

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**KEDİLERDE ÖSTRUSU BASKILAMAK İÇİN
KULLANILAN PROGESTERON HORMONU
UYGULAMALARININ MEME BEZİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

SİNEM ÖZLEM ENGİNLER

**DANIŞMAN
PROF.DR.ADEM ŞENÜNVER**

**DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2009

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

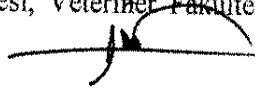
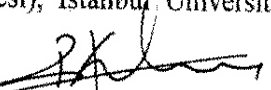
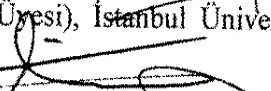
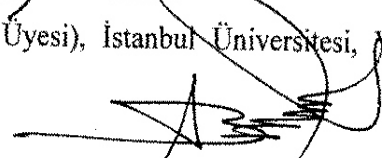
07 / 04 / 2009


Prof. Dr. Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Doğum ve Jinekoloji Programı
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☐ Doktora ☒
Anabilim Dalı : Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Sinem Özlem ENGİNLER
Tez Başlığı : Kedilerde Östrusu Baskılamak İçin Kullanılan Progesteron Hormonu Uygulamalarının Meme Bezi Üzerine Etkileri
Sınav Yeri : İ.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Saat:11.30
Sınav Tarihi : 13 / 03 / 2009

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

1. Prof. Dr. Adem ŞENÜNVER (Tez Danışmanı), İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Abd. 
2. Prof. Dr. Kemal SOYLU (Tez İzleme Komitesi Üyesi), Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Sun'i Tohumlama Abd. 
3. Prof. Dr. M. Ragıp KILIÇARSLAN (Tez İzleme Komitesi Üyesi), İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Abd. 
4. Prof. Dr. İsmail KIRŞAN (Tez İzleme Komitesi Üyesi), İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Abd. 
5. Doç. Dr. Alper BARAN (Tez İzleme Komitesi Üyesi), İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Sun'i Tohumlama Abd. 

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.



Sinem Özlem ENGİNLER

İTHAF

Hayatım boyunca daima yanımda olan ve desteklerini her zaman hissettiğim annem Naciye APAYDIN, babam Osman Galip APAYDIN ve kardeşim Serdar Gökhan APAYDIN'a

ve

tez çalışmam boyunca beni hiç yalnız bırakmayan, çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan eşim Edip ENGİNLER'e ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Başta danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Adem ŞENÜNVER olmak üzere çalışmamın hazırlanmasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalımızdaki tüm hocalarım ve iş arkadaşlarıma, Anabilim Dalımızdan emekli olan hocam Prof. Dr. Huriye HOROZ KAYA'ya, çalışmamın Patoloji kısmında bana büyük yardımları olan Doç. Dr. İbrahim FIRAT'a ve Arş. Gör. Dr. Kıvılcım SÖNMEZ'e, Dölerme ve Sun'i Tohumlama Anabilim Dalı hocalarından Doç. Dr. Alper BARAN'a, örnek toplama aşamalarında bana yardım eden teknisyenlerimiz Ömer HACIHASANOĞLU'na ve Hikmet BAYTAR'a yardım ve desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-732/13092005

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYIBEYAN	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
ÖZET	XIV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Progestinlerin Etkileri	3
2.1.1. Üreme Üzerine Etkileri	3
2.1.2. Sentetik Progestinler	4
2.1.3. Farmakokinetik	4
2.1.4. Tür Değişiklikleri.....	5
2.1.5. Progesteronun Etki Mekanizması	5
2.2. Dişi Kedilerin Reprodüktif Özellikleri	5
2.2.1. Dişi Kedilerde Reprodüksiyonun Hormonal Mekanizması	6
2.2.2. Kedilerde Seksüel Siklusun Hormonal Mekanizması.....	8
2.2.3. Kedilerde Vaginal Smear Yöntemi ile Siklus Dönemlerinin Saptanması	10
2.3. Kedilerde Seksüel Siklusun Kontrolü.....	10
2.3.1. Dişi Kedilerde Kontrasepsiyon	10
2.3.2. Veteriner Hekimlikte Kullanılan Progestatif Bileşikler.....	11
2.3.2.1. Medroksiprogesteron Asetat (MPA)	11
2.3.2.2. Megestrol Asetat (MA)	12
2.3.2.3. Proligeston.....	12
2.3.2.4. Klormadinon Asetat ve Delmadinon Asetat	13
2.3.2.5. Progesteron.....	13

2.3.2.6. Kedilerde Östrus Semptomlarının Yatıştırılması Amacıyla Kullanılan Diğer Preparatlar	13
2.4. Küçük Hayvanlarda Progestinlerin Yan Etkileri	14
2.5. Progestinlerin Kullanımı	16
2.6. Memeler	17
2.6.1. Meme Bezlerinin Gelişimi ve Yapıları	17
2.6.2. Evcil Hayvan Türlerine Göre Memelerin Anatomik Özellikleri	19
2.6.3. Memenin Kan, Lenf ve Sinir Sistemi.....	20
2.6.4. Memenin Hormonal Kontrolü.....	22
2.6.5. Laktasyon	23
2.6.6. Büyüme Hormonu (GH) ve Meme Bezine Etkisi	23
2.6.7. GH Üretiminin Kontrolü	24
2.6.8. Bazal GH Konsantrasyonları	25
2.6.9. Kedi ve Köpeklerde Meme Bezlerinin Neoplastik Olmayan Hastalıkları	25
Yalancı	25
2.6.10. Kimyasal Haberci ve Düzenleyiciler	25
2.6.11. Seks Hormonlarının Hücre İçi Etkileri	26
2.6.11.1. Östrojen Reseptörleri	26
2.6.11.2. Progesteron Reseptörleri	27
2.6.12. Kedi Fibroadenomatöz Değişiklik	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Gereç	37
3.1.1. Hayvan Materyali.....	37
3.1.2. Bakım ve Besleme	37
3.1.3. Araştırmanın Hazırlık Dönemi.....	37
3.2. Yöntem.....	38
3.2.1. Progesteron Hormonu Uygulamaları	38
3.2.2. Kan Örneklerinin Toplanması.....	38
3.2.3. Hormon Analizleri	39
3.2.4. Meme Dokusu Örneklerinin Toplanması.....	39
3.2.5. Doku Takibi ve Parafin Bloklardan Kesit Hazırlanışı	39
3.2.5.1. İmmunohistokimya	40
3.2.5.2. İmmunohistokimyasal Yöntem	40

3.2.5.3. Kontrol Dokularının Boyanması	42
3.2.5.4. İmmunohistokimyasal Değerlendirme	42
3.2.6. Ultrasonografik Muayene	43
3.2.7. Kızgınlık Belirtilerinin Tespiti.....	44
3.2.8. İstatistik Analizleri.....	45
3.2.9. Kullanılan Alet ve Malzemeler	45
4. BULGULAR.....	47
4.1. Hormonal Bulgular	47
4.2. Klinik ve Ultrasonografik Bulgular	50
4.3. Vaginal Smear Bulguları.....	51
4.4. Morfolojik Bulgular	55
4.5. İmmunohistokimyasal Bulgular	56
4.5.1. Tekniğin Standartizasyonu ve İşaretlenme	56
4.5.2. İmmunohistokimyasal Değerlendirme	60
5. TARTIŞMA	69
KAYNAKLAR	78
ETİK KURUL KARARI	90
ÖZGEÇMİŞ	91

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: Antikor Paneli.	41
Tablo 3-2: Pozitif Kontrol Dokuları.	42
Tablo 4-1: Kontrol ve Çalışma Grubunun Hormon Değerlerine Ait İstatistiksel Parametreler.	49
Tablo 4-2: Kontrol ve Çalışma Grubu Kedilerin Kızgınlık Davranışlarının Ortalama Süreleri (Gün).	51
Tablo 4-3: Kedilerin Kızgınlık Davranışları Arasındaki Korelasyon Tablosu.	52
Tablo 4-4: Çalışma Grubu Kedilerin Meme Dokusu Örneklerinin Histopatoloji Tablosu.	57
Tablo 4-5: Kontrol Grubu Kedilerin Meme Dokusu Örneklerinin Histopatoloji Tablosu.	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Kedinin Meme Bezleri (Ellenport 1975).....	21
Şekil 3-1: Kedi Meme Ultrasonografisinin Longitudinal Pozisyonda Uygulanması	43
Şekil 3-2: Kedi Meme Ultrasonografisinin Transversal Pozisyonda Uygulanması	43
Şekil 3-3: Lordoz pozisyonu, Kuyruğu Yana Alma ve Arka Ayakları Geriye Doğru Atma Semptomları ile Kızgınlıktaki Kedi	44
Şekil 4-1: Kontrol ve Çalışma Gruplarına Ait Kızgınlığın İlk Gününde ve Kızgınlık Boyunca Üç Günde Bir Kan Serumunda Ortalama Progesteron Değerleri.....	47
Şekil 4-2: Kontrol ve Çalışma Gruplarına Ait Kızgınlık Sonrasındaki Kan Serumunda Ortalama Progesteron Değerleri.	47
Şekil 4-3: Kontrol ve Çalışma Gruplarına Ait Kızgınlığın İlk Gününde ve Kızgınlık Boyunca Üç Günde Bir Kan Serumunda Ortalama Estradiol 17- β Değerleri.	48
Şekil 4-4: Kontrol ve Çalışma Grubuna Ait Kızgınlık Sonrasındaki Kan Serumunda Ortalama Estradiol 17- β Değerleri.....	48
Şekil 4-5: Meme Lezyonunun En Büyük Olduğu Zamandaki Ultrasonografi Görüntüsü. Soldaki Lezyon Longitudinal Bakıda 12 mm, Sağdaki Lezyon 17 mm Olarak Saptandı.	53
Şekil 4-6: Meme Lezyonunun Küçülmüş Hali, Boyutları Longitudinal ve Transversal Bakıda 6 mmx6 mm Olarak Saptandı.....	53
Şekil 4-7: Meme Lezyonunun Yok Olduktan Sonraki Hali, Son Ultrasonografik Muayene Görüntüsü.....	54
Şekil 4-8: İlk Östrus Dönemi Süperfisiyel Hücrelerin Yanısıra Piknotik Çekirdekli veya Çekirdeklerini Tamamen Yitirmiş Keratinize Süperfisiyel Hücrelere Göre Tespit Edildi. Keratinize Süperfisiyel Hücre a; ve Süperfisiyel Hücre b; Olarak Oklarla Gösterildi... 54	
Şekil 4-9: Çalışma Grubu Kedilerin Reseptör Yaygınlıkları.....	61
Şekil 4-10: Kontrol Grubu Kedilerin Reseptör Yaygınlıkları.	61
Şekil 4-11: Çalışma ve Kontrol Grubu Kedilerin Meme Bezinde Östrojen Reseptörlerinin İmmunohistokimyasal Olarak Yaygınlığı.	61
Şekil 4-12: Çalışma ve Kontrol Grubu Kedilerin Meme Bezinde Progesteron Reseptörlerinin İmmunohistokimyasal Olarak Yaygınlığı.	62

Şekil 4-13: Kontrol Grubu (no.9/1. meme dokusu). İnaktif Meme Dokusu. HE, 100x. Siyah Ok: Salgı Tubülleri (Duktus ve Salgı Tubüllerini Çevreleyen Fibröz Stroma) Beyaz Ok: Duktus (Bar=100 µ).....	63
Şekil 4-14: Çalışma Grubu (no.3/1. meme dokusu). İnaktif Meme Dokusu. HE, 100x. Siyah Ok: Salgı Tubülleri (Salgı Tubüllerini Çevreleyen Fibröz Stroma) (Bar=100 µ).	63
Şekil 4-15: Kontrol Grubu (no.5/3. meme dokusu). İnaktif Meme Dokusu. HE, 100x. Siyah Ok: Salgı Tubülleri ve Kanal Sistemi. Beyaz Ok: Yağ Dokusu. (Bar=100 µ).....	64
Şekil 4-16: Çalışma Grubu (no. 2/2. meme dokusu). Aktif Meme Dokusu. HE, 100x. Siyah Ok: Alveol Yapıları. Beyaz Ok: Duktus Yapısı. (Bar=100 µ).	64
Şekil 4-17: Pozitif Kontrol Dokusu (kedi uterus). Endometriyum Yüzey ve Bez Epitel Hücreleri (Beyaz Ok) ile Miyometriyum Düz Kas Hücrelerinde ERr Boyanması (Siyah Ok) (Labelled Streptavidin biyotin peroksidaz), Mayer's Hematoksilen. 200x.(Bar=50 µ).....	65
Şekil 4-18: Kontrol Grubu (no.1/3. meme dokusu). İnaktif Meme dokusu. Duktus Bazal-ve Suprabazal Epitelyum Hücrelerinde ERr Boyanması (Siyah Ok). Labelled Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, Mayer's Hematoksilen. 200x (Bar=50 µ).	65
Şekil 4-19: Kontrol Grubu (no.5/3. meme dokusu). İnaktif Meme Dokusu. Duktus Bazal-ve Suprabazal Epitelyum Hücrelerinde ERr Boyanması (Siyah Ok). Labelled Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, Mayer's Hematoksilen. 400x (Bar=20 µ).	66
Şekil 4-20: Çalışma Grubu (no.7/1. meme dokusu). İnaktif Meme Dokusu. Duktus Bazal-ve Suprabazal Epitelyum Hücrelerinde ERr Boyanması (Siyah Ok). Labelled Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, Mayer's Hematoksilen. 400x (Bar=20 µ).	66
Şekil 4-21: Çalışma Grubu (no.5/3. meme dokusu). İnaktif Meme Dokusu. Duktus Bazal-ve Suprabazal Epitel Hücreleri (Siyah Ok) ile Stromal Hücrelerde PRr Boyanması (Beyaz Ok). Labelled Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, Mayer's Hematoksilen. 200x (Bar=50 µ).	67
Şekil 4-22: Çalışma Grubu (no. 5/3. meme dokusu). İnaktif Meme Dokusu. Duktus Bazal –ve Suprabazal Epitelyum Hücreleri (Siyah Ok) ile Stromal Hücrelerde PRr Boyanması (Beyaz Ok). Labelled Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, Mayer's Hematoksilen. 400x (Bar=20 µ).	67
Şekil 4-23: Çalışma Grubu (no. 3/3. meme dokusu). Aktif Meme Dokusu. Alveoler Bez Epitelyum Hücrelerinde PRr Boyanması (Siyah Ok). Labelled Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, Mayer's Hematoksilen. 400x (Bar=20 µ).	68

SEMBOLLER /KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH: Adrenokortikotropik hormon
LDH: Lipoprotein
Kg: Kilogram
pg/ml: Pikogram/Mililitre
LH: Luteinleştirici Hormon
GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
RIA: Radioimmun Assay
FSH: Follikül Uyarıcı Hormon
mm: Milimetre
ng/ml: Nanogram/mililitre
hCG: Human Koriyonik Gonadotropini
mg: Miligram
mg/kg: Miligram/kilogram
İÜ: İnternasyonal Ünite
µg: Mikrogram
GH: Büyüme hormonu
STH: Somatotropin Hormonu
GFP-PRA: Progesteron Reseptörü A
GFP-PRB: Progesteron Reseptörü B
MPA: Medroksiprogesteron Asetat
ER α : Östrojen Reseptör Alfa
ER β : Östrojen Reseptör Beta
TSH: Tiroid Stimülan Hormon
IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I
A: Arter
V: Vena
RT-PCR: Reverse trancription-PCR
KFD: Kedi Fibroadenomatöz Değişiklik
MA: Megestrol Asetat

NET: Norethisterone Asetat

CAP: Klormadinon Asetat

DMA: Delmadinon Asetat

GHR: Büyüme Hormonu Reseptörü

GHRH: Teşvik Edici Hipotalamik Peptit-GH-salgılatıcı hormon

SS (GH-RIH): İnhibitör Hipotalamik Peptit Somastatin, Büyüme Hormonunun Salgısını Durdurucu Hormon

GHS: Sentetik GH Salgılatıcıları

GHRP-6: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Peptit-6

GH-mRNA: Büyüme Hormonu mRNA'sı

IGF-II: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-II

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

TGF- α : Değiştirici Büyüme Faktörü - α

PDGF: Trombosit-türevli büyüme faktörü

HGH-6120R: Ekzojen uygulanan GH antagonistleri

PCNA: Proliferatif Hücre Nükleer Antijeni

PLL: Poly-L-Lysine

HE: Hematoksilen Eozin

PBS: Fosfat Buffer Solüsyonu

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

IHC: İmmunohistokimya

ER: Östrojen Reseptörü

PRI0A9: Progesteron Antikoru

PR: Progesteron Reseptörü

Flk.: Flakon

mHz: Mega Hertz

im: Kas içi

ml: Mililitre

WSAVA: Dünya Küçük Hayvan Veteriner Organizasyonu

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

ÖZET

Enginler, SÖ (2009). Kedilerde Östrusu Baskılamak için Kullanılan Progesteron Hormonu Uygulamalarının Meme Bezi Üzerine Etkileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul.

Kedilerin kızgınlık belirtilerinin baskılanmasında progestinler kullanılmaktadır. Çalışmada kedilerde ilk kızgınlığı baskılamak için kullanılan tek doz medroksiprogesteron asetatın (MPA), meme bezinde yaptığı değişiklikler, serum progesteron, östradiol, büyüme hormonu konsantrasyonlarına ve meme bezinde bu hormonlara ait reseptörler üzerine olan etkileri araştırıldı. MPA uygulamasının kedilerde östrusu baskılamadaki etkinliği de incelendi.

Çalışmada materyal olarak ilk kızgınlığını göstermemiş yirmi adet sağlıklı, dişi melez kedi kullanıldı. Kediler rastgele iki eşit gruba ayrılarak, hazırlanan günlük kızgınlık çizelgelerine ve vaginal smearlara göre, ilk kızgınlıklarının başlangıcı ve bitişi tespit edildi. Kızgınlık gösteren kedilerde MPA ve plasebo uygulaması öncesi kan ve genel anestezi altında ilk meme dokusu örneği alındı. Ertesi gün çalışma grubuna 100 mg MPA, kontrol grubuna ise plasebo kas içi yolla uygulandı. Diğer meme dokusu örnekleri ise 3 ay boyunca 45 gün ara ile alınıp, immunohistokimyasal ve histopatolojik inceleme için patolojiye gönderildi. Klinik olarak meme hiperplazisi oluşan bir kediye meme ultrasonu uygulandı. İlk östrus bitimine kadar üç günde bir, ilk östrustan sonra dört ay boyunca on günde bir kan örnekleri alındı. Kızgınlık boyunca üç günde bir kan örneğinin 1., kızgınlık sonrası kan örneğinin 20.,30.,40.,50.,70.,100. günlerinde progesteron değerleri ve 30.,50.,60.,70.,90. günlerinde östradiol değerlerinin çalışma ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulundu ($P<0,05$). Çalışma ve kontrol grubuna ait kızgınlık süreleri arasındaki fark da istatistiksel açıdan önemli bulundu ($P<0,05$). Çalışma grubundan bir kedide meme hiperplazisi, histopatolojik olarak hiperplazik aktif meme dokusu görüldü. Progesteron uygulananlarda östrojen reseptör sayıları azalmış, progesteron reseptör sayıları artmış bulundu. Kontrol grubunda tüm çalışma süresince her ikisinin de varlığı saptandı fakat progesteron reseptör sayıları çalışma grubundaki kadar çok artmamıştı.

Kullanılan MPA'ın kedilerde ilk kızgınlığı baskılamak için uygulanmasını takiben dört ay boyunca kedilerde kızgınlık dış belirtisi gözlenmediği, çalışma grubu kedilerden sadece bir kedide meme hiperplazisi geliştiği, kedilerde ekzojen progestinlerin uygun zamanda kullanılması gerekliliği saptandı.

Anahtar Kelimeler: Kedi meme hiperplazisi, kedi, ilk kızgınlık baskılanması, progestin, reseptör.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-732/13092005

ABSTRACT

Enginler, SO (2009). The Effects of Progesterone Hormone Applications on Mammary Gland to Suppress Estrus in Domestic Cats. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Obstetrics and Gynaecology, PhD Thesis, Istanbul.

Progestins are used to suppress estrus symptoms in queens. In the present study application of a single dose medroxyprogesterone acetate (MPA) to suppress first estrus in queens was studied. The effects of MPA on the mammary gland in a short duration, on serum progesterone, estradiol, and growth hormone concentrations and the effect to these hormone's receptors in mammary gland were investigated. Also the activity of MPA application for suppressing estrus was studied.

In the study, twenty healthy crossbred queens, not demonstrated first estrus yet were used. Queens were divided into two groups randomly. According to daily estrus schedule and vaginal smears, their beginning and ending of first estrus were detected. Before progesterone and placebo applications blood and under general anesthesia first mammary gland sample was taken from the queens in the estrus. Next day in study group queens were received 100 mg MPA and control group queens were received placebo intramuscularly. The other mammary gland samples 45 days interval were collected for 3 months was sent to pathology for immunohistochemical and histopathological evaluation. Mammary ultrasonography was applied to the queen that clinically occurred mammary hyperplasia. Blood samples were collected for four months during the study period at three day intervals until the end of the first estrus and at ten day intervals after the first estrus. During estrus 1st blood sample, and after estrus at 20,30,40,50,70,100 th days of blood samples progesterone values and at 30,50,60,70,90 th days estradiol values between study and control groups were found statistically significant ($P<0.05$). Estrus duration difference between study and control groups were found statistically significant ($P<0.05$). In one queen in the study group mammary hyperplasia developed and histopathologically hyperplastic active mammary gland was seen. In the study group; estrogen receptor numbers decreased, whereas progesterone receptor numbers increased. In the control group, during whole study period both of them were detected but progesterone receptor numbers did not increase as much as in the study group.

In conclusion, after MPA use to suppress first estrus in the queens for four months no external signs of estrus observed, only one queen has shown mammary hyperplasia in the study group, the necessity of appropriate period of exogen progestin's use in queens was established.

Key Words: Feline mammary hyperplasia, cat, first estrus suppression, progestin, receptor.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No.T-732/13092005

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Evcil hayvanların kontrolsüz olarak üremelerine bağlı gelişen sağlıklı hayvan popülasyonunun önüne geçilmesinde ve hasta sahiplerinin evlerinde barındırdıkları hayvanlarının kızgınlık dönemlerinde gösterdikleri belirtilerden duydukları rahatsızlıklardan (kedilerde bağırma, yuvarlanma, bir objeye ya da sahibinin bacağına sürtünme, kuyruğunu sallama, sık sık işeme pozisyonu alma, tırmalama ve evden kaçma) dolayı ovariohisterektomiye alternatif olarak veteriner kliniklerinde ve hastanelerde kedilerin kızgınlık belirtilerinin baskılanması veya ertelenmesi amacıyla progesteron hormonundan yararlanılmaktadır.

Progesteron doğal olarak birçok dokuda ve biyolojik sıvıda bulunan steroid yapıda bir hormondur. Progestinler uterusun normal fonksiyonları ve doğuma kadar gebeliğin devamlılığı için gereklidir. Doğal progesteron siklusun luteal fazı esnasında korpus luteumdan diğer dokulara göre daha fazla miktarlarda, bazı türlerde ise gebelikte plasentadan da sentez edilir ve salgılanır. Progesteron aynı zamanda birçok dokudan; ovaryum follikülleri, androjenin dolayısıyla östrojenlerin ön maddesi olarak, testislerde testosteronun ve diğer androjenlerin ve böbreküstü bezinde kortikosteroidlerin ön maddesi olarak sentezlenir (Alaçam 1997, Romagnoli ve Concannon 2003).

Progestinler klinik olarak kedi ve köpeklerde seksüel davranışların baskılanması, köpeklerde siklik düzensizliklerin sağaltımı, antisosyal problemlerin tedavisi, luteal fonksiyonların yetersizliği durumları ve gebeliklerde endojen progesteron kaynağı olarak kullanılmaktadır (Alaçam 1997).

Progesteronun tavşanlarda kas içi enjeksiyon şeklinde kullanılması ile 1930 ovulasyonun bloke edilebildiği saptanmıştır. Bir araştırmaya göre progesteron benzeri maddelerin üremeyi kontrol ettiği ortaya çıkmıştır, bu da olası kontraseptif uygulama ile bir grup progestinin sentez ve karakterizasyonuna öncülük etmiştir. Bunlar medroksiprogesteron asetat, megestrol asetat, melengestrol asetat ve diğer progesteron türevleridir (Romagnoli ve Concannon 2003).

Çalışmada kedilerin ilk kızgınlığının baskılanması için kullanılan tek doz medroksiprogesteron asetatın kas içi uygulanmasının kısa sürede (4 ay) meme bezinde yaptığı değişiklikler (kedi meme hiperplazisi), serum progesteron, östrojen ve büyüme

hormonu konsantrasyonlarına ve meme bezinde bu hormonlara ait reseptörlere etkileri ve uygulanan progesteron hormonunun etkinliğinin araştırılması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Progestinlerin Etkileri

Endometriyel bez gelişimini uyarır, progesteron reseptörlerine etki ederek salgı yaptırır, genellikle endometriyumun östrojenle önceden etkisine bağlı olarak bu etkileri oluşturur. Servikal kapanmayı sağlar. Myometrial duyarlılığı ve kasılabilirliği deprese ederek uterus hareketliliğini baskılar ve myometrial oksitosin reseptörlerinin varlığını azaltır. Meme dokusunun, özellikle lobulo-alveoler doku proliferasyonunu uyarır.

- Antiöstrojenik etkileri
- Antiandrojenik etkileri
- Antigonadotropik etkileri

- Kontraseptif etkileri: Progestinler birçok mekanizmayla üreme sisteminde normal değişiklikleri yeniden senkronize edebilir, koruyabilir veya azaltabilir, follikül gelişimini ve ovulasyonu önler ve sperm geçişini engeller (Romagnoli ve Concannon 2003).

2.1.1. Üreme Üzerine Etkileri

Progesteronlar gebeliğin devamlılığını sağlamalarının yanında östrojenle sinerjik etki ederek uterus ağırlığını artırmada, endometriyel bezlerdeki artış kabiliyetine, endometriyel salgı aktivitesine dayandırılarak karakterize ve tahlil edilmiştir (Romagnoli ve Concannon 2003).

Çeşitli çalışmalarda progesteronun etki mekanizmasını anlamak ve karakterize etmek için girişimde bulunulmuştur. Progesteronun çoğu etkisi hedef dokulardaki hücrelerin progesteronun, progesteron reseptörleri ile bağlantısını kapsar. Şöyle ki; progesteron reseptör kompleksleri genomdaki progesteron yanıt elemanları ile birbirlerini etkilerler ve böylelikle değişik genlerin transkripsiyonunu kendi mRNA'sında aktifleştirir ve/veya baskırlar (Romagnoli ve Concannon 2003).

Progesteron üzerinde yapılan birçok üreme çalışmaları ispatlamaktadır ki; progesteronların kullanımları progestasyonel, antiöstrojenik ve kontraseptif etkiler olarak sınıflandırılabilir. Buna rağmen bazı durumlarda aynı bileşikler en azından bazı türlerde akut olarak gonadotropin salgılanmasını uyabilir, androgenez etkiye sahip

olabilir veya kendi progestasyonel etkilerini sınırlandırabilir (Romagnoli ve Concannon 2003). Tüm pogestinlerin yüksek düzeyde sentral ve periferal progestagenik etkileri vardır. Tamamı antigonadotropin ve antiöstrogenik etkilidir. Medroksiprogesteron asetat, klormadinon asetat, delmadinon asetat aynı zamanda diğerlerinden daha aktif moleküler yapıları sayesinde, bu sıraya göre kuvvetli ölçüde antiandrojenik etkinliğe sahiptir (Fındık ve ark. 1999).

2.1.2. Sentetik Progestinler

Doğal progesteronun ağızdan etkili olmaması ve elde edilmesinin çok pahalı olması sebebiyle fazla sayıda sentetik türevi hazırlanmıştır. Sentetik progestinler yapılarına göre progesteron türevleri (medroksiprogesteron, klormadinon, megestrol, hidroksiprogesteron, didrogesteron vb.), testesteron türevleri (17 α - etiniltestesteron, dimeteteron gibi) ve 19-nortestesteron veya estran türevleri (noretinodrel, noretinderon, 19-nortestosteron, etilestrenol, etinodiol asetat, etinilnortestesteron, linestrenol, allilestrenol, norgestrel gibi) diye üç gruba ayrılırlar (Kaya 2000).

Depo progestagenler olarak medroksiprogesteron asetat, delmadinon asetat ve proligeston kullanılabilir. Delmadinon asetat, medroksiprogesteron asetata göre daha kısa süreli etkilidir (England 1998).

17 α -hidroksiprogesteronun 6-metilli türevi olan medroksiprogesteron (asetat esteri halinde provera) ağızdan sık kullanılan bir progestindir. Ağızdan kullanılan progestagenlere megestrol asetat, altrenogest, norethisteron asetat da dahildir. Sentetik progestinlerin hepsi de progesteron benzeri etki gösterirler (Kaya 2000).

2.1.3. Farmakokinetik

Progesteron ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından iyi emilir ama hemen hemen tamamı karaciğerden ilk geçişte pregnanediola çevrildiği için ağız yoluyla etkisizdir. Ama bazı progestinler ve bunların esterleri bu yolla verilebilirler. Gerek dışarıdan verilen gerekse vücutta salgılanan progesteron plazmada östrojenlere benzer şekilde plazma proteinlerine yüksek düzeyde fakat zayıf şekilde bağlanarak taşınır. Transkortine (kortikosteroid bağlayıcı globulin) bağlanması daha sıkıdır. Progesteronun plazma yarı ömrü 5-20 dakika arasında değişir. Verilen veya salgılanan hormonun %50-60 kadarı idrar ve %10 kadarı da dışkı ile atılır (Alaçam 1997, Graham ve Clarke 1997, Kaya 2000).

2.1.4. Tür Değişiklikleri

Bütün progestinler insanlarda tam anlamıyla progestasyonel etkileri olduğu halde bunların dişi köpeklere uygulanmaları ile bazı östrojenik etkilerin görüldüğü rapor edilmiştir. Ek olarak, birçok tür progesteronun tüm etkilerini ortaya çıkabilmesi için önceden veya aynı zamanda özellikle meme dokusunda östrojen gerektirir (Romagnoli ve Concannon 2003).

2.1.5. Progesteronun Etki Mekanizması

Hedef hücrelerde progesterona özel reseptörler bulunur, progesteron reseptörlerinin sentezi östrojene bağımlılık gösterir (Kaya 2000).

Progesteron genellikle östrojenle birlikte etki gösterir; burada progesteron östrojenlerin etkisini genellikle azaltırken (hedef hücrelerde östrojen reseptörlerinin sentezi ve sayısını azaltarak), östrojenler progesteron reseptörlerini artırarak progesteronun etkinliğini güçlendirir. Progesteron ve bazı diğer sentetik progestinler aynı endojen progesteron gibi etki ederler (Kaya 2000). Çoğunlukla ama tüm hedef dokularda değil, progesteron zardan diffüze olur, progesteron-reseptör proteinine bağlanır. Bu bağlanma nükleer genomdaki progesteron-cevap-elementine progesteron reseptörünün sonradan bağlanmasına izin verir bu da transkripsiyonun aktivasyonuna veya baskılanmasına neden olur ve progesteron tarafından düzenlenen özel gen sıralarına er geç dönüşmesini sağlar. Bu dönüşüm ürünleri yapı ve salgı proteinlerini, enzimleri ve diğer düzenleyici proteinleri içerir. Yine bazı dokularda progesteronun östrojen gibi zar reseptörlerine bağlanabilme olasılığı vardır. Böylelikle progesteron hücresel etkilere sahip olur (Romagnoli ve Concannon 2003).

2.2. Dişi Kedilerin Reprodüktif Özellikleri

Gün ışığı da uygun ise dişi kedi seksüel olgunluğa erişkin vücut ağırlığının en az %80'ine (2,3-2,5 kg) ulaştığında gelir. İlk östrus çoğu kedide 6-9 aylıkken gözlenir. Normal bir dişi kedide seksüel olgunluk en erken 5 ay ve genellikle en geç 12 aylık iken oluşmaktadır (Arthur ve ark. 1983, Feldman ve Nelson 2004).

Safkan kedilerin puberteye ulaşması yerli ve karışık ırklara göre daha geç olmaktadır. Serbest dolaşan kediler evde barındırılan kedilere nazaran seksüel olgunluğa daha erken ulaşırlar. Saf ırklarda puberte daha değişkendir, doğu bölgelerinde yaşayan kediler ilk kızgınlıklarını 5 aylık yaştan önce gösterebilirler, uzun tüylü saf

ırklar seksüel olgunluğa bir yaşlarını geçtiklerinde ulaşırlar (Arthur ve ark. 1983, Schmidt 1986, Feldman ve Nelson 2004).

Puberte sadece fiziksel olgunlaşmaya değil aynı zamanda sezona da bağlı olarak değişiklik gösterir. Haziran ayında doğan yavrular eğer 2,3-2,5 kg vücut ağırlığına ulaşırlarsa takip eden ocak ayında seksüel olgunluğa erişebilir ve ilk östruslarını gösterebilirler. Yıl içinde erken doğan yavrular (örneğin mart ayında), anöstrus sezonunda puberte ağırlığına ulaşamazlar; bu nedenle östrus sikluslarının başlaması takip eden ocak veya şubat ayını bulur. Bu nedenle puberte yaşı 6 aylıktan 10 aylığa kadar değişebilmektedir (Banks 1986).

