamalarında antikor yanıtı gelişmediği için güvenle kullanılabilir (Goericke-Pesch, 2010; Romagnoli ve Ferré-Dolcet, 2022). Benzer

şekilde, hCG için farklı dozlar denenmiş olmakla birlikte 250 IU/kedi uygulamasının tek doz kullanımında klinik açıdan güvenilir bir protokol olduğu belirtilmiştir (Barnes ve Vansandt, 2025; Brown ve diğerleri, 1991). Ancak hCG, yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein yapısı nedeniyle tekrarlayan uygulamalarda immün yanıtı tetikleyerek etkinliğinin azalmasına ve antikor oluşumuna yol açabilmektedir (Goericke-Pesch, 2014). Ayrıca luteotropik etkisinin güçlü olması, yeterli ovulator yanıt alınamayan olgularda persistan foliküllerin gelişimine ya da kistik yapıların oluşumuna neden olabilmektedir (Howard ve Wildt, 1990; Swanson ve diğerleri, 1995). Sonuç olarak GnRH tekrar uygulamalarda güvenle tercih edilebilecek bir ajan iken, hCG tek dozda güçlü yanıt sağlamasına rağmen uzun dönemde immün yanıt oluşturma riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. Klinik uygulamalarda seçim, bireysel yanıt farklılıkları ve üreme stratejisine göre yapılmalıdır.

Sunulan çalışmada ovulasyonun farmakolojik uyarımından (0. gün) OHE zamanına kadar geçen süre 5–7 gün olarak planlandı. Ferré-Dolcet ve diğerleri (2021) tarafından yapılan bir çalışmada ovarektomi zamanının ovulasyon indüksiyonu sonrası 4. gün olarak belirtildiği, ancak uygulamaların fiilen 2–9. günler arasında değişiklik gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca dişi kedilerde LH dalgasından yaklaşık 29–32 saat sonra ovulasyonun gerçekleştiği, ardından CL oluşumunun başladığı ve P₄ artışının ovulasyondan 1–2 gün sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir (Jeon ve diğerleri, 2014; Shille ve diğerleri, 1983). Bu bilgi ve veriler ışığında sunulan çalışmada bu sürenin planlanmasında, ovulasyonun farmakolojik uyarım sonrası gerçekleşme zamanı, CL oluşum süreci ve ovaryumların makroskobik değerlendirilmesinde CL yapıların daha belirgin hale gelmesi dikkate alındı. Ayrıca uygulamalar sırasında klinik koşullar ve kedi sahiplerinin onay süreleri de bu zamanlamanın belirlenmesinde etkili oldu.

Ovulasyon indüksiyonunu takiben kedilerin östrüs davranışları gruplar arasında belirgin farklılık göstermiştir (Tablo 7). Gonadorelin uygulanan grupta (G grubu) kedilerin %60'ında östrüs belirtileri enjeksiyondan sonraki 2–5 gün içinde sona ererken, %40'ında davranışların devam ettiği gözlemlendi. Bu durum, GnRH'nin bazı bireylerde yeterli LH salınımı sağlayarak ovulasyonu tetiklediğini, ancak diğerlerinde yetersiz yanıt nedeniyle östrüsün sürdüğünü göstermektedir. Benzer şekilde Goericke-Pesch (2010) ile Romagnoli ve Ferré-Dolcet (2022), GnRH uygulamalarının ovulasyonu indükleyebilse de bireysel farklılıklar nedeniyle davranışların devam edebileceğini bildirmiştir.

hCG grubunda (H grubu) kedilerin %90'ında östrüs belirtilerinin devam ettiği, hatta bazı bireylerde artış gösterdiği kaydedilmiştir. Bu bulgu, hCG'nin yalnızca ovulasyonu değil aynı zamanda folikülogenezisi ve E₂ üretimini de desteklemesiyle açıklanabilir. Nitekim Tablo 8'

deki H grubunda, sekonder ve antral folikül sayılarının azlığı, bunun devamında Graaf folikülü, ovule folikül ve CL sayısının anlamlı fazlalığı follikülogenezis ve E₂ artışının ispatıdır. Swanson ve diğerleri (1997) de, hCG uygulamasıyla follikül gelişiminin ve buna bağlı E₂ artışının uzayan östrüs davranışlarına yol açabileceğini bildirmiştir. Ayrıca Swanson ve diğerleri (1995), hCG'nin bu çift yönlü etkisinin davranışsal östrüs ile hormonal yanıtlar arasında her zaman tam bir paralellik oluşmamasına neden olabileceğini vurgulamıştır.

Kontrol (K) grubunda kedilerin %80'inde östrüs belirtilerinin hafifleyerek de olsa devam ettiği, yalnızca %20'sinde kısa sürede tamamen sona erdiği tespit edilmiştir. Bu bulgu, kedilerde östrüs süresinin doğal seyrine ilişkin önceki bildirimlerle uyumludur. Little (2003) ile Shille ve Stabenfeldt (1979), östrüsün 2–19 gün sürebildiğini ve davranışsal belirtilerin luteal yanıtlarla her zaman tam paralellik göstermediğini belirtmiştir. Benzer şekilde Gudermuth ve diğerleri. (1997) ile Wildt ve diğerleri (1981), kedilerde davranışsal östrüsün devam ederken hormonal olarak luteal faza geçiş bulgularının (P₄ artışı) gözlenemediğini bildirmiştir. Bu veriler, sunulan çalışmada K grubunda gözlenen östrüsün uzun sürmesi ve davranışların değişkenliği ile uyum göstermektedir. Bu durum, klinik açıdan değerlendirildiğinde hCG'nin güçlü ovulatör etkisine rağmen östrüs davranışlarını uzatabilmesi nedeniyle pratikte beklenmeyen sonuçlara yol açabileceğini göstermektedir.

