Kafkas Üniv Vet Fak Derg
15 (1): 95-101, 2009

Ankara Tekelerinde Uzun Etkili GnRH Analoğu Deslorelin'in Seksüel Aktivite Üzerine Etkileri [1]

Savaş YILDIZ * Örsan GÜNGÖR ** P. Barbaros TUNCER *** Umut TAŞDEMİR ***
Halil EROL *** Cihan KAÇAR ** M. Numan BUCAK ***

[1] *Bu çalışma TAGEM tarafından desteklenmiştir (Proje No: TAGEM/07/08/04/01)*
* Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Kars - TÜRKİYE
** Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Kars - TÜRKİYE
*** Lalahan Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsü, Ankara - TÜRKİYE

Yayın Kodu (Article Code): 2008/83-A

Özet

Sunulan bu araştırma ile son yıllarda bazı hayvan türlerinde seksüel aktivitenin ertelenmesi amacıyla kullanılan, fakat tekelerdeki etkisi ortaya konmamış olan GnRH agonisti deslorelinin plazma testesteron düzeyleri ve testis ölçüleri üzerine etkileri ve yan etkilerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada kullanılan hayvan materyalini Lalahan Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsü tarafından sağlanan 2-5 yaşlı 12 baş Ankara tekesi oluşturdu ve tekeler her grupta 6 baş bulunacak şekilde iki gruba ayrıldı. Etkisi araştırılacak olan GnRH anoloğu deslorelin, 6 baş tekenin (Grup I, n=6) kulak derisi altına yerleştirildi ve implantlar burada 15 gün süre ile bırakıldı. Kontrol grubundaki tekelere ise (Grup II, n=6) placebo uygulandı. İmplantların çıkarılmasından sonra tüm hayvanlarda testis ve epididimis ölçüleri, ayrıca plazma testosteron düzeyi değerleri belirlendi. İmplantlar çıkarılmadan önce sadece 3. günde elde edilen testosteron değerleri açısından deslorelin (4.08±1.9 ng/ml) ve kontrol grubu (6.79±5.0 ng/ml) arasında istatistiksel farkın önemli olduğu tespit edildi ($P<0.05$). İmplantlar çıkarıldıktan sonraki 6. gün ($P<0.01$), 9. gün ($P<0.05$), 12. gün ($P<0.01$), 18. gün ($P<0.05$) ve 21. günde ($P<0.05$) gruplar arasında istatistiksel olarak fark olduğu belirlendi. Testis hacmi, uzunluğu, çapı, çevresi ve epididimal ölçüm değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı ($P>0.05$). Sonuç olarak deslorelinin, implantların çıkarılmasından belirli bir süre sonra plazma testosteron düzeyi değerlerinin normale dönmesi ve herhangi bir yan etkisinin ortaya çıkmaması açısından tekelerde başarılı bir anti-fertilite ajanı olarak kullanılabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar sözcükler: *Ankara Tekesi, Spermatogenezis, Deslorelin, Testis ölçümleri*

The Effects of Deslorelin, GnRH Analogue with Long Acted on Sexual Activities in Angora Bucks

Summary

In this study, it was aimed to investigate the effect of deslorelin, a GnRH analogue -which can postpone the sexual activity in some male animals-on the levels of plasma testosteron, testes size and side effects in Angora Bucks. As a animal material, 12 Angora male goat aged between 2-5 years and provided by Lalahan Animal Research Center. Animal were divided two equal groups. Deslorelin implants were replaced under the ear skin of goats (Group I, n=6) and left for 15 days. The animals of control group (Group II, n=6) had placebo treatment. After removal of implants, testicular size and epididiymal and plasma testosteron levels were determined. Plasma testosteron levels of deslorelin (4.08±1.9 ng/ml) estimated on 3rd day before implant removal was significantly higher than the those of control group (6.79±5.0 ng/ml) ($P<0.05$). Plasma testosteron levels estimated on day 6 th, ($P<0.01$), day 9th ($P<0.05$), day 12th ($P<0.01$), day 18th ($P<0.05$) and day 21st ($P<0.05$) after removal of implant were significantly different between the groups. The values of testicular volume, lenght, diameter, radius and epididiymal measurement were not significantly different ($P>0.05$) in groups. No side effects were seen during the deslorelin treatment, and sexual activity returned to normal after removing of implants, therefore it was suggetsed that deslorelin could be safely used as a succesful anti-fertility agent.