2.2.1. Dişi Kedilerde Reprodüksiyonun Hormonal Mekanizması

Dişi kediler mevsimsel poliöstrik hayvanlardır. Östrus siklusları gebelik, yalancı gebelik veya hastalık nedeniyle kesilene dek üreme sezonu boyunca devam etmektedir. Ilıman iklim kuşağında, üreme sezonu kışı takip eden 1-2 ayda başlayıp, yaz sonuna kadar devam eder (Feldman ve Nelson 2004).

Üreme sezonu boyunca, çiftleşme olmadığında, dişi kedi her 2-3 haftada bir östrus siklusuna girer. Uzun tüylü kedilerle karşılaştırıldığında kısa tüylü kedilerin büyük bir çoğunluğu yıl boyu siklus gösterir. Kutuplar arası ve farklı ırklar arasındaki değişikliklere rağmen ovaryum aktivitesinin başlaması ve sürekliliğinde gün ışığının önemli etkisinin olduğu bilinmektedir ve ilk östrus genellikle yılın en kısa gününden hemen sonra görülür. Kedilerde en yüksek östrus aktivitesinin görülme sıklığı şubat ve mart aylarındadır. Üreme sezonu genellikle haziran – kasım ayları arası bir zamanda biter. Çoğu dişi kedide östrus siklusları eylül ayında sona erer, anöstrus dönemi, ekim ayından aralık ayının sonlarına kadar devam eder. İnteröstrus dönemleri ise sıcak iklimlerde uzayabilir (Feldman ve Nelson 2004).

Uzun tüylü kedilerin ışık süresine daha duyarlı olduğunu, uzun tüylü kedilerin %90'ının kısa tüylü kedilerin ise %40'ının mevsimsel anöstrus gösterdiği bildirilmiştir (Feldman ve Nelson 2004).

Mevsimsel anöstrus ışık süresindeki azalmanın sonucu olduğundan, doğal ışık seçeneklerinin değiştirilmesine bağlı olarak düzenlenebilir. Evde sun'i ışığa maruz bırakılan kediler ekim-kasım aylarında da östrus gösterebilirler. Laboratuvar şartlarında günde 12-14 saatlik sun'i ışık etkisiyle dişi kediler yıl boyu siklus gösterebilirler (Banks

1986).

Dişi kedide östrus siklusu proöstrus, östrus, interöstrus, diöstrus ve anöstrus dönemlerini kapsar (Feldman ve Nelson 2004). Dişi kedilerin östrus siklusunda şu olasılıklar vardır. Proöstrus, östrus (çiftleşme yok), interöstrus; Proöstrus, östrus (steril çiftleşme), diöstrus, interöstrus; Proöstrus, östrus (fertil çiftleşme), fertilizasyon yoksa yalancı gebelik; Proöstrus, östrus (fertil çiftleşme), gebelik meydana gelir (Alaçam 1997, Banks 1986).

Proöstrus erkeklerle çiftleşmenin kabul edilmediği ve bir nesneye sürtünme aktivitesinin artması olarak adlandırılan dönemdir. Dişi köpeklere göre kedilerde daha güç ayırt edilir. Proöstrus ortalama 0.5-2 gün sürer (Feldman ve Nelson 2004).

Östrus çiftleşme periyodudur, dişi kedi bu dönemde özellikle erkek kedi varlığında bağırır, pelvisini yükseltir, kuyruğunu yana alır ve arka bacaklarını sürekli hareket ettirir. Bu dönem en kısa 1 en uzun 21 gün, ortalama 7 gün sürer. Bu dönem dişi kedinin erkeği kabul edip çiftleşmesi ile başlar ve bu davranışın kesilmesi ile sona erer. Bazı çalışmalar çiftleşmenin östrus süresini önemsizce kısalttığını göstermektedir. Diğer araştırmacılar (Wildt ve ark. 1981), çiftleşen veya çiftleşmeyen dişi kedilerin östrus uzunluklarında önemli değişikliklerin olmadığını göstermişlerdir (Banks 1986).

Ovulasyonun oluşmadığı durumlarda kediler 2-10 gün süreyle östrus belirtileri gösterirken, folliküller bu sürenin sonunda gerileyip kaybolurlar. Progesteron salınımı olmadığından endometriyum değişimi şekillenmez ve 8-9 günlük kısa bir dinlenme döneminden sonra (interöstrus) yeni bir folliküler döneme girilir. Anovulatorik siklusun süresi ortalama 16 gündür. Östrus 14-30 günlük aralıklarla tekrar ederken, persistent follikül olgularında kızgınlığın kesilmeden sürdüğü dikkati çeker (Zonturlu ve ark. 2005).

İnteröstrus östruslar arası seksüel davranışların görülmediği dönemdir. Bu dönemde serum östrojen seviyesi düşüktür (<15 pg/ml). İnteröstrus 2-19 gün ortalama 7 gün arasında değişebilir (Little 2003). Çiftleşme geçirmemiş hayvanlarda interöstrus dönemleri çiftleşmiş ovulasyonsuz kedilere göre daha kısadır (Feldman ve Nelson 2004). Bu dönemde çiftleşme olursa ovulasyon, ovulasyonu takiben korpus luteum oluşur, ovulasyon olmazsa folliküller regrese olur. Ovulasyonsuz seksüel belirtilerin olmadığı bu dönem bir dahaki proöstrus periyoduna kadar devam eder. Çiftleşmemiş

kedi genellikle 1-3 hafta sonra tekrar östrusa gelir (Alaçam 1997, Schmidt 1986).

Diöstrus (luteal faz) ovulasyondan sonraki dönemdir, bu dönemde progesteron baskındır. Köpektaki gibi kedide ovulasyon öncesi progesteron yükselmesi görülmez. Kedide çiftleşme, beyindeki ön hipofiz bezinden LH salgılanmasını uyarır. Yeterli LH salgısı ovulasyonu uyarır. Ovulasyondan sonra, follikülün granuloza hücreleri korpus luteuma dönüşür ve hemen progesteron üretmeye başlar. Ovulasyon sonrası oositler dölllenmediyse ortalama 40-50 günde sona erecek hayali gebelik oluşur. Dişi kedi erken embriyonik ölüm geçirdi ise de hayali gebelik görülebilir. Hayali gebelik kedilerde laktasyonla veya analık davranışlarıyla ilgili değildir (Little 2003, Pereira da Silva ve ark. 2006).

Anöstrus siklik aktivitenin olmadığı kısa gün ışığı dönemlerinde görülür. Bu dönemde serum progesteron ve östrojen bazal seviyelerdedir (Little 2003). Anöstrus tipik olarak ekim ayında başlayıp aralık ayında biter (Alaçam 1997).

Dişi kediler proveke ovulasyonlu olarak tanımlanırlar. Ovulasyon çiftleşme veya benzer uyarı olmadan oluşmaz. Bazı durumlarda tek bir çiftleşme ovulasyonu uyarmada yeterli olamayabilir. Çiftleşme sırasında penis nöroendokrin refleksler ile hipotalamustan GnRH hormonu sentezlenip serbest bırakılmasını sağlar. LH yükselmesi çiftleşmeden hemen sonra oluşur, ovulasyon 48 veya daha fazla saat sonra meydana gelir. Bir gün içerisinde kedinin çok kere çiftleşmesi özellikle östrusun ilk 3 günlük döneminde 3-4 saatlik aralıklarla çiftleşmesi önerilir. Birden çok çiftleşen kedilerde daha büyük ve daha uzun süreli LH salınımı tahminen GnRH'un artan salınımının tekrarlı olaylarına bağlı olabilir (Concannon ve ark. 1980, Schmidt 1986, Little 2003).

Dişi kedilerde spontan ovulasyon görsel, işitsel ve koklama ile olabilir (Little 2003). Bu nedenle dişi kedilerin hem provake hem de spontan ovulasyonlu oldukları gözönünde bulundurulmalıdır. Erkek kedi yokluğunda evde tutulduklarında dişi kedilerde spontan ovulasyon sıklığı değişkendir (Concannon ve Verstegen 2005).

2.2.2. Kedilerde Seksüel Siklusun Hormonal Mekanizması

Folliküler büyüme, erken proöstrusta 1 mm'den küçük, östrusun başlangıcında 1 mm'ye ulaşan follikülleri kapsar. Dişi kedinin plazma östrojen seviyesi interöstrus veya östrusta <15 pg/ml'dir. Folliküler faz östrojen (östradiol 17- β) konsantrasyonunun 20 pg/ml'ye ulaşması ile ilgilidir. Proöstrus östrojen konsantrasyonundaki ani yükselişe

bağlıdır, bu da folliküler büyüme ve sekresyonla ilgilidir. Östrojen seviyesinin ikiye katlanarak 40 pg/ml'ye yükselmesi 24-48 saatten daha az bir sürede gerçekleşir (Feldman ve Nelson 2004).

Östrusun başlangıcında östradiol 17- β konsantrasyonları yükselir, ortalama östradiol 17- β konsantrasyonu östrusun ilk gününde çiftleşmiş veya çiftleşmemiş dişi kedilerde bazal seviyenin üzerindedir (20 pg/ml). Östrus boyunca değerler yüksek olarak kalır, ovule olan dişilerde ovulasyon sonrası bazal seviyeye döner veya ovulasyon olmamış kedilerde östrusun son 24-48 saatinde bazal seviyeye iner. Östradiol 17- β çiftleşme isteğinin ve östrus davranışlarının birincil nedenidir. Çoğu olguda 2-5 mm çapta ovaryum üzerinde olgunlaşan folliküllere rastlanır (Schmidt 1986).

Ovulasyonsuz östrus sikluslarında folliküler dalga periferal kanda östradiol 17- β 'da artış ve azalışla saptanabilir (Banks 1986).

Erkek kediden ayrı kedilerde östradiol 17- β her 13-18 günde bir pik yapar, pik seviyesi 40-75 pg/ml'yi bulur. Kedide ovulasyon provake olduğundan çiftleşmenin olmaması corpus luteumun oluşmamasına neden olur. Bu nedenle progesteron bazal seviyede maksimum seviyesi 0,56 ng/ml olacak şekilde kalır. LH ovulasyon piki çiftleşme sayısına bağlı olarak değişir. LH salgılanması olmadan ovulasyon olmaz. Çiftleşme LH salgısını uyarır. Eğer çiftleşme uyarısı kritik seviyeyi geçerse LH salgılanır. Ovulasyona yakın zamana kadar progesteron bazal seviyededir. Progesteron yükselmesi ovulasyonla beraber başlar. Gebelik veya luteal faz boyunca yüksek kalır. Kedide, köpekteki gibi ovulasyon öncesi progesteron yükselmesi görülmez (Arthur ve ark. 1983)

Serum LH yükselmesi kopulasyonların sayısı ile ilgilidir. Maksimum LH seviyeleri 8-12 çiftleşme bitiminden 4 saat sonra saptanır. Serum LH konsantrasyonları bazal seviyeye 24 saat sonra döner. Her çiftleşme LH salgısına neden olur, fakat bunların hepsi ovulasyona neden olabilir ya da olmayabilir (Feldman ve Nelson 2004).

Wildt ve ark. (1981) çiftleşmemiş kedilerde serum östradiol 17- β 'nın östrusun ilk 5 günü arttığını ve sonra dereceli olarak düştüğünü tespit etmişlerdir. Yine aynı araştırmacılar seksüel kabulün son günü östradiol 17- β 'yı ortalama 10-16,4 pg/ml olarak, östrus sırasında ve sonraki 13 günlük arada LH ve progesteronu sırasıyla 3,1-5,4 ve 0,4-1,6 ng/ml olarak ölçmüşlerdir.

2.2.3. Kedilerde Vaginal Smear Yöntemi ile Siklus Dönemlerinin Saptanması

Vaginal sitoloji küçük hayvan üremesinde ucuz bir yöntemdir (Marti 2002). Östrus döneminin saptanması amacıyla vaginal sitoloji, köpeklerde olduğu gibi kedilerde de başvurulmuş muayene yöntemlerinden biridir (Zonturlu ve ark. 2005). Artan östrojen konsantrasyonları vaginal epitel katlarının kalınlaşması ile birlikte hücre proliferasyonunu ve hücre değişimini belirler (Mattos ve ark. 2003). Östrojen kedilerde vaginal mukusta identifikasyona neden olur. Östrojen aktivitesinin en duyarlı ve tutarlı belirtisi vaginal smear örneğinin zeminindeki temiz görüntüdür. Vagina epiteline ait hücreler debris yani selüler veya non-selüler döküntülerin azalıp ortadan kalkması ile daha kolay gözlenir hale gelir (Zonturlu ve ark. 2005).

Kedilerde proöstrus döneminde intermedier hücre oranında artış olurken tüm süperfisiyel hücreler %60 civarında bulunmakta, lökosit sayısı metaöstrus dönemindeki kadar görülmektedir. Östrus döneminde süperfisiyel hücrelerin yanısıra piknotik çekirdekli veya çekirdeklerini tamamen yitirmiş keratinize süperfisiyel hücreler yaklaşık %80 oranında bulunmaktadır. Çekirdeksiz süperfisiyel hücrelerin oranı, folliküler dönemin ilk gününde %10'dan daha fazla artış göstermektedir. Çekirdekli süperfisiyel hücrelerin oranı ise %20-30 arasında sabit kalırken, intermedier ve parabazal hücrelerin oranı düşmektedir. Eritrositlerin görülmesi ender iken, bazen erken folliküler dönemde rastlanmaktadır. Metaöstrus döneminde bazal, parabazal, intermedier, aşağı ve yukarı süperfisiyel ve yaklaşık %7.3 oranında keratinize süperfisiyel hücrelere rastlanmaktadır. Anöstrus döneminde intermedier hücrelerde artış görülürken, keratinize süperfisiyel ve parabazal hücre oranları neredeyse aynı kalmaktadır (Zonturlu ve ark. 2005).

2.3. Kedilerde Seksüel Siklusun Kontrolü

Dişi kedilerde cerrahi girişimler çoğunlukla hayvanı kalıcı olarak steril bırakırlar. Buna karşılık başta progestagenler olmak üzere çeşitli hormon preparatları (hormonal kontrasepsiyon); östrusların geçici veya devamlı ertelenmesi, başlayan proöstrus-östrusun yatıştırılması, ovulasyonun uyarılması, hayvanlarda implantasyonun engellenmesi ve nihayet gebeliğin sona erdirilmesi gibi amaçlarla endikasyon bulmaktadır (Alaçam 1997).

2.3.1. Dişi Kedilerde Kontrasepsiyon

Cerrahi Yöntem: Ovariohisterektomi, Ovarioektomi, Salpingektomi

Fiziki Yöntem: Serviksin uyarılması, Tekrarlı çiftleşme

Hormonal Yöntem:

–Östrusan Korunma: Progestagenler (MPA, MA, NET, CAP, DMA), Androgenler, Miboleron

–Östrusun Yatıştırılması: Progestagenler (MAP, MA, NET, DMA)

–Ovulasyonun Uyarılması: hCG, GnRH

–İmplantasyonun Engellenmesi: Östrojen (Stilbestrol, Östradiol cypionat, Östradiol benzoat ve Progestagenler (Alaçam 1997).

2.3.2. Veteriner Hekimlikte Kullanılan Progestatif Bileşikler

Birçok progesteron deriveleri küçük hayvanlarda test edilmişlerdir. Kuzey Amerika’da, Avrupa’da, Avustralya’da, Yeni Zelanda’da en çok kullanılanları medroksiprogesteron asetat, megestrol asetat ve proligestondur (Romagnoli ve Concannon 2003).

Diğerleri melengestrol asetat, delmadinon asetat, klormadinon asetat, norethisteron asetat, ally-trenbolone, levonorgestrel, progesterondur (Romagnoli ve Concannon 2003).

2.3.2.1. Medroksiprogesteron Asetat (MPA)

Bu sentetik bir progestindir. Beyaz-kirli beyaz renkte, suda çözünmeyen, alkolde az çözünen, kokusuz kristalize bir tozudur. Progesterona benzer etkileri yanında, MPA’nın insülinin ve kortizolün salgılanmasını engelleyici etkileri de vardır. Ayrıca, erkeklerde testesteron seviyesini azaltır ve östrojenin etkilerini önler. MPA kedi ve köpeklerde gebelik önleyici ve kedilerde hormon-bağımlı davranış bozukluklarında kullanılır. Uzun etkili bir maddedir; kas içi yolla verildiğinde, etkisi yaklaşık 30 gün sürer; kadınlarda tek dozda 21 gün süreli gebelik önleyici etki oluşturur (Kaya 2000).

Kedilerde medroksiprogesteron asetat 25 mg dozda deri altı yolla uygulandığında östrus 5-6 ay süreyle ertelenmiş olur. Bu uygulama 6 ay aralarla tekrarlandığında devamlı bir erteleme sağlanabilir. Ya da haftada bir tablet (5 mg) yıl boyunca oral yolla vermek suretiyle östrus siklusu baskılanmış olur. Kedilerde başlayan östrusu yatıştırmak amacıyla medroksiprogesteron asetat 2,5-5 mg dozda per os yolla 6-8 gün boyunca ya da 25-100 mg dozda bir defa kas içi enjekte edilir. Böylece 3 gün

içerisinde östrus belirtileri kaybolur. Bu etki 2-3 hafta boyunca devam eder, daha sonra östrus belirtileri tekrar oluşur. Eğer östrus daha uzun süreyle bloke edilmek istenirse medroksiprogesteron asetattan 1,25-2,5 mg dozda per os yolla haftada iki defa ya da 25-100 mg dozda kas içi yolla 4-6 hafta aralıklarla siklus mevsimi boyunca uygulanmalıdır (Kırşan 1997, Munson 2006).

2.3.2.2. Megestrol Asetat (MA)

Megestrol asetat (MA) 17 α asetoksil 6 metil sentetik progesterondur; orijinal olarak kadınların kullanımı için oral steroid kontaseptif ajan olarak üretilmiştir. Bu güçlü anti-ovülatör birleşik progesterondan 25 kat daha fazla progestasyonel aktiviteye sahiptir. MA kedilere birçok klinik problem için verilmektedir. Bunlar davranış problemleri, reproduktif kontrol, dermatolojik durumlar, kedi eozinofilik ve proliferatif kerotapatilerin tedavisinde ve daha az olarak iştah stimülanı olarak kullanılır. Kedilerde özellikle MA uygulanmasına bağlanılan etkilerin bazıları adrenal korteksin baskılanması, glikoz intoleransı ve diabetes mellitus, pyometra ve anormal meme bezi büyümesidir. Meme bezindeki MA tedavisine bağlı gelişen değişiklikler genellikle meme hipertrofisi veya meme karsinoması kategorilerine ayrılabilir (Hayden ve ark. 1989).

Megestrol asetat, medroksiprogesteron asetattan daha kısa etkili ilaç olarak üretilmiştir. Hızlı metabolizması kısa dönem için daha uygun hale getirmiştir. Kedi ve köpeklerde kızgınlık sikluslarının kontrolünde kullanılır. Kedilerde megestrol asetatın 2-3 mg'lık tek dozu ovulasyonu engellemekle birlikte, 2 mg/kg dozun yedi gün süreyle uygulanması östrusları 1-4 ay erteleyebilmektedir (Alaçam 1997, Romagnoli ve Concannon 2003).

2.3.2.3. Proligeston

Üçüncü jenerasyon progestindir, uterus ve meme bezinde yan etkiler oluşturmada hipotalamus-hipofiz-gonadal aksisine inhibitör etki sağlaması umularak üretilmiştir. Proligeston progestagenik etkisinin zayıf olması nedeniyle endometriyal patolojilere diğer gestagenlerden belirgin ölçüde az sebep olmaktadır (Fındık ve ark. 1999, Romagnoli ve Concannon 2003).

Kedilerde östrusun ertelenmesi için proligeston kediler anöstrus döneminde iken 100 mg dozda derialtı yolla uygulanır, aynı doz üç ay ve dört ay sonra tekrarlanır.

Bundan sonra artık 5 ayda bir tekrarlanmak suretiyle östrus devamlı olarak baskılanmış olur (Kırşan 1997).

2.3.2.4. Klormadinon Asetat ve Delmadinon Asetat

Klormadinon asetat kedi ve köpeklerde östrustan korunmak için derialtı ve kas içi uygulandığında güvenli olduğu rapor edilen kuvvetli bir progesteron türevidir (Tamada ve ark. 2003). Kedilerde östrusun ertelenmesi için klormadinon asetat 20-30 mg dozda 3 hafta ara ile iki defa enjekte edilir ve daha sonra 3 ay aralarla uygulama tekrar edilmelidir (Kırşan 1997).

2.3.2.5. Progesteron

Progesteron veteriner formülasyon olarak kontrasepsiyon amacıyla bulunmamaktadır. Zaten progesteron oral olarak aktif değildir ve enjektabl formunun kullanılan alete, enjeksiyon bölgesi ve hacmine bağlı olarak yarılanma ömrü çok kısadır. Yarılanma ömrü kanda birkaç saatten birkaç güne kadardır (Romagnoli ve Concannon 2003).

2.3.2.6. Kedilerde Östrus Semptomlarının Yatıştırılması Amacıyla Kullanılan Diğer Preparatlar

Kedilerde östrus belirtilerini yatıştırmak amacıyla hCG ve GnRH preparatları da kullanılabilir. Bu amaçla hCG östrusun 1. ve 2. gününde günlük 250 İÜ dozunda kas içi yolla uygulanmalıdır. GnRH ise östrusun 2.-3. ve 4. günlerinde günlük 100 µg dozunda deri altı yolla enjekte edilir ve bu uygulamadan 22-24 saat sonra spontan ovulasyon şekillenir (Alaçam 1997).

a) Uzun Dönem GnRH Agonisti Uygulaması: Yüksek dozlarda bir GnRH agonistinin sabit kullanımı hipofiz GnRH reseptörlerinin down-regülasyonu ile sonuçlanır. FSH ve LH'un salgılanmasını baskılar. Uygulamanın pratikte devamlı bir salınma gerektirdiğinden bir problemi vardır. Deneysel olarak deri altı implantların prototiplerinin kullanımı veya aylık minyatür ozmotik pompaların yerleştirilmesi ile bunun üstesinden gelinmiştir. Bu tarz tedavi anöstrusta yapılırsa agonist sayesinde ovaryum stimülasyonuna neden olan hipofiz gonadotropinlerinin salınımına neden olabileceğinden proöstrus ve östrusun uyarılmasına sebep olabilir. Buna rağmen devam eden tedavi, LH'u baskılar normal luteal fonksiyonun devamını ve böylece gebeliği önler. Kedilerde yapılan bir çalışmada GnRH agonistlerinin (deslorelin) östrusu

baskılayabildiği fakat bu baskılama süresinin uzunluğunun bireyden bireye değiştiği saptanmıştır (Concannon ve Meyers-Wallen 1991, Munson ve ark. 2001).

b) LH Reseptör Aşılması: Bu konu ile ilgili bir çalışma vardır. Dişi kedide korpus luteum fonksiyonu 395-516 gün için azaltılmıştır ve östrus davranışları baskılanmıştır. Bu sırada östradiol konsantrasyonları etkilenmemiştir (Munson 2006).

2.4. Küçük Hayvanlarda Progestinlerin Yan Etkileri

a) Uterus Patolojisi İnsidensini Artırır: Yüksek doz progestinler normal progesteron veya progestinlerin tekrarlayan dozları veya uzun süreli kullanımları kistik endometriyal hiperplaziye neden olabilir. Kistik endometriyal hiperplazi glandular endometriyumun proliferasyonunu ve lümenlerinde endometriyal sıvı birikimi ile endometriyal bezlerin kistik genişlemesini kapsar. Köpek luteal fazının uzun oluşu (2 ay) ve progestasyonel fazın ilk üçte birlik döneminde diğer hayvanlara göre daha yüksek olan progesteron konsantrasyonları (15-80 ng/ml), köpek uterusunun kendiliğinden kistik endometriyal hiperplazi geliştirmesine predispozisyon hazırlar. Bu olgu kendiliğinden diöstrus sonunda yok olma eğilimindedir. Kistik endometriyal hiperplazi genellikle sadece endometriyum bölümlerinde oluşur, plasentayı kapsamaz ve yoğun, hızlı şekilde öncesinde östrojene maruz kalmış uterusda gelişir. Endometriyumun progestinlere maruz kalması, endometriyal bezlerin artan salgı aktivitesiyle beraber endometriyumun süperfisiyal katlarında proliferasyona bu da kistik endometriyal hiperplaziye neden olur. Progestagenlerin küçük hayvanlarda kullanımı mukometra, pyometraya da neden olabilir (Von Berky ve Townsend 1993, Romagnoli ve Concannon 2003).

b) Meme Tümörlerinin Artan İnsidensi: Meme patolojisindeki artan insidens çoğunlukla iyi huylu tümörlerin hem kedi hem de köpeklerde rapor edilen gelişimini kapsar. Tümörler tipik olarak karışık adenomlardır, preneoplastik ve neoplastik epitel adenomlar rapor edildiği halde, adenokarsinoma ve karsinomalarda vardır (Von Berky ve Townsend 1993, Romagnoli ve Concannon 2003).

Progestinler memeli türlerinin meme bezlerine direkt etki ederler, değişen potansiyellerle beraber bir meme bezi kompleksinden diğerine proliferasyon yeteneğine neden olur. Öncesinde östrojenden bağımsız etki yeteneği sağlar. Bütün durumlarda progestasyonel aktivite maksimum meme bezi düzenlenmesi için gereklidir. Bu

maksimum etki bir veya daha başka hormonla kolaylaştırılmalıdır. Türler öze özgü olarak rat ve farede östrojen ve prolaktini kapsar. Östrojen bir plasental faktör belki maymun ve insanlarda değişik bir hipofiz hormonu, kedi ve köpeklerde büyüme hormonudur. Yüksek seviyelerde büyüme hormonu (GH) bazıları neoplastik olabilen meme nodüllerinin gelişimine neden olur. Kedi ve köpeklerde endojen progesteron ve ekzojen progestinler GH'un artan salgılanmasına ve progestasyonel uyarı devam ederse bu meme bezinden GH salgılanmasına da neden olabilir. Buna rağmen, kedi ve köpeklerde progestinler direkt olarak meme bezi hiperplazisini ve neoplaziyi uyabilirler, yine indirek olarak GH'un artan üretimine de sebep olabilirler (Bruun 1996, Romagnoli ve Concannon 2003).

c) Artan GH Salınımı ve Akromegalik Değişiklikler: Progestin uygulaması dişi köpekte GH'un artan salınımına, buna bağlı olarak hem GH'un hem de somatomedin (IGF-I)'nin dolaşımdaki konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir. Bu durum akromegalik değişikliklere sebep olabilir. Bunlar boyun ve başın yumuşak dokularının genişlemesini, derinin fazla büyümesini, büyüme plakları ve osteojenik alanların fonksiyonel kaldığı kemiklerin büyümesini ve karaciğerin ve dalağın büyümesini kapsar. Artan serum GH insülin direncine de neden olabilir. Spontan akromegalik değişiklikler yaşlı kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde rapor edilmiştir. Bazen geçici olarak ovaryum siklusunun luteal fazı esnasında progesteron hormonu artışına bağlı oluşabilir (Romagnoli ve Concannon 2003).

Scott ve Concannon (1983) yaptıkları çalışmada serum GH seviyelerinin yüksek MPA dozu alan köpeklerde arttığını (>3,0 ng/ml), düşük MPA dozu alan köpeklerden sadece bir tanesinde bu artışın olduğunu saptamışlardır.

Jordan (1994) yaptığı çalışmada beagle köpeklerinde her üç ayda bir oldukça düşük dozda (3 mg/kg) MPA uygulandığında bile serum büyüme hormonunda artış tespit etmiştir. Yine yaptığı çalışmada değişik progestagenlerin köpeklerde meme bezi gelişimi ve büyümesini uyarmada değişik potansiyellere sahip olduklarını göstermiştir.

Dişi köpeklerde medroksiprogesteron asetatın kan büyüme hormonu konsantrasyonlarını ve meme dokusunda progesteron reseptör konsantrasyonlarını artırdığını saptamışlardır (Evans ve Sutton 1989).

2.5. Progestinlerin Kullanımı

Kontraseptif progestin tedavisi anöstrusta puberteye girmiş, sonraki günlerde çiftleştirilmeyecek veya kısırlaştırılmayacak hayvanlarda uygulanmalıdır (Romagnoli ve Concannon 2003, Romagnoli 2006).

Prepubertal dişilerde progestin kullanımı endikasyonu varsa dikkatle tedavi edilmelidirler. Uterus, endokrin ve meme (ör: diabet, kistik endometriyal hiperplazi, pyometra, meme hiperplazisi) ile ilgili duruma neden olma veya daha kötü duruma sokma riski genç hayvanlarda daha yüksek olabilir. Zaten çoğu rapor genç dişi kedi ve köpekleri içermektedir (Romagnoli ve Concannon 2003).

Eğer yukarıda sayılan durumlardan birisi mevcut ise uzun etkili bir progesteronun kas içi olarak teşhis ve değerlendirme öncesi uygulanması dişide ciddi sağlık problemlerinin oluşmasına neden olabilir. Prepubertal hayvanlarda en iyisi ilk olarak 1-2 hafta için kısa etkili bir bileşiğin kullanılmasıdır. Böylece potansiyel yan etkiler önlenir. Yan etkiler belirgin hale geldiğinde kısa etkili progestinlerle tedavinin de kesilmesi gerekir. Eğer kısa etkili progestin tedavisi sırasında hiçbir şey olmuyorsa uzun etkili bir ilaç daha sonradan önerilebilir (Romagnoli ve Concannon 2003).

Tedavi süresi, uzunluğu ve modeli, ideal tedavi çok uzun olmayan önerilen dozlarda veya o dozun da altında bileşiklerin kullanılmasıdır. Tedavinin uzunluğu hiçbir zaman standardize edilmediği halde sağlıklı genç dişiler 12-24 aylık tedavileri rahatlıkla kaldırabilirler. Buna rağmen, 12 aydan uzun tedavilere adapte olmada ilk yıl veya sonraki yıl dişiye birkaç aylık ara verilmesi önerilebilir. On iki aydan uzun tedavilerden yaşlı hayvanlarda genellikle kaçınılmalıdır. Eğer bu şekilde tedavi gerekiyorsa tedavi sırasında biraz ara verilmelidir. Diöstrus veya östrus sırasındaki tedaviden genel dolaşımda hem ekzojen hem de endojen progesteron varlığından dolayı uterus ve meme bezi zarar görebileceğinden dolayı kaçınılmalıdır. Reprodüktif siklus vaginal smear yapılarak, diöstrusta serum progesteron düzeylerine bakılarak ayırt edilmelidir. Yaklaşık %30 dişi kedinin spontan ovulasyon yaptığını bu nedenle progestin tedavisi uygulanmadan önce progestasyonel fazın ekarte edilmesi gerektiği unutulmamalıdır (Romagnoli ve Concannon 2003).

Gebe dişilerin özellikle dişi yavrularında maskulinizasyonun gelişmesine sebep olacağından progestin kullanımı kontrendikedir. Gebelerde doğumu geciktirici

etkisinden dolayı da progesteronlar kullanılmamalıdır. Vaginal akıntısı olan hayvanlarda, uterus, meme, karaciğer ve diabetes hastalığı olan hayvanlarda da kullanılmamalıdır (Romagnoli ve Concannon 2003).

2.6. Memeler

2.6.1. Meme Bezlerinin Gelişimi ve Yapıları

Meme gelişimi veya büyümesi, glandüler dokunun (paranşim) büyümesi dişi ve erkek hayvanda embriyonik ve fetal hayatta benzerdir. Doğumdan sonra, puberte öncesi meme bezi erkeğe göre dışıde çok az gelişir. Buna rağmen, kedide, kobayda, atlarda doğumla ilgili olarak her iki cinsiyetin neonatlarında hormonal etkilere bağlı geçici bir gelişme olur. Meme bezi özelleşmiş deri bezlerinden oluşan tubulo-alveoler ve mero-apokrin karakterde bir organdır (Ruckebusch ve ark. 1991).

Meme bezleri tubulo-alveoler bezlerden oluşmuşlardır. Bu ektodermal embriyonik kalınlasmadan gelişir (Brazile 1971).

Meme gelişimi fetal hayatta basit, ilkel bir kanal yapısıyla başlar. Doğumdan sonra bu basit kanal sistemi gelişir ve dallanır. Çoğunlukla puberte sonrası tekrarlayan östrus siklusuna bağlı olarak östrojen ve progesteron hormon seviyelerinin yükselmesi ile bu dallanmalar oluşur (Ruckebusch ve ark. 1991).

Kedi ve köpeklerde meme bezi, meme başının tabanında laktiferus sinüslere ve laktiferus kanallara öncülük eden dallanmış interlobüler kanallara drene olan salgılayıcı lobüllerden oluşur. Salgılayıcı lobüller deri altındadır ve interlobüler kanallardan ve tubuloasiner bezlerden oluşur. Tubuloasiner yapılar ve intralobüler kanallar yapı olarak benzerdir ve her ikisi luminal kübik epitel tabaka tarafından ve düz aktin pozitif miyoepitelyal hücrelerin bazal tabakası tarafından çevrenmiştir. İntralobüler kanalların sonlanması hücresel kalınlaşma ile karakterizedir ve inaktif bezler içinde bez ön maddesini veya bez kalıntılarını gösterebilir. İnterlobüler kanallar ve sinüsler çift katlı kübik epitel hücreler tarafından uzun kolumnar hücrelerle ve dağınık periferik miyoepitel hücrelerle karakterize iken, meme başı kanalı skuamoz katlı epitel deri ile devam eder. Birçok laktiferus sinuslar ve kanallar karnivorlarda sadece tek bir meme başı içinden geçer. Benzer özellik kadın memesinde de gözlenmiştir (Zapulli ve ark. 2005).