Dişi kedilerde ovulasyonun çiftleşme ya da farmakolojik uyarım sonrasında LH pikiyle ilişkili olarak genellikle 24–36 saat içinde gerçekleştiği ve bunu takip eden günlerde serum P₄ seviyelerinin hızla yükselerek 5–7. günlerde CL'nin maksimum steroid üretim kapasitesine ulaştığı bildirilmektedir (Howard ve Wildt, 1990; Jewgenow ve diğerleri, 2012; Swanson ve diğerleri, 1995; Romagnoli ve Ferré-Dolcet, 2022). Sunulan çalışmada Gonadorelin asetat uygulanan grupta (G grubu) kedilerin yaklaşık yarısında düşük (<1 ng/ml, 5/10) veya sınırda P₄ seviyeleri belirlenirken, diğer yarısında yüksek P₄ düzeyleri tespit edilmiştir. Bu değişkenlik, GnRH'nin etki mekanizmasının hipofizer LH salınımına bağımlı olmasıyla açıklanabilir. Nitekim Romagnoli ve Ferré-Dolcet (2022), GnRH uygulamalarının ovulasyonu indüklemeye kullanılabildiğini, ancak bireysel yanıtların homojen olmadığını bildirmiştir. Aynı gün yapılan OHE sonrası ovaryum değerlendirmelerinde de bu hormon profiline paralel şekilde kedilerin %50'sinde CL varlığı gözlenmiştir. Bu gruptaki dişi kedilerin ovaryumlarının histolojik değerlendirmesinde post ovule folikül (0,25±0,06) ve CL (0,82±0,10) sayıları K grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, ancak sekonder (2,23±0,16) ve antral folikül (6,08±0,32) sayıları K grubundan (SF: 3,79±0,20; AF: 9,13±0,39) daha düşük bulunduğu tespit edildi (Tablo 8). Bu bulgular, GnRH'nin bazı bireylerde ovulasyonu ve luteinizasyonu uyardığını, ancak

foliküler havuzun daralması nedeniyle terminal folikül gelişiminin homojen şekilde indüklenemediğini göstermektedir.

Serum P₄ konsantrasyonunun H grubundaki kedilerin büyük çoğunluğunda (8/10) yüksek olduğu belirlendi ve bu durum aynı gün yapılan ovaryum değerlendirmeleriyle uyumlu olarak %80 oranında CL varlığı ile desteklendi. Ovaryumların histolojik değerlendirmesinde ortalama Graaf folikül ($8,70 \pm 0,33$), ovule olmuş folikül ($2,00 \pm 0,12$) ve CL ($1,49 \pm 0,10$) sayıları diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 7). hCG'nin LH reseptörlerine doğrudan bağlanarak foliküllerin terminal maturasyonunu, ovulasyonu ve luteinizasyonu uyardığı daha önce de bildirilmiştir (Goericke-Pesch, 2010, 2014; Howard ve Wildt, 1990; Swanson ve diğerleri, 1995). Ayrıca Swanson ve diğerleri (1997), hCG'nin yalnızca luteotropik etkisinin değil, aynı zamanda folikülogenezisi destekleyerek çok sayıda olgun folikül gelişimini de indüklediğini göstermiştir. Bu nedenle, çalışmamızda hCG grubunda elde edilen yüksek P₄ düzeyleri ve artmış CL varlığı ile Tablo 8'deki folikül ve CL sayıları birbirini desteklemektedir.

Kontrol grubunda ise kedilerin çoğunda (7/10) düşük P₄ düzeyleri yalnızca iki kedide yüksek seviyeler saptandı. Ovaryumların makroskobik değerlendirmelerinde bu bulgulara paralel olarak yalnızca %10 oranında CL varlığı gözlenmiştir. Histolojik olarak sekonder ($3,79 \pm 0,20$) ve antral folikül ($9,13 \pm 0,39$) sayılarının yüksek bulunması foliküler fazın baskınlığını ortaya koyarken, ovule olmuş folikül ($0,06 \pm 0,02$) ve CL ($0,24 \pm 0,05$) sayılarının oldukça düşük olması sınırlı düzeyde gerçekleşen SO'yu doğrulamaktadır. Bu bulgu, kedilerde östrüs döneminde düşük de olsa SO olgusunun görülebileceğini desteklemektedir (Little, 2003; Pereira ve diğerleri, 2024; Romagnoli ve Ferré-Dolcet, 2022; Santos, 2023). Bu sonuçlar, farklı protokollerin ovaryum yanıtlarını açıkça ortaya koymakta ve özellikle hCG'nin güçlü foliküler ve luteal uyarımı ile GnRH'nin bireysel değişkenliğe bağlı etkileri arasındaki farkı vurgulamaktadır.

Östrüs dönemindeki kedilerde vajinal sitolojik örnekleme ovulasyonu indüklediğini ve bu yöntemin östrüsün doğrulanmasında güvenle kullanılabileceğini bildirmiştir (Kanca ve diğerleri, 2014). Ancak bazı araştırmalarda, vajinal manipülasyonun mekanik uyarı yoluyla LH salınımını tetikleyerek ovulasyonu uyurabileceği belirtilmiştir (Concannon ve diğerleri, 1980; Goericke-Pesch, 2010; Graham ve diğerleri, 2000; Shille ve Stabenfeldt, 1979). Bu farklı görüşler dikkate alınarak, sunulan çalışmada ovulasyon riskini en aza indirmek amacıyla östrüs döneminde (çalışmanın 0. günü) vajinal sitolojik muayene yapılmadı. Sitolojik değerlendirmeler yalnızca ovulasyon uyarımını takiben 5–7. günlerde gerçekleştirildi. Bu yaklaşım, metodolojik güvenilirliği korumak ve olası hormonal