Keywords: *Angora Buck, Spermatogenesis, Deslorelin, Testicular measurements*

İletişim (Correspondence)
☎ +90 474 242 68 07/1279
✉ savasyildiz75@hotmail.com

GİRİŞ

Hayvanlarda üremenin denetlenmesi üzerine yapılan çalışmalar yaklaşık olarak 50 yıllık bir süreci kapsamaktadır. Bu alandaki araştırmaların çoğunluğu özellikle pet hayvancılığına yönelik olarak, cerrahi (orşiektomi/ovariohisterektomi) ve cerrahi olmayan yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Birçok hayvan sahibi istenmeyen çiftleşmelerin engellenmesinde kimyasal ajanlarla gerçekleştirilen cerrahi olmayan yöntemleri, cerrahi yöntemlere göre güvenilirliği, etkinliği ve maliyeti açısından daha fazla tercih etmektedir. Halen kastrasyona alternatif olacak çeşitli yöntemler üzerindeki çalışmalar devam etmektedir. Tüm bu yöntemlerin amacı fertiliteyi geri dönüşümlü olarak kesmektir [1].

Progestinler, androjenler ve GnRH analoglarının kullanımını içeren hormonal uygulamalar ya doğrudan hormon-reseptör ilişkisini keserek, ya da dolaylı olarak olumsuz geri bildirim yoluyla üremenin denetlenmesinde etkilerini gösterirler [1,2]. Bunların yanı sıra GnRH ve LH hormon reseptörleri veya zona pellusida proteinlerine karşı aşılama yolu ile immunokontrasepsiyon yöntemi de alternatifler arasındadır [1,3]. Cerrahi olmayan sterilizasyon için özellikle erkek kedi ve köpeklerde uygulanan testis içi veya epididimis içi enjeksiyonlar ve ultrason yardımıyla testisin çıkarılması tercih edilen diğer yöntemlerdendir [4].

Sentetik ve uzun etkili bir GnRH agonisti olan deslorelin, ilk olarak farklı türden dişi hayvanlarda ovulasyonun senkronizasyonu, CL fonksiyonunun desteklenmesi ve folliküler dalgada dominant follikülün oluşumunun geciktirilmesi yani siklusun baskılanması amacıyla kullanılmaya başlanmıştır [5-10]. Son yıllarda ise, erkek köpek ve vahşi hayvan türlerinde spermatogenezisin ve dolayısıyla seksüel aktivitenin baskılanması amacıyla cerrahi yönteme karşı bir seçenek olarak kullanım alanı bulmaya başlamıştır [11-15]. Ancak ekonomik değeri olan erkek küçük ruminantlarda bu hormon henüz kullanılmamış ve etkisi ortaya konmamıştır.

Erkek hayvanlarda hormon sekresyonu ve reprodüktif faaliyetlerin kontrolü hipotalamo-hipofizeal-testiküler köprü adı verilen bir mekanizma ile sağlanmaktadır [16]. Çoğu türde deslorelin etkisini hipotalamo-hipofizeal-gonadal köprü mekanizmasını sekteye uğratarak, siklik aktivitenin engellenmesi şeklinde gerçekleştirmektedir [12,17,18].

Deslorelinin etkisi akut ve kronik olmak üzere iki fazda gerçekleşmektedir. Akut fazda LH plazma konsantrasyonun artışına eş zamanlı olarak plazma testosteron konsantrasyonunun artışı eşlik eder. Kronik fazın etkisi ise, GnRH agonistinin dozu ve hayvanın türüne göre farklılık gösterebilir [14,19]. Belirli aralıklarla ve uzun süreli enjeksiyon tarzında uygulanan ya da implant tarzındaki GnRH'nın, adenohipofizdeki reseptörleri sürekli uyararak duyarsızlaştırması sonucu FSH ve LH salınımını ortadan kaldırdığı, bunun neticesinde de spermatogenezisin kesintiye uğradığı belirtilmektedir [1,17].

Yapılan çeşitli çalışmalarda uzun etkili GnRH analoğu deslorelinin geri dönüşümlü bir antifertilite ajanı olarak işlev gördüğü ve seksüel aktiviteye olan etkilerinin türe, ırka, doza ve uygulama süresine bağlı olarak değişebileceği bildirilmiştir [1,12,17]. Plazma testosteron konsantrasyonu, skrotal çevre, sperma kalitesi gibi kriterler baz alınarak deslorelinin geri dönüşümlü antifertilite etkinliğinin değerlendirildiği bir araştırmada, 30 adet erkek köpeğe subkutan olarak implante edilen deslorelin asetatın (0.08-0.79 mg/kg doz aralığında) tüm tedavi gruplarında plazma testosteron konsantrasyonun ortalama 17. günde 1 ng/ml' nin altına düştüğü ve bu durumun 3 ay ile 2.7 yıllık bir süre zarfında devam ettiği bildirilmiştir [3]. Başka bir çalışmada ise 0.5-1 mg/kg dozda deslorelin içeren implantların uygulandığı 5 adet erkek köpekte plazma testosteron konsantrasyonun ve prostat bezi ölçülerinin önemli derecede düşüş gösterdiği rapor edilmiştir [2].