Çoğu türde doğumun başlamasında meme bezi gelişmiş bir kanal sistemine

sahiptir. Gebelikte kanallar çukur küresel yapılardan (alveol) organize olmuş epitelyal alveol hücre kümelerinin içine (lobüller) proliferer olur. Bu lobulo-alveoler sistem çoğu hayvanda en azından gebeliğin ortasına kadar gelişir. Meme bezi, hayali gebelik sırasında (köpeklerde ovulasyon sonrası, hamsterda, farede, ratta ve infertil çiftleşme sonrası tavşanda ve kedilerde) da gelişir (Ruckebusch ve ark. 1991).

Memeler gebeliğin son dönemlerinde maksimal büyüklüğe ulaşırlar ve doğum zamanında gelişmelerini tamamlayarak süt verecek duruma ulaşırlar. Bu dönemde artık laktasyon başlar ve emzirme devam ettiği sürece hacimlerini ve fonksiyonlarını muhafaza ederler ve süttten kesme döneminde tekrar küçülürler (Şenünver ve Kırşan 2000).

Memeler, gövde (korpus mammae) ve meme başı (papilla mammae) olmak üzere iki bölümden oluşur. Üzeri deri ile örtülü memeler bir derialtı fasciası ile sarılı olarak vücuda bağlıdır (Yılmaz 1999). Memeyi örten deri ince ve yumuşak olup üzerinde ince ve az miktarda kıl bulunur (Şenünver ve Kırşan 2000).

Meme; bağ doku, meme (süt) bezleri ve yağ dokudan oluşur. Kollajen ve esnek ipliklerden zengin bağdokudan ayrılan çok sayıda bölmeler (septum) meme gövdesi içerisine doğru derinlere kadar giderek meme bezlerini loblara ve lobçuklara böler. Böylece meme bezi bağ doku tarafından birçok bölgeye ayrılır. Meme lobunu çevreleyen bağ doku; loblar, lobçuklar ve alveoller arasında doğru gittikçe azalarak yayılır ve alveoller arasında gevşek bağdoku özelliğini gösterir. Alveoller, loblar, lobçuklar ve süt kanallarından oluşan meme bezinin paransimi bir bakıma akciğer dokusunu andırır, üzüm salkımına benzetilirler. Çeşitli dokuların bir araya gelmesinden oluşan balon şeklindeki alveolün yapısında, alveol epiteli, miyoepitel hücreler, bazal membran, esnek kollajen iplikler, kılcal damarlar ve sinirler yer alır. Memelerde işlev yapan en küçük birim alveol olup duvarı tek katlı yassı, basık epitel hücrelerle döşelidir. Fakat, süt üreten epitel hücrelerin biçimi salgı durumuna bağlı olarak değişir. Süt verme döneminde bu hücreler fazla salgı ile dolu olduklarında yüksek prizmatik görünümde iken hücre salgısını boşalttıktan sonra yassılaşırlar (Yılmaz 1999).

Alveoller içindeki küçük ince kanalcıklar, lobçuk içi kanallara açılır. Lobçuk içi kanallar da bir lobçuklar arası kanalla birleşirler. Bir bağdoku bölmesi içerisinde bulunan bir grup lobçuğun bir araya gelmesi sonucunda loblar meydana gelir. Her lob, bir birleşik tubulo-alveoler bez yapısındadır. Lob içerisinde bulunan lobçuklar arası

kanallar birleşik tek bir kanal olan lob içi kanala dönüşürler. Bu kanal lobdan ayrılır ayrılmaz loblar arası kanal adını alır. Bu şekilde meydana gelen loblar arası kanallar ya doğrudan ya da bir veya daha fazla loblar arası kanalla birleştikten sonra bezin ana toplama kanalı olan süt akıtıcı kanala (duktus laktiferus) açılırlar. Çoğunlukla miyoepitel hücreler tarafından da kuşatılmış olan bu kanallar tek katlı prizmatik epitel hücrelerden oluşmuştur. Bazı hücrelerde alveollerdekine benzeyen salgı etkinliği izlenebilir. Fakat, büyük kanallardaki epitel katmanı, salgılama özelliğinden yoksun iki katlı prizmatik hücrelerden oluşur. Bu süt akıtıcı kanalların bir çoğu sayısız genişlemeler yaparak sütün toplandığı büyük bir meme boşluğuna (sinüs laktiferus) açılırlar. Sarnıç adı verilen bu boşluğun büyük bir bölümü meme gövdesinde, küçük bir kısmı da meme başı bölümünde yer alır. Bu boşlukların içerisi enine kıvrımları bulunan çok katlı bir epitle kaplıdır. Epitelin dışında lamina propria ve bunun da üzerinde birkaç katman halinde düz kas hücreleri bulunur. Meme başı kanalı içerisini kaplayan epitel katmanı uzunlamasına ve kanal boşluğu içerisine doğru kıvrımlar yapar. Kapalı bir durumda olan bu kıvrımların ortasında yalnızca yıldız şeklinde dar bir açıklık bulunur. Meme başı boşluğu ile meme başı kanalının birleştiği sınırdaki epitel, ışınsal bükümler yaparak füztenberg rozeti denilen bir yapıyı meydana getirir. Yaklaşık sekiz birincil ve bir miktar da ikincil kıvrımdan oluşan bu yapı, meme başı kanalının içini daraltır ve hayvanlarda sütün meme başından dışarı sızmasını önler. Böylece süt, memedeki boşluklarda tutulmuş olur. Sağım sırasında sütün memebaşı kanalı üzerine yaptığı basınçla gerilir, bu rozet düz duruma geçer ve süt elde edilir (Yılmaz 1999).

Sejrsen ve ark. (1999) laktasyon esnasında meme gelişiminin daha çok hipertrofiye bağlı olduğunu hiperplazinin oluşmadığını bildirmişlerdir. Doku başına düşen hücre sayısının GH ile tedavi görmüş keçilerde neredeyse iki katı olduğunu bildirmişlerdir.

Meme başı kanalının duvarı dıştan güçlü bir biçimde düz kas iplikleri ile desteklenmiştir. Bu düz kas ipliklerinin çoğu meme başı kanalının ucunda dairesel biçime dönüşerek bir sfinkter meydana getirir. Bu büzgeç kan ve lenf damarlarından zengindir ve esnek ipliklerle desteklenmiştir (Yılmaz 1999).

2.6.2. Evcil Hayvan Türlerine Göre Memelerin Anatomik Özellikleri

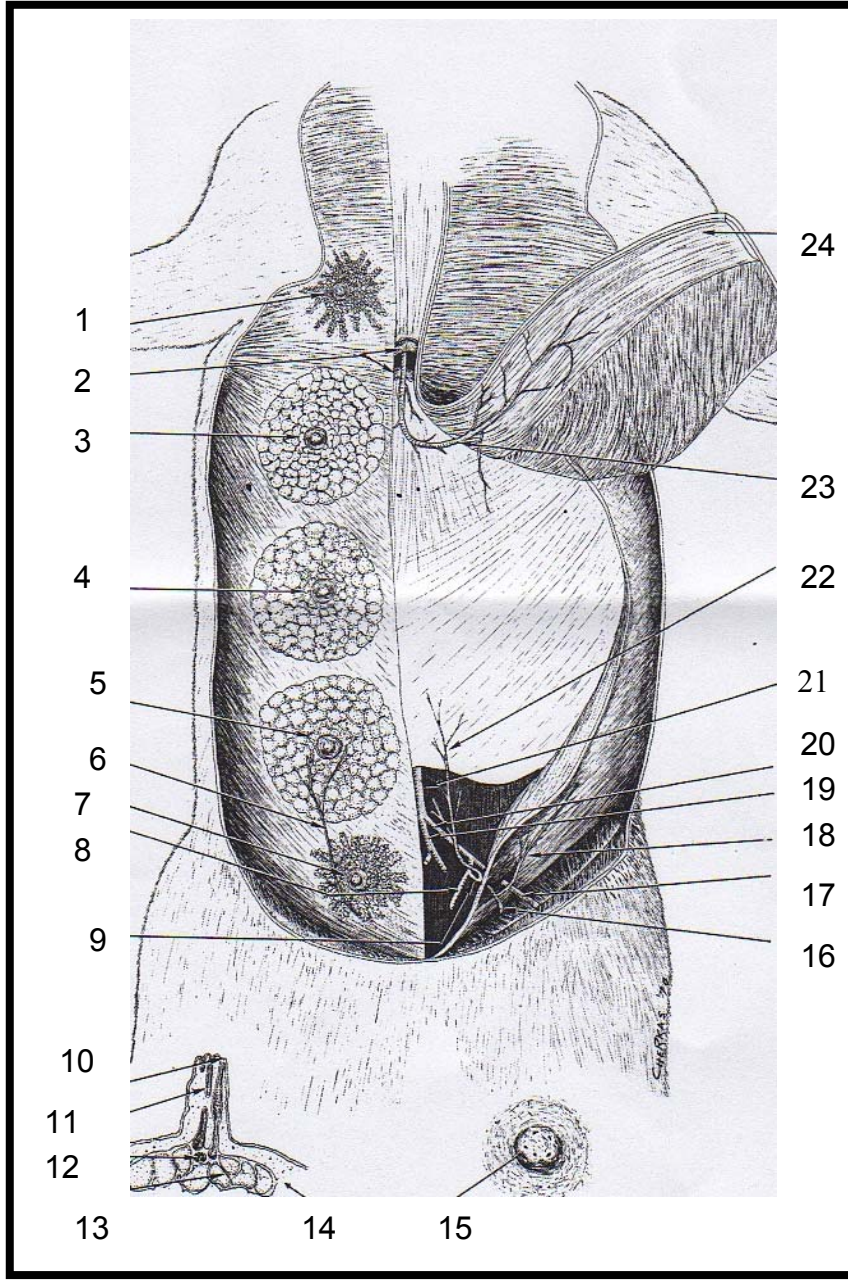
Köpek ve kedilerde domuzlardaki gibi memeler thorakal ve inguinal kısımlara doğru yayılmış olup, 5 tane bir tarafta, 5 tane diğer tarafta olmak üzere toplam 10 tane

(ender olarak 8-12 tane) meme lobu vardır. Kedide genelde her bir tarafta 4 meme bezi vardır. Kedide bu meme bezleri abdominal, thorakal, aksillar ve inguinal olarak adlandırılır. Meme başı süt kanallarının sayısı 8-20 adet kadardır. Kedi memelerinin anatomik özellikleri Şekil 2-1’de gösterilmiştir (Ellenport 1975, Ruckebusch ve ark. 1991, Evans 1993, Argyle 1998, Yılmaz 1999, Marti 2002, Concannon ve Verstegen 2005).

2.6.3. Memenin Kan, Lenf ve Sinir Sistemi

Meme bezi oldukça damarlıdır ve venler arterlerden daha çoktur (Evans 1993). Kedide aksillar ve thorakal meme bezlerine internal thorasikin dalları, interkostal ve lateral thorakal arterler tarafından kan sağlanır. Abdominal bezler cranial süperfisiyel epigastrik arterden kanını alırken, eksternal pudental arterin dalları inguinal bezleri besler. Kedi meme bezlerinin venleri arterleri yakından takip eder. Lenfatik ağ aynı tarafın (aksiller ve thorakal) ön bezleri ile bağlanır ve ipsilateral aksiller lenf nodülü içine drene olurken arka bezler (abdominal ve inguinal) süperfisiyel inguinal lenf nodülü içine drene olan lenfatik bağlantılara sahiptir (Zapulli ve ark. 2005).

Kranial thorakal meme bezi 4., 5. ve 6. lateral deri sinirlerinin kolları tarafından innerve edilir. Kaudal thorakal bez 6. ve 7. lateral deri sinirlerinden sinir kaynağını alır. Abdominal ve inguinal meme, inguinal sinir ve ilk 3. lumbal sinirin ventral süperfisiyel kolları tarafından innerve edilir. Kranial iliohipogastrik, Kaudal iliohipogastrik, ilioinguinaldır. Sempatik teller memenin kan damarlarına eşlik ederler (Evans 1993).



- | | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| 1-Kranial thorasik meme başı | 7- İnguinal meme başı | 13- Glandüler doku | 19-A.iliaka interna |
| 2- 8. ve 9. kostalar | 8- A.femoralis profunda | 14- Sinus sistemi | 20- A.iliaka eksterna |
| 3- Kaudal thorasik meme başı | 9-Truncus pudendo-epigastrikus | 15- Meme başı delikleri | 21- Aorta abdominalis |
| 4- Kranial abdominal meme başı | 10- Meme başı boşluğu | 16- A.pudenta eksterna | 22- A.epigastrika caud. (profunda) |
| 5- Kaudal abdominal meme başı | 11- Meme başı kanalı | 17- A.femoralis | 23- A.epigastrika cran. (profunda) |
| 6- A.epigastrika caudalis spf. | 12- Bez sinüsü | 18- A.epigastrika caudalis spf. | 24- Rektus abdominus kası |

Şekil 2-1: Kedinin Meme Bezleri (Ellenport 1975).

2.6.4. Memenin Hormonal Kontrolü

İnsan ve hayvanlarda memeler ergenlik döneminde gelişmeye başlar. Memelerin gelişmesi üzerine en önemli rolü yumurtalık hormonları oynar. Bu hormonlardan östrojenler, memelerdeki kanal sistemlerinin, progesteron ise meme alveollerinin gelişerek salgı yapabilecek duruma gelmelerini sağlar. Normal bir meme gelişiminin sağlanabilmesi için bu iki hormonun belirli oranda memeler üzerine sinerjik etki yapmaları gerekmektedir (Yılmaz 1999).

Lamote ve ark. (2004) tarafından yapılan son çalışmalar progesteronun memenin stromasında değil epitelyumunda lokalize olduğunu kanıtlamıştır.

Memelerin normal gelişiminde ön hipofizden salınan hormonlar, yumurtalıklardan östrojen ve progesteron salınımını destekleyerek dolaylı olarak memelerin gelişiminde etkili olurlar. Buna ek olarak yine ön hipofizden salınan prolaktin, büyüme hormonu ile meme bezleri üzerine doğrudan; ACTH ile adrenal kabuk, TSH ile de tiroit hormonlarının salınımını denetim altında tutarak memelerin işlevi üzerine dolaylı olarak etkirler. Bunların aksine tiroksin ve kortizon memelerin gelişimini önler. Hormonlarla meme bezlerinin büyümesi arttıkça memede yağ birikimi de artar. Ergin kişilerde gebelik ve süt verme dönemi dışında meme bezleri ya pek azdır ya da hiç yoktur. Fakat, gebeliğin başlamasıyla meme bezlerinde bir gelişme başlar. Gebeliğin ilk evresinde plasentadan salınan östrojenlerin etkisiyle süt kanallarında yeni dallanmalar ve genişlemeler ortaya çıkar. Kanal sisteminin gelişmesinden sonra memenin süt salabilecek hale gelebilmesi için progesteron etkisiyle son gelişimini tamamlaması gerekir. Plasentadan salınan progesteronun hormonlarla, özellikle östrojenle birlikte sinerjik etki yapmasıyla çok sayıda alveoller oluşur ve epitel hücreler hızla gelişir, lob ve lobçuklar belirir. Gebelik sırasında daha da büyüyen bez dokusu böylece süt üretimi için tam anlamıyla gelişmiş olur. Bu genişleyen bez dokusuna yer açmak amacıyla bağdoku miktarı azalır. Gebeliğin ikinci yarısında çoğalma hızı azalır buna karşın salgı için hazırlık başlar. Gebeliğin sonlarına doğru tubulo-alveoler gelişim yavaşlar ve bunları oluşturan bezler salgı yapmaya başlar. Meme bezinin gelişip salgı üretme yeteneğini kazanmasına mammoenez denir. Gebeliğin doğuma yakın döneminde başlayan ve doğumdan sonrada birkaç gün kadar devam eden bu salgı gerçek anlamda süt değil, kolostrumdur. Süt verme döneminin başlangıcında alveoller gebelik döneminde plasentadan salınan progesteronun etkisiyle

süt kanalı epitellerinin çoğalması ve büyümesi ile gelişir. Buna karşın bağdoku azalır (Yılmaz 1999, Lamote ve ark. 2004).

2.6.5. Laktasyon

Gebelik döneminde başlıca yumurtalıklar ve plasentadan salınan östrojen ve progesteron dengesi memelerin gelişimini ve büyümesini sağlarken her iki hormon aynı zamanda süt oluşumunu ve salınımını engeller. Bu iki hormon arasındaki dengenin sağlanmasında baş rolü plaseenta oynar (Yılmaz 1999).

Doğum sırasında kan dolaşımında plaseenta ve yumurtalık kökenli östrojen ve progesteron düzeyi azalır. Bu durum hipotalamusun prolaktin salınımını kısıtlayıcı etkisini ortadan kaldırarak ön hipofizden prolaktin salınımına neden olur. Prolaktin düzeyi doğuma kadar artarak hızla yükselir ve gebeliğin sonunda en yüksek değere ulaşır. Prolaktin östrojen ve progesteronun tam tersi bir etki ile süt salınımını başlatır. Östrojen-progesteron dengesinin bozulması hipofizi uyarmakta ve burdan süt oluşumunda başlıca etkili olan hormonların salınımına neden olmakta ve bunların etkisiyle de laktasyon başlamaktadır. Yavru doğduktan sonra plasentadan östrojen ve progesteron salınımı birden durur. Süt salınımı için başta prolaktin olmak üzere büyüme hormonu, kortikosteroidler (kortizol), insülin ve paratiroid hormonuna gereksinim vardır (Yılmaz 1999).

Süt üretimi laktogenik hormonlar prolaktin ve GH tarafından kontrol edilir. Hem prolaktin hem de GH proliferatif dokudan laktasyondaki memeye geçiş için gereklidir (Svennersten-Sjaunja ve Olsson 2005).

2.6.6. Büyüme Hormonu (GH) ve Meme Bezine Etkisi

Büyüme hormonu veya somatotropin birçok araştırmacılar tarafından yüzyıllarca çalışılmıştır. GH veya STH, köpek de dahil çoğu türlerde molekül ağırlığı yaklaşık 22,000 dalton olan hipofiz orijinli 191 amino asit tek zincirli polipeptittir (Ettinger 1989, McDonald 1989, Feldman ve Nelson 2004, Bhatti 2006).

GH amino asit dizi homoloğunu prolaktin ve plasental laktojenle paylaşır, bunların tek bir ata genden yavaş yavaş geliştiği düşünülmektedir. GH ön hipofizin somatotrofları tarafından sentezlenir ve salınır. GH'un sekresyonu aralıklı olarak oluşur, salınım aralıkları 4-6 saattir (Feldman ve Nelson 2004).

Aralıklı GH sekresyonu örneği seri şekilde günler veya saatler periyodunda

toplanan kan örnekleri tarafından saptanabilir. GH'un ölçümünde anlık ölçüm yoktur. Örneği alma sıklığı ne kadar kısa ise elde edilebilir GH salınımları o kadar sıktır. Diğer hormonlar gibi köpek hipofiz ön lobu büyüme hormonu sekresyonu doğal olarak (pulzatil) aralıklıdır. GH sekretör salınma sıklığı ve yüksekliği dış ve iç uyarım tarafından düzenlenir. Bundan başka GH sekresyonu progesteron, tiroid hormonu ve glukokortikoidler gibi başka birçok hormon tarafından etkilenir (Bhatti 2006).

Sentetik GH'lar insan, rat, fare, köpek, inek, domuz gibi birçok türde güçlü GH salgılatıcı aktiviteye sahiptir. İnsanlarda neredeyse tüm sentetik GHS'ler daha çok GH salınımına neden olur. Buna rağmen, hormon-salgılatıcı sentetik GHS'lerin etkisi tüm durumlarda spesifik değildir. Bazı türe bağlı farklılık birçok türde somatotrofların sayılarındaki değişiklikler tarafından açıklanabilir, insanlarda bu hücrelerin dağılımı yüksektir (Bhatti 2006). Köpek progestininin neden olduğu meme türevli GH'un sistemik dolaşıma ulaştığı gösterilmiştir ve biyolojik olarak aktiftir (Kooistra ve ark. 2000, Mol ve ark. 2000).

Meme bezinde progestinin neden olduğu GH üretimi IGF'lerin lokal üretimine neden olarak düşünülür. Onun vasıtasıyla büyümeyi ilerleten etki lokal sentezlenen IGF bağlayıcı proteinler tarafından da aracılık edilir. Böylece, glandüler epitelyum için proliferatif bir çevre yaratılır ör: meme bezi dokusunun fizyolojik proliferasyonu ve farklılaşması için otokrin/parakrin etki. GH'u kodlayan genin ifadesi RT-PCR ve Northern blot tarafından köpek meme bezinde ispatlanmıştır (Kooistra ve ark. 2000, Mol ve ark. 2000, Bhatti 2006).

Erişkinlikte plazma GH konsantrasyonu her iki insan cinsiyetinde ve rodentlerde yaşın artmasıyla azalır. Bununla beraber GH salınımının sıklığı yaşla değişmez (Bhatti 2006).

2.6.7. GH Üretiminin Kontrolü

Büyüme hormonu üretiminin kontrolü, büyüme hormonu salgılayıcı hormon (GH-RH) ve büyüme hormonunun salgısını durdurucu hormon (GH-RIH veya somastatin SS) arasındaki denge ile başılır, düşük kan glikozunun GH-RH salgılanmasının birincil nedeni olduğuna inanılır, bu da GH sekresyonuna neden olur. Ek olarak, stres, egzersiz, yemek, yüksek proteinli yiyecekler ve uyku plazma GH seviyelerini artırır. Arjinin amino asiti, vazopressin ve alfa adrenerjik ajanlar STH-

salgılatıcı etkiye sahiptir buna rağmen mekanizmaları anlayamamıştır. Akromegali uzun süre artan STH üretiminden sonra oluşur bununla birlikte cücelik STH üretiminin erken yetersizliğinden oluşur. İnsulin, kan glikoz seviyesini düşürerek STH'un artan sekresyonuna sebep olur, bununla beraber glikokortikoidler, kan glikozunu artırır ve dolaşımdaki STH seviyelerini düşürür. Yağ asitleri, hiperglisemi ve beta adrenaljik ajanlar STH üretimini inhibe ederler (McDonald 1989).

2.6.8. Bazal GH Konsantrasyonları

Kedilerde rapor edilmiş normal GH konsantrasyonları $1,2 \pm 1,0$ ng/ml ve $3,2 \pm 0,7$ ng/ml olarak değişir. Maalesef bazal GH konsantrasyonları hiposomatotropizmlili (hem doğumsal hem de edinsel) kedi ve köpeklerde bu seviyeler arasında olabilir, bu da hiposekresyonunun tanımlanmasını sadece bazal GH seviyelerine bağlanması ile güçleştirir (Feldman ve Nelson 2004).

2.6.9. Kedi ve Köpeklerde Meme Bezlerinin Neoplastik Olmayan Hastalıkları

Kedi ve köpeklerde neoplastik olmayan meme lezyonları; mastitisleri (laktasyondaki memede septik ve septik olmayan, laktasyonda olmayan memede septik ve septik olmayan), hayali gebeliği, jinekomastiye, yalancı jinekomastiye, kistik meme hastalığını, fibrokistik lezyonları kapsar (Lage 1977).

Jinekomasti : Erkek hayvanlarda meme bezlerinin genişlemesidir. Sertoli hücre tümörleri ana nedenidir. Genişleme yayılımcıdır ve ağrı da olabilir. Meme başından akıntı gözlenebilir (Lage 1977).

Yalancı Jinekomasti: Memelerin yağ dokudan dolayı şişmesidir. Obez hayvanlarda görülür (Lage 1977).

Kistik meme rahatsızlığı: Siklusun luteal fazını kapsayan endokrin dengesizliğe bağlı veya normal fonksiyonlu hipofiz-ovaryum eksenli hastalarda görülür. Kedi ve köpeklerde yayılımcı karakterdedir. Kistik endometriyal hastalıklı hastalarda sıklıkla görülür. Buna rağmen kistik meme hastalığı olan tüm hayvanlarda kistik endometriyal hiperplazi yoktur (Lage 1977).

2.6.10. Kimyasal Haberci ve Düzenleyiciler

Hormon molekülleri kanda veya intersitisyel sıvıda ilerlerken hedef hücrenin zarı boyunca diffüze olarak hücrenin içinde veya yüzeyinde bulunan reseptör

moleküllerine bağlanırlar. Protein yapısındaki reseptörler hormon için spesifiktir. Reseptör molekülünün hormon molekülü ile bağlantısı ile hedef hücrede genellikle bir veya birden çok enzim akışını içeren basamak oluşur ve bunlar bu hücrelerin fizyoloji veya metabolizmalarını bir veya birçok yönden etkiler. Hormon molekülleri vücutta tüm dokularla kontağa geçtiği halde sadece hormon için spesifik reseptörleri taşıyan hücreler o hormon tarafından etkilenir. Hormon vücut boyunca kanla taşınır fakat hedef hücrede seçici olarak etkir. Hedef hücreler o hormona olağanüstü duyarlıdır (Eckert ve ark. 1988, Kawata ve ark. 2001).

Steroid hormonlar siklik hidrokarbon türevidirler. Tüm durumlarda steroid kolesterol ön maddesinden sentezlenirler. Bağlanmamış bir hormonun etkisi hedef hücrenin yüzey zarında reseptör protein molekülüne bağlandıktan hemen sonra biter (Eckert ve ark. 1988).

2.6.11. Seks Hormonlarının Hücre İçi Etkileri

Steroidler gibi yağda çözünen hormonlar yüzey zarını geçerek sitoplazma içinde bulunan reseptörlere bağlanır (Eckert ve ark. 1988).

Steroid hormonlar kendi hedef hücrelerinin çekirdeğinde birikir ve bu özel birikim çok hızlı oluşur. Steroid hormon kompleks çekirdeğe girmeden önce ilk olarak sitoplazma içindeki reseptör protein tarafından bağlanır. Hormon yokluğunda reseptör proteini sitoplazma veya çekirdek arasında daha az veya çok olarak tek tip dağılır. Hormonun eklenmesiyle, hormon-reseptör kompleksi çekirdekte birikir, kompleksin seçici olarak çekirdeğin kromatinleri ile bağlandığı öne sürülür. Kromatin, DNA'yı içerir, aynı basit protein histon ve heterojen asit proteinleri grubu, ortaklaşa olarak histon olmayan kromozomal proteinler olarak adlandırılmıştır (Eckert ve ark. 1988).

Hidrofobik hormonlar (steroid ve tiroid) gerçekte, kanda proteinlere bağlı olarak taşınırlar ve proteinden ayrılana kadar inaktiftirler (Eckert ve ark. 1988).

İki steroid taşıyıcısı vardır, transkortin veya kortizol –bağlayıcı globulin bunlar kortikosteroidlere ve progesterona özel olarak bağlanırlar ve seks hormon bağlayıcı globulin östradiol ve testesteronu taşır (Ruckebusch ve ark. 1991).

2.6.11.1. Östrojen Reseptörleri

Östrojen reseptörleri iki alt tipe ayrılır, östrojen reseptör- α (ER α) ve östrojen reseptör- β (ER β). Her iki ER alt tipleri de östrojen için yüksek yatkınlığa sahiptir. ER β

proteini özellikle DNA bağlanma noktasında > %90 amino asit özdeşliği vardır. Bu reseptörlerin vücutta dağılımı değişiktir; ER α uterus ve meme bezinde dağılmış iken, ER β ovaryum, testis ve prostatta bulunur (Kawata ve ark. 2001).

2.6.11.2. Progesteron Reseptörleri

Progesteron reseptörleri (PR) iki izoform olarak bulunur (A ve B). GFP-PRA öncelikle çekirdekte lokalize olur iken GFP-PRB çekirdek ve sitoplazma arasında dağılır (Kawata ve ark. 2001). Daha küçük olan PR-A ve daha büyük olan PR-B'dir (Katzenellenbogen 1996).

2.6.12. Kedi Fibroadenomatöz Değişiklik

Kedi fibroadenomatöz değişikliği aynı zamanda fibroepitelyal hiperplazi, kedi meme hipertrofisi, kedi meme fibroadenomatosisi, total veya parsiyel fibroadenomatöz değişiklik, fibroadenoma, fibroglandüler meme hipertrofisi ve meme displazisi olarak da bilinir. Fibroepitelyal hiperplazi meme bezinin stroma ve kanal epitelyumunun neoplastik olmayan hızlı proliferasyonu ile sonuçlanan neredeyse düzenli şekilde genişlemesi olarak bir, birkaç ve bütün meme bezleri ile karakterize progesterona bağlı büyüme rahatsızlığıdır. Bu durum Allen (1973) tarafından kedi meme hiperplazisi olarak tanımlanmıştır. Endojen progesteron meme glandüler dokusunun abartılı proliferatif etkisine meme bezlerinin büyük genişlemesine öncülük ederek neden olur. Etkilenen meme loblarında süt sekresyonu da olabilir. Kedi meme fibroepitelyal hiperplazisi, sentetik progestinler megestrol asetat ve medroksiprogesteron asetat gibi progesteron içeren bileşikler tarafından da tetiklenebilir. Bu durum kendiliğinden gerileyebildiği gibi ovarioektomiye de gerektirebilir. Meme hiperplazisi, prognozu zayıf olan meme neoplazisinden ayrılmalıdır. Meme neoplazisi hızlıca büyür, katı ve ülseredir ve erken dönemde lokal lenf nodülüne metastaz yapar. Basit ve kompleks adenomaları kapsayan iyi huylu karışık tümörler, glandüler dokunun hormonal stimülasyonu ile ilişkilidir. İyi huylu tümörler basit ve kompleks adenomaları, düşük ve yüksek yatkınlıklı fibroadenomaları, iyi huylu karışık tümörleri ve kanal papillomalarını kapsar (Allen 1973, Moulton 1978, Hayden ve ark. 1981, Hayden ve ark. 1983, Hayden ve ark. 1989, Mahler ve ark. 1994, Martin de las Mulas ve ark. 2000, Johnston ve ark. 2001, Wehrend ve ark. 2001, Del Piero 2002, Mac Dougall 2003, Loretto ve ark. 2004, Davidson 2005, Loretto ve ark. 2005, Güvenç ve ark. 2006, Vitasek ve Dendisova 2006).

Bu durum genç, seksüel olarak sağlıklı dişi kedilerde pubertede, ilk östrus siklusu esnasında, gebelikte veya hayali gebelikte kendiliğinden meydana gelebilir. Sentetik progestinler verilmiş yaşlı, kısırlaştırılmamış veya kısırlaştırılmış dişi ve nadiren erkek kedilerde ve çok genç kedilerde endojen ve ekzojen progesteron ile ilişkili olarak görülür. Çoğunlukla iki yaşın altındaki dişi kedilerde rapor edilmiştir. Neredeyse bu kedilerin de yarısı bir yaşında ve bir yaşından da küçük olarak rapor edilmiştir (Moulton 1978, Mahler ve ark. 1994, Martin de las Mulas ve ark. 2000, Wehrend ve ark. 2001, Loretto ve ark. 2004, Ordas ve ark. 2004, Loretto ve ark. 2005, Vitasek ve Dendisova 2006).

Withrow ve Mac Ewen (1989) kedi meme hiperplazisini yaş dağılımına göre iki ana tipe ayırmışlardır. Bunlar lobular ve fibroepitelyal hiperplazilerdir. Lobular hiperplazi 1-14 yaşlı kediler arasında, çoğu ortalama sekiz yaşında olan kedilerde rapor edilmiştir. En çok rastlanılan lobular hiperplazinin kistik veya genişlemiş bölgelerle beraber bir veya birden çok genişlemiş lobülleri içerdiğini göstermişlerdir. Fibroepitelyal hiperplazinin genç, siklusta veya gebe dişi kedilerde oluştuğunu ve yavrularda ilk östrustan önce bile görülebileceğini bildirmişlerdir. Megestrol asetat verilmiş yaşlı kısırlaştırılmamış dişi ve erkek kedilerde de bu durumu göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada çoğu kedide ilk kızgınlıktan bir veya iki hafta sonra hiperplazi oluştuğunu görmüşlerdir. Oldukça genişlemiş bezlerin eritematöz görülebileceğini ve bazı derilerin nekrotik olabileceğini bildirmişlerdir. Deri ödemi, deri altı ve iki arka bacağın ödeminin sık olduğunu da belirlemişlerdir.

Kedi meme hiperplazisinde kedi ırkı olarak spesifik bir ırk ayırt edilememiştir. Hayden ve ark. (1981) yaptıkları geçmişe dönük çalışmada kedi ırklarının, uzun tüylü ve kısa tüylü evcil kedilerden oluştuğunu, çalışmalarında çok az saf kedi ırkı olduğunu bildirmişlerdir. Yine Allen (1973) kedi meme hipertrofisi için istatistiksel olarak kayda değer hiçbir kedi ırkı insidensi bulamamıştır.