değişikliklerin doğal seyri üzerinde müdahaleyi önlemek amacıyla tercih edildi. Çalışmada OHE öncesi yapılan vajinal sitoloji bulguları bireysel, davranışsal ve hormonal verilerle birlikte ele alındı. H grubu preparatlarında genel olarak anükleer ve piknotik çekirdekli süperfisiyal hücreler baskın olup, lökosit varlığı genellikle yok denecek düzeydedir. Hücrelerin iyi boyanmış olması ve nükleusların belirginliği, yüksek E₂ aktivitesi ve devam eden foliküler faza işaret etmektedir. hCG uygulamasından sonra 8/10 kedide makroskopik olarak CL saptanması ve P₄ düzeylerinin 9,7–18,8 ng/ml arasında bulunması ovulasyonun gerçekleştiğini göstermektedir. Ancak bu kedilerde östrüs davranışlarının “artarak devam etmesi” ve sitolojide halen süperfisiyal hücrelerin baskınlığı, Shille ve diğerleri (1979)’un belirttiği gibi foliküler fazın sonlanmasından sonra bile 4–5 gün boyunca östrüs davranışları ve sitolojik etkilerin devam ettiğini desteklemektedir. Bu durum, hCG’nin kedilerde yalnızca LH reseptörlerini aktive ederek ovulasyonu uyarmakla kalmayıp, aynı zamanda folikülogenezisi uyarak büyük foliküllerin olgunlaşmasını desteklediğini bildiren Kanca ve diğerleri (2014) ve Swanson ve diğerleri (1997)’nin bulgularıyla da uyumludur. Dolayısıyla hCG uygulamasının bazı bireylerde geçici bir süre için E₂ sentezini artırarak foliküler fazı uzatabileceği, bu nedenle östrüs davranışlarının ve sitolojik olgunluğun devam edebileceği düşünülmektedir. Ferré-Dolcet ve diğerleri (2021)’de gonadotropin uygulanan kedilerde östrüs belirtilerinin ortalama 2–3 gün, bazı olgularda ise daha uzun sürdüğünü bildirmiştir.

Gonadorelin uygulanan (G grubu) kedilerde sitolojik bulgular bireyler arasında değişkenlik göstermiştir. G1, G2, G3, G8 ve G10 numaralı kedilerde CL varlığı ve yüksek P₄ (9,5–22,3 ng/ml) saptanmış olup, sitolojide intermediyer hücrelerin artışı luteal faza geçişi göstermektedir. Ancak G4, G7 ve G9 numaralı kedilerde CL oluşumu görülmemiş, P₄ düzeyleri <0,5 ng/ml bulunmuş ve bu bireylerde süperfisiyal hücrelerin devam ettiği belirlenmiştir. Bu bulgular, gonadorelinin hipofizer LH salınımını uyarak fizyolojik bir ovulasyon başlatabileceği, ancak bireysel farklılıklara bağlı olarak foliküler fazın uzayabileceği veya ovulasyonun gerçekleşmeyebileceğini göstermektedir. Kanca ve diğerleri (2014), gonadorelin uygulanan kedilerde bazı bireylerde LH yanıtının yetersiz kalabildiğini ve bu durumun foliküler gelişimin uzamasına neden olabileceğini belirtmiştir. Sitolojik olarak süperfisiyal hücrelerin devam etmesi, Shille ve diğerleri (1979)’un da vurguladığı şekilde yüksek E₂ seviyelerinin sitoplazmik olgunlaşma üzerindeki gecikmeli etkisini yansıtmaktadır.

Kontrol grubundaki kedilerin büyük çoğunluğunda parabazal ve intermediyer hücreler baskın, lökosit infiltrasyonu belirgindir. P₄ düzeylerinin genellikle <1 ng/ml olduğu bu bireylerde ovulasyonun gerçekleşmediği, hücresel morfolojinin anöstrüs veya geç östrüs fazına

karşılık geldiği düşünülmektedir. Ancak K7 numaralı kedide CL varlığı ve yüksek P₄ (20,3 ng/ml) saptanmış olup, bu bireyde sitolojide süperfisiyal hücrelerin görülmesi SO olasılığını akla getirmektedir. Bu bulgu, kedilerde nadiren görülen SO'ların varlığını bildiren Binder ve diğerleri (2019) ve Kanca ve diğerleri (2014) ile uyumludur.

Sunulan çalışma, östrüs dönemindeki dişi kedilerde GnRH ve hCG uygulamalarının ovulatuvar etkinliğini karşılaştırmalı olarak ortaya koymuştur. Bulgularımız, GnRH'nin bireysel farklılıklar göstermekle birlikte güvenilir ve tekrar kullanım için uygun bir ajan olduğunu; hCG'nin ise güçlü luteotropik etkisiyle yüksek ovulasyon oranı sağladığını ancak östrüs davranışlarını uzatabileceğini göstermektedir. Kontrol grubunda gözlenen sınırlı düzeyde SO olguları ise kedilerde doğal varyasyonun önemini ortaya koymuştur. Sonuç olarak, farmakolojik ovulasyon indüksiyonunda seçilecek protokolün amaçlanan üreme stratejisine, bireysel yanıt farklılıklarına ve olası klinik risklere göre belirlenmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gonadotropin Salgılatıcı Hormon ve hCG hormonlarının her ikisi de dişi kedilerde ovulasyon indüksiyonunu sağlamada etkili bulunmuştur.

İnsan Koriyolik Gonadotropin uygulaması daha güçlü bir ovaryan yanıt ve yüksek P₄ düzeyleri oluştururken, GnRH uygulaması daha fizyolojik, kontrollü bir etki göstermiştir.

Gonadorelin (GnRH analoğu) uygulaması bazı bireylerde yetersiz ovulatuvar yanıt oluşturabilmekte olup, bu durum tekrarlayan doz uygulamalarının gerekebileceğini göstermektedir.

Vajinal sitoloji, hormonal ve klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde östrüs ve ovulasyon hakkında sınırlı ancak destekleyici bilgiler sağlamaktadır.

Serum P₄ düzeyi ile CL sayısı arasında güçlü bir ilişki bulunmasına rağmen, P₄ düzeylerinin tek başına ovulasyonu göstermek için yeterli olmadığı belirlenmiştir.

Ovulasyonun değerlendirilmesinde tek zamanlı ölçümler yerine seri hormon analizleri ve çoklu parametrelerin birlikte kullanılması önerilmektedir.

Ev ortamında yaşayan kedilerde mevsimsel etkiler ortadan kalkmakta ve yıl boyunca seksüel aktivite gözlenebilmektedir.