Kedi meme hiperplazisinde etkilenmiş meme bezlerinin sınırlarının keskin olduğu, meme bezlerinin yumuşak, fluktuan veya pelte gibi olduğu, bazı olgularda üst derinin gergin, eritematöz veya koyu, nekrotik olduğu gözlemlenmiştir. Yine genişlemiş meme bezlerinin alobesik, nemli, ülser, kanamalı ve eksudatif yüzeyle olduğu bildirilmiştir. Bazı kedilerde sistemik hastalık belirtisi olarak ateş, mukoz membranlarda anemi, taşikardi, letarji, anoreksi belirtileri görüldüğü yine kedi meme fibroepitelyal

hiperplazisinin komplikasyonu olarak işemilerin, nekrozların, hemorajilerin, ödemlerin, ülserlerin, trombozların ve embolilerin ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (Mahler ve ark. 1994, Loretti ve ark. 2004, Nak ve ark. 2004).

Çoğu olguda fibroadenomatöz hiperplazi tipik klinik bulgulara göre diffuz, sıkı bir veya birden çok meme bezinin yangı belirtisi göstermeden şişmesi üzerine teşhis edilebilir olduğu belirtilmiştir. Buna rağmen son teşhis için meme dokusu örneği veya iğne biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (Wehrend ve ark. 2001).

Kedi meme fibroadenomatöz hiperplazinin nedeni ve patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Progesteronun meme bezine nasıl etkidiği halen anlaşılamamıştır. Meme progesteron için yüksek yatkınlıktaki reseptörlere ve yine glukokortikoidlere de bağlanabilen düşük yatkınlıktaki progesteron reseptörlerine sahiptir. Hayden ve ark. (1981), Johnston ve ark. (1984), Pierrepont ve ark. (1984) ve Raynaud ve ark. (1981) progesteronun yüksek yatkınlıktaki reseptörlere doğrudan bağlandığına inanmaktadırlar. Bu tarz reseptörler kedi, köpek ve diğer türlerin meme dokusunda görülmüştür. Yine progesteron meme dokusunun gelişimine etki eden önemli hipofiz hormonlarının salınımını düzenlemekte de indirekt etki edebilir. Kedilerde progestinlerin köpeklerdeki gibi büyüme hormonunun fazlaca salınımına neden olmadığını, bu nedenle progesteronun kedide mammatrofik etkisini progesteron spesifik reseptörlere doğrudan bağlanarak gösterdiğini, bunların büyüme hormonundan başka (ör: prolaktin) hipofiz hormonlarının salınımını düzenleyerek veya polipeptid büyüme faktörlerinin sentezini de uyarak (ör: insülin benzeri büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü) etkilerini gösterdiği görüşünü bildirmişlerdir (Hayden ve ark. 1989, Murakoshi ve ark. 2000, Wehrend ve ark. 2001). Yine Mol ve ark. (1995) köpeklerdeki gibi kedilerde ekzojen uygulanan progestinlerin dolaşımdaki GH konsantrasyonlarını artırmadığını bulmuşlardır. Progestinlerin kedi ve köpeklerde meme dokusunun iyi huylu proliferasyonunu GH geninin lokal olarak indüksiyonu ile stimüle ettiğini saptamışlardır.

Loretti ve ark. (2004) ve Loretti ve ark. (2005) meme hiperplazisi patogenezi için hormona bağlı lezyonu ifade ettiğini, endojen progesteronun glandüler dokunun abartılı proliferatif tepkisine meme bezlerinin fazlaca genişlemesine öncülük ederek neden olduğunu, progestinin neden olduğu lokal GH ve insülin-benzeri büyüme

faktörlerinin (IGF'ler) meme epitel hücrelerinde sentezinin progesteron tarafından öncesinde östrojenin de varlığı ile meme dokusunda kedi meme fibroadenomatöz değişikliği oluşumunda ilave patogenik mekanizmaları kapsadığını öne sürmüşlerdir.

Skinner ve ark. (2003) tarafından kedide progesteronun GH üretimi üzerine potansiyel etkilerinin GHRH nöronları üzerine doğrudan bir etkiden kaynaklanmadığını göstermişlerdir. Başka sinirsel etkilerin de bu steroidin etkileri için GH nöroendokrin eksenine karışabilir olduğunu savunmuşlardır.

Vitasek ve Dendisova (2006) yaptıkları çalışmada östrüstan korunmak amacıyla kullanılan tek doz proligestonun yedi aylık dişi kedide tüm meme loblarında diffüz genişlemeler yaptığını saptamışlar ve etkilenmiş meme bezinin sonografisinde karakteristik homojen ve granüler yapıları gözlediklerini bildirmişlerdir.

Dorn ve ark. (1983), yaşlı ve kastre edilmiş bir erkek kedide uzun dönem oral megestrol asetat kullanımına bağlı gelişen meme hiperplazisini bildirmişlerdir.

Ovarian progesteronun kedide gebeliğin devamı için 45 gün boyunca gerekli olduğunu, sundukları vakada gebe kedilerin luteal progesteron etkisi altında olduklarını ve meme genişlemelerinin aborttan sonra gerilediğini bildirmişlerdir (Hayden ve ark. 1981).

Niandung ve ark. (1997) kedi ve köpeklerde meme bezinden progestinin neden olduğu fazla GH üretiminin iyi ve kötü huylu meme tümörlerinin ilerlemesinde etkili olduğunu bu fazlalığın tamamıyla ekzojen GH antagonisti kullanılarak yok edilemeyeceğini bildirmişlerdir.

Van Garderen ve Schalken (2002) meme GH'nun üretilen progesteron veya dışardan uygulanan sentetik progestinlerce köpeklerde uyarıldığını tespit etmişlerdir. İnsanlarda, GH'un hem kendi reseptörlerine hem de prolaktin reseptörlerine bağlanabildiğini buna karşılık köpek gibi memelilerde GH'un sadece GHR varlığında etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Bhatti (2006) köpeklerde GH üretimi için hipofizin tek yer olmadığını, endojen progestinlerin etkisi altında veya progestinlerin dışardan uygulanması halinde köpek meme bezinden sistemik dolaşıma hatırı sayılır miktarda GH'un salgılandığını bildirmiştir. Bu meme türevli GH'un, hipofiz GH ile aynı olduğunu da bildirmiştir. Progestin tedavisi sonrasında plazma GH konsantrasyonlarında aralıklı salınımın

olmamasının otonom bir GH üretimini gösterdiğini bildirmiştir. Bu durum GHRH'un GH salınımını stimüle etmemesinden ve SS'yi inhibe etmemesinden kanıtlamıştır. Progestinin neden olduğu GH konsantrasyonlarındaki artış, IGF-I'in artan plazma konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda doku homojenatlarında GH konsantrasyonlarının ölçümü köpeklerde progestinin neden olduğu GH fazlalığını meme bezinin hiperplastik duktular epitelyum odağından kaynaklandığını göstermiştir. GH gen ifadesi hem kedi hem de insan meme dokusu için belgelenmiştir. Bu, bu fenomenin sadece köpeğe özel bir durum olmadığını göstermiştir. Yapılan çalışmalar meme bezinde GH'ı kodlayan genin hipofiz ile aynı olduğunu göstermiştir. Yalnız bu genlerin kontrolünde iki fark ayırt edilmiştir. 1- Meme GH'sinin salınım ve sentezi yüksek oranda progesterona bağlıdır. 2- Meme GH salınımı kemik iliğindeki GH ifadesi gibi transkripsiyon faktörü Pit-1'den bağımsız olduğunu tespit etmiştir. Yine Kooistra ve Okkens (2001) GH'un köpeklerde aralıklı salgısının olmamasını hipofiz GH'unun kısmi baskılanması diye açıklamışlardır.

Yine başka bir çalışmada uzun süre progestinlerle tedavi edilen köpeklerin meme bezi dokusunda artan GHmRNA seviyeleri bulunmuştur. Sağlıklı köpeklerdeki aralıklı salgı döngüsünün tersine, dişi köpeklerde progestin etkili akromegalide plazma GH profilinin aralıklı olmadığı saptanmıştır. Yine progestin etkili GH'un fazla salınımı, GHRH (GH salgılatıcı hormon) ile düzenlenemeyeceği ve ∞ -adrenerejik agonistler, somastatin tarafından da inhibe edilemeyeceği bulunmuştur. Progestin etkili plazma GH konsantrasyonlarındaki artış IGF-I'in plazma konsantrasyonlarındaki artışı ile ilgili olduğu saptanmıştır (Bhatti 2006, Bhatti ve ark. 2006).

Selman ve ark. (1994) yaptıkları çalışmada progestin ile tedavi edilmiş köpeklerin memelerinin aktif olduğunu, memeden GH salgısının olduğunu histolojik ve immunohistokimyasal değerlendirmelerle de ispatlamışlardır. Mastektomi sonrası kanda GH'un azalması ve ekzojen uygulanan progesteron sonrası meme veninde plazma GH'unun artere göre üç kat daha yüksek olmasını meme bezinden GH'un kaynaklandığı şeklinde göstermişlerdir. Total hipofizektomi sonrası plazma GH konsantrasyonlarının değişmemesi ile köpek meme bezinin plazma GH konsantrasyonunun kaynağı olduğunu kanıtlamışlardır.

Lantinga-van-Leeuwen ve ark. (2000) ve Mol ve ark. (2000) yaptıkları çalışmada tüm GH üreten meme hücreleri progesteron için boyanmış iken tüm

progesteron kapsayan hücrelerin GH'ı ifade etmediğini göstermişlerdir. GH yine köpeklerde meme yağ dokusunun stromal hücrelerinde IGF-I'in lokal salınımını uyandırabilir olduğunu vurgulamışlardır.

Kooistra ve ark. (1998) yaptıkları çalışmada progesteronun dolaşımdaki GH'un konsantrasyonunu artırdığını fakat bunun hiçbir zaman üst referans değerlere ulaşmadığını, bunu da progesteron kaynaklı GH salgısının hipofizdeki gibi aralıklı olmadığı açıklaması ile kanıtlamışlardır. Yine bu çalışmada araştırmacılar progestin etkisinin IGF-I konsantrasyonuna bakılarak daha iyi anlaşılabilceği sonucuna varmışlardır .

Hayden ve ark. (1981) yaptıkları geçmişe dönük çalışmada üç kedi fibroadenomatöz olgusundan birinde serum progesteron seviyelerinin arttığını bulmuşlar ve hiç östrojen reseptörü bulunmadığı halde iki olguda progesteron reseptörleri tespit etmişlerdir.

Kramer ve ark. (2006) medroksiprogesteron asetatın uzun dönem kullanımının normal epitelyal hücrelerin mitotik hızını artırarak meme kanseri riskini artırabileceğini bulmuşlardır. Normal ve kötü huylu hücrelerin proliferasyonunun hem östrojen hem de büyüme faktörlerinin kontrolü altında olduğunu bildirmişlerdir. Normal epitelyal hücrelerde, östrojen-reseptörü ifade eden hücrelerin toplam hücrelerin sadece az bir kısmını temsil ettiğini ve proliferatif olmadığını da bildirmişlerdir. Şu anki düşünceye göre östrojenlerin proliferatif olarak parakrin şekilde stromal-deriveli büyüme faktörlerin üretimini başlatarak ve sitokinlerin veya onların reseptörlerinin epitelyal veya stromal östrojen reseptörlerinin aktivasyon yolu ile etki ettiğini vurgulamışlardır. Büyüme faktörleri içinde hücre büyümesi için önemli olanların epidermal büyüme faktörü ailesi olduğunu, insülin-benzeri büyüme faktörleri I ve II (IGF-I ve II), fibroblast büyüme faktörleri (FGF'ler), değiştirici büyüme faktörü $-\alpha$ (TGF- α) ve trombosit-türevli büyüme faktörleri (PDGF'ler) olduğunu bildirmişlerdir.

Liu ve ark. (1997) kedi ve köpeklerin meme bezi tarafından progestinin neden olduğu GH üretim fazlalığının iyi huylu ve kötü huylu meme tümörlerinin yayılımında etkili olduğunu düşünmektedirler. Bununla birlikte GH'un fazla üretildiği dokularda GH etkileri tamamen ekzojen uygulanan GH antagonistleri tarafından inhibe edilemez. Bunun ekzojen uygulanan HGH-6120R'nin hücre içine girmemesine bağlı olduğunu da göstermişlerdir.

Rutteman (1992) yaptığı çalışmada meme tümörleri insidensinin progestin etkili artışının, önceden hipofizektomi ile azaltılabilir olduğunu göstermiştir. Bu gözlemler progestin etkili GH'un hipersekresyonunun mekanizmasına izin verdiğini onun vasıtasıyla köpeklerde kontraseptifler tarafından meme neoplazmalarının indüklendiğini göstermiştir. Meme tümörigenezisinde GH'un fazla üretimi için spontan meme tümörlü köpeklerde sık sık ölçülen tek kan örneğinde bile yüksek GH seviyelerini bulmuştur. Progestine maruz kalan bazı köpeklerde meme tümörü olduğu gibi GH'un fazla üretimi de olur, bu iki durumun birbirinden bağımsız olmadığını göstermiştir. Bunların simultan olmaları progestinlere karşı aşırı duyarlılığı yansıtabilir veya yüksek seviyeye maruz kalmayı gösterir. Progestinler tarafından GH'un fazla sekresyonunun indüklenmesi sadece köpekte oluşmaz, aynı zamanda ratta da böyle olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda bu çalışmada rodentlerde, köpeklerde, kedilerde ve maymunlarda kontraseptif steroidlerin meme tümör gelişimini uyarabildiği gösterilmiştir. Bu etkinin sadece toksisite çalışmalarında kullanılan yüksek dozlarda değil bazen daha düşük dozlarda oluşabileceğini, onun vasıtasıyla biyolojik aktivitedeki farklılıkların kısmen tümörigenezik aktivitedeki farklılıkları açıklayabilir olduğunu göstermiştir. Bazı deneysel durumlarda meme tümör insidensindeki azalmanın kontraseptiflerin dozu ve tipi ile ilişkili etkilere bağlı olarak meydana gelebilir olduğu ve yine kontraseptiflere maruz kalınan dönemin meme bezinin gelişme dönemi olmasının da önemli olduğu gösterilmiştir. İnsanda erken dönemde kontraseptif kullanımının bazen meme kanseri riskini artırdığı, bu etkinin sadece östrojene bağlı değil progestinlerle meme epitelyal hücrelerinin proliferasyonu arasındaki ilişkiye bağlı gibi gözüktüğü saptanmıştır.

Zapulli ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada dişi steroid hormonlarının hem kedilerde hem de kadınlarda meme tümörü gelişimi ile ilişkili olduğunu, meme bezinde hem normal hem de neoplastik dokuların değişik hormon reseptörleri gösterdiğini bulmuşlardır.

Koyunda ve insanda östradiolün GH sekresyonunu artırdığı önerilir fakat mekanizmasının bilinmediği bildirilmiştir (Scanlan ve Skinner 2002).

Milliken ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada insanlarda erken pubertenin meme kanseri için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Loretti ve ark. (2004) bir kedide kedi meme fibroadenomatöz değişikliğin nüks etmeden kendiliğinden çözümlendiğini saptamışlardır. Yine bu çalışmada başka bir

kedide ovariohisterektomi sonrası memedeki hiperplastik değişikliğin kısmen küçüldüğü saptanmıştır. Kısırlaştırma sonrası ekzojen progesteron kullanılmadığı halde nüksün nadir durumlarda rapor edildiği gösterilmiştir. Burada komplikasyonların, durumun kendisinin ve ovariohisterektominin meme büyümesi mevcut iken sık olduğu saptanmıştır ve ölümcül olabileceği bildirilmiştir. Bu geçmişe dönük çalışmada birçok faktörün kedi meme fibroadenomatöz değişikliğin bazı olgularının zayıf klinik sonucuna etkili olduğu saptanmıştır. Meme bezlerini saran nekrotik derinin ikincil bakteriyel enfeksiyon ve mastitis, septisemi oluşumu için portal giriş sergilediği varsayılmıştır. Oldukça hızlı büyümenin meme bezleri tarafından sergilenen yetersiz kan kaynağına bağlı nekrozla sonuçlanabileceği, ülserasyon ve genişlemiş bezlerin yangısı sistemik enfeksiyonla beraber kutanöz venöz trombo-embolizme neden olan ve pulmoner arter trombozu olan bu olgularda tanımlandığı bildirilmiştir. Bunlar hayvanların ölümü ile sonuçlanmıştır. Meme içi ve kutanöz büyük kanamanın, konjesyonun ve kan kaybı ile ülserasyonun, aneminin bu çalışmada kedilerden birinde zayıf klinik sonuca katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Kedi meme fibroepitelyal hiperplazisinde mikroskopik olarak iki ana morfolojik tip gözleendiğini bunların intraduktal ve katı büyüme tipi olduğunu belirtmişlerdir. Memenin stromal fibroblastlarında ve duktal epitelyumunda proliferasyon saptamışlardır. Olgunun oluştuğu ilk dönemde genişlemiş kanal içinde lümen görmüşler iken sonraki dönemde stromal hücrelerle kaplı tubüller gözlemlemişlerdir. İntraduktal formu histolojik olarak papiller ve dairesel büyüme tipine ayırmışlardır. Papiller tipin bulböz veya parmak benzeri yapılarla kanal duvarı bölümlerinden intraluminal olarak içeriye doğru çıkıntı yaptığını saptamışlardır. Dairesel tipin ise daha sıkı olduğunu kanal lümenini çevrelediğini saptamışlardır, yine normal meme ile hipertrofik meme bezini karşılaştırmışlardır. Hipertrofik meme bezinin aynı tip hücrelere sahip olduğunu normal kedi memesindeki gibi uzamsal ilişkilere sahip olduğunu saptamışlardır. Normal memeden ana farkının daha fazla gelişmiş kanal sistemi olduğunu bu kanal sisteminin metabolik olarak aktif birçok epitelyal hücrelerden oluştuğunu çoklu hücre katları içinde dizilmiş olduğunu ve artmış damarlaşmalı stromal boşluklarla beraber olduklarını ana bölgelerde fibroblastların sıkı veya gevşek kollajen ağ içinde yerleşmiş olduğunu belirtmişlerdir. Hipertrofik memede daha fazla hücrenin sayıca ve boyut olarak arttığını bildirmişlerdir. Mitotik figürlerin arttığını ve artmış değişik sekretör aktivitenin olduğunu saptamışlardır. Normal meme ile karşılaştırıldığında çoğu miyoepitel

hücrelerin uzun eksenleri boyunca epitel hücrelere dik olarak uzamış olduğunu bildirmişlerdir. İntralobüler stromada damarların daha çok olduğunu ve kanallara daha yakın olduğunu da bildirmişlerdir (Hayden ve ark. 1989).

Martin de Las Mulas ve ark. (2000) kedi fibroadenomatöz değişikliğin teşhisinde östrojen reseptörleri (ER) ve progesteron reseptörlerinden (PR) yararlanmışlardır. Bu teşhise giderken immunohistokimyasal metot olarak modifiye avidin biotin peroksidaz kompleks (ABC) tekniğinden yararlanmışlardır.

Torres ve ark. (2005) köpeklerde normal/hiperplastik bezlerle iyi huylu meme neoplazmaları ile karşılaştırıldığında kötü huylu meme tümörlerinin daha fazla PCNA (+) hücreler gösterdiğini göstermişlerdir.

Millanta ve ark. (2002) kedilerde düşük proliferasyon hızını tüm meme adenosisinde ve karsinomalarında bulmuşlardır ve en yüksek proliferasyon hızını kedi meme hipertrofinde ve invaziv karsinomalarda gözlemlemişlerdir.

Dias Pereira ve ark. (2004) yaptıkları immunohistokimyasal çalışmada birkaç olgu dışında hiperplastik lezyonlardaki hücre proliferasyonun fazla olduğunu saptamışlardır. Diğer meme lezyonlarının tersine fibroadenomatöz değişiklikte sadece epitelyal hücrelerde değil aynı zamanda mezenşimal bölümlerde de yüksek proliferatif aktivite varlığını göstermişlerdir.

Kedi meme fibroadenomatöz değişiklikte tedavi seçeneklerinin; kendiliğinden gerileme, kısırlaştırma, ovarioektomi ve mastektomi olabildiği belirtilmiştir (Baştan ve ark. 2004, Nak ve ark. 2004, Davidson 2005). Alternatif tedavi olarak antiprogesterinlerin uygulanması araştırmacılar tarafından 1994'de tanıtılmıştır (Wehrend ve ark. 2001). Terapötik mekanizma intraselüler reseptörler içinde progesteron etkisinin antagonizmine dayandırılır ve böylece büyümeyi stimüle edici etkisinin baskılandığı bildirilmiştir. Kedi meme fibroepitelyal hiperplazi Wehrend ve ark. (2001), Görlinger ve ark. (2002), Meisl ve ark. (2003), Nak ve ark. (2004), tarafından progesteron antagonisti aglepriston ile tedavi edilmiştir. Depo progestin tedavisini takiben oluşan fibroepitelyal hiperplazi olgularında tekrarlı veya uzun süreli antiprogesterin tedavisinin gerekli olduğu, ekzojen progestinlerin etkileri kesilene kadar kullanılması gerekliliği ve meme bezlerinin 3-11 haftada normale dönebileceği bildirilmiştir (Wehrend ve ark. 2001, Baştan ve ark. 2004, Nak ve ark. 2004, Bhatti ve ark. 2006, Davidson 2005,

Güvenç ve ark. 2006, Vitasek ve Dendisova 2006).

Spontan gerilemenin ve meme genişlemesinin tamamen gerilemesinin genellikle luteolisisden, ovarioektomiden ve spontan abort veya doğumdan sonra gelişebileceğini bildirmiştir (Johnston ve ark. 2001).

Aglepriston ile meme bezi hiperplazisi tedavisi; derialtı 10 mg/kg hesabıyla 4-5 gün enjeksiyondan, 5 gün sonra başlanarak meme dokusunda farkedilebilir küçülme, kıvamının sertten yumuşağa döndüğü Wehrend ve ark. (2001) tarafından saptanmıştır.

Görlinger ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada fibroadenomatöz hiperplazili kedilerin tedavisi amacıyla aglepristondan tamamen gerileme sağlanana kadar deri altı yararlanmışlardır, fakat onlar diğerlerinden farklı olarak aglepristonun 20 mg/kg haftada bir uygulanması ile 10 mg/kg iki ardışık gün her hafta uygulanması arasında başarı olarak fark tespit etmemişlerdir. 20 mg/kg uygulamasının haftada bir kez yeterli olmasından ve hasta sahibinin haftada iki kez gelme külfetinden kurtulmasından dolayı daha uygun bir tedavi protokolü olduğuna karar vermişlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Çalışmada hayvan materyali olarak ilk kızgınlığını göstermemiş 20 sağlıklı, melez dişi kedi kullanıldı. Kediler 3-4 aylık yaşta iken İ. Ü. Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Küçük Hayvan Yatar Hasta Ünitesinde ayrı kafeslere yerleştirildi. Çalışma grubu kedileri ilk kızgınlıklarını gösterdiklerinde 6 (n=9) ve 8 (n=1) ortalama 6,2 aylıktılar. Kontrol grubu kedileri de aynı dağılıma sahiptiler.

Yirmi dişi kedi 10 adet çalışma grubu, 10 adet kontrol grubu olacak şekilde rastgele ayrıldı. Kontrol grubundan bir kedi çalışma başlangıcından 56 gün sonra enfeksiyöz bir hastalığa bağlı olarak öldüğünden kızgınlık sonrası 10 günde bir kan örneklerinden son sekiz tanesi alınamadı, yine 45 gün ara ile alınması gereken meme dokusu örneklerinden son bir tanesi de alınamadı. Kedide yapılan otopsi sonucunda belirgin bir lezyona ulaşılamadı.

3.1.2. Bakım ve Besleme

Dişi kediler aynı şartlar altında, hepsine kuru ticari yavru kedi maması (Proformance Kitten-ABD) ve standart içme suyu şeklindeki benzer besleme uygulanarak bakıldı. Mamalar kilolarına göre ayarlandı. Çalışma başlamadan önce tüm kedilere parazit ilaçlaması ve aşılama programı uygulandı. Hastalanan kediler tedavi edildi. Kediler kan alma ve meme dokusu örneği toplama dışında başka herhangi bir strese maruz bırakılmadı.

3.1.3. Araştırmanın Hazırlık Dönemi

Tüm kedilere İ.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Küçük Hayvan Yatar Hasta Ünitesine alışıma sürecinden sonra piperazin (Helmipar şurup, Saba İlaç Sanayii İstanbul, Türkiye) uygulandı. Bir hafta sonra praziquantel (Quadreks enj., Vilsan, Ankara, Türkiye) yapıldı. Daha sonra aşılama programına geçildi. Aşılama programına göre her kedi feline rhinotracheitis-calici-panleukopenia (Fellocell CVR, Pfizer Animal Health, Exton, PA, ABD) ve Feline Leukemia (Leucocell®2, Pfizer Animal Health, Exton, PA, ABD) enfeksiyonlarına karşı aşılandılar. Yine tüm kedilere kuduz aşısı (Rabisin-R, Merial, Lyon, Fransa) yapıldı.

Dış parazitlere karşı fipronil (Frontline sprey, Merial, Lyon, Fransa) uygulandı.

3.2. Yöntem

Çalışma aralık 2005'den aralık 2006'ya kadar sürdü. Tüm kediler ilk kızgınlıklarını gösterene kadar beslendi, ilk kızgınlıklarını gösterenlerde çalışmaya başlandı. Hazırlanan günlük kızgınlık çizelgeleri miyavlama, kendi etrafında dönme, lordoz pozisyonu, iştahsızlık, kuyruk sallama, kuyruğunu yana alma kriterlerine göre her gün düzenli gözlem ve kuyruk kökünün ellenmesine bağlı olarak alınan tepkiler sonucuna göre derecelendirildi. Buna göre fazla pozitiflik kızgınlığı belirledi. Tam anlamıyla ilk kızgınlık tespiti için hayvanlara vaginal smear yöntemi de uygulandı. Çalışmaya başlanan tüm kedilerin memeleri her gün gelişme olup olmadığı yönünden inspeksiyon ve palpasyonla muayene edildi.

3.2.1. Progesteron Hormonu Uygulamaları

Çalışmada kullanılan 20 dişi kedi arasından rast gele seçilen çalışma grubundaki 10 kediye, vaginal smear yöntemi ile kızgınlık tespitinin ardından ertesi gün kızgınlığı baskılamak için 100 mg medroksiprogesteron asetattan tek doz (Farlutal flk. 500®; Deva-Türkiye) (0.gün) im enjeksiyonu uygulandı. On kediden oluşan kontrol grubundaki kedilere ise kızgınlıklarını baskılamak için herhangi bir hormon uygulanmadı, bunun yerine onlara aynı dozda plasebo (0.gün) kas içi (im) uygulandı.

3.2.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışma grubundaki hayvanlardan progesteron uygulanması öncesi, kontrol grubundaki hayvanlardan ise serum fizyolojik uygulanması öncesi bir kez, bunu takiben ilk östrus bitimine kadar 3 günde 1, ilk östrus bittikten sonra 4 ay boyunca 10 günde 1 kez olmak üzere kan örneği alınıp 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilmesi (Elektromag marka santrifüj-Almanya) ile elde edilen serum; östrojen, progesteron, büyüme hormonları ölçümüne kadar -20°C'ta saklandı. Kan örnekleri v.jugularisten alındı. Her hayvandan 2,5 ml kan örneği toplandı. Kızgınlığın 1. günü, progesteron veya serum fizyolojik uygulaması öncesi gün -1.gün, medroksiprogesteron asetat (Farlutal flk. 500®; Deva-Türkiye) uygulandığı gün 0. gün, kızgınlık boyunca 3 günde 1 kan örneği 2, 5, 8.gün, kızgınlık sonrası 10 günde 1 kan örneği 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120. gün alındı.

3.2.3. Hormon Analizleri

Hormon analizleri İstanbul Üniversitesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda ticari test kitleri (Estradiol DSL-43100®; Diagnostic Systems Laboratories, Duyarlılığı 11,0 pg/ml, intra-assay standart deviation: 4,86 pg/ml, inter-assay standart deviation: 18,24 pg/ml), (Progesterone DSL-38000®; Diagnostic Systems Laboratories, Duyarlılığı 0,12 ng/ml, intra-assay standart deviation: 0,04, inter-assay standart deviation: 0,08 ng/ml) ve (Growth Hormone DSL-1900®; Diagnostic Systems Laboratories, Duyarlılığı 0,01 ng/ml, intra-assay standart deviation 0,09, inter-assay standart deviation 0,02 (ng/ml) kullanılarak Radioimmün assay (RIA) yöntemi ile tespit edildi. Radioimmün assay yönteminde Isocomp I Gamma Counter (MGM Instruments, Inc., USA) cihazı kullanıldı.

3.2.4. Meme Dokusu Örneklerinin Toplanması

Çalışma grubundaki hayvanlardan progesteron hormonu uygulanması öncesi; kontrol grubundaki hayvanlardan ise serum fizyolojik uygulanması öncesi bir meme dokusu örneği alındı ve bunu takip eden 3 ay boyunca 45 gün ara ile 2 kez daha meme dokusu örneği alınıp immunohistokimyasal ve histopatolojik inceleme için patolojiye gönderildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki kedilerin meme dokusu örnekleri,

1. meme dokusu örneği sağ inguinal meme lobu (-1.gün)
2. meme dokusu örneği sol inguinal meme lobu (44.gün)
3. meme dokusu örneği sağ caudal abdominal meme lobu (89.gün)

sırasına göre alındı. Meme dokusu örnekleri atropin sülfat (Atropin flk®; Vetaş,Türkiye) premedikasyonunu ve xylazine hydrochloride (Rompun flk®, Bayer Türk, İstanbul, Türkiye) sedasyonunu takiben ketamine hydrochloride (Ketasol flk®, Richter Pharma ,Wels, Austria) ile genel anestezi altında cerrahi ensizyon ile meme lobuna girilip alındı. Operasyon bölgesi ve deri steril şartlarda dikişlerle kapatıldı, dikişler 10 gün boyunca her gün kontrol edildi ve 10. gün sonunda tüm dikişler alındı. Ameliyat sonrası 1 hafta süre ile hayvanlara amoksisilin- klavulanik asit (Synulox flk®, Pfizer, İtalya) 20 kg'a 1 cc hesabıyla kas içi ve Vitamin (Epargriseovit ampul®, Deva, Türkiye)1/3 ampul/kedi kas içi şeklinde uygulandı.

3.2.5. Doku Takibi ve Parafin Bloklardan Kesit Hazırlanışı

Çalışma materyalini 20 kediden (10 çalışma, 10 kontrol) gereç ve yöntem

bölümünde belirtilen 3 dönemde alınan 60 adet meme dokusu örneği oluşturdu. Alınan doku örnekleri %10'luk tamponlu formol çözeltisinde 24 saat tespit edilip, kasetlendi. Kasetlenen doku ve hücre bloğu örnekleri rutin doku takip işlemlerinden geçirildi ve tüm örneklerden Rotary Mikrotomuyla 5 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Her meme dokusu örneğine ait kesitlerden bir örnek, ışık mikroskobunda değerlendirilmek üzere hematoksilin eosin (H.E.) ile boyanırken, diğerleri immunohistokimyasal işaretleme için Poly-L-Lysine (PLL, Innovex, Kat. No.CUS801) kaplı lamlara alındı.

3.2.5.1. İmmunohistokimya

Doku kesitlerinde spesifik epitopların lokalizasyonunu göstermek amacıyla antikor içeren ayıraçların kullanımı esasına dayalı yardımcı tanı yöntemidir (Gatter 1989, Folpe 1999, Folpe ve Gown 2001). Formol çözeltisinde tespit edilmiş parafine gömülmüş doku örnekleri, normal ve neoplastik dokularda hücresel antijenlerin immunohistokimyasal olarak tespitinde en sık kullanılan materyallerdir. Pratik oluşları, iyi morfolojik korunma sağlayışları ve geriye dönük çalışmalara olanak tanımaları açısından tercih edilirler. Ancak fiksasyon ve doku takip işlemi sırasında bazı antijenik bölgelerin hasar görebildiği bildirilmiştir (Hong Suh ve ark. 2000, Fox ve ark. 2002).

3.2.5.2. İmmunohistokimyasal Yöntem

İmmunohistokimyasal işaretleme için Poly-L-Lysine (PLL, Innovex, Kat. No.CUS801) kaplı lamlara alınan kesitler + 4–8°C'ta saklandı. PLL kaplı lamlara alınan parafin kesitler, bir grup monoklonal ve poliklonal antikorlardan seçilmiş hormon reseptör belirteçleri ile labelled streptavidin-biyotin peroksidaz tekniği kullanılarak immunohistokimyasal olarak işaretlendi. Kullanılan primer antikorlar, ticari katalog numaraları, klonları, dilüsyon oranları, inkübasyon süreleri Tablo 3-1'de özetlendi.

Tablo 3-1: Antikor Paneli.

Katalog Kodu	Tümör Belirteçleri		Klon	Dilüsyon Oranı	İnkübasyon Süresi	
	Antikor*	Hayvan Türü**				
660 (Signet)	Östrojen Reseptör (ER)	Fare (Mab)	6F11	1:1	Oda Sıcaklığı	1 Saat
521 (Signet)	Progesteron Reseptör (PR)	Fare (Mab)	1A6	1:1	Oda Sıcaklığı	1 Saat
4750 (Biogenesis)	Büyüme Hormonu Reseptör (GH)	Tavşan anti- Koyun (POLYab)		1:1	Oda Sıcaklığı	1 Saat

Poly-L-Lizin kaplı lamlara alınan kesitler işaretleme işleminden önceki gece 37°C'lık etüvde bekletildi. Sonrasında 10 dakika ksilene konularak deparafinize edilen kesitler %96'lık saf alkolde 5 dakika bekletilerek dehidratasyon sağlandı. Ardından 2 dakika distile suda yıkandı. Bu işlemi takiben, antijen geri alımının sağlanabilmesi için, sitratlı tampon (pH:6) solüsyonu içinde, 98°C'ta 20 dakika kaynatıldı ve aynı tampon içerisinde oda ısısında 20 dakika soğutuldu. Sonrasında immunohistokimyasal boyamaya geçildi. İlk olarak, endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için, %3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) ile bloklama işlemine tabi tutulup, 20 dakika inkübasyon yapıldı ve 5 dakika PBS (Fosfat Buffer Solüsyonu) ile yıkandı. Sonrasında 5 dakika protein blok (Large Volume Ultra V Block, TA-125-UB, Lab Vision Corporation, Fremont, CA, USA) uygulandı. Bu işlemi takiben kesitler yıkanmadan üzerlerindeki bloke eden solüsyon silkelenerek primer antikorlar uygulandı. Uygulanan her bir primer antikor sulandırılmadan direkt olarak 60 dakika inkübe edildi. Sonrasında doku kesitleri PBS'de 5 dakika yıkanıp, üzerlerine sekonder antikor (Biotinylated Goat Anti Polyvalent, TP-125-BN, Lab Vision Corporation, Fremont, CA, USA) damlatılıp 20 dakika inkübasyon yapıldı. Tekrar PBS'de 5 dakika yıkanarak, kesitler üzerine tersiyer antikor (Large Volume Streptavidin Peroxidase, TS-125-HR, Lab Vision Corporation, Fremont, CA, USA) damlatıldı ve 20 dakika inkübasyonda bırakıldı. Beş dakikalık PBS yıkaması tekrarlandı. Sonrasında kesitler üzerine DAB kromojen (TA-125-HD, Lab Vision Corporation, Fremont, CA, USA) damlatılıp, 5-15 dakika inkübasyon sağlandı ve distile suda yıkandı. Dokular Mayer's Hematoksilen (Mayer's Hematoxylin, 06002L, Bio-Optica) içinde 1 dakika süreyle zıt boyandı. Ardından distile

suda 2-5 dakika yıkanıp alkolden geçirildi. Havada kurutulan preparatlar ksilene konularak entelan ile kapatıldı.

3.2.5.3. Kontrol Dokularının Boyanması

Pozitif kontrol dokusu olarak sağlıklı bir kediden alınan uterus dokusu kullanıldı. Boyama işlemi sırasında bu doku çalışılan materyal ile aynı işlemlerden (fiksasyon, doku takibi vb.) geçirildi. Bu dokudaki boyanma yoğunluğu veya boyanma özgülüğündeki farklılıklar uygulanan prosedürün doğruluğunun kontrolünü için değerlendirildi.

Negatif kontrol dokusu olarak sağlıklı kediden alınan uterus dokusu immün boyamaları esnasında primer antikorun uygulandığı aşamada primer antikor yerine PBS ile inkube edilerek negatif kontroller oluşturuldu. Boyama protokolü bu aşama dışında aynı şekilde uygulandı.

Her antikor için seçilen normal kedi dokuları işaretlenen hücre komponenti ile birlikte Tablo3-2’de verildi.

Tablo 3-2: Pozitif Kontrol Dokuları.

Antikor*	Doku Örneği	İşaretlenen Komponent
Östrojen	Uterus (kedi)	Glandular epiteller, düz kas hücreleri (intranükleer)
Progesteron	Meme (kedi)	Glandular epiteller (intranükleer)
GH	Hipofiz (kedi)	Hipofiz epitel hücreleri sitoplazmasında
	Meme (kedi)	Glandular epiteller, bağ doku (fibroblast) (intrasitoplazmik)

3.2.5.4. İmmunohistokimyasal Değerlendirme

IHC ile işaretlenen örnekler, 40x’lık büyütmede on farklı alanda taranarak immunreaktivite yoğunluğu ve paternine (yaygınlık) göre dört grupta değerlendirildi. İki araştırmacı tarafından birbirlerini etkilemeksizin aynı anda yapılan incelemede elde edilen skor değerlerin her kedi için aritmetik ortalaması alındı. Dönem (1., 2. ve 3. meme dokusu örneği dönemlerinde) ve grup (çalışma ve kontrol grupları) değerleri de bu değerlerden yola çıkarak tekrar aritmetik ortalama alınarak elde edildi. Birinci

aritmetik ortalamada skor sayısı dikkate alınır iken, ikinci aritmetik ortalamada ise hayvan sayısına göre dönem değerleri elde edildi. Doku içi kontrollerin ya da aynı seride işaretlenen kontrol dokuların bulunduğu preparatlarda pozitif reaksiyon izlenmesi önkoşuluyla immunoreaktivite göstermeyen neoplastik dokular (-), fokal boyanma (+), diffuz ancak zayıf boyanma (++), diffuz ve yoğun boyanma (+++) şeklinde skorlandı.

3.2.6. Ultrasonografik Muayene

Sadece meme hiperplazisi oluşan kedide meme ultrasonografisi, memedeki değişimin saptanması amacıyla uygulandı. Medison (Medison Co; Ltd; Seoul-KOREA) marka (model: SA-600 V) ultrasonografi cihazı kullanıldı. Ultrasonografik muayene 6,5 mHz'lik mikrokonveks problu taşınabilir ultrason cihazı kullanılarak yapıldı. İnceleme karın duvarı traşından sonra ultrasonografi probu lateralden mediale doğru kranialden kaudale doğru belirgin kabartı üzerinde uzunlamasına ve çapraz kesitler ortaya konarak yapıldı. Meme lezyonunun en büyük olduğu dönemde birinci ultrasonografik muayene yapıldı, ikinci ultrasonografik muayene 10 gün sonra ve son ultrasonografik muayene 2. ultrasonografik muayeneden 3 gün sonra uygulandı. Yapılan ultrasonografik muayene Şekil 3-1 ve Şekil 3-2'de gösterildi.



Şekil 3-1: Kedi Meme Ultrasonografisinin Longitudinal Pozisyonda Uygulanması .



Şekil 3-2: Kedi Meme Ultrasonografisinin Transversal Pozisyonda Uygulanması .

3.2.7. Kızgınlık Belirtilerinin Tespiti

İlk kızgınlık belirtileri her gün hazırlanmış olan kızgınlık çizelgelerine göre miyavlama, lordoz pozisyonu, iştahsızlık, kendi etrafında dönme, kuyruk sallama, kuyruğunu yana alma kriterlerine göre her gün düzenli gözlem ve kuyruk kökünün ellenmesine bağlı olarak alınan tepkiler sonucuna göre değerlendirildi. Buna göre davranışlar arasındaki fazla pozitiflik kızgınlığı belirledi. Gözlemlenen davranışlar (+) olarak, gözlemlenmeyen davranışlar (-) olarak değerlendirildi. Kızgınlık çizelgeleri her sabah kızgınlıkta olduğu düşünülen hayvanların davranışları gözlemlenerek yapıldı. Tam anlamıyla ilk kızgınlıklarından emin olunmak için hayvanlara vaginal smear yöntemi de uygulandı. Vaginal smear örnekleri 2-3 gün ara ile toplandı. Svap ile alınmış hücreler iki lam üzerine 2-3 hat oluşturacak şekilde sürüldü ve sonra 10 dakika havada kurumaya bırakıldı. Sonra metilen blue ile boyanıp 10-15 dakika boyanın kuruması beklendikten sonra, önce 10'luk sonra 40'luk objektifte dökülen hücreler incelendi. Östrus döneminde süperfisiyel hücrelerin yanısıra piknotik çekirdekli veya çekirdeklerini tamamen yitirmiş keratinize süperfisiyel hücreler çoğunlukta görüldü. Her gün hazırlanan kızgınlık çizelgeleri ve 2-3 gün ara ile yapılan vaginal smear yöntemine göre kontrol ve çalışma grubundaki kedilerin ilk kızgınlıklarının ne kadar sürdüğü tespit edildi. Yine her gün hayvanların memeleri inspeksiyon ve palpasyonla gelişme olup olmadığı yönünden kontrol edildi. Kızgınlıktaki kedi Şekil 3-3'de gösterildi.



Şekil 3-3: Lordoz pozisyonu, Kuyruğu Yana Alma ve Arka Ayakları Geriye Doğru Atma Semptomları ile Kızgınlıktaki Kedi .

3.2.8. İstatistik Analizleri

İstatistiksel analizler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı (Özdamar 1999). Gruplara ait kızgınlık süreleri, serum hormon değerleri (progesteron, östradiol 17- β), kedilerin kızgınlıktaki davranışları arasındaki istatistiksel karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi ve korrelasyon analizi uygulandı. İstatistik analizler için minimum önemlilik seviyesi olarak $P < 0.05$ kabul edildi.

3.2.9. Kullanılan Alet ve Malzemeler

1)2 ml Enjektör	28)Santrifüj
2)Sargı Bezi	29)Ultrason Cihazı
3)Steril Pet	30)Işık Mikroskobu
4)Yumuşak Doku Seti	31)Etüv
5)Angicut (sarı, mavi)	32)RIA Cihazı
7)Serum seti ve Askısı	33)Vorteks
8)Çeşitli Serumlar	34)Rotary Mikrotomu
9)Çeşitli İlaç ve Aşılar	35)Lab Vision LSAB
10)Pamuk	36)Estradiol DSL-43100
11)Derin Dondurucu	37)Progesterone DSL-38000
12)DAB Kromojen	38)Growth Hormone DSL-1900
13)Pamuk Eküvyon	39)Signet ER
14)%10'luk Tamponlu Formol Çözeltisi	40)Signet PR
15)Kedi Spekulumu	41)Biogenesis GHR
16)Metilen Blue Boya	42)Otomatik Pipet
17)Karıştırıcı	43)Nemlendirici Çember
18)Formol	44)Protein B lok
19)Lam ve Lamel	45)Mayer's Hematoksilen
20)Alkol	46)Hematoksilen Eosin Boya

21)Ultrason Jeli

22)%3'lük Hidrojen Peroksit

23)Ksilen

24)Distile Su

25)Poly-L-Lysine Kaplı Lam

26)Entelan

27)Fosfat Buffer Solüsyonu

47)Port Tüp

48)Pipet Uçları

49)Su Banyosu

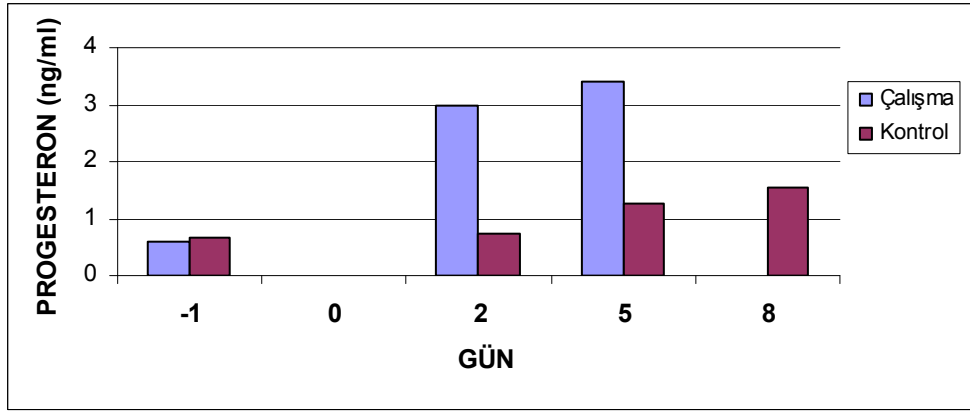
50)Epandorf ve Tüpler

51)Sitratlı Tampon

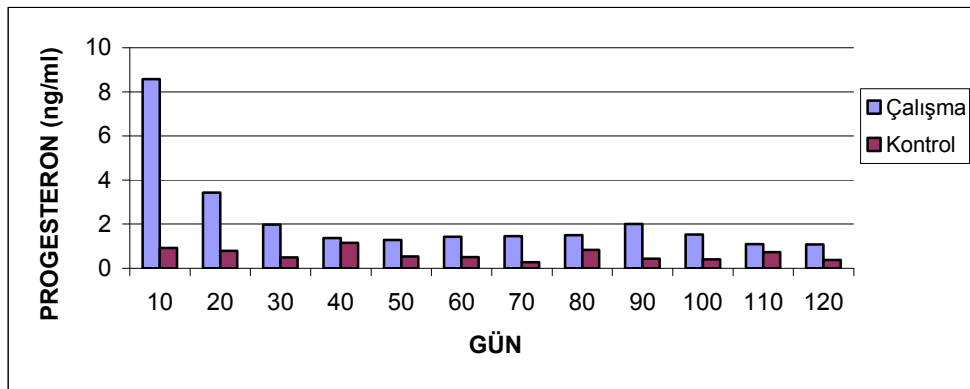
4. BULGULAR

4.1. Hormonal Bulgular

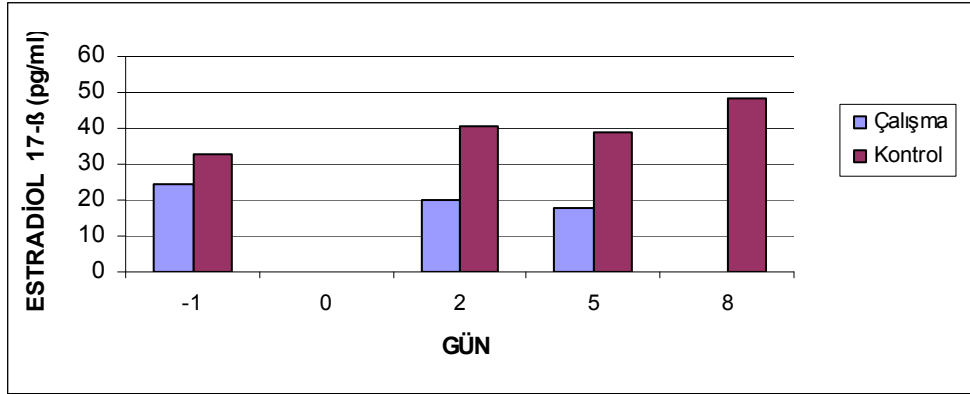
Alınan kan örneklerinde çalışma ve kontrol gruplarında sadece kızgınlık sonrası on günde bir değerlerinde büyüme hormonu tespit edildi. Kontrol grubunda ortalama 0,195 ng/ml (n=5) değerlerine, çalışma grubunda ortalama 0,228 ng/ml (n=2) değerlerine ulaşıldı. Alınan kan örneklerinde çalışma ve kontrol gruplarına ait serum progesteron ve serum estradiol 17- β değerleri Şekil 4-1, Şekil 4-2, ve Şekil 4-3, Şekil 4-4'de, kontrol ve çalışma grubunun hormon değerlerine ait istatistiksel parametreler Tablo 4-1'de gösterildi.



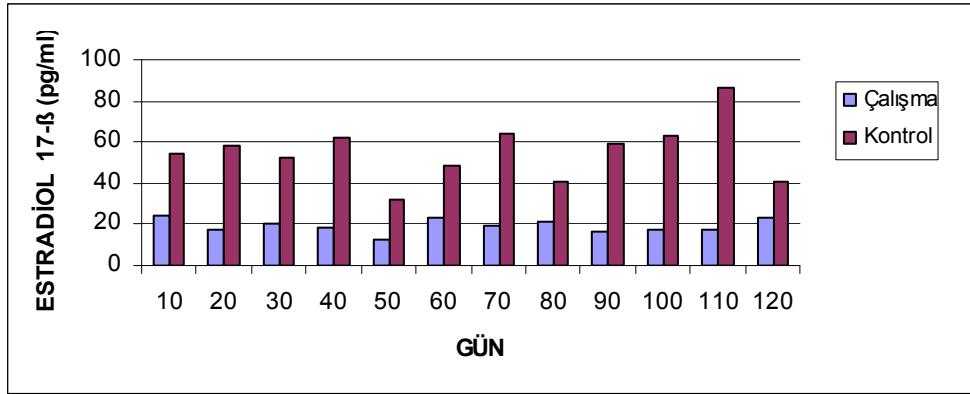
Şekil 4-1: Kontrol ve Çalışma Gruplarına Ait Kızgınlığın İlk Gününde ve Kızgınlık Boyunca Üç Günde Bir Kan Serumunda Ortalama Progesteron Değerleri.



Şekil 4-2: Kontrol ve Çalışma Gruplarına Ait Kızgınlık Sonrasındaki Kan Serumunda Ortalama Progesteron Değerleri.



Şekil 4-3: Kontrol ve Çalışma Gruplarına Ait Kızgınlığın İlk Gününde ve Kızgınlık Boyunca Üç Günde Bir Kan Serumunda Ortalama Estradiol 17- β Değerleri.



Şekil 4-4: Kontrol ve Çalışma Grubuna Ait Kızgınlık Sonrasındaki Kan Serumunda Ortalama Estradiol 17- β Değerleri.

Tablo 4-1: Kontrol ve Çalışma Grubunun Hormon Değerlerine Ait İstatistiksel Parametreler.

Ölçüm	Progesteron						Östrojen					
	n	Deney grubu		n	Kontrol grubu		n	Deney grubu		n	Kontrol grubu	
		x̄	Sx̄		x̄	Sx̄		x̄	Sx̄		x̄	Sx̄
Progesteron öncesi kan örneği (-1)	10	0,601	0,019	10	0,663	0,118	10	24,389	4,784	10	76,746	43,987
Kızgınlık Boyunca 3 günde 1 kan örneğinin 1. (2)	10	2,951 ^a	0,760	10	0,720 ^b	0,227	10	20,170	4,303	9	40,713	13,568
Kızgınlık Boyunca 3 günde 1 kan örneğinin 2. (5)	9	3,425	2,029	9	1,283	0,315	9	17,946	2,738	9	38,700	11,098
Kızgınlık Boyunca 3 günde 1 kan örneğinin 3. (8)	0	----	----	7	1,532	1,380	0	----	----	7	48,34	18,446
Kızgınlık Sonrası on günde bir kan örneği												
10	9	8,583	7,192	10	0,930	0,565	9	24,557	5,162	10	54,291	20,092
20	10	3,431	1,630	10	0,793	0,262	10	17,050 ^b	0,432	10	58,000 ^a	18,246
30	10	1,982 ^a	0,494	10	0,494 ^b	0,324	10	20,165 ^b	4,72	10	52,620 ^a	11,545
40	9	1,374	0,241	10	1,154	0,434	10	18,450 ^b	2,819	10	62,172 ^a	16,256
50	10	1,286 ^a	0,266	9	0,540 ^b	0,165	10	12,950 ^b	3,131	9	31,722 ^a	7,345
60	9	1,434 ^a	0,283	9	0,512 ^b	0,307	9	23,550	3,250	9	48,594	13,997
70	10	1,454 ^a	0,398	9	0,288 ^b	0,137	10	19,714 ^b	3,260	9	63,956 ^a	21,506
80	10	1,506	0,308	9	0,839	0,364	10	21,431	4,205	9	55,094	18,364
90	10	2,000 ^a	0,645	9	0,442 ^b	0,227	10	16,903	5,557	9	59,286	32,812
100	10	1,529	0,510	9	0,409	0,298	10	17,899 ^b	2,831	9	63,333 ^a	10,458
110	9	1,098	0,291	9	0,724	0,374	9	17,468	3,931	9	86,853	53,176
120	6	1,081	0,560	8	0,385	0,233	5	23,320	2,213	7	41,114	9,064

^{ab} : Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir (P< 0.05).

4.2. Klinik ve Ultrasonografik Bulgular

Çalışma grubundan bir kedide ilk kızgınlığını baskılamak için uygulanan medroksiprogesteron asetattan 29 gün sonra klinik olarak memede fibroepitelyal hiperplazi belirlendi. Gelişen meme hiperplazisi ilk farkedildiği günden 4 gün sonra biraz daha büyüdü ve takip eden 15 gün boyunca değişmeden kaldı. İlk farkedildiğinden sonraki 20. günden itibaren küçülmeye başladı ve 17 gün sonra tamamen küçülerek yok oldu. Çalışma boyunca nüks gözlenmedi. Kedinin sağ kranial abdominal ve sol kranial abdominal meme bezinde simetrik bilateral hiperplazi geliştiği gözlemlendi. Sol kranial abdominaldeki median hatta yakın yerleşmekteydi ve boyut olarak daha büyüktü. Kedinin memesindeki büyüme ani ve çabuk gelişim gösterdi. Lezyonların büyüklüğü farklılık gösteriyordu. Memedeki hiperplazi inspeksiyon, palpasyon ve ultrasonografik muayene ile tespit edildi. Makroskopik olarak kitleler sınırlıydı ve oval şekildediler. Üzerini kaplayan deri sağlam ve yangısızdı ve deri üzerinde nekroz veya ülserle rastlanmadı. Etkilenen meme bezlerinde süt üretimi tespit edilmedi. Olgunun ilk farkedildiğindeki boyutları longitudinal olarak ultrasonografi ile tespit edildi. Büyük lezyonun boyutu 17 mm idi, küçük olan lezyonun boyutu ise 12 mm idi (Şekil 4-5). Alınan meme dokusu örneğinin histopatolojik değerlendirmesinde hiperplaziye giden aktif meme dokusu izlendi. On gün sonra tekrarlanan ultrasonografiye göre lezyonlardan küçük olan görüntülenemez iken, büyük olanın boyutunun da küçüldüğü ve hem longitudinal hem de transversal olarak yapılan ultrasonografide 6 mm×6 mm olduğu tespit edildi (Şekil 4-6). Üç gün sonra yapılan son ultrasonografik muayenede memede lezyonun yok olduğu saptandı (Şekil 4-7). Ultrasonografide tipik meme dokusunun görüntüsünü yansıtan homojenite izlendi, kitlenin sınırları belirgindi. Lobların etrafında hiperekojenite belirlendi. Maligniteyi işaret eden herhangi bir bulguya rastlanmadı. Yapılan klinik muayenede olguda başka klinik bulguya rastlanmadı. Hayvanın iştahı, vücut ısısı, keyfi normaldi. Yine palpasyonda memenin vücut sıcaklığında, ağrısız, mobil ve yumuşak olduğu saptandı. Hayvanda taşikardi belirtileri gözlenmedi. Çalışma grubunda klinik olarak meme hiperplazisi oluşan kedinin, meme hiperplazi hali devam ettiği sürece alınan on günde bir kan örneklerindeki serum progesteron değerleri sırasıyla 3,25 ng/ml, 1,65 ng/ml ve 3,39 ng/ml olarak ölçüldü.

4.3. Vaginal Smear Bulguları

Hayvanların ilk kızgınlıklarının saptanması ve ilk kızgınlıklarının bitişinin belirlenmesi için hayvanlara vaginal smear uygulandı. Yapılan vaginal smeara göre dökülen hücrelerin mikroskopik görüntüsüne bağlı olarak fazla keratinize süperfisiyel hücrelerin varlığına göre östrus tespit edildi (Şekil 4-8). Östrus döneminde süperfisiyel hücrelerin yanısıra piknotik çekirdekli veya çekirdeklerini tamamen yitirmiş keratinize süperfisiyel hücreler çoğunlukta idi.

Hayvanların kızgınlık süreleri günlük tutulan kızgınlık çizelgelerine göre belirlendi. Çalışma ve kontrol grubu kedilerin miyavlama, kendi etrafında dönme, kuyruğunu yana alma, lordoz pozisyonu, kuyruk sallama davranışlarının süreleri ile vaginal smear süreleri arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulundu ($P<0,05$) (Tablo 4-2) ve (Tablo 4-3).

Tablo 4-2: Kontrol ve Çalışma Grubu Kedilerin Kızgınlık Davranışlarının Ortalama Süreleri (Gün).

Grup Davranış	Çalışma (Gün) ortalama±std.hata	Kontrol (Gün) ortalama±std.hata	P
Miyavlama	7,00±0,760	9,90±0,379	**
Kendi etrafında dönme	7,50±0,833	10,80±0,611	**
Kuyruğu yana alma	8,40±0,521	11,80±0,573	***
Lordoz pozisyonu	8,40±0,371	11,60±0,670	***
Kuyruk sallama	8,00±0,537	11,30±0,496	***
Vaginal smear	8,90±0,379	12,00±0,577	***

** : Aynı satırda gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ($P<0.01$).

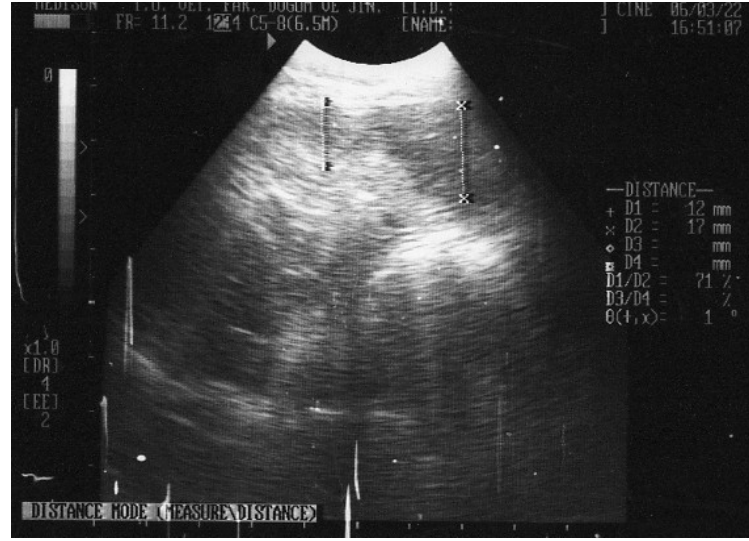
*** : Aynı satırda gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ($P<0.001$).

Tablo 4-3: Kedilerin Kızgınlık Davranışları Arasındaki Korelasyon Tablosu.

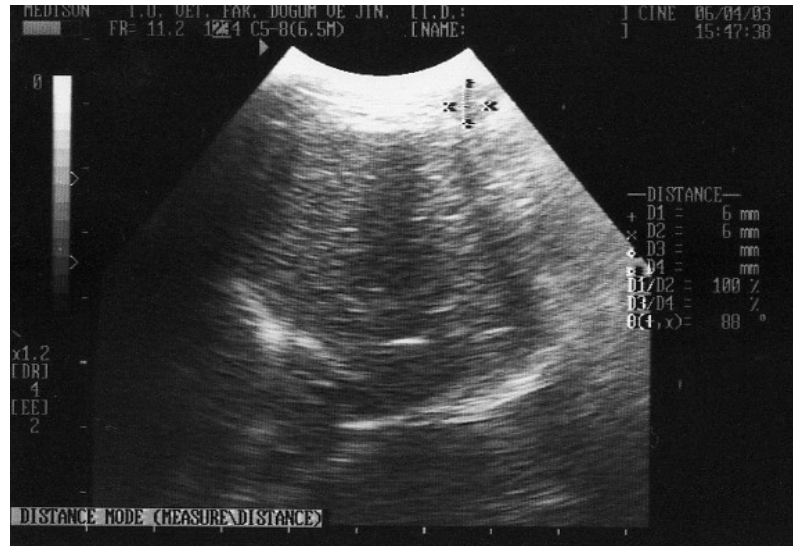
Davranış Özellikleri	Miyavlama	Kendi etrafında dönme	Kuyruğunu yana alma	Lordoz pozisyonu	Kuyruk sallama	Vaginal smear
Miyavlama	1	0,911**	0,815**	0,645**	0,832**	0,709**
Kendi etrafında dönme		1	0,884**	0,727**	0,894**	0,783**
Kuyruğunu yana alma			1	0,918**	0,950**	0,943**
Lordoz pozisyonu				1	0,881**	0,946**
Kuyruk sallama					1	0,933**
Vaginal smear						1

** Aynı satırda gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir ($P < 0.01$).

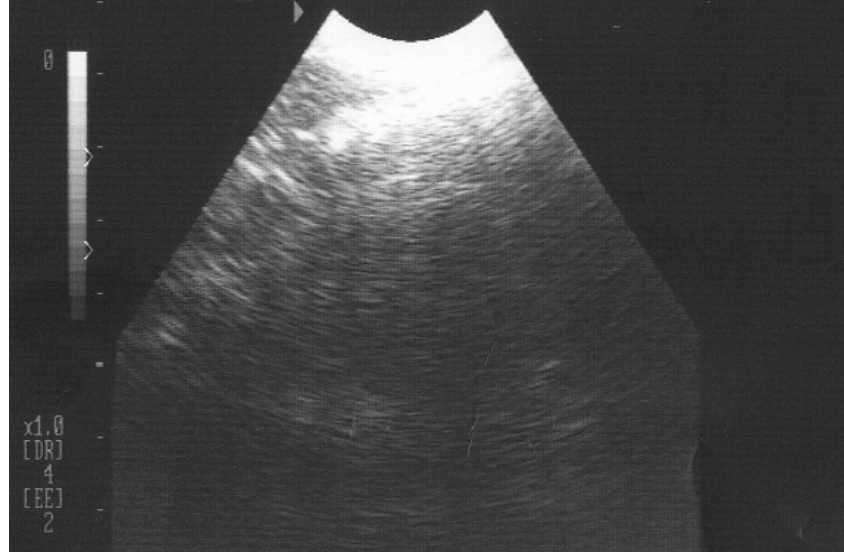
Çalışma grubu kedilerin kızgınlık süreleri $8,90 \pm 0,379$, kontrol grubu kedilerin $12,00 \pm 0,577$ gün olarak tespit edildi. Çalışma ve kontrol grubuna ait kızgınlık sürelerine bağlı yapılan t-testi sonucuna göre aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulundu ($P < 0,05$). Çalışma grubu kedilerinde çalışma boyunca (4 ay) kızgınlık belirtileri gözlenmez iken, kontrol grubu kedilerinde çalışma boyunca ortalama iki-üç hafta ara ile tekrar kızgınlığa geldikleri sadece kızgınlık dış belirtilerine bakılarak saptandı.



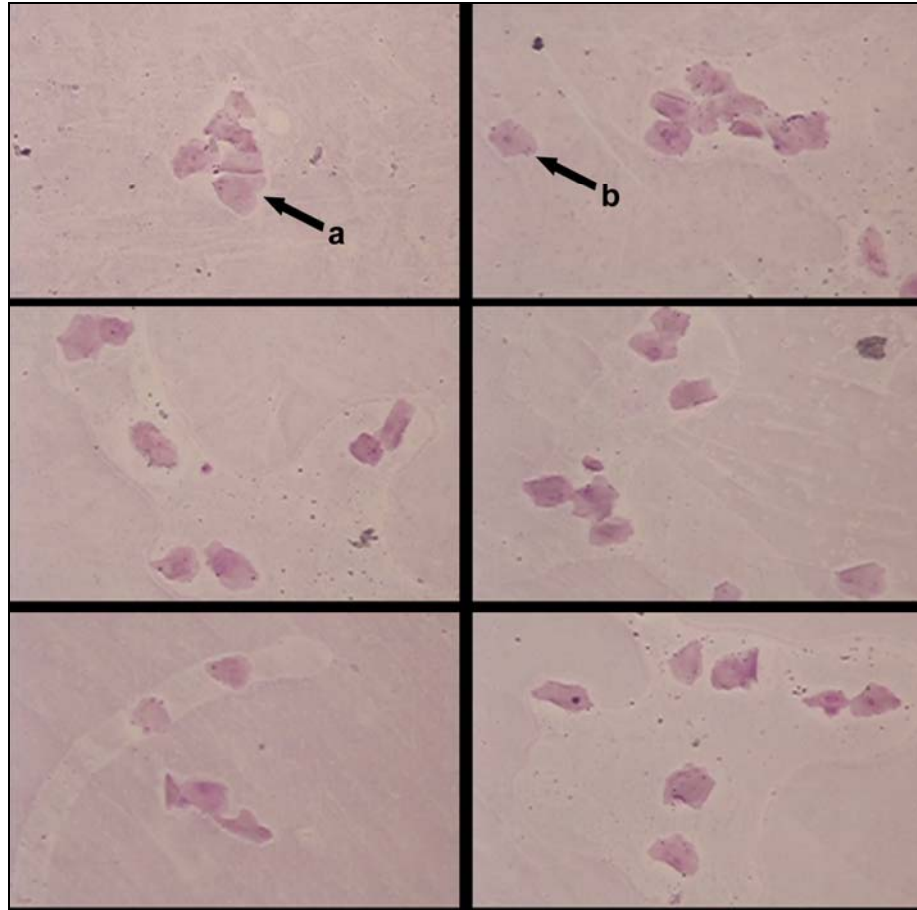
Şekil 4-5: Meme Lezyonunun En Büyük Olduğu Zamanaki Ultrasonografi Görüntüsü. Soldaki Lezyon Longitudinal Bakıda 12 mm, Sağdaki Lezyon 17 mm Olarak Saptandı.



Şekil 4-6: Meme Lezyonunun Küçülmüş Hali, Boyutları Longitudinal ve Transversal Bakıda 6 mmx6 mm Olarak Saptandı.



Şekil 4-7: Meme Lezyonunun Yok Olduktan Sonraki Hali, Son Ultrasonografik Muayene Görüntüsü.



Şekil 4-8: İlk Östrus Dönemi Süperfisiyel Hücrelerin Yanısıra Piknotik Çekirdekli veya Çekirdeklerini Tamamen Yitirmiş Keratinize Süperfisiyel Hücrelere Göre Tespit Edildi. Keratinize Süperfisiyel Hücre a; ve Süperfisiyel Hücre b; Olarak Oklarla Gösterildi.