Klinik uygulamalarda hormon seçimi, hedeflenen etkiye, bireysel yanıt farklılıklarına ve olası immünolojik risklere göre planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Addiego, L.A., Tsutsui, T., Stewart, D.R., Stabenfeldt, G.H. (1987). Determination of the source of immunoreactive relaxin in the cat. *Biology of Reproduction*, 37(5), 1165-1169.
- Alaçam, E. (1994). *Evcil Hayvanlarda Reprodüksiyon Sun'i Tohumlama Doğum ve İnfertilite* (1.baskı). Konya: Dizgievi.
- Alaçam, E. (2010). *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite*. Ankara: Medisan Yayınevi.
- Arthur, H.G., Noakes, D.E., Pearson, H. (1983). *Veterinary Reproduction and Obstetrics* (6nded.). London: Baillière Tindall.
- Arikan, Ş., Yiğit, A.A., Kalender, H. (2009). Size distribution of luteal cells during pseudopregnancy in domestic cats. *Reproduction in Domestic Animals*, 44, 842-845. doi: 10.1111/j.1439-0531.2008.01099.x
- Aydın, M., Taşal, İ. (2013). Üreme fizyolojisi. M. Kaymaz, M. Fındık, A. Rışvanlı, A. Köker (Eds.), *Köpek ve Kedilerde Doğum ve Jinekoloji* içinde, (ss. 283-295). Malatya: Medipres.
- Aydın, İ., Abay, M. (2013). Üremenin denetlenmesi. M. Kaymaz, M. Fındık, A. Rışvanlı, A. Köker, (Ed.), *Köpek ve Kedilerde Doğum ve Jinekoloji* içinde, (ss. 317-343). Malatya: Medipres.
- Banks, D.R. (1986). Physiology and endocrinology of the feline estrous cycle. D.A. Morrow (Ed.), *Current Therapy in Theriogenology* içinde, (2. bs., ss. 795-800) Saunders: Philadelphia:
- Banks, D. H., Stabenfeldt, G. (1982). Luteinizing hormone release in the cat in response to coitus on consecutive days of estrus. *Biology of Reproduction*, 26(4), 603-611. doi: 10.1095/biolreprod26.4.603
- Banks, D.R., Paape, S.R., Stabenfeldt, G.H. (1983). Prolactin in the cat: I. Pseudopregnancy, pregnancy and lactation. *Biology of Reproduction*, 28, 923-932.
- Barnes, J., Vansandt, L. (2025). Estrous cycle manipulation in cats. *Clinical Theriogenology*, 17, 67-81. doi: 10.58292/CT.v17.11649

Behre, H. M., Kliesch, S., Pühse, G., Reissmann, T., Nieschlag, E. (1997). High loading and low maintenance doses of a gonadotropin-releasing hormone antagonist effectively suppress serum luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone in normal men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(5), 1403-1408. doi: 10.1210/jc.82.5.1403

Bell, E.T., Christie, D.W., Younglai, E.V. (1971). Plasma oestrogen levels during the canine oestrous cycle. *Journal of Endocrinology*, 51(1), 225-226.

Binder, C., Aurich, C., Reifinger, M., Aurich, J. (2019). Spontaneous ovulation in cats—Uterine findings and correlations with animal weight and age. *Animal Reproduction Science*, 209, 106167. doi: 10.1016/j.anireprosci.2019.106167

Bilen, E. K., Akgül, M. B. (2021). Acquired skin fragility syndrome in a juvenile cat following a routine ovariohysterectomy. *Acta Scientiae Veterinariae*, 49, 590. doi: 10.22456/1679-9216.105305

Bomsel-Helmreich, O., Huyen, L.V.N., Durand-Gasselin, I. (1989). Effects of varying doses of hCG on the evolution of preovulatory rabbit follicles and oocytes. *Human Reproduction*, 4(6), 636-642. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136957

Bowen-Shauver, J.M., Telleria, C.M. (2003). Luteal regression: a redefinition of the terms. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 1(1), 28.

Bristol-Gould, S., Woodruff, T.K. (2006). Folliculogenesis in the domestic cat (*Felis catus*). *Theriogenology*, 66, 5-13. doi: 10.1016/j.theriogenology.2006.03.019

Chakraborty, P.K., Wildt, D.E., Seager, S.W. (1979). Serum luteinizing hormone and ovulatory response to luteinizing hormone-releasing hormone in the estrous and anestrus domestic cat. *Laboratory Animal Science*, 29(3), 338-344.

Concannon, P., Hansel, W., Mcentee, K. (1977). Changes in LH, progesterone and sexual behavior associated with preovulatory luteinization in the bitch. *Biology of Reproduction*, 17(4), 604-613. doi: 10.1095/biolreprod17.4.604

Concannon, P., Hodgson, B., Lein, D. (1980). Reflex LH release in estrous cats following single and multiple copulations. *Biology of Reproduction*, 23(1), 111-117. doi: 10.1095/biolreprod23.1.111

Çine, H.T. (2018). *Köpeklerde sitolojik muayene ile transmissible veneral tümör insidansının araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyon.

Culling, C.F.A., Allison, R.T., Barr, W.T. (1985). Fixation. *Cellular Pathology Technique*, 27-50.

D'Occhio, M.J., Fordyce, G., Whyte, T.R., Aspden, W.J., Trigg, E.T. (2000). Reproductive responses of cattle to GnRH agonists. *Animal Reproduction Science*, 60-61, 433-442. doi: 10.1016/S0378-4320(00)00078-6

da Silva, T.F.P., da Silva, L.D.M., Uchoa, D.C., Monteiro, C.L.B., de Aguiar Thomaz, L. (2006). Sexual characteristics of domestic queens kept in a natural equatorial photoperiod. *Theriogenology*, 66(6-7), 1476-1481. doi: 10.1016/j.theriogenology.2006.02.008

Dawson, A.B. (1941). Early estrus in the cat following increased illumination. *Endocrinology*, 28(6), 907-910. doi: 10.1210/endo-28-6-907

Dawson, A.B., Friedgood, H.B. (1940). The time and sequence of preovulatory changes in the cat ovary after mating or mechanical stimulation of the cervix uteri. *The Anatomical Record*, 76(4), 411-429. doi:10.1002/ar.1090760405

Donoghue, A.M., Johnston, L.A., Munson, L., Brown, J.L., Wildt, D.E. (1992). Influence of gonadotropin treatment interval on follicular maturation, in vitro fertilization, circulating steroid concentrations, and subsequent luteal function in the domestic cat. *Biology of Reproduction*, 46(5), 972-980. doi: 10.1095/biolreprod46.5.972

Donoghue A.M., Johnston L.A., Goodrowe K.L., O'Brien S.J., Wildt D.E.. (1993). Influence of day of oestrus on egg viability and comparative efficiency of in vitro fertilization in domestic cats in natural or gonadotrophin-induced oestrus. *Journal Reprod Fertility*, 98(1), 85-90. doi: 10.1530/jrf.0.0980085.