4.4. Morfolojik Bulgular

Meme dokusu örneklerinden bir kesit genel histolojik inceleme için hematoksilin-eozin (HE) ile boyandı. Geri kalan kesitler immunohistokimyasal işaretlemelerde kullanıldı. Meme dokusu örneklerinin histopatolojik değerlendirmesi Dünya Sağlık Örgütü'nün evcil hayvan meme lezyonları için uygulanan kriterlerine göre yapıldı (Misdrop ve ark. 1999).

Mikroskopik bakıda, kontrol grubunun tüm meme dokusu örnekleri ile çalışma grubu birinci meme dokusu örneklerinde (%67,3) paranşim dokunun az oluşu ve ağısı bağ dokudan oluşan stromanın geniş yer kapladığı inaktif meme dokusu yapısı (Şekil 4-12), (Şekil 4-13) izlendi. Bu yapıda çok geniş yağ doku alanları ile paranşimi oluşturan az sayıda lobler ve lobuler duktuslar vardı. Alveol ve salgı tubullerinin olmayışı ile bağlantılı paranşim noksanlığı baskındı. Duktuslar iki veya daha az üç sıralı uzun eksenli bazal membrana dik luminal kübik ya da kolumnar epitel hücreleri ile döşeliydi. Dış katı yassı çekirdekleri ara sıra görülen basal/miyoepitel hücrelerin sardığı (Şekil 4-14) görüldü. Stroma, duktusları saran kollajenden fakir ağısı bağ dokudan oluşmaktaydı. Mitotik figürlere hem fibroblastlarda hem de epitel hücrelerinde az olarak rastlandı.

Çalışma grubu 2. ve 3. meme dokusu örneklerinde (progestin tedavisi sonrası) ise yapısı pek değişmeyen stromanın (oransal olarak) azaldığı, buna karşın lümenlerinde süt salgısını da bulunduran artmış alveol ve salgı tubullerinin varlığında paranşimin baskın olduğu aktif meme dokusu yapısı (bütün hayvanların %32,7) izlendi. Artmış alveol ve salgı tubullerinin oluşturduğu lobuler yapıların ana histolojiyi oluşturduğu görüldü. Kolumnar epitel hücreleriyle döşeli duktuslarda üç sıralı kübik epitele geçiş ve luminal pozisyonda ara sıra yassı hücreler gözlemlendi. İnaktif meme dokusu özelliğindeki örneklerle göre bunlarda paranşim ve stromada mitotik figürlere daha fazla rastlandı.

Çalışma süresince sadece bir kedide (no 2/2. ve 3. meme dokusu örneği dönemlerinde) klinik olarak fibroadenomatöz değişiklik benzeri görüntüye rastlandı. Ancak bu görüntü histolojik olarak hiperplaziye giden aktif meme dokusu olarak değerlendirildi (Şekil 4-16). Ayrıca çalışma süresince farklı zamanlarda hem çalışma hem de kontrol grubu kedilerde (%20) mononuklear hücre infiltrasyonları ve kollajen zengin bağ doku artışı ile karakterize kronik mastitis tablosu izlendi. Mastitis izlenen hayvanların %36,6'sında zayıf, %54,5'inde orta şiddette ve %8,9'unda şiddetli yangı tablosu izlendi (Tablo 4-4) ve (Tablo 4-5).

4.5. İmmunohistokimyasal Bulgular

4.5.1. Tekniğin Standartizasyonu ve İşaretlenme

Östrojen NCL-6F11 (ER) monoklonal antikoru ile pozitif kontrol dokusu kedi uterus endometriyumunda epitelyal (yüzey ve glandüler) hücrelerin çekirdeklerinde ve düz kas miyoepitelyal hücrelerin çekirdeklerinde immunopozitif işaretlenme gözlemlendi. Bütün çekirdekler yoğun ve homojen olarak boyandı (Şekil 4-17).

Meme bezinde, ER immunopozitif işaretlenme çalışma süresince azalarak tüm kontrol grubu meme dokusu örnekleri ile çalışma grubu birinci meme dokusu örneklerinde duktal glandüler ve asinar epitelyal hücrelerin çekirdeklerinde gözlemlendi. Miyoepitelyal hücreler negatif olarak izlendi (Şekil 4-18) ve (Şekil 4-19). ER immunopozitiflik epitelyumda daha çok bazal ve suprabazal hücrelerde izlenirken, az sayıda olguda luminal hücrelerde zayıf istisnai işaretlenmeler görüldü (Şekil 4-20).

Tablo 4-4: Çalışma Grubu Kedilerin Meme Dokusu Örneklerinin Histopatoloji Tablosu.

			Hiperemi	Ödem	Yağ dokusunda artış	Yangısal hücre infiltrasyonları	Kollajenden zengin bağ doku artışı	Parankim/Stroma oranı
Çalışma 1	-1.gün	İA						
	44.gün	A	++	++	-	-	-	-
	89.gün	A	-	++	++	-	-	3/1
Çalışma 2	-1.gün							
	44.gün	A	+	++	+	-	-	3/1
	89.gün	A	-	-	+++	-	-	-
Çalışma 3	-1.gün	İA	-	++	+++	++	++	1/2
	44.gün							
	89.gün							
Çalışma 4	-1.gün	IA	-	-	-	-	-	-
	44.gün	A	-	-	-	-	++	3/2
	89.gün	A	-	-	+++	-	-	-
Çalışma 5	-1.gün	IA	-	-	++	-	-	-
	44.gün	A	+	-	-	++	-	-
	89.gün	A	-	++	-	-	-	3/1
Çalışma 6	-1.gün	IA	-	++	+++	-	-	1/2
	44.gün	A	-	+	-	-	-	3/1
	89.gün	A	-	-	+	-	+	3/2
Çalışma 7	-1.gün	IA	-	+++	+++	-	-	1/2
	44.gün	A	-	++	-	-	-	3/1
	89.gün	A	-	-	-	-	-	3/1
Çalışma 8	-1.gün	IA	-	+++	+++	++	+	1/2
	44.gün	A	-	-	++	-	-	3/1
	89.gün	A	-	+++	++	-	-	1/1
Çalışma 9	-1.gün	IA	-	-	+++	-	-	1/2
	44.gün	A	+	+	-	-	-	3/1
	89.gün	A	-	+	+	-	-	3/1
Çalışma 10	-1.gün	IA	-	+	+++	+	-	1/2
	44.gün	A	++	++	++	-	-	3/1
	89.gün	A	-	+++	++	-	+++	1/1

A: Aktif meme dokusu

İA: İnaktif meme dokusu

Tablo 4-5: Kontrol Grubu Kedilerin Meme Dokusu Örneklerinin Histopatoloji Tablosu.

			Hiperemi	Ödem	Yağ dokusunda artış	Yangısal hücre infiltrasyonları	Kollajenden zengin bağ doku artışı	Parankim/Stroma oranı
Kontrol 1	-1.gün	IA	-	-	+++	-	-	1/2
	44.gün	IA	-	+	++	-	-	1/2
	89.gün	IA	-	+++	+++	-	-	1/2
Kontrol 2	-1.gün	IA	-	-	+++	-	-	1/2
	44.gün	IA	-	-	+++	-	++	1/2
	89.gün	IA	-	++	+++	-	-	1/2
Kontrol 3	-1.gün	IA	-	++	+++	-	-	1/2
	44.gün							
	89.gün	IA	-	++	+++	-	-	1/2
Kontrol 4	-1.gün	IA	-	++	+++	+++	-	1/2
	44.gün	IA	-	++	+++	-	-	1/2
	89.gün							
Kontrol 5	-1.gün	IA	-	+	+++	-	++	1/2
	44.gün	IA	-	-	+++	-	-	1/2
	89.gün	IA	-	+	+++	++	+++	1/2
Kontrol 6	-1.gün	IA	-	-	+	-	-	1/2
	44.gün	IA	-	++	+++	++	-	1/2
	89.gün	IA	-	-	+	+	+++	1/3
Kontrol 7	-1.gün	IA	-	+	+++	-	-	1/2
	44.gün	IA	-	++	+++	-	-	1/2
	89.gün	IA	-	-	+	+	+++	1/3
Kontrol 8	-1.gün	IA	-	+	++	-	-	1/2
	44.gün	IA	-	++	+++	++	++	1/2
	89.gün	IA	-	++	++	-	-	1/3
Kontrol 9	-1.gün	IA	-	++	++	-	-	1/2
	44.gün	IA	-	+++	+++	-	-	1/2
	89.gün	IA	-	++	+++	-	-	1/3
Kontrol 10	-1.gün	IA	-	+++	+++	-	-	1/2
	44.gün	IA	-	+++	+++	-	-	1/2
	89.gün	IA	-	++	+++	-	-	1/3

A: Aktif meme dokusu

İA: İnaktif meme dokusu

Pozitif olarak boyanan çekirdeğin dağılımı heterojendi, lobül içinde bazı çekirdekler pozitif veya verilen lobülün tüm çekirdekleri pozitif iken, komşu lobüller ve/veya kanallarda boyama olmadığı görüldü. Asini ve kanal lümenlerinin sekresyon ürünleri seyrek olarak boyandı. Ancak stromal fibroblastlarda boyanma gözlenmedi. Çalışma grubunun 1. meme dokusu örneklerinin %28'inde östrojen ile orta (++) yaygınlıkta boyanma izlenirken, 2. meme dokusu örneklerinin %10'unda çok (+++) yaygın boyanma izlendi, 3. meme dokusu örneklerinde ise herhangi bir immunopozitif işaretlenme izlenmedi. Kontrol grubunun 1. meme dokusu örneklerinin %37,5'inde az (+), %37,5'inde orta (++) ve %12,5'inde çok (+++) yaygın boyanma izlenirken, %12,5'inde boyanma gözlenmedi. İkinci meme dokusu örneklerinin %12,5'inde az (+), %75'inde orta (++) ve %12,5'inde çok (+++) yaygın boyanma izlendi. Üçüncü meme dokusu örneklerinin immunopozitif işaretlenme yaygınlığı %57,1'inde az (+), %14,3'ünde orta (++) ve %28,6'sında (+++) çoktu.

Progesteron PRIOA9 (PR) monoklonal antikoru ile tüm pozitif kontrol kedi uterus dokularında da immunopozitif işaretlenme gözlemlendi. Kedi uterusunda, endometriyumunda epitelyal (yüzey ve glandüler) hücrelerin ve düz kas miyoepitelyal hücrelerin çekirdeklerinde immunopozitif işaretlenme gözlemlendi.

Meme bezinde, PR immunopozitif işaretlenme başta çalışma grubu olmak üzere kontrol grubu tüm meme dokusu örneklerinde yüksek yaygınlık ve yoğunlukta duktal glandüler ve asinar epitelyal hücrelerin çekirdeklerinde gözlemlendi. Miyoepitelyal hücreler negatif olarak izlendi (Şekil 4-21). PR immunopozitiflik epitelyumda sadece bazal ve suprabazal hücrelerde izlenirken, luminal hücrelerde hiç işaretlenme görülmedi.

Pozitif olarak boyanan çekirdeğin dağılımı heterojendi, lobül içinde bazı çekirdekler pozitif veya verilen lobülün tüm çekirdekleri pozitif iken, komşu lobüller ve/veya kanallarda boyama olmadığı görüldü. Asini ve kanal lümenlerinin sekresyon ürünleri seyrek olarak boyandı. Ancak, stromal fibroblastlarda ER işaretlemesinden farklı ve epitelyal hücrelerinkinden daha zayıf/soluk olarak boyanma gözlemlendi (Şekil 4-22, Şekil 4-23).

Meme bezinde, immunreaktif ürünlerin progesteron antikor dağılımının ER antikoruna oranla oldukça yüksek olduğu saptandı. Ancak luminal sekresyon ürünlerinde boyanma izlenmedi. Çalışma grubunun 1. meme dokusu örneklerinin

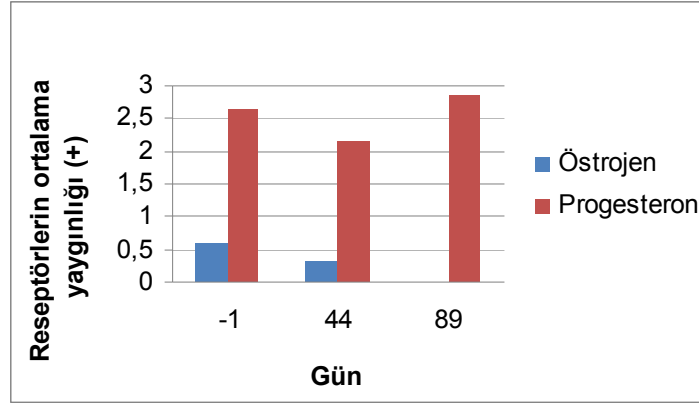
%50'sinde progesteron ile orta (++) , %50 sinde çok (+++) yaygın boyanma izlenirken, 2. meme dokusu örneklerinin tamamında çok (+++) yaygın boyanma izlendi, 3. meme dokusu örneklerinde %16,7'sinde orta (++) ve %83,3'ünde çok (+++) yaygın immunopozitif işaretlenme izlendi. Kontrol grubunun 1. meme dokusu örneklerinde %25'inde az (+), %25'inde orta (++) ve %50'sinde çok (+++) yaygın boyanma izlendi. İkinci meme dokusu örneklerinde %33,3'ünde orta (++) ve %66,7'sinde çok (+++) yaygın boyanma izlendi. Üçüncü meme dokusu örneklerinde immunopozitif işaretlenme yaygınlığı %50'sinde orta (++) ve %50'sinde çoktu.

Çalışmada klinik olarak fibroadenomatöz değişiklik benzeri görüntüye rastlanan, ancak histolojik olarak hiperplaziye giden aktif meme dokusu olarak değerlendirilen kedide (no 2/2. ve 3. meme dokusu örneklerinde) immunohistokimyasal incelemede sırasıyla östrojen (+/-) ve progesteron (++)/ (++++) olarak belirlendi.

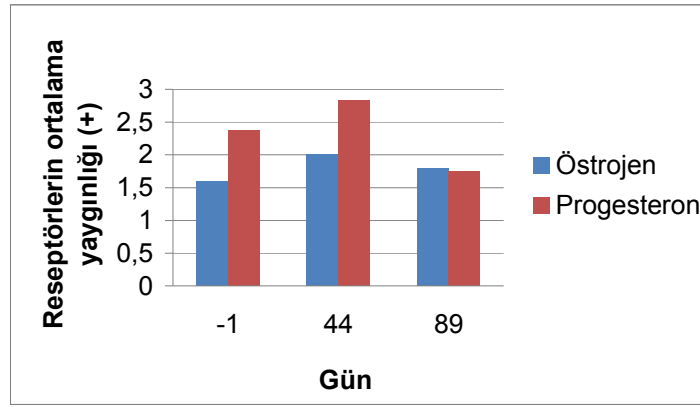
Büyüme hormonu (rabbit anti Growth Hormone-GH) ile yapılan işaretlemede ve negatif doku örneklerini oluşturan kedi kalp, akciğer veya dalak dokuları ile özel antikolarla (PR ve ER) inkübe edilmeyen pozitif kontrol doku (kedi uterus, meme) örneklerinde immunopozitif işaretlenme gözlenmedi.

4.5.2. İmmunohistokimyasal Değerlendirme

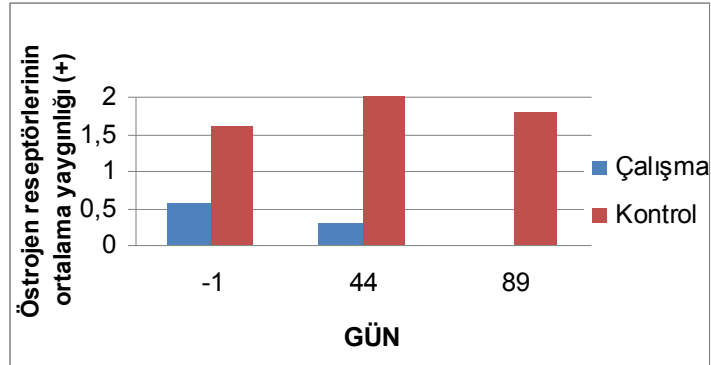
IHC ile işaretlenen örnekler, 40x'lık büyütmeye 10 farklı alan taranarak, immunreaktivite yaygınlık ve yoğunluğuna göre değerlendirildi. Kontrol dokularında pozitif reaksiyon izlenmesi ön koşuluyla immunoreaktivite göstermeyen hiç (-), az (+), orta (++) , yoğun (+++) boyanma şeklinde skorlandı. Gruplar ve dönemler açısından immunpozitif boyanma yoğunlukları (şiddet, patern) yönünden önemli bir fark elde edilemedi. Bu açıdan dokular üzerindeki yaygınlık (lokal veya diffuz) değerleri dikkate alındı (Şekil 4-9, Şekil 4-10, Şekil 4-11 ve Şekil 4-12).



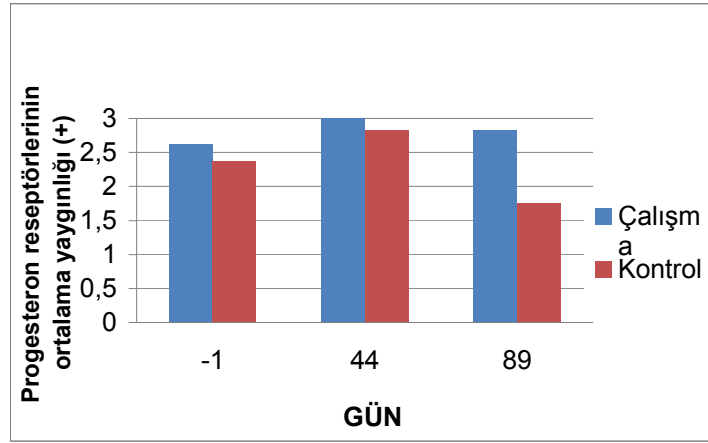
Şekil 4-9: Çalışma Grubu Kedilerin Reseptör Yaygınlıkları.



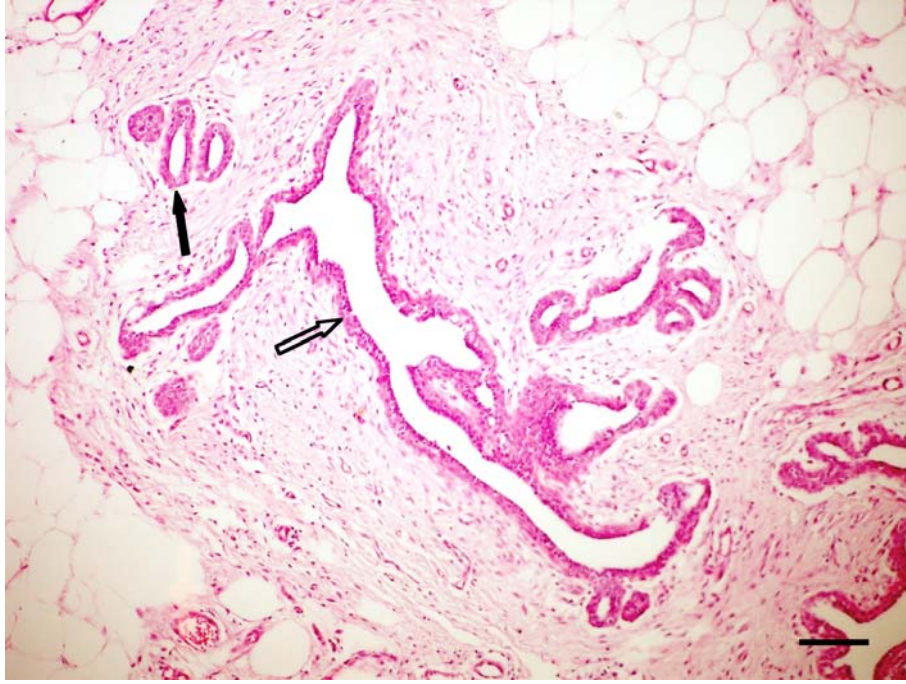
Şekil 4-10: Kontrol Grubu Kedilerin Reseptör Yaygınlıkları.



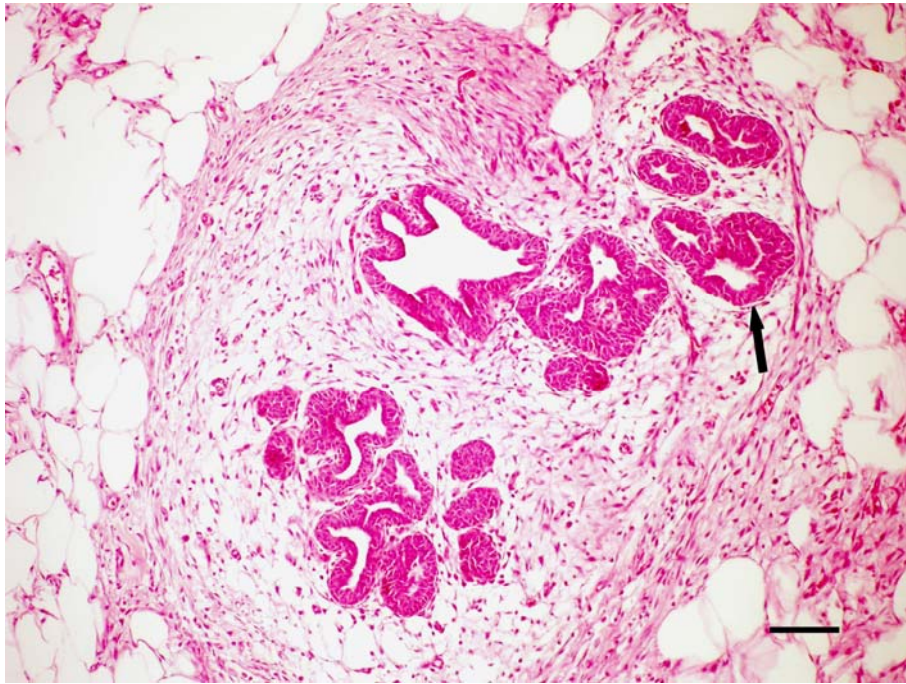
Şekil 4-11: Çalışma ve Kontrol Grubu Kedilerin Meme Bezinde Östrojen Reseptörlerinin İmmunohistokimyasal Olarak Yaygınlığı.



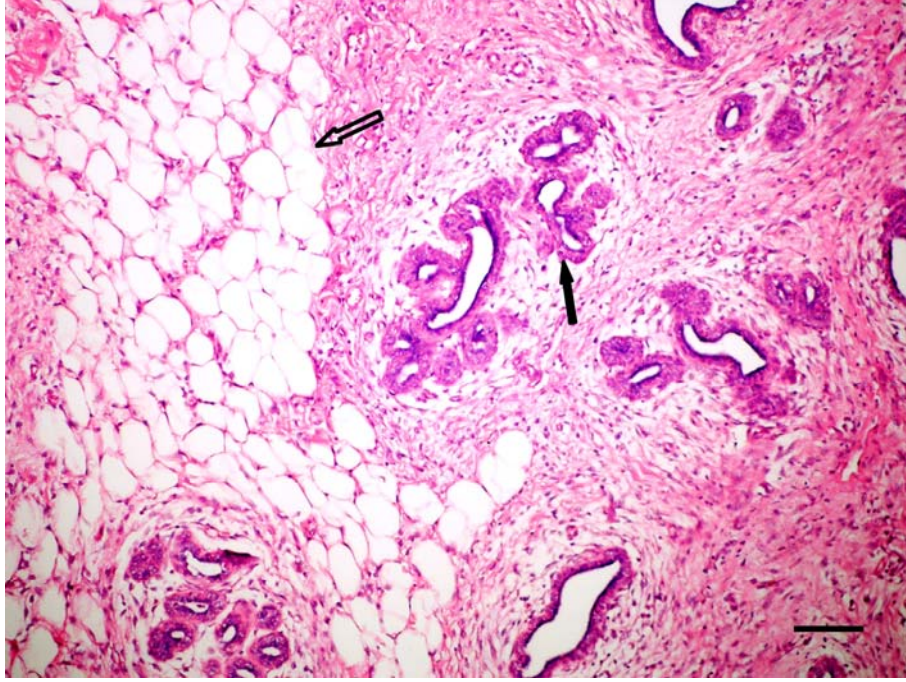
Şekil 4-12: Çalışma ve Kontrol Grubu Kedilerin Meme Bezinde Progesteron Reseptörlerinin İmmunohistokimyasal Olarak Yaygınlığı.



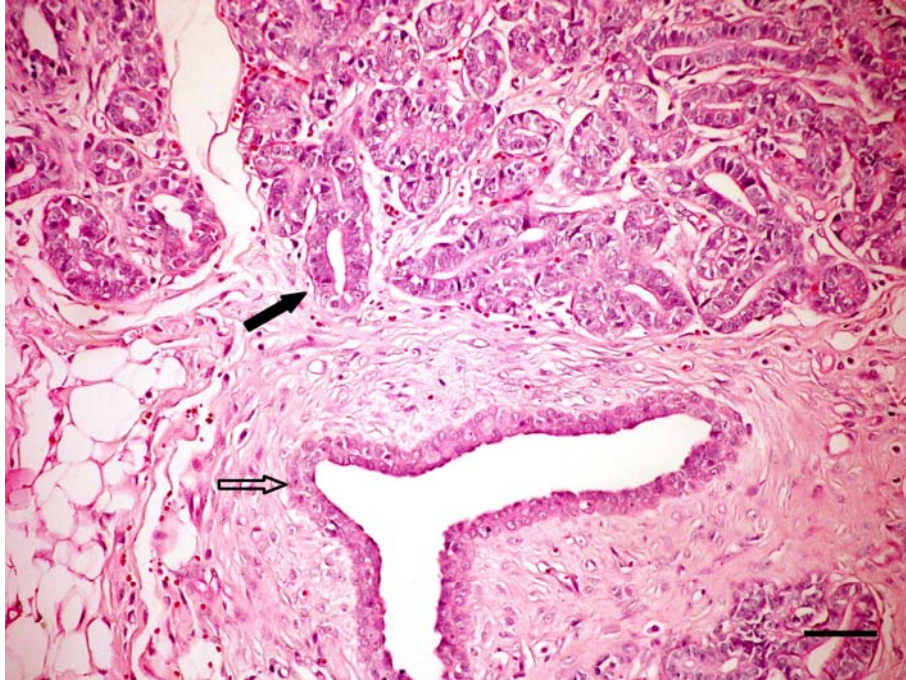
Şekil 4-13: Kontrol Grubu (no.9/1. meme dokusu). İnaktif Meme Dokusu. HE, 100x. Siyah Ok: Salgı Tubülleri (Duktus ve Salgı Tubüllerini Çevreleyen Fibröz Stroma) Beyaz Ok: Duktus (Bar=100 μ).



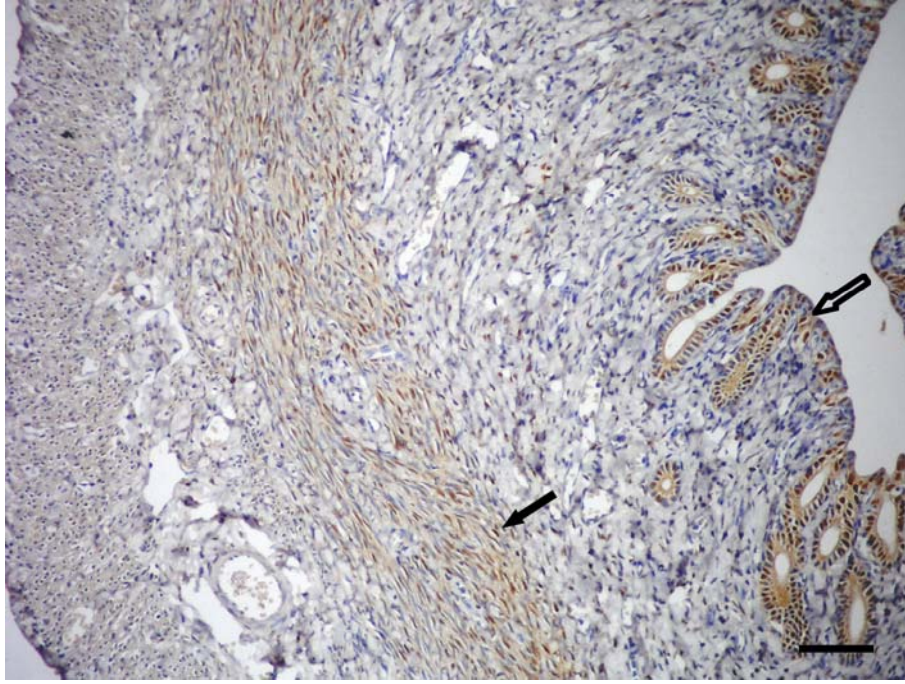
Şekil 4-14: Çalışma Grubu (no.3/1. meme dokusu). İnaktif Meme Dokusu. HE, 100x. Siyah Ok: Salgı Tubülleri (Salgı Tubüllerini Çevreleyen Fibröz Stroma) (Bar=100 μ).



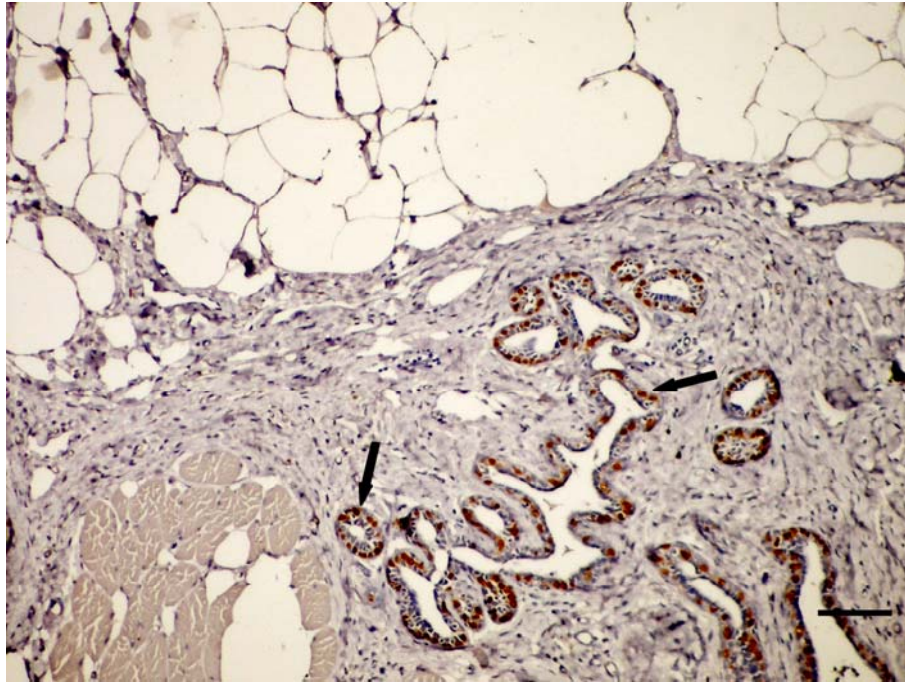
Şekil 4-15: Kontrol Grubu (no.5/3. meme dokusu). İnaktif Meme Dokusu. HE, 100x. Siyah Ok: Salgı Tubülleri ve Kanal Sistemi. Beyaz Ok: Yağ Dokusu. (Bar=100 μ).



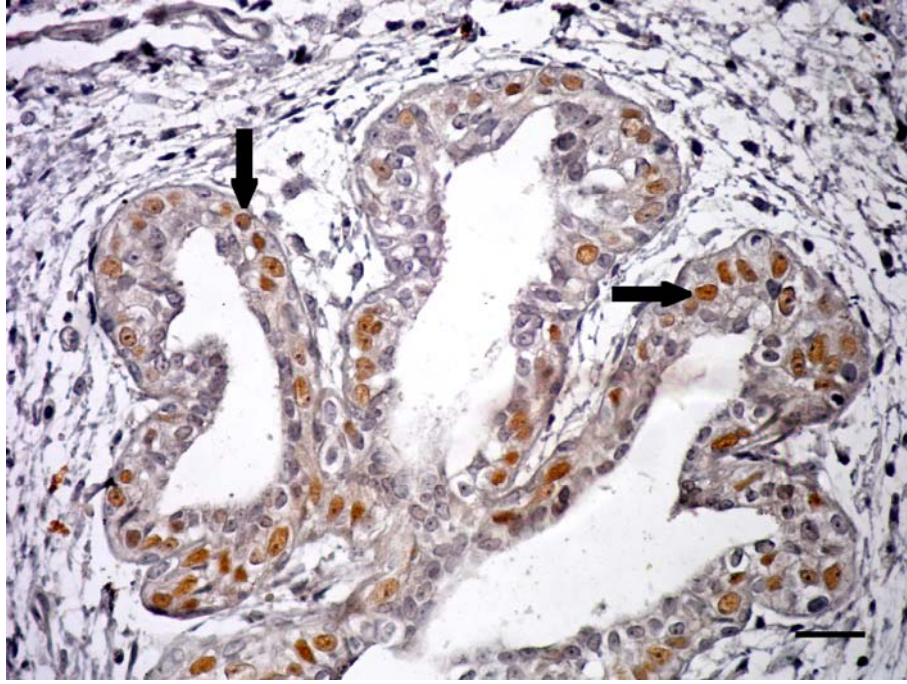
Şekil 4-16: Çalışma Grubu (no. 2/2. meme dokusu). Aktif Meme Dokusu. HE, 100x. Siyah Ok: Alveol Yapıları. Beyaz Ok: Duktus Yapısı. (Bar=100 μ).



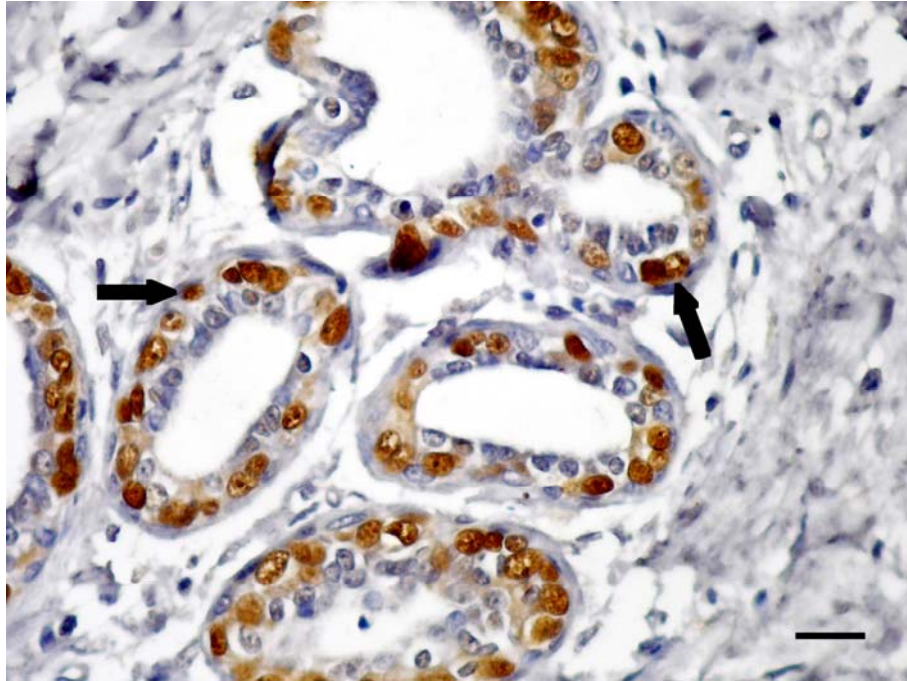
Şekil 4-17: Pozitif Kontrol Dokusu (kedi uterus). Endometriyum Yüzey ve Bez Epitel Hücreleri (Beyaz Ok) ile Miyometriyum Düz Kas Hücrelerinde ERr Boyanması (Siyah Ok) (Labelled Streptavidin biyotin peroksidaz), Mayer's Hematoksilen. 200x.(Bar=50 μ).



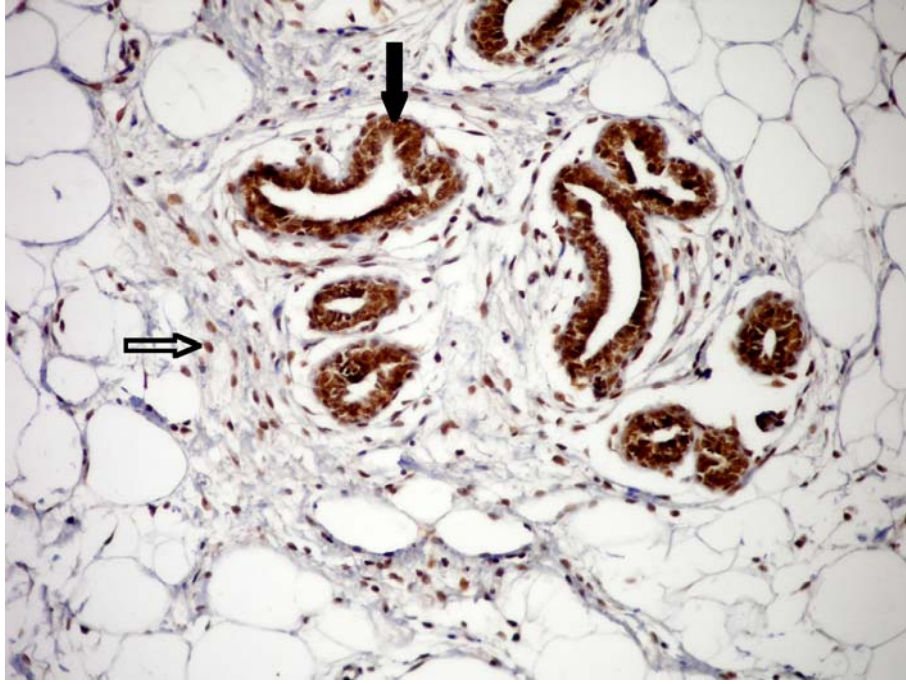
Şekil 4-18: Kontrol Grubu (no.1/3. meme dokusu). İnaktif Meme dokusu. Duktus Bazal-ve Suprabazal Epitelyum Hücrelerinde ERr Boyanması (Siyah Ok). Labelled Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, Mayer's Hematoksilen. 200x (Bar=50 μ).



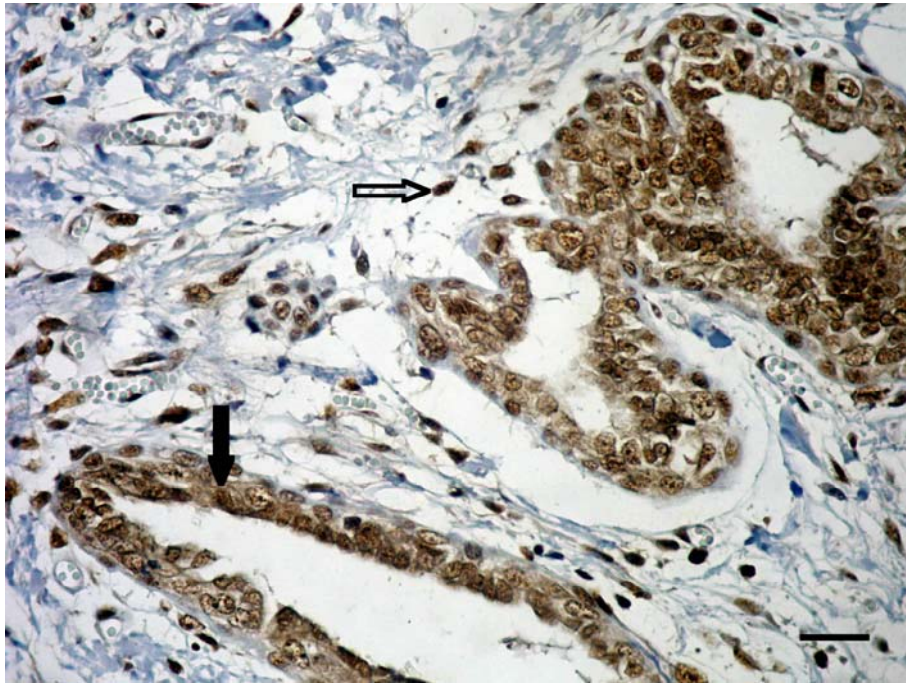
Şekil 4-19: Kontrol Grubu (no.5/3. meme dokusu). İnaktif Meme Dokusu. Duktus Bazal-ve Suprabazal Epitelyum Hücrelerinde ERr Boyanması (Siyah Ok). Labelled Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, Mayer's Hematoksilen. 400x (Bar=20 μ).



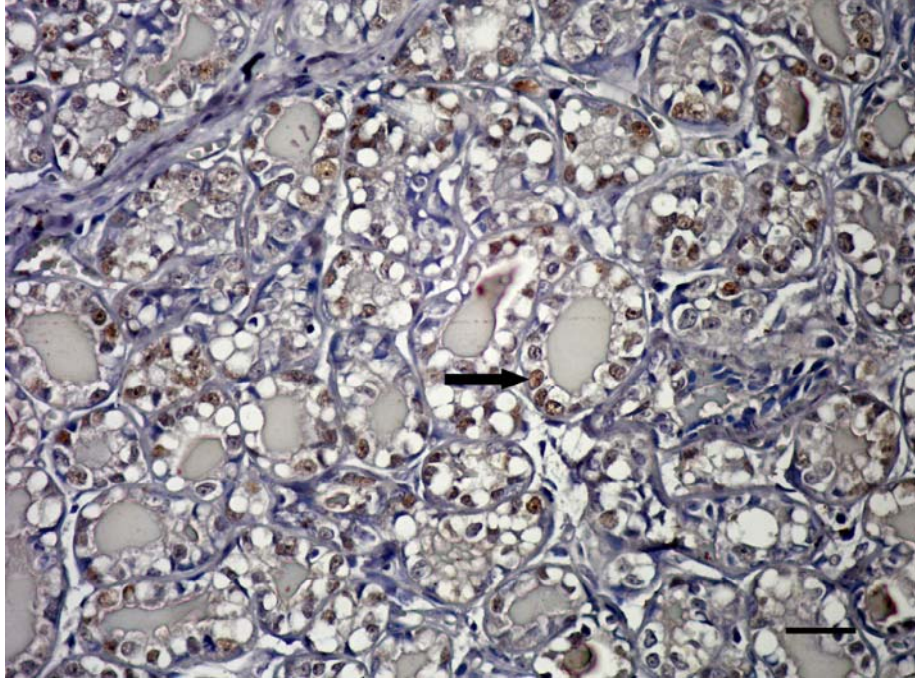
Şekil 4-20: Çalışma Grubu (no.7/1. meme dokusu). İnaktif Meme Dokusu. Duktus Bazal-ve Suprabazal Epitelyum Hücrelerinde ERr Boyanması (Siyah Ok). Labelled Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, Mayer's Hematoksilen. 400x (Bar=20 μ).



Şekil 4-21: Çalışma Grubu (no.5/3. meme dokusu). İnaktif Meme Dokusu. Duktus Bazal-ve Suprabazal Epitel Hücreleri (Siyah Ok) ile Stromal Hücrelerde PRr Boyanması (Beyaz Ok). Labelled Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, Mayer's Hematoksilen. 200x (Bar=50 μ).



Şekil 4-22: Çalışma Grubu (no. 5/3. meme dokusu). İnaktif Meme Dokusu. Duktus Bazal – ve Suprabazal Epitelyum Hücreleri (Siyah Ok) ile Stromal Hücrelerde PRr Boyanması (Beyaz Ok). Labelled Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, Mayer's Hematoksilen. 400x (Bar=20 μ).



Şekil 4-23: Çalışma Grubu (no. 3/3. meme dokusu). Aktif Meme Dokusu. Alveoler Bez Epitelyum Hücrelerinde PRR Boyanması (Siyah Ok). Labelled Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, Mayer's Hematoksilen. 400x (Bar=20 μ).

5. TARTIŞMA

Günümüzde halen kedilerde kısırlaştırmaya alternatif olarak kızgınlık dönemlerinin geçici veya kalıcı olarak baskılanması veya ertelenmesi için veteriner kliniklerinde ve hastanelerde progesteron hormonundan yararlanılmaktadır. Kedilerde uygulanan bu progesteron hormonunun yan etkileri uzun zamandır bilinmektedir (Romagnoli ve Concannon 2003, Munson 2006).

Progesteron hormonunun özellikle depo enjektabl MPA'nın tek dozunun ilk kızgınlığı baskılamak için sağlıklı dişi kedilerde kullanımının meme hiperplazisine yol açtığı öne sürülmüştür. Yine sentetik progestinlerin MPA ve MA'nın uzun dönemlerde (ay-yıl) kullanılmasına bağlı kısırlaştırılmamış veya kısırlaştırılmış dişi ve erkek yetişkin kedilerde de meme hiperplazisi oluşturabileceği öne sürülmüştür (Loretti ve ark. 2004; Loretti ve ark. 2005, Vitasek ve Dendisova 2006).

Hayden ve ark. (1981) kedi meme hiperplazisi oluşan 26 kedide araştırma yapmışlardır. Buna göre kısırlaştırılmamış dişi kedilerden 19'u iki ve iki yaşın altında olup, bunlardan bir tanesine progestin tedavisi uygulandığını belirtmişlerdir. Kısırlaştırılmamış diğer üç dişi kedinin ise iki yaşın üzerinde olduğu ve yine bunlardan bir tanesine progestin tedavisi uygulandığını belirtmişlerdir. Kısırlaştırılmış dişilerin iki yaşın üzerinde olduklarını ve ikisine de progestin tedavisi uygulandığını, kastre erkek kedilerden ikisine de progestin tedavisi uygulandığını, erkek kedilerden birinin iki yaşın üzerinde, diğerinin ise iki veya iki yaşın altında olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada dört kedinin de gebe olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda 6 (n=9) ve 8 (n=1) aylık kedilerde MPA uygulamasından sonra bir kedide klinik olarak kedi meme hiperplazi olgusu saptandı. Bu kedinin histopatolojik görüntüsünün hiperplaziye giden aktif meme dokusu özelliği gösterdiği saptandı.

Bu doğrultuda şimdiye kadar pekçok araştırmacı (Mahler ve ark. 1994, Martin de Las Mulas ve ark. 2000, Baştan ve ark. 2004, Loretti ve ark. 2004, Ordas ve ark. 2004, Loretti ve ark. 2005, Güvenç ve ark. 2006) genç, siklustaki sağlıklı dişi kedilerde kendiliğinden veya tek doz MPA'nın kızgınlığı baskılamak için kullanılmasından kısa süre sonra kedi meme hiperplazisi oluşum mekanizmasını araştırmışlardır.

Çalışmamızda 6 (n=9) ve 8 (n=1) aylık kedilerin ilk kızgınlıklarını baskılamak

için depo enjektabl MPA'tan 100 mg dozda kas içi 0. gün uygulandı. On kediden birinde MPA uygulamasından 29 gün sonra hiperplaziye giden aktif meme lezyonu oluştu. Loretti ve ark. (2004, 2005) yaptıkları çalışmada kısırlaştırılmamış bir yaş altındaki sağlıklı dişi kedilerde östrüstan korunmak amacıyla tek doz depo enjektabl MPA'tan 10,8-25 mg/kg dozda derialtı uygulamayı takiben 2 günden 90 güne kadar değişen sürede klinik olarak kedi meme fibroadenomatöz değişiklik oluştuğunu bildirmişlerdir.

Loretti ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada kedilerde meme hiperplazisi olgusunun oluşması için ekzojen ve endojen progesteron kaynağının beraber yüksek seviyelerde gerekli olabileceğini, yine çalışmalarında bu durumun gelişmesinde spontan ovulasyondan sonra uygulanan ekzojen progesteronun da beraber etkili olabileceğini, pubertasta seksüel hormonların en yüksek seviyede olduğu dönemde de bu olgunun olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada medroksiprogesteron asetat uygulanan kedilerin ikisinin gebe olduğu, gebelikte de progesteronun yüksek seviyelerde olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda kediler pubertasta olduklarından, gebelik döneminde olmadıklarından ve kedilerde dört ay boyunca kızgınlık dışı belirtisi gözlemlenmediğinden yani spontan ovulasyon ihtimalinin olmadığından sadece bir kedide klinik olarak meme hiperplazisi olgusu saptamış olabileceğimizi düşündük. Kedi meme hiperplazisinin oluşması için gerekli minumum serum progesteron seviyesine dair literatür bulunmadığından bu tam anlamıyla saptanamadı. Yaptığımız çalışmada meme hiperplazisi sadece iki meme lobunda makroskobik olarak tespit edildi. Bu kedide hiperplazik hal devam ettiği sürece serum progesteron düzeyleri çok yüksek olarak tespit edilmedi. Serum progesteron seviyelerinin çok yüksek olmamasından dolayı sadece iki meme lobunda meme hiperplazisine neden olmuş olabileceği düşünüldü.

Hayden ve ark. (1989) uzun dönem MA kullanımının kedide hipofiz büyüme hormonun fazla salınımına neden olmadığını bu nedenle MA'ın mammotrofik etkisini kedide progesteron spesifik reseptörlere direk bağlanarak gösterdiğini bunun büyüme hormonundan başka (ör: prolaktin) hipofiz hormonlarının salınımını düzenleyerek veya polipeptid büyüme faktörünün (insülin benzeri büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü) sentezini stimüle ederek yaptığını göstermişlerdir.

Feldman ve Nelson (2004) kedi ve köpeklerde GH'un aralıklı salgılandığını ve

salınma aralıklarının 4-6 saat olduğunu bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada kan örneklerinin alınma sıklığı geniş olduğundan dolayı kedilerde GH'un aralıklı salınımı yakalanamadı.

Nimmo ve Plummer (1981) kedi meme bezinin proliferatif hastalıklarında özellikle fibroadenomatöz hiperplazi ve belki de neoplazisinde progesteron hormonunun güçlü etkisinin olabileceğini bildirmişlerdir.

Mol ve ark. (1995) ekzojen ve endojen progestinlerin köpekte büyüme hormonu salınımını tetiklediğini, GH salınımının progestin geri çekilince geri dönüşümlü olduğunu ve bu progestin etkili büyüme hormonu salgısının meme bezinin hiperplastik duktular epitelyumundan kaynaklandığını bildirmişlerdir. Ayrıca yine aynı araştırmacılar kedide, köpektaki gibi progesteron uygulamasının plazma GH konsantrasyonunu artırmadığını da vurgulamışlar, progestinlerin kedi ve köpeklerde meme dokusunun iyi huylu gelişimini GH genin lokal indüksiyonu ile uyardığını da saptamışlardır. Çalışmamızda progesteron hormonu uygulamasından sonra kızgınlık boyunca üç günde bir ve kızgınlık sonrası on günde bir kan örneklerinde tespit edilebilir GH seviyelerine ulaşamadı. Yine çalışmamızda gen dizilimine yönelik bir araştırma yapılmadığından GH geninin lokal indüksiyonunun meme dokusunu iyi huylu stimüle edip etmediği saptanamadı.

Hayden ve ark. (1981) kedi meme hiperplazisi olgusunun olasılıkla doku duyarlılığındaki değişiklikten ve/veya ovaryum hormonlarının değişik seviyelerine karşı verilen değişik tepkilerden, sonuçta progesteronun ekzojen kaynağına maruz kalmaktan dolayı oluştuğunu bildirmişlerdir.

Munson (2006), MPA'nın 25-100 mg enjeksiyon dozunda kedilerde kullanımını takiben bir sonraki östrusun 2-4 ayda görüldüğünü bildirmiştir. Çalışmamızda n=10 kedide kızgınlığı baskılamak için kullanılan MPA'nın 100 mg im uygulamasını takiben kızgınlığın 4 ay boyunca ertelendiği, hayvanların çalışma boyunca kızgınlık dış belirtileri göstermediği kaynakla tutarlı olarak tespit edildi.

Görlinger ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada fibroadenomatöz hiperplazili kedilerin klinik belirtilerinde ortak olarak taşikardi, deri ülserasyonu, ağrılı meme bezleri veya her ikisi birden, letarji ve anoreksi tespit etmişlerdir. Çalışmalarında taşikardinin hızlı büyüyen iyi damarlı dokunun kalp üzerine ekstra bir yük

bindirmesinden dolayı kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Yine çalışmalarında taşikardiye önlemek böylece kalp yetersizliğinin önüne geçmek için β -blokörden yararlanmışlardır. Çalışmamızda klinik görünüm olarak fibroadenomatöz hiperplazi oluşan tek kedide meme bezleri fazla büyümediğinden taşikardi belirtisi ile karşılaşılması.

Andreasen ve ark. (1993) iki buçuk yaşında nubian dişi keçisinde bir kitlenin yavaşça, bir yılı aşkın sürede geliştiği, meme dokusunda stromal ve epitelyal proliferasyonu göstermişlerdir. Sunulan vak’ada kitlenin histolojik durumunun katı fibroepitelyal hiperplazi için karakteristik olduğu saptanmıştır. Yine Hashizume ve ark. (2000) keçilerde yaptıkları çalışmada plazma IGF-I konsantrasyonlarının davranışsal östrüstan iki gün önce dereceli olarak arttığını ve bir IGF-I pikinin östrus ile beraber oluştuğunu eklemişlerdir. Thibault ve ark. (1997) sundukları vak’ada yedi aylık bir Holstein düvenin sağ kaudal meme bezinde histopatolojik olarak meme fibroadenoması teşhis etmişlerdir. Memedeki böyle lezyonların ayırıcı tanısı olarak mastitis, apse, hematoma, travmaya bağlı yaralar, memenin epitelyal ve mezenşimal tümörleri ve lenfomayı kapsadığını bildirmişlerdir.

Mor ve ark. (1992) vakalarında kastre edilmiş evcil dağ gelinciğinde meme hiperplazisi ile aynı zamanda adrenokortikal karsinomayı da saptamışlardır. Bu dağ gelinciğinde meme hiperplazisinin adrenal bez kitlesinden endojen hormonların uyarılması ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir.

Megestrol asetat ile tedavi edilen kedilerde fibroepitelyal hiperplazi ve tedavi edilmemiş kedilerde karsinomanın daha çok görülen meme lezyonlarından olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda MA ile tedavi edilen grupta daha yüksek meme lobüler hiperplazi insidensini göstermişlerdir. Lobüler hiperplazi 1-14 yaşlı çoğunluğu yaklaşık 8 yaşındaki kediler arasında, bir veya daha fazla meme bezinde palpe edilebilir kitleler olarak rapor edilmiştir (Hayden ve ark. 1989, Withrow ve Mac Ewen 1989, Mac Dougall 2003).

Hayden ve ark. (1981) kedi meme hiperplazi olgusu oluşan kedideki serum progesteron konsantrasyonunu 6,7 ng/ml olarak, Nak ve ark. (2004) kedi meme hiperplazisi oluşan kedide serum progesteron konsantrasyonunu 0,31 ng/ml, Loretti ve ark. (2005) meme genişlemesinden 19 ve 30 gün sonra toplanan kan örneklerinde progesteron hormonu değerini 0,706 ng/ml (olgu 8) ve 1,3 ng/ml (olgu 7), ilk hormon

analizinden 26 gün ve 28 gün sonra yapılan ikinci hormon analizinde ise serum progesteron değerlerini 0,826 ng/ml ve 1,180 ng/ml olarak belirtmişlerdir. Çalışmamızda klinik olarak kedi meme hiperplazi hali devam ettiği sürece kızgınlık sonrası kan örneklerinde ölçülebilen serum progesteron seviyeleri sırasıyla 3,25 ng/ml, 1,65 ng/ml ve 3,39 ng/ml (ortalama 1,98 ng/ml) olarak tespit edildi. Bu dönemde serum östrojen konsantrasyonları 4,54 pg/ml, 27,3 pg/ml ve 0,01 pg/ml olarak tespit edildi.

Zonturlu ve ark. (2005) östrus döneminin saptanması amacıyla vaginal sitoloji yönteminin kedilerde başvurulmuş muayene yöntemlerinden biri olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda kedilerin ilk kızgınlıklarının başlangıç ve bitiş dönemleri hem klinik belirtilere hem de vaginal sitoloji yöntemine dayandırılarak saptandı.

Kırşan (1997) kedilerde östrusun yatıştırılması amacıyla MPA'nın 25-100 mg tek doz kas içi uygulanmasını takiben 3 gün içinde östrus belirtilerinin kaybolduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda depo MPA'nın 100 mg tek dozda kas içi uygulanmasını takiben östrus belirtilerinin (n=10 kedi) ortalama $8,9 \pm 0,379$ gün içerisinde kaybolduğu gözlemlendi.

Banks (1986) çiftleşmemiş dişi kedilerin kızgınlık boyunca serum östrojen değerlerinin yüksek olduğu dönemlerde serum progesteron değerlerinin bazal seviyede olduğunu, yine interöstrus dönemlerinde östrojen değerlerinin östrusa göre daha düşük seviyede olduğunu bununla beraber serum progesteron değerlerinin bazal olarak devam ettiğini bildirmiştir. Çalışmamızda kontrol grubu kedilerin kızgınlıklarını klinik dış belirtilere göre 2-3 hafta arayla gözlemledik ve bu dönemde Banks (1986) gibi serum östrojen değerlerinin yüksek olduğu zaman serum progesteron değerlerinin bazal veya bazala yakın seyrettiğini tespit ettik.

Progesteron uygulanmasını takiben çalışma grubu kedilerde serum östrojen seviyeleri 8-9 gün sonra düşmeye başladı ve kızgınlık bitiminden sonra da düşük olarak devam etti. Hayvanlarda bu dönem boyunca kızgınlık dış belirtileri de gözlemlenmedi.

Arthur ve ark. (1983) uzun tüylü saf kedi ırklarının bir yaşı aşkın sürede kızgınlığa geldiklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda melez iki uzun tüylü kedinin sekiz aylık dönemde kızgınlığa geldiği gözlemlendi.

Romagnoli ve Concannon (2003) östrustan korunmak amacıyla hem kedilerde hem de köpeklerde progestinlerin kullanımının çoğunlukla iyi huylu meme tümörü

gelişimini artırabileceğini bildirmişlerdir. Deney süremizin tümörel hastalıkların ortaya çıkacağı kadar uzun olmaması, çalışma bitiminde hayvanların takibe alınmamlarına bağlı olarak ve çalışma süresince meme tümörüne ilişkin herhangi bir belirtinin görülmemiş olması nedeniyle progestinlerin kedilerde meme tümörlerine neden olup olmadığının değerlendirilmesinin yapılması mümkün olmadı.

Dorn ve ark. (1983) sundukları vakada oluşan nodülün gri, düz, homojen ve kabuğu soyulabilen kapsülle çevrili olduğunu, Mahler ve ark. (1994) meme lezyonlarının sınırları belirgin, çevreleyen derinin hafif kırmızı ve gergin olduğunu, Nak ve ark. (2004) meme bezlerinin genişlemesine bağlı iki memede demarkasyonlu ülser varlığını, Baştan ve ark. (2004) etkilenen memede süt sekresyonu olduğunu nekroz ve yangı olmadığını, Allen (1973) meme bezlerinin şişmiş, ağrısız ve sert olduğunu, bunların kapsülsüz ve alt dokuya yapışık olduğunu, Loretto ve ark. (2005) etkilenmiş meme bezlerinin yüzeylerinin homojen, çok lobüllü olduğunu lezyonların kapsüllü olmadığını, bezlerin sıkıca deriye yapışık olduğunu, MacDougall (2003) en çok sağ inguinal memenin etkilenmiş olduğunu hiperemik, sıcak, meme başına yakın ödemli olduğunu makroskopik olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda bir kedide klinik olarak oluşan fibroepitelyal hiperplazi olgusunda sadece iki meme lobu etkilendi ve meme lezyonu çok fazla büyük değildi, üzerindeki deriye yapışık, deri hafif gergindi ve kızarıklık yoktu.

Loretto ve ark. (2005) ve Mahler ve ark. (1994) kedi meme hiperplazi olgusunun bazı kedilerde meme bezinin bu hormonlara karşı aşırı duyarlılığının genetik ve yaşa bağlı faktörlere, ailesel dispozişyona bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda kullanılan kedilerin genetik yatkınlığı incelenmedi.

Hayden ve ark. (1981) çiftleşmemiş bir kedide, kendiliğinden oluşmuş kedi meme hipertrofisi olgusunun teşhisinden bir ay önce kedinin östrusta olduğunu ve serum progesteron değerinin 6,7 ng/ml olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda meme hiperplazisi oluşan kedinin teşhisinden bir ay önce östrusta olduğu, fakat kedideki bu halin devam ettiği süredeki kan örneklerinde serum progesteron değerlerinin ekzojen progesteron kaynağı kullanıldığı halde o kadar yüksek seviyelerde olmadığı tespit edildi.

Histopatolojik olarak etkilenmiş meme bezlerinin belirgin kapsülü olmaksızın, fibröz ve miksamatoz stromadan oluştuğunu, yaygın çok fazla dallanmış epitelyal

kanalların düzensiz lobüler sıra ile yerleştiğini, bu kanalların çok katlı epitel ile çevrili olduğunu, azdan çok katlı kübiğe doğru artışın olduğunu ve mitotik figürlerin görüldüğünü, interstisyel olarak fibroblastların sıkı veya gevşek kollajen ağı içinde olduğunu kanal epitel hücrelerinin hem boyutunun hem de sayısının arttığını bildirmişlerdir (Allen 1973, Hayden ve ark.1983, Dorn ve ark. 1994, Mahler ve ark. 1994). Çalışmamızda progesterin tedavisi uygulanmış grubun ikinci ve üçüncü meme dokusu örneklerinin lümenlerinde süt salgısını da bulunduran artmış alveol ve salgı tubullerinin varlığında paranşimin baskın olduğu aktif meme dokusu yapısı (bütün hayvanların %32,7'si) izlendi. Artmış alveol ve salgı tubullerinin oluşturduğu lobüler yapıların ana histolojiyi oluşturduğu görüldü. Kolumnar epitel hücreleriyle döşeli duktuslarda üç sıralı kübik epitele geçiş ve luminal pozisyonda ara sıra yassı hücreler gözledik. Bunlarda paranşim ve stromada az da olsa mitotik figürlere daha fazla rastlandı. Bununla birlikte çalışma grubu 1. meme dokusu örnekleri ile kontrol grubu tüm meme dokusu örneklerinde ise inaktif meme dokusu izlendi.

Martin de las Mulas ve ark. (2000) kedi meme adenomatöz hiperplazisinde immunohistokimyasal olarak 18 olgudan 10'nunda östrojen reseptörlerini (ER) bulmuş iken (%55.5), progesteron reseptörlerini (PR) tüm olgularda saptamışlardır. PR ve ER antikorlarının immunreaktif ürünleri dört hücre popülasyonunda saptanmıştır: bazal, suprabazal, luminal pozisyonda duran epitelyal boşluğun hücreleri, stromal boşluklar lobular benzeri üniteler içindeki fibroblastlarda saptanmışlardır. Tüm olgularda PR hem epitelyumda hem de stromada gösterilmiştir. ER sadece epitelyumda saptanmıştır. Miyoepitelyal hücrelerde ER ve PR'nün her ikisinde saptanamamıştır. ER ve PR'nün epitelyal hücrelerdeki dağılımı farklıdır; ER hem luminal hem de suprabazal bulunmuş iken, PR sadece suprabazal luminal olmayan hücrelerde bulunmuştur. ER ve PR suprabazal hücrelerde %33, PR stromanın fibroblastlarında %39 oranında bulunmuştur. Millanta ve ark. (2005) farklı olarak kedi meme fibroadenomatöz değişiklikte ER saptamamışlardır. Çalışmamızda ER ve PR işaretlenmesinin oransal dağılımı yapılmasa da meme dokusu içinde aynı hücrelerde izlendi. PR kontrol grubu (özellikle 1. ve 2. meme dokusu örneklerinde az sayıda) ve çalışma grubu tüm doku örneklerinde artan oranlarda izlendi. ER azalan oranlarda kontrol grubu tüm meme dokusu örnekleri ile çalışma grubu 1. meme dokusu örneklerinde ancak az sayıda örnekte izlendi.

Loretti ve ark. (2005) tüm olgularda PR reseptörlerini %60'dan fazla boyanmış

olarak saptamışlardır, yine GH ve IGF-I duktal epitelyumun sıtoplazmasında %5-20'den %20-60'a değişkenlikle saptamışlardır ve hiç ER saptamamışlardır. Miyoeptel hücreleri ve fibroblastları tüm olgularda immunohistokimyasal metot için reaktif bulmamışlardır. Ordas ve ark. (2004) PR ve GH'ü tüm lezyonlarda saptar iken IGF-I'i duktal dallanma bölgelerinde olguların %77'sinde saptamışlardır. Çalışmamızda meme dokusunda ER ve PR'ne ek olarak çalışılan GH işaretlemelerine rastlanmadı, bunun sebebi olarak literatürde belirtilen kriterlere uymadığı ve antikorlarımızın aynı özellikte farklı firma üretimi olmasından dolayı olduğunu düşünmekteyiz. Ancak GH işaretlemelerine ilişkin, Selman ve ark. (1994) köpeklerde yaptıkları çalışmada sadece uzun dönem ekzojen uygulanan progestinlerin meme dokusunda hiperplazi veya tümöral lezyonlara yol açtığına, immunohistokimyasal olarak GH açısından boyanabildiğini göstermişlerdir.

Görlinger ve ark. (2002) ve Loretti ve ark. (2005) neden az sayıda kedide progesteron veya progestenlere maruz kalmaya bağlı fibroadenomatöz hiperplazi geliştiğini ve niye genellikle genç kedilerin etkilendiğini cevaplayamamışlardır. Bunun; doku duyarlılığındaki bireysel değişikliklere, genetik veya yaşla ilgili faktörlere bağlı olabileceğini ve kedilerin hayatları boyunca progesterona verdikleri yanıtta değişikliklere bağlı olabileceğini, hormonların hücresel düzeydeki konsantrasyonlarının plazmadaki konsantrasyonlardan farklı olabileceğini, meme dokusunun kendi endokrin metabolizmasını hormonların özel kullanımı tarafından ayarlayabileceğini, değişime uğramış hücrelerde progesteron reseptör yoğunluğu veya yatkınlıklarının değişebileceğini, aynı plazma progesteron konsantrasyonlarına rağmen dolaşımdaki progesteron için değişmiş duyarlılıklarla sonuçlanabileceğini, pubertenin de burada önemli rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Katzenellenbogen (1996) steroid hormonun kendi reseptör tipini değiştirebileceğini, protein kinaz için substrat gibi hizmet vererek reseptör duyarlılığını artırabileceğini uterusu östrojenlerin c-fos mRNA, hücre proliferasyonu, progesteron reseptör mRNA, protein seviyelerini, gap bağlantı oluşumunu, miyometriyal kasılabilirliği ve oksitosin reseptörlerini artırabileceğini ve bu etkilerin progesteron tarafından büyük oranda antagonize edildiğini bildirmiştir. Vermerisch ve ark. (1999) progesteronun uterus epitel hücrelerinde mitozu, hücre farklılaşmasını ve glikojen sentezini indüklediğini, değişik hayvan türlerinde östrojen reseptör konsantrasyonlarını

düşürdüğünü göstermişlerdir. Östradiol ile tedavi sonrası progesteron uygulanmış ovariektomi yapılmış kedilerde uterusda östrojen reseptörlerinde önemli azalma olduğunu göstermişlerdir. De Bosschere ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada köpeklerde uzun süreli medroksiprogesteron asetat uygulanmasına bağlı çoğu uterus hücrelerinde ER ve PR skorlarında azalma tespit etmişlerdir. Bu durumu endometriyumdaki önemli atrofi ile ilişkilendirmişlerdir. Çalışmamızda progestin uygulanmış grupta ER immunpozitifliğinin giderek azaldığı tespit edildi.