Durmuş, A. S., Çakır, S. (2019). Yavru bir kedide tekrarlayan prolapsus rekti olgusunun kolopeksi uygulaması ile tedavisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 33(1), 47-49.

Feldman, E.C., Nelson, R.W. (2004). *Canine and feline endocrinology and reproduction* (3rd ed.) edition. USA: Elsevier.

Ferré-Dolcet, L., Frumento, P., Abramo, F., Romagnoli, S. (2021). Disappearance of signs of heat and induction of ovulation in oestrous queens with gonadorelin: a clinical study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(4), 344-350. doi: 10.1177/1098612X20951284

Fontaine, E., Fontbonne, A. (2011). Clinical use of GnRH agonists in canine and feline species. *Reproduction in Domestic Animals*, 46(2), 344-353. doi: 10.1111/j.1439-0531.2010.01705.x

Gobello, C. (2012). Effects of GnRH antagonists vs agonists in domestic carnivores, a review. *Reproduction in Domestic Animals*, 47, 373-376. doi: 10.1111/rda.12025

Gobello, C. (2007). New GnRH analogs in canine reproduction. *Animal Reproduction Science*, 100(1-2), 1-13. doi: 10.1016/j.anireprosci.2006.08.024

Goericke-Pesch, S. (2010). Reproduction control in cats: new developments in non-surgical methods. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(7), 539-546. doi: 10.1016/j.jfms.2010.05.005

Goericke-Pesch, S., Wehrend, A., Georgiev, P. (2014). Suppression of fertility in adult cats. *Reproduction in Domestic Animals*, 49, 33-40. doi: 10.1111/rda.12301

Goodrowe, K.L., Wall, R.J., O'Brien, S.J., Schmidt, P.M., Wildt, D.E. (1988). Developmental competence of domestic cat follicular oocytes after fertilization in vitro. *Biology of Reproduction*, 39(2), 355-372. doi: 10.1095/biolreprod39.2.355

Goodrowe, K.L., Wildt, D.E. (1987). Ovarian response to human chorionic gonadotropin or gonadotropin releasing hormone in cats in natural or induced estrus. *Theriogenology*, 27(5), 811-817. doi: 10.1016/0093-691X(87)90302-5

Gözer, A. (2022). *Kedilerde antimüllerian hormonun folikülogenezisteki rolü ve ovaryohisterektomi sonrası seyri*. Doktora Tezi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hatay.

Graham, L.H., Swanson, W.F., Brown, J.L. (2000). Chorionic gonadotropin administration in domestic cats causes an abnormal endocrine environment that disrupts oviductal embryo transport. *Theriogenology*, 54(7), 1117-1131. doi: 10.1016/S0093-691X(00)00420-9

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

Heber, D., Dodson, R., Swerdloff, R.S., Channabasavaiah, K., Stewart, J. M. (1982). Pituitary receptor site blockade by a gonadotropin-releasing hormone antagonist in vivo: mechanism of action. *Science*, 216(4544), 420-421. doi: 10.1126/science.6280278

Hiemstra, M., Schaefers-Okkens, A.C., Teske, E., Kooistra, H.S. (2001). *Tijdschrift voor diergeneeskunde*, 126(21), 685-689.

Hollinshead, F., Krekeler, N. (2016). Pyometra in the queen: To spay or not to spay?. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(1), 21-33. doi: 10.1177/1098612X15623114

Hurni, H. (1981). Daylength and breeding in the domestic cat. *Laboratory Animals*, 15(3), 229-233. doi: 10.1258/002367781780893803

Jemmett, J.E., Evans, J.M. (1977). A survey of sexual behaviour and reproduction of female cats. *Journal of Small Animal Practice*, 18(1), 31-37. doi: 10.1111/j.1748-5827.1977.tb05821.x

Jeon, K.H., Kim, S.H., Lee, J.G., Kim, G.Y., Oh, S.K., Malaweera, D.B.O., ... Cho, J.K. (2014). Investigation of feline ovulation time after LH surge induced by hCG injection in superovulation. *Journal of Embryo Transfer*, 29(2), 177-182.

Jewgenow, K., Amelkina, O., Painer, J., Göritz, F., Dehnhard, M. (2012). Life cycle of feline corpora lutea: histological and intraluteal hormone analysis. *Reproduction in Domestic Animals*, 47(6), 25-29. doi: 10.1111/rda.12033

Johnson, A.K. (2021). *The visual guide to feline reproduction, female reproductive system: vagina*. https://visgar.vetmed.ufl.edu/en_felrep/vagina/vagina.html adresinden erişildi.

Johnson, A.K. (2022). Normal feline reproduction: The queen. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(3), 204-211. doi: 10.1177/1098612X221079706

Johnston, S.D., Root Kustritz, M.V., Olson, P.N.S. (2001). *Canine and feline theriogenology*. Philadelphia: Elsevier.

Kaçar, C., Kaya, S., Kuru, M. (2015). Köpek ve kedilerde GnRH agonist ve antagonistlerinin reproduktif kullanımı. *Türkiye Klinikleri Veterinari Sciences-Obstetrics and Gynecology- Special Topics Joournal Identity*, 1(3), 30-36.

Kalkan, C., Horoz, H. (2010). Pubertas ve seksüel sikluslar. E. Alaçam (Ed.), *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite* içinde (ss. 23-40). Ankara: Medisan.

Kam, J.K.H. (1981). Induction of ovulation in burmese cats (*Felis catus*) by human chorionic gonadotropin. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 12(2), 123–126. doi:10.1016/0028-2243(81)90025-3

Kanca, H., Karakas, K., Dalgic, M.A., Salar, S., Izgur, H. (2014). Vaginal cytology after induction of ovulation in the queen: comparison of postoestrus and dioestrus. *Australian Veterinary Journal*, 92(3), 65-70. doi: 10.1111/avj.12146

Kutzler, M.A. (2007). Estrus induction and synchronization in canids and felids. *Theriogenology*, 68(3), 354-374. doi: 10.1016/j.theriogenology.2007.04.014

Kustritz, M. V. R. (2006). Clinical management of pregnancy in cats. *Theriogenology*, 66(1), 145-150. doi: 10.1016/j.theriogenology.2006.03.018

Kustritz, M.V.R., (2021). Vaginal cytology in the bitch and queen. L.C. Sharkey, M.J. Radin, D. Seelig (Eds.), *Veterinary Cytology içinde* (ss. 552-558). USA:Wiley Blackwell

Kuzkale, M. (2016). *Erişkin kedi ovaryumunda foliküler ve luteal gelişim sırasında ısı şok proteinlerinin (Hsp60, Hsp70, Hsp90, Hsp105/110) immüneksprezyonları*. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.

Lawler, D.F., Evans, R.H., Reimers, T.J., Colby, E.D., Monti, K.L. (1991). Histopathologic features, environmental factors, and serum estrogen, progesterone, and prolactin values associated with ovarian phase and inflammatory uterine disease in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 52(10), 1747-1753. doi: 10.2460/ajvr.1991.52.10.1747

Lawler, D.F., Johnston, S.D., Hegstad, R.L., Keltner, D.G., & Owens, S.F. (1993). Ovulation without cervical stimulation in domestic cats. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 47, 57-61.

Leyva, H., Addiego, L., Stabenfeldt, G. (1984). The effect of different photoperiods on plasma concentrations of melatonin, prolactin, and cortisol in the domestic cat. *Endocrinology*, 115(5), 1729-1736. doi: 10.1210/endo-115-5-1729

Little, S. (2003). *The feline estrous cycle and investigating infertility in the queen* [Conference presentation abstract]. Tufts' Canine and Feline Breeding and Genetics Conference, Ottawa, Ontario, Canada. <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3848665&pid=11165&print=1> adresinden erişildi.

Little, S.E. (2012). Female reproduction. S.E. Little, H. Pohlman, S. Stringer (Eds.), *The Cat Clinical Medicine and Managment* içinde (pp. 1195-1227). Canada: Elsevier. doi:10.1016/B978-1-4377-0660-4.00040-5

Marti J.A. (2002). *Vaginal cytology in the bitch and queen* [Conference presentation abstract]. WSAVA 2002 Congress, Terrassa, Spain

Mescher, A.L. (2018). The female reproductive system. A.L. Mascher (Ed.), *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas* içinde, (15. bs., ss. 460-470). United States: McGraw-Hill Education

Michel, C. (1993). Induction of oestrus in cats by photoperiodic manipulations and social stimuli. *Laboratory Animals*, 27(3), 278-280. doi: 10.1258/002367793780745381

Mills, J.N., Valli, V.E., Lumsden, J.H. (1979). Cyclical changes of vaginal cytology in the cat. *The Canadian Veterinary Journal*, 20(4), 95-101.

Murphy, B.D. (2000). Models of luteinization. *Biology of Reproduction*, 63, 2–11

Moxon, R., Copley, D. England, G.C.W. (2010). Quality assurance of canine vaginal cytology: A preliminary study. *Theriogenology*, 74(3), 479-485. doi:10.1016/j.theriogenology.2010.02.031

Niswender, G.D., Juengel, J.L., Silva, P.J., Rollyson, M.K., McIntush. (2000). Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiological Reviews*, 80(1), 1-29.

Olson, P.N., Johnston, S.D., Root, M.V., Hegstad, R.L. (1992). Terminating pregnancy in dogs and cats. *Animal Reproduction Science*, 28(1-4), 399-406. doi: 10.1016/0378-4320(92)90126-X

Öcal, H., Aydın, M. (1999). Anöstrüs dönemindeki kedilere uygulanan GnRH'in ovaryum aktivitesi üzerine etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(3), 391-398.

Paape, S.R., Shille, V.M., Seto, H., Stabenfeldt, G.U. (1975). Luteal activity in the pseudopregnant cat. *Biology of Reproduction*, 13(4), 470-474. doi: 10.1095/biolreprod13.4.470

Pelican, K.M., Brown, J.L., Wildt, D.E., Ottinger, M.A., Howard, J.G. (2005). Short term suppression of follicular recruitment and spontaneous ovulation in the cat using levonorgestrel versus a GnRH antagonist. *General and Comparative Endocrinology*, 144(2), 110-121. doi: 10.1016/j.ygcen.2005.04.014

Pelican, K.M., Wildt, D.E., Pukazhenth, B., Howard, J. (2006). Ovarian control for assisted reproduction in the domestic cat and wild felids. *Theriogenology*, 66(1), 37-48.

Pereira, M.C., Schrank, M., Mollo, A., Romagnoli, S. (2024). Spontaneous ovulation in the cat: incidence among queens presented at a veterinary teaching facility. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 26(7), 1-7. doi: 10.1177/1098612X241248351

Pope, C.E., Johnson, C.A., McRae, M.A., Keller, G.L., Dresser, B.L. (1998). Development of embryos produced by intracytoplasmic sperm injection of cat oocytes. *Animal Reproduction Science*, 53(1-4), 221-236. doi: 10.1016/S0378-4320(98)00115-8

Reynaud, K., Gicquel, C., Thoumirel, S., Chebrou, M., Ficheux, C., Bestandji M., Chastant-Maillard, S. (2009). Folliculogenesis and morphometry of oocyte and follicle growth in the feline ovary. *Reproduction in Domestic Animals*, 44, 174-179. doi: 10.1111/j.1439-0531.2007.01012.x

Ricetti, L., Klett, D., Ayoub, M.A., Boulo, T., Pignatti, E., Tagliavini, S., ... Casarini, L. (2017). Heterogeneous hCG and hMG commercial preparations result in different intracellular signalling but induce a similar long-term progesterone response in vitro. *Molecular Human Reproduction*, 23(10), 685-697. doi: 10.1093/molehr/gax047

Romagnoli, S. (2005). Failure to conceive in the queen. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 7(1), 59-63. doi: 10.1016/j.jfms.2004.04.006