Tüm çalışma süresince kedilerden birinde ancak klinik olarak fibroadenomatöz değişiklik benzeri lezyon oluştu, daha fazla popülasyonlu kedi çalışması ile daha fazla olgunun oluşma ihtimali olabilir. Bu çalışmada fibroepitelyal meme hiperplazisinin daha çok bir yaşından küçük kedilerde MPA uygulamasını takiben oluşabileceği, klinik görünüm ve karakteri ile meme neoplazmalarından farklılık gösterdiği hipotezi doğrulanmaktadır. Veteriner hekimler, ekzojen progestin kullanımına bağlı kedi meme fibroepithelyal hiperplazisinin gelişebileceğini gözardı etmemelidirler.

Sonuç olarak, kullanılan medroksiprogesteron asetatın kedilerde kızgınlığı baskılamak için uygulanmasını takiben 4 ay boyunca kedilerde kızgınlık dışı belirtisi gözlenmediği saptandı. Çalışma kedilerinden sadece %10'unda klinik olarak meme hiperplazisi olgusunun geliştiği, özellikle progesteron verilen grupta histopatolojik olarak hiperplaziye giden aktif meme dokusuna geçişin olduğu saptandı. Progesteron uygulanmış grubun memesinde ER sayıları azaldı, progesteron reseptör sayıları arttı. Kontrol grubunda ise tüm çalışma süresince her ikisinin de varlığı saptandı. Kedi meme hiperplazisi oluşmuş kedilerin genetik açıdan da incelenmesinin hastalığın patogenezi açısından önemli olabileceği saptandı. Yaş ve cinsiyet açısından olgunun geniş bir yelpazeye sahip olmasından, mekanizmasının da tam anlamıyla açığa çıkarılabilmesi için daha detaylı hormonal taramanın gerekli olduğu saptandı.

Kedilerde kızgınlık belirtilerinin baskılanması amacıyla progestinlerin dışardan uygulanması esnasında uygun endikasyonda, uygun zamanda ve yeterli dozda uygulama yapılması gerekmektedir. Özellikle kızgınlık gösteren kedilerde kızgınlık belirtilerini yatıştırmak amacıyla depo etkili progestinler yerine kısa etkili doğala özdeş progestinlerin kullanılmasının daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- Alaçam, E. (1997). Hormonların Klinik Kullanımları. İçinde E. Alaçam, (Ed.), *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite*. Ankara: Medison, 41-80.
- Allen, H.L. (1973). Feline Mammary Hypertrophy. *Veterinary Pathology*, **10**, 501-508.
- Andreasen, C.B., Huber, M.J. ve Mattoon, J.S. (1993). Unilateral fibroepithelial hyperplasia of the mammary gland in a goat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202 (8), 1279-1280.
- Argyle, D.J. (1998). The Mammary Gland. İçinde G.M. Simpson, G.C.W. England, M. Harvey (Ed.), *Manual Small Animal Reproduction and Neonatology*. Cheltenham: British Small Animal Veterinary Association; 53-59.
- Arthur, G.H., Noakes, D.E. ve Pearson, H. (1983). The oestrous cycle and its control: The Cat. İçinde G.H. Arthur, D.E. Noakes, H. Pearson (Ed.), *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. Philadelphia: Bailliere Tindall; (6th ed.), 1-45.
- Banks, D.R. (1986). Physiology and Endocrinology of the feline estrous cycle. İçinde D.A. Morrow (Ed.), *Current Therapy in Theriogenology*. Philadelphia: W.B.Saunders Co.; 795-800.
- Baştan, A., Özenç, E., Yağcı, İ.P. ve Beceriklisoy, H.B. (2004). Bir Kedide Meme Hipertrofisi Olgusu. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 51, 79-82. [www.ankara.edu.tr/kutuphane/veteriner-web-HTML/veteriner 2004] (Accessed in 07 Ağustos 2006).
- Bhatti, S.F.M. (2006). Pituitary and mammary growth hormone in dogs. Erişim tarihi: 12.05.2008, [www.google.com.tr: http://igitur-archive.library.uu.nl/didertations/2006-0518-200138/c4.pdf](http://igitur-archive.library.uu.nl/didertations/2006-0518-200138/c4.pdf) Utrecht Üniversitesi, Doktora Tezi, Utrecht, 1-306.
- Bhatti, S.F.M., Duchateau, L., Okkens, A.C., Van Ham, L.M.L., Mol, J.A. ve Kooistra, H.S. (2006). Treatment of growth hormone excess in dogs with

the progesterone receptor antagonist aglepristone. *Theriogenology*, 797-803.

Breazile, J.E. (1971). Lactation. İçinde J.E. Breazile (Ed.), *Textbook of Veterinary Physiology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 534-539.

Bruun, E.T. (1996). Oestrus control in the bitch with medroxyprogesterone acetate (MPA) and the prevalence of mammary tumours. *Dansk VeterinærTidsskrift*, **79**, 523-526.

Concannon, P.W., Hodgson, B. ve Lein, D. (1980). Reflex LH Release in Estrous Cats Following Single and Multiple Copulations. *Biology of Reproduction*, **23**, 11-117.

Concannon, P.W. ve Meyers-Wallen, V.N. (1991). Current and Proposed methods for contraception termination of pregnancy in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*., 198 (7), 1214-1225.

Concannon, P.W. ve Verstegen, J. (2005). Some Unique Aspects of Canine ad Feline Female Reproduction Important in Veterinary Practice. 30th World Congress of the World Small Animal Veterinary Association.

Davidson, A.P. (2005). Mammary hypertrophy in cats. İçinde Kahn, C.M. (Ed.), *The Merck Veterinary Manual*. (9th ed.). NJ., Whitehouse Station; 1153.

De Bosschere, H., Ducatelle R., Tshamala M. ve Coryn M. (2002). Changes in sex hormone receptors during administration of progesterone to prevent estrus in the bitch. *Theriogenology*, **58**, 1209-1217.

Del Piero, F. (2002). Mammary neoplasia in cats and dogs. *Acta Clinica Croatica*, 41 (2), 154-155.

Dias Pereira, P., Carvalheira P. ve Gartner, F. (2004). Cell proliferation in feline normal, hyperplastic and neoplastic mammary tissue – an immunohistochemical study. *The Veterinary Journal*, 168, 180-185.

Dorn, S., Legendre, A.M. ve McGavin, M.D. (1983). Mammary hyperplasia in a male cat receiving progesterone. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 182 (6), 621-622.

- Eckert, R., Randall, D. ve Augustine, G. (1988). Chemical Messengers and Regulators, İçinde R. Eckert, D. Randall, G. Augustine, (Ed.), *Animal physiology and adaptations*. New York: W.H.Freeman and Company; 266-321.
- Ellenport, C.R. (1975). Carnivore urogenital apparatus. İçinde R. Getty (Ed.), Sisson and Grossman's *The Anatomy of the Domestic Animals*. (5th ed.), Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1587.
- England, G.E. (1998). Pharmacological control of reproduction in dog and bitch. İçinde G. Simpson, G. England, J. Harvey, (Ed.), *BSAVA Manual of Small Animal Reproduction and Neonatology*. Birmingham: British Small Animal Veterinary; 197.
- Ettinger, S.J. (1989). Neurotransmitter regulation of hypophysiotropic cells. İçinde S.J. Ettinger (Ed.), *Text Book of Veterinary Internal Medicine –The Science of the dog and cat Vol 2*, (3th ed.). Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1583-1595.
- Evans, H.E. (1993). The Mammae. İçinde H.E. Evans (Ed.), *Millere's anatomy of the dog* (3th ed.). Philadelphia: W.B.Saunders Co.; 549-558.
- Evans, J.M. ve Sutton, D.J. (1989). The use of hormones, especially progestagens to control oestrus in bitches. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, **39**, 163-173.
- Feldman, E.C. ve Nelson, R.W. (2004). Feline Reproduction. İçinde E.C. Feldman, R.W. Nelson (Ed.). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. (3th ed.). Philadelphia: W.B.Saunders Co.; 45-60.
- Fındık, M., Maral, N.E. ve Aslan, S. (1999). *Dişi kedilerde hormonal kontrasepsiyon amacıyla proligeston, megestrol asetat ve GnRH kullanımı*. Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences. **23** ek sayı, 3, 455-459.
- Folpe, A.L. (1999). Practical applications of immunohistochemistry in the diagnosis of soft tissue neoplasms. *Surgical Oncology*, **8**, 197-203.
- Folpe, AL. ve Gown, A.M. (2001). Immunohistochemistry for analysis of soft tissue tumors. In: Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger & Weiss's Soft

Tissue Tumors. (4th ed.). Mosby, St Louis, London, Philadelphia, Sydney, Toronto, 199-245.

Fox, D.B., Cook, J.L., Kreeger, J.M., Beissenherz, M. ve Henry, C.J. (2002). Canine Synovial Sarcoma: A retrospective assessment of described prognostic criteria in 16 cases (1994-1999). *Journal of the American Animal Hospital Association*, **38**, 347-355.

Gatter, K.C. (1989). Diagnostic Immunohistochemistry: Achievements and challenges. *Journal of Pathology*, **159**, 183-190.

Görlinger, S., Kooistra, H.S., van den Broek, A. ve Okkens, A.C. (2002). Treatment of Fibroadenomatous Hyperplasia in Cats with Aglepristone. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **16**, 710-713.

Graham, J.D. ve Clarke, C.L. (1997). Physiological Action of Progesterone in Target Tissues. *Endocrine reviews*, **18** (4), 502-519.

Güvenç, K., Toydemir, S., Apaydın, S. ve Kırşan, İ. (2006). Bir kedide ilk östrüstan sonra karşılaşılan fibroepithelyal meme hiperplazisi olgusu. *Küçük Hayvan Veteriner Hekim Dergisi*, **2** (1), 36-39.

Hashizume, T., Ohtsuki, K. ve Matsumoto, N. (2000). Plasma insülin-like growth factor –I concentrations increase during the estrous phase in goats. *Domestic Animal Endocrinology*, **18**, 253-263.

Hayden, D.W., Barnes, D.M. ve Johnson, K.H. (1989). Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate –treated and untreated cats: A retrospective study. *Veterinary Pathology*, **26**, 104-113.

Hayden, D.W., Johnson, K.H. ve Ghobrial, H.K. (1983). Ultrastructure of feline mammary hypertrophy. *Veterinary Pathology*, **20**, 254-264.

Hayden, D.W., Johnston, S.D., Kiang, D.T., Johnson, K.H. ve Barnes, D.M. (1981). Feline mammary hypertrophy/fibroadenoma complex: clinical and hormonal aspects. *American Journal of Veterinary Research*, **42** (10), 1699-1700.

Hong Suh, C., Ordonez, N.G. ve Mackay, B. (2000). Malignant fibrous histiocytoma: An ultrastructural Perspective. *Ultrastruct Pathology*, **24**, 243-

250.

Johnston S.D., Hayden D.W., Kiang D.T., Handschin B. ve Johnson K.H. (1984). Progesterone receptors in feline mammary adenocarcinomas. *American Journal of Veterinary Research*, **45**, 379-382.

Johnston, S.D., Kustritz, M.V.R. ve Olson, P.N.S. (2001). Mammary hypertrophy. İçinde S.D. Johnston, M.V.R. Kustritz, P.N.S. Olson (Ed.). *Canine and Feline Theriogenology*. WB Saunders Company, Philadelphia, PA, 474-477.

Jordan, A. (1994). Toxicology of depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception*, **49**, 189-201.

Katzenellenbogen, B.S. (1996). Estrogen Receptors: Bioactivities and Interactions with Cell Signaling Pathways. *Biology of Reproduction*, **54**, 287-293.

Kawata, M., Matsuda, K., Nishi, M., Ogawa, H. ve Ochiai, I. (2001). Intracellular dynamics of steroid hormone receptor. *Neuroscience Research*, **40**, 197-203.

Kaya, S. (2000). Üremeyi etkileyen Hormonlar. İçinde S. Kaya, İ. Pirinççi, A. Bilgili (Ed.), *Veteriner Uygulamalı Farmakoloji* cilt **2**, 36-40.

Kırşan, İ. (1997). Dişi Kedilerde Jinekolojik Endokrinoloji. İçinde A. Şenünver, H. Horoz, R. Kılıçarslan, H. Ekici, C. Konuk, İ. Kırşan, (Ed.), *Veteriner Jinekolojik Endokrinoloji*. İ.Ü. Veteriner Fak. Masaüstü Yayıncılık, 95-102.

Kooistra, H.S., den Hertog, E., Okkens, A.C., Mol, J.A. ve Rijnberk, A. (2000). Pulsatile secretion pattern of growth hormone during the luteal phase and mid-anoestrus in beagle bitches. *Journal of Reproduction and Fertility*, **119**, 217-222.

Kooistra, H.S. ve Okkens, A.C. (2001). Secretion of prolactin and growth hormone in relation to ovarian activity in the dog. *Reproduction in Domestic Animals*, **36**, 115-119.

Kooistra, H.S., Voorhout, G., Selman, P.L. ve Rijnberk, A. (1998).

Progestin-induced growth hormone (GH) production in the treatment of dogs with congenital GH deficiency. *Domestic Animal Endocrinology*, 15 (2), 93-102.

Kramer, E.A., Seeger, H., Kramer, B., Wallwiener, D. ve Mueck, A.O. (2006). Characterization of the stimulatory effect of medroxyprogesterone acetate on growth factor treated normal human breast epithelial cells. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 98, 174-178.

Lage, A.L. (1977). Non-neoplastic diseases of the mammary glands of dogs and cats. İçinde R.W. Kirk (Ed.), *Current Veterinary Therapy Small Animal Practice*. Philadelphia, W.B.Saunders 1237-1239.

Lamote, I., Meyer, E., Massart-Leen, A.M. ve Burvenich, C. (2004). Sex steroids and growth factors in the regulation of mammary gland proliferation, differentiation and involution. *Steroids*, 69, 145-159.

Lantinga-van-Leeuwen, I.R., van Garderen, E., Rutteman, G.R. ve Mol, J.A. (2000). Cloning and cellular localization of the canine progesterone receptor: co-localization with growth hormone in the mammary gland. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 75, 219-228.

Little, S. (2003). The Feline Estrous Cycle and Investigating Infertility in the Queen. Proceeding of Tufts' Canine and Feline Breeding and Genetics Conference Sturbridge, MA, 2-4 Ekim 2003.

Liu, N., Mertani H.C., Norstedt G., Törnell J. ve Lobie P.E. (1997). Mode of the Autocrine/Paracrine Mechanism of Growth Hormone Action. *Experimental Cell Research*, 237, 196-206.

Loretti, A.P., Ilha, M.R.S., Breitsameter, I. ve Faraco, C.S. (2004). Clinical and pathological study of feline mammary fibroadenomatous change associated with depot medroxyprogesterone acetate therapy. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinariae Zootecnia*, 56 (2), 270-274.

Loretti, A.P., Ilha, M.R.S., Ordas, J. ve Martin de las Mulas, M. (2005). Clinical, pathological and immunohistochemical study of feline mammary fibroepithelial hyperplasia following a single injection of depot medroxyprogesterone acetate. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 7,

43-52.

Mac Dougall, L.D. (2003). Mammary fibroadenomatous hyperplasia in a young cat attributed to treatment with megestrol acetate. *Canadian Veterinary Journal*, 44 (3), 227-229.

Mahler, M., Nautrup, C.P. ve Schulze, C. (1994). Fibroepithelial Hyperplasie der mamma mit spontaner regression bei einer katze. *Kleintierpraxis*, 39, 869-875.

Marti, J.A. (2002). Vaginal cytology in the bitch and queen. Proc. World Small Animal Veterinary Association, Terrassa-Spain pp. 1-4 (accessed in 02 Şubat 2007).

Martin de las Mulas, J., Millan, Y., Bautista, M.J., Perez, J. ve Carroasco, L. (2000). Oestrogen and progesterone receptors in feline fibroadenomatous change: an immunohistochemical study. *Research in Veterinary Science*, 68, 15-21.

Mattos, M.R.F., Simoes- Mattos, L. ve Machado da Silva, L.D. (2003). Vaginal cytology in Queens with Estrus Induced with Equine Chorionic Gonadotropin. *Revista Portuguesa de Ciencias Veterinarias*, 98 (547), 135-138.

McDonald, L.E. (1989). Somatotropin (STH). İçinde L.E. McDonald (Ed.), *Veterinary Endocrinology and Reproduction* (4th ed.). Philadelphia, London: Lea&Febiger; 29-46.

Meisl, D., Hubler, M. ve Arnold, S. (2003). Treatment of fibroepithelial hyperplasia (FEH) of the mammary gland in the cat with the progesterone antagonist Aglepristone (Alizine). *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 145 (3), 130-136.

Millanta, F., Calandrella M., Bari G., Niccolini M., Vannozzi I. ve Poli A. (2005). Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues. *Research in Veterinary Science*. 79, 225-232.

Millanta, F., Lazzeri, G., Vannozzi, I. ve Poli, A. (2002). MIB-1 Labeling

Index in feline neoplastic and neoplastic mammary lesions and Its relationship with postsurgical Prognosis. *Veterinary Pathology*, **39**, 120-126.

Milliken, E.L., Ameduri, R.K., Landis, M.D., Behrooz, A., Abdul-Karim, F.W. ve Keri, R.A. (2002). Ovarian hyperstimulation by LH leads to mammary gland hyperplasia and cancer predisposition in transgenic mice. *Endocrinology*, 143 (**9**), 3671-3680.

Misdorp, W., Else W., Hellmen E. ve Lipscomb T.P. (1999). Histological Classification of Mammary Tumors of the Dog and the Cat. Second Series. Vol VII. WHO International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals, Armed Forces Institute of Pathology ,Washington DC., 17.

Mol, J.A., Lantinga-von Leeuwen, I., van Garderen, E. ve Rijnberk, A. (2000). Progestin-induced mammary Growth Hormone (GH) production. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **480**, 71-76.

Mol, J.A., Van Garderen, E., Selman, J., Wolfswinkel, J., Rijnberk, A. ve Rutteman, G.R. (1995). Growth hormone mRNA in mammary gland tumors of dogs and cats. *The Journal of Clinical Investigation*, **95**, 2028-2034.

Mor, N., Qualls, C.W. ve Hoover, J.P. (1992). Concurrent mammary gland hyperplasia and adrenocortical carcinoma in a domestic ferret. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 201 (**12**), 1911-1912.

Moulton, J.E. (1978). Fibroepithelial Hyperplasia. İçinde J.E. Moulton (Ed.), *Tumors in domestic Animals*. (2nd ed.). 11.bölüm. Berkeley, University of California Press, 346-371.

Munson, L. (2006). Contraception in Felids. *Theriogenology* **66**, 126-134.

Munson, L., Bauman J.E., Asa C.S., Jöchle W. ve Trigg T.E. (2001). Efficacy of the GnRH analogue deslorelin for suppression of oestrous cycles in cats. *Journal of Reproduction and Fertility*. 57, 269-273.

Murakoshi, M., Tagawa, M. ve Ikeda, R. (2000). Histopathological studies of subcutaneous implantation of chlormadinone acetate (CMA) for preventing estrus in queens. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*,

25 (1), 7-10.

Nak, D., Nak, Y., Seyrek-İntaş, K. ve Kumru, İ.K. (2004). Treatment of Feline Mammary Fibroadenomatous Hyperplasia with Aglepristone. *Australian Veterinary Practitioner*, 34 (4), 161-162.

Niandung, L., Mertani, H.C., Norstedt, G., Törnell, J. ve Lobie P.E. (1997). Mode of the autocrine/paracrine mechanism of growth hormone action. *Experimental Cell Research*, 237, 196-206.

Nimmo, J.S. ve Plummer, J.M. (1981). Ultrastructural Studies of Fibro-Adenomatous Hyperplasia of Mammary Glands of 2 Cats. *Journal of Comparative Pathology*, 91, 41-50.

Ordas, J., Millan, Y., Espinosa de los Monteros, A., Reymundo, C. ve Martin de las Mulas, J. (2004). Immunohistochemical expression of progesterone receptors, growth hormone and insulin growth factor-I in feline fibroadenomatous change. *Research in Veterinary Science* 76, 227-233.

Özdamar, K. (1999). *SPSS ile Biyoistatistik*. Kaan Kitabevi, Eskişehir.

Pereira da Silva, T.F., Machado da Silva, L.D., Uchoa, D.C., Monteiro, C.L.B. ve de Aquiar Thomaz, L. (2006). Sexual characteristics of domestic queens kept in a natural equatorial photoperiod. *Theriogenology*, 66, 1476-1481.

Pierrepoint, C.G., Thomas, S.E. ve Eaton, C.L. (1984). Studies with mammary tumors of the bitch. İçinde F. Bresciani, R.J.B. King, M.E. Lippman, M. Namer, ve J.P. Raynaud (Ed.), *Progress in Cancer Research and Therapy*. Raven Press, New York, 31, 349-355.

Raynaud, J.P., Cotard, M., Andre, F., Mialot, J.P., Rolland, P.H. ve Martin, P.M. (1981). Spontaneous canine mammary tumors: a model for human endocrine therapy? *Journal of Steroid Biochemistry*, 15, 201-207.

Romagnoli, S. (2006). Control of Reproduction in dogs and cats: use and misuse of hormones. Proc. World Small Animal Veterinary Association, Prague, Czech Republic, 11-14 Ekim 2006 (accessed in 05.Mart.2007).

Romagnoli, S. ve Concannon, P.W. (2003). Clinical use of progestins in bitches and queens: a review. İçinde P.W. Concannon, G. England, J. Verstegen, (Ed.), Recent advances in small animal reproduction, International Veterinary Information Service (www.ivis.org). Document No. A1206.0903. (accessed in 03 Mart 2007)

Ruckebusch, Y., Phaneuf, L.P. ve Dunlob, R. (1991). Lactation. İçinde Y. Ruckebusch, L.P. Phaneuf ve R. Dunlob. (Ed.), *Physiology of Small Animal and Large Animals*. Mosby year book, B.C.Decker: Philadelphia, Hamilton; 482-623.

Rutteman, G.R. (1992). Contraceptive steroids and the mammary gland: Is there a hazard? *Breast Cancer Research and Treatment*, **23**, 29-41.

Scanlan, N. ve Skinner, D.C. (2002). Estradiol Mdulation of growth hormone secretion in the ewe: No Growth hormone – releasing hormone neurons and few somatotropes express estradiol receptor. *Biology of Reproduction*, **66**, 1267-1273.

Schmidt, P.M. (1986). Feline Breeding Management. *Small Animal Practice*, **16 (3)**, 435-451.

Scott, D.W. ve Concannon, P.W. (1983). Gross and microscopic changes in the skin of dogs with progestagen-induced acromegaly and elevated growth hormone levels. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **19**, 523-527.

Sejrsen, K., Purup, S., Vestergaard, M., Weber, M.S. ve Knight, C.H. (1999) Growth hormone and mammary develobment. *Domestic Animal Endocrinology*, **17**, 117-129.

Selman, P.J., Mol, J.A., Ruteman, G.R., van Garderen, E. ve Rijnberk, A. (1994). Progestin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland. *Endocrinology*, **134 (1)**, 287-292.

Skinner, D.C., Head, S. ve Oliver, S. (2003). Growth hormone-releasing hormone neurons in the anestrus cat do not express progesterone reseptors. *Cell and Tissue Research*, **311**, 267-270.

- Svennersten-Sjaunja, K. ve Olsson, K. (2005). Endocrinology of milk production. *Domestic Animal Endocrinology*, **29**, 241-258.
- Şenünver, A. ve Kırşan, İ. (2000). Evcil Hayvanlarda Mastitis. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Masaüstü Yayıncılık Ünitesi.
- Tamada, H., Kawate, N., Inaba, T. ve Sawada, T. (2003). Long-Term preventing of estrus in the bitch and queen using chlormadinone acetate. *Canadian Veterinary Journal*, **44**, 416.
- Thibault, S., Mikaelian, I., Dubreuil, P., Drolet, R. ve Couture, Y. (1997). Mammary fibroadenoma in a heifer. *Canadian Veterinary Journal*, **38**, 785-786 .
- Torres, L.N., Matera, J.M., Vasconcellos, C.H., Avanzo, J.L., Hernandez-Blazquez, F.J. ve Dagli, M.L.Z. (2005). Expression of connexins 26 and 43 in canine hyperplastic and neoplastic mammary glands. *Veterinary Pathology*, **42**, 633-641.
- Van Garderen, E. ve Schalken, J.A. (2002). Morphologic and tumorigenic potentials of the mammary growth hormone /growth hormone receptor system. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **197**, 153-165.
- Vermerisch, H., Simoens, P., Lauwers, H. ve Coryn, M. (1999). Immunohistochemical Detection of Estrogen Receptors in the Canine Uterus and Their Relation to Sex Steroid Hormone Levels. *Theriogenology* **51**, 729-743.
- Vitasek, R. ve Dendisova, H. (2006). Treatment of feline mammary fibroepithelial Hyperplasia following a single injection of proligestone. *Acta Veterinaria BRNO*, **75**, 295-297.
- Von Berky, A.G. ve Townsend, W.I. (1993). The relationship between the prevalence of uterine lesions and the use of medroxyprogesterone acetate for canine population control. *Australian Veterinary Journal*, **70**, 249-250.
- Wehrend, A., Hospes, R. ve Gruber, A.D. (2001). Treatment of feline mammary fibroadenomatous hyperplasia with a progesterone-antagonist. *The Veterinary Record*, **17**, 346-347.

Wildt, D.E., Chan, S.Y.W., Seager, S.W.S. ve 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**,15-28.

Withrow, S.J. ve Mac Ewen, E.G. (1989). Feline mammary tumors İçinde. Withrow, S.J. Mac Ewen, E.G. (Ed.), *Clinical Veterinary Oncology*. Philadelphia, J.B:Lippincott Company, 292-304.

Yılmaz, B. (1999). Meme. Üreme B.Yılmaz (Ed.), *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*. Feryal Matbaacılık; 527-552.

Zapulli, V., De Zan, G., Cardazzo, B., Bargelloni, L. ve Castagnaro, M. (2005). Feline Mammary Tumours in Comparative Oncology. *Journal of Dairy Research*, **72**, 98-106.

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

ETİK KURUL KARARI

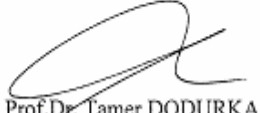
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ VETERİNER FAKÜLTESİ ETİK KURULU İstanbul University Veterinary Faculty Ethic Committee

Karar No:2005/127

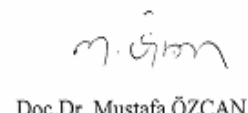
30.06.2005

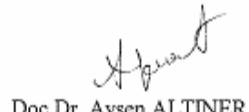
İlgi: İ.Ü. Veteriner Fakültesi Dekanlığı'nın 1-3251ayı ve 24.06.2005 tarihli yazısı

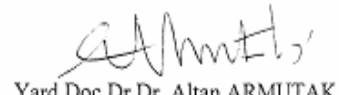
Fakültemiz Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof.Dr.Adem ŞENÜNVER'in danışmanlığı altında doktora eğitimini yapan Doktora Öğrencisi Sinem Özlem APAYDIN'ın hazırlamış olduğu *"Kedilerde Östrusu Baskılamak İçin Kullanılan Progesteron Hormonu Uygulamalarının Meme Bezi Üzerine Etkileri"* başlıklı araştırma projesi kurulumuz tarafından incelenmiş ve *"Etik Kurul İlkelerine Uygun Bulunmuştur"*.


Prof.Dr. Tamer DODURKA
Başkan


Prof.Dr. Oya KELEŞ
Başkan Yardımcısı


Doç.Dr. Mustafa ÖZCAN
Raportör


Doç.Dr. Ayşen ALTINER
Üye


Yard.Doç.Dr.Dr. Altan ARMUTAK
Üye



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Sinem Özlem	Soyadı	ENGİNLER
Doğ.Yeri	Ankara	Doğ.Tar.	07.03.1978
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	40105313186
Email	soapaydin@hotmail.com	Tel	0 212 473 70 70-17322 0 555 511 73 04

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İ.Ü.Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı	2002-Günümüz
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi	1996-2001
Lise	İSTEK Uluğbey Lisesi	1992-1995

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2004-Günümüz
2.	Veteriner Hekim	Maltepe Veteriner Kliniği	2001 Yılı

Yabancı Dilleri	Okuduğun u Anlama*	Konuşma *	Yazma*	KPDS/Ü DS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	70/76,250	
Almanca	Orta	Orta	Orta	-	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	54,255	54,735	55,215

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Windows	iyi
Microsoft Office	iyi

Yayınları:

•Kırsan I, Ucmak M, **Apaydın S.** (2005). Clinical evaluation of the complications found in bitches after total bilateral mastectomy operations. *Medycyna Wet.*, 61(5), 507-509.

•Guvenc K, Toydemir S, **Apaydın S.** ve Kırsan I. (2006). Bir kedide ilk östrüstan sonra

karşılaşılan fibroepithelyal meme hiperplazisi olgusu. *Küçük Hayvan Veteriner Hekim Dergisi*, 2 (1), 36-39.

•Guvenc K, Toydemir S, **Apaydın S**, Senunver A. (2006). Danua Irkı Dişi Köpekte Medroxiprogesteron Asetat Kullanımından Sonra Gelişen bir Pyometra Olgusu. *İstanbul Veteriner Bilimleri Dergisi*, 1(1).

•Sontas BH, **Apaydın SO**, Toydemir FTS, Kasıkcı G. ve Ekici H. (2008). Perineal hernia because of retroflexion of the urinary bladder in a rottweiler bitch during pregnancy. *Journal of Small Animal Practice*.

•**Apaydın SÖ**, Sontas BH, Şenünver A. (2008). Kedilere özgü bir hastalık: Meme bezlerinin fibroepitelyal hiperplazisi. *Küçük Hayvan Veteriner Hekimleri Dergisi*, (4), 9-14.

•Gündüz MC, **ENGİNLER Apaydın SÖ**, Alkan S. ve Esen F. (2008). Persistent Ovarian Cyst Case In a Holstein Cow. *Indian Veterinary Journal* (Basımda).

•Gündüz MC, **Apaydın SÖ**. (2008). PGF_{2α}'nın Reprodüktif Alanda Kullanımı. Bültendif (Basımda).

•Gündüz MC, Toydemir S, **ENGİNLER Apaydın SÖ**, Yılmaz Turna Ö, Yiğit F. ve Uçmak M. (2008). Hysterectomy Operation For The Treatment of The Egg Binding In the Lovebird (*Agapornis comprise*): Case Report. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* (Basımda).

Tebliğleri:

•Guvenc K, Toydemir S, **Apaydın S**, Senunver A. (2006). Danua Irkı Dişi Köpekte Medroxiprogesteron Asetat Kullanımından Sonra Gelişen bir Pyometra Olgusu. III. Ulusal Küçük Hayvan Hekimliği Kongresi. Oral Bildiri Özetleri Kitapçığı S.190, Bursa.

•Kırşan İ, Ucmak M, **Apaydın S**. (2006). Köpeklerde Total Bilateral Mastektomi Sonrası Karşılaşılan Komplikasyonların Değerlendirilmesi. II.Veteriner Jinekoloji Kongresi 2-5 Kasım 2006 Belek/Antalya.

•Gunduz MC, Toydemir S, **Apaydın S**, Turna O, Yigit F. (2008). A case Report: Egg Retention in Lovebird. VI. Türk-Alman Günleri – Münih-Almanya

•Guvenc K., **Apaydın S.**, Haktanır D., Fırat İ. Kırşan İ.: A dog with an ovariel tumor. 2nd TSAVA “Anadolum” Continuing Education Congress. Boğaziçi University Cultural Center Albert Long Hall, Oral Presentation Abstract Book 127. Istanbul/Turkey, 2007.

•**Apaydın SÖ**, Sönmez K, Fırat İ. ve Şenünver A. (2008). Kedilerde Kızgınlığı Baskılamak Amacıyla Kullanılan Medroksiprogesteron Asetat'ın Meme Bezlerindeki Progesteron ve Östrojen Reseptörlerine Etkisi. *Türk Veteriner Jinekoloji Derneği III. Veteriner Jinekoloji Kongresi*, 23-26 Ekim 2008, Lara-Antalya-Türkiye.

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Yüzmek, Kitap Okumak, Sinemaya Gitmek, Yağlı Boya Resim Yapmak.