Romagnoli, S., Bensaia, C., Ferré-Dolcet, L., Sontas, H.B., Stelletta, C. (2019). Fertility parameters and reproductive management of Norwegian Forest Cats, Maine Coon, Persian and Bengal cats raised in Italy: a questionnaire-based study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21(12), 1188-1197. doi: 10.1177/1098612X18824181

Romagnoli, S., Ferré-Dolcet, L. (2022). Reversible control of reproduction in queens: mastering the use of reproductive drugs to manipulate cyclicity. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(9), 853-870. doi: 10.1177/1098612X221118754

Santana, M.L., de Paula, T.A.R., Costa, E.P.D., Costa, D.S. (2012). Exogenous induction of ovarian activity and ovulation and transfer of fresh embryos of domestic cat (*Felis catus*). *Revista Ceres*, 59(4), 499-505. doi: 10.1590/S0034-737X2012000400010

Santos, L. C., dos Anjos Cordeiro, J. M., da Silva Santana, L., Santana, L. R., Santos, B. R., Barbosa, E. M., ... Silva, J. F. (2021). Pyometra and estrous cycle modulate the uterine

expression of the kisspeptin system and angiogenic and immune factors in cats. *Biology of Reproduction*, 104(3), 548-561. doi:10.1093/biolre/ioaa229

Santos, L.C., Silva, J.F. (2023). Molecular factors involved in the reproductive morphophysiology of female domestic cat (*Felis catus*). *Animals*, 13(19), 3153. doi: 10.3390/ani13193153

Schäfer-Somi, S., Kaya, D., Gültiken, N., Aslan, S. (2014). Suppression of fertility in pre-pubertal dogs and cats. *Reproduction in Domestic Animals*, 49(2), 21-27. doi: 10.1111/rda.12330

Schäfer-Somi, S. (2017). Effect of melatonin on the reproductive cycle in female cats: a review of clinical experiences and previous studies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(1), 5-12. doi: 10.1177/1098612X15610369

Schmidt, P.M. (1986). Feline breeding management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 16(3), 435-451. doi: 10.1016/S0195-5616(86)50052-8

Shaikh, A.A., Harper, M.J. (1972) Ovarian steroid secretion in estrous, mated and HCG-treated rabbits, determined by concurrent cannulation of both ovarian veins. *Biology of Reproduction*, 7, 387–397. doi: 10.1093/biolreprod/7.3.387

Shille V.M., Munro C., Farmer S.W., Papkoff H., Stabenfeldt G.H. (1983). Ovarian and endocrine responses in the cat after coitus. *Journal Reproduction Fertilty*, 69(1):29-39. doi: 10.1530/jrf.0.0690029.

Shille, V.M., Lundström, K.E., Stabenfeldt, G.H. (1979). Follicular function in the domestic cat as determined by estradiol-17 β concentrations in plasma: relation to estrous behavior and cornification of exfoliated vaginal epithelium. *Biology of Reproduction*, 21(4), 953-963. doi: 10.1095/biolreprod21.4.953

Shille, V.M., Stabenfeldt, G.H. (1979). Luteal function in the domestic cat during pseudopregnancy and after treatment with prostaglandin F2 α . *Biology of Reproduction*, 21(5), 1217-1223. doi: 10.1095/biolreprod21.5.1217

Siemieniuch, M.J., Mlynarczuk, J.J., Skarzynski, D.J., Okuda, K. (2011). Possible involvement of oxytocin and its receptor in the local regulation of prostaglandin secretion in the cat endometrium. *Hayvan Üreme Bilimi*, 123(1-2), 89-97. doi:10.1016/j.anireprosci.2010.10.015

- Şimşek, Ö. (2012). Kedilerde ovaryum fizyolojisi. *Kocatepe Veterinary Journal*, 5(2), 43-47.
- Stenman, U.H., Hotakainen, K., Alfthan, H. (2008). Gonadotropins in doping: pharmacological basis and detection of illicit use. *British Journal of Pharmacology*, 154(3), 569-583. doi: 10.1038/bjp.2008.102
- Stewart, D. R., Stabenfeldt, G. H. (1985). Relaxin activity in the pregnant cat. *Biology of Reproduction*, 32(4), 848-854.
- Swanson, W.F., Horohov, D.W., Godke, R.A. (1995). Production of exogenous gonadotrophin-neutralizing immunoglobulins in cats after repeated eCG–hCG treatment and relevance for assisted reproduction in felids. *Journal of Reproduction and Fertility*, 105(1), 35-41. doi: 10.1530/jrf.0.1050035
- Swanson, W.F., Wolfe, B.A., Brown, J.L., Martin-Jimenez, T., Riviere, J.E., Roth, T.L., Wildt, D.E. (1997). Pharmacokinetics and ovarian-stimulatory effects of equine and human chorionic gonadotropins administered singly and in combination in the domestic cat. *Biology of Reproduction*, 57(2), 295-302.
- Teske, E. (2009). *Urogenital cytology: Part II-vaginal cytology* [Conference presentation abstract]. World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, Utrecht University, The Netherlands
- Tsutsui, T., Higuchi, C., Soeta, M., Oba, H., Mizutani, T., Hori, T. (2009). Plasma LH, ovulation and conception rates in cats mated once or three times on different days of oestrus. *Reproduction in Domestic Animals*, 44, 76-78. doi: 10.1111/j.1439-0531.2009.01451.x
- Tektepe, L. (2019). *Kedi-köpeklerde ovaryohisterektomi operasyonu sonrası görülen komplikasyonlar*. Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale.
- Tekin M.E. (2003). Örneklerle bilgisayarda istatistik konya, *Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi*, pp: 65-80.
- Uslu, B.A., Gülyüz, F. (2012). Evcil kedilerde sun'i tohumlama. *Yüüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 23(2), 119-123.
- Vansandt, L.M. (2022). Feline estrous cycle. A.K. Johnson, M.A. Kutzler (Eds.). *Feline Reproduction* içinde, (pp. 11-22). İngiltere: CABI. doi: 10.1079/9781789247107.0002

Verhage, H.G., Beamer, N.B., Brenner, R.M. (1976). Plasma levels of estradiol and progesterone in the cat during polyestrus, pregnancy and pseudopregnancy. *Biology of Reproduction*, 14(5), 579-585. doi: 10.1095/biolreprod14.5.579

Wildt, D.E., Seager, S.W.J., Chakraborty, P.K. (1980). Effect of copulatory stimuli on incidence of ovulation and on serum luteinizing hormone in the cat. *Endocrinology*, 107(4).

Wildt, D.E., Chan, S.Y.W., Seager, S.W.J., Chakraborty, P.K. (1981). Ovarian activity, circulating hormones, and sexual behavior in the cat. I. Relationships during the coitus-induced luteal phase and the estrous period without mating. *Biology of Reproduction*, 25(1), 15-28. doi: 10.1095/biolreprod25.1.15

Wildt, D.E., Panko, W.B., Seager, S.W.J. (1979). Effect of prostaglandin F2 α on endocrine-ovarian function in the domestic cat. *Prostaglandins*, 18(6), 883-892. doi: 10.1016/0090-6980(79)90125-4

Wildt, D.E., Seager, S.W. (1978). Ovarian response in the estrual cat receiving varying dosages of hCG. *Hormone Research in Paediatrics*, 9(3), 144-150.

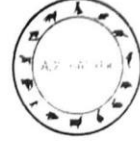
Yoshimura, N., Taniguchi, M., Terazono, T., Ono, T., Takagi, M., Sato, Y., ... Otoi, T. (2021). Vaginal stimulation enhances ovulation of queen ovaries treated using a combination of eCG and hCG. *Veterinary Medicine and Science*, 7(5), 1569-1574. doi: 10.1002/vms3.552

Zonturlu, A., Kaçar, C., Maral, N., Aslan, S. (2005). Kedilerde vaginal smear yöntemi ile siklus dönemlerinin saptanması ve ovaryumlar üzerindeki yapılar arasındaki ilişkinin araştırılması. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 52(1), 17-21.

Ek 1 (ADÜ-HADYЕК)



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYЕК)



Aydın 24/08/2023

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2023 Yılı VIII. Oturum
Sayı : 64583101/2023/114
Proje Başlığı : Evcil Kedilerde Ovulasyonların Hormonal ve Mekanik Uyarımı
Proje : Eyyüp Hakan UÇAR
Yürütücüsü
Proje Ekibi : İsmail ÇİFTÇİ

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde
İnsan embriyosu ve fıtusu kullanılması
İnsan embriyosu ve fıtusu 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.

Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan

Prof. Dr. M. Dinçer BILGIN
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Turhan DOST
Üye

Prof. Dr. Işıl SONMEZ
Üye

Prof. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

(Yıllık İzinli)
Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder ÜSTÜNDAĞ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ GÜLTEKİN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Asude Gülce ORYAŞIN
Sor. Vet. Hek.
Üye

M. Zeynep YAMAN
Serbest Vet. Hek. Üye

Öğr. Gör. Dr. Mehmet ÖZTÜRK
AYDIN
Sor. Vet. Hek. Üye

Şenay TEKİNBAŞ
HAYTAP Üye.

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

Ek 2 (ADÜ-HADYЕК)



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYЕК)



Aydın 21/03/2024

Sayı: 64583101/2024/40

Konu: Başvuru Hakkında Bilgilendirme

Sayın, Dr. Öğr. Üyesi Eyyüp Hakan UÇAR

ADÜ Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı

Kurulumuza 6.03.2024 tarihinde başvuruda bulunduğunuz başlık değişikliği dilekçeniz “Evcil kedilerde Ovulasyonların Hormonal ve Mekanik Uyarımı” kurulumuzca görüşülmüş olup;

Yapılan değerlendirme sonucunda, “Evcil Dişi Kedilerde Gonadotropin Salgılatıcı Hormon ve İnsan Koriyonik Gonadotropin Enjeksiyonlarının Ovulatorik Etkinliğinin Değerlendirilmesi” olarak başlık değişimini talebiniz uygun bulunmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Murat SARIERLER

ADÜ-HADYЕК

Başkanı

Ek 3 (Bilgi Onam Formu)

Ek-3 Bilgi Onam Formu

Özel Muayene Formu

Veteriner Hekim : İsmail ÇİFTÇİ

Yüksek Lisans Tezi : Evcil Dişi Kedilerde Gonadotropin Salgılatıcı Hormon ve İnsan Koriyonik Gonadotropin Enjeksiyonlarının Ovulatorik Etkinliğinin Değerlendirilmesi

BİLGİ ONAM FORMU

..../..../20...

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğretim Üyesi Eyyüp Hakan UÇAR'ın yürütücülüğünü yaptığı "Evcil Dişi Kedilerde Gonadotropin Salgılatıcı Hormon ve İnsan Koriyonik Gonadotropin Enjeksiyonlarının Ovulatorik Etkinliğinin Değerlendirilmesi" başlıklı yüksek lisans tez çalışması kapsamında, kliniğe getirmiş olduğum kedimden kan ve vajinal smear örneklerinin alınmasının kedimde herhangi bir risk oluşturmayacağı, alınan örneklerin söz konusu çalışmada kullanılacağı ve bu çalışmadan elde edilecek verilerin başka araştırmaya için kullanılacağı konusunda sözlü ve yazılı bilgi aldım. Hayvan sahibi olarak, kedimin yukarıda adı geçen çalışmaya katılmasına, kan ve smear örneklerinin alınmasına onay veriyorum.

Adres:

Hayvan Sahibinin
Adı – Soyadı
İmza

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Evcil Dişi Kedilerde Gonadotropin Salgılatıcı Hormon ve İnsan Koriyonik Gonadotropin Enjeksiyonlarının Ovulatorik Etkinliğinin Değerlendirilmesi” başlıklı Yüksek Lisans tezimdeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

.....
İsmail ÇİFTÇİ

31/07/2025

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : İsmail ÇİFTÇİ
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Nevşehir / 16.11.1993
Telefon : 05340549993
E-posta : i.ciftci66@gmail.com
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	2022

BURSLAR ve ÖDÜLLER

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2022-2023	Tübitak 2247-C Stajyer Araştırmacı Burs Programı (STAR)	Lisans Öğrencisi

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2023- Devam Ediyor	Sertif Kaymaz Tarımsal Ürünler TİC.LTD.ŞTİ	Veteriner Hekim