Berstchinger ve ark.[20], 4.7 mg/kg, 5.0 mg/kg ve 6.0 mg/kg deslorelin implante ettiği erkek çitalarda plazma testosteron konsantrasyonu, testiküler ölçüler ve spermatolojik parametreleri değerlendirmişler ve sonuçta seksüel davranışların etkili bir şekilde baskılandığını, testosteron seviyelerinin yaklaşık olarak 1 yıl boyunca 1 ng/ml'nin altında seyretmesinin, implantın testosteron sentezini başarılı bir şekilde inhibe ettiğinin bir işareti olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca deslorelinin 6 mg/kg dozda verildiğinde bu hayvanlarda seksüel fonksiyonları baskılaması ve herhangi bir yan etkisinin bulunmaması açısından güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Schoemaker ve ark.[21], 21 adet erkek gelincikte seksüel aktivitenin baskılanması için cerrahi yöntem, deslorelin implantı ve placebo implant metodlarını karşılaştırmışlar ve deslorelin grubundaki hayvanlarda plazma FSH ve testosteron konsantrasyonları, testis ölçüleri ve spermatogenezisin diğer iki gruba göre daha etkili bir şekilde baskılandığını ortaya koymuşlardır. Ayrıca dişi hayvanlarla kurulan ilişkide önemli bir yere sahip olan koku duyarlılığının deslorelin grubunda en az seviyeye indiğini gözlemlemişler ve sonuçta bu türlerde hiperadrenokortisizmin etiyolojik bir faktörü olarak bilinen cerrahi kastrasyonun yerine iyi bir alternatif olabileceğini bildirmişlerdir.

Aynı türde yapılan benzer bir çalışmada ise, deslorelin grubundaki erkek hayvanlarda dişilerin varlığında veya yokluğunda aralarındaki saldırganlığın cerrahi yöntemle kastre edilen ve placebo implant uygulananlara göre son derece az olduğu gözlemlenmiştir. Sonuçta cerrahi yöntemde ciddi medikal problemlerin ortaya çıkabileceği göz önüne alındığında, deslorelinin uygun bir alternatif olabileceği bildirilmiştir [14].

Bu çalışmada, son yıllarda bazı hayvan türlerinde seksüel aktivitenin ertelenmesi amacıyla kullanılan, fakat tekelerdeki etkisi ortaya konmamış olan GnRH agonisti deslorelinin plazma testesteron düzeyleri ve testis ölçüleri üzerine etkileri ile uygulamanın herhangi bir yan etki oluşturup oluşturmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Çalışmanın hayvan materyalini Lalahan Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsünde bulunan aşım sezonu içerisindeki 2-5 yaşlı 12 baş Ankara tekesi oluşturdu. Tekeler her grupta 6 baş teke bulunacak şekilde rastgele iki gruba ayrıldı. Araştırmada kullanılan tekeler, çalışma süresince Lalahan Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsünde sürüden ayrı olarak özel bir bölmede barındırıldı. Tekeler çalışma öncesi sağlık kontrolünden geçirildi ve hayvanların beslenmesi bir örnek olarak gerçekleştirildi.

Seksüel aktivite üzerine etkisi araştırılan GnRH anoloğu deslorelin, (Suprelorin, 4.7 mg GnRH, Peptech Animal Health, Avustralya) 6 baş tekenin kulak derisi altına uygulandı ve implantlar burada 15 gün süre ile bırakıldı (Grup I, n=6). Kontrol grubundaki tekelere ise, placebo uygulaması yapıldı (Grup II, n=6). İmplantların uygulanmasından itibaren (0. gün) tüm hayvanlarda 10'ar gün aralıklarla 40 gün boyunca başlıca testiküler parametreler (testis hacmi, uzunluğu, çapı, çevresi) ve epididimis ölçüleri ile plazma testosteron düzeyi değerleri tespit edildi.

Testiküler parametrelerin değerlendirilmesinde testis hacmi, testis uzunluğu, çapı, çevresi, klasik ölçme yöntemleri, epididimal ölçülerin belirlenmesinde ise ultrasonografi cihazı (B Mod Real Tıme linear rektal prob ve Shimadsu SDL32) kullanıldı.

Plazma testosteron seviyesinin belirlenmesi amacıyla, deslorelin uygulaması yapılmadan hemen önce (0.gün) ve uygulama süresince 3 günde bir vena jugularisten 2 ml kan alındı. Kan alma işlemine implantların çıkarılmasından sonra da devam edildi. Aynı işlem kontrol grubundaki tekeler için de gerçekleştirildi. Alınan kanlar, santrifüjde (Hettich, Universal 3R) 3000 d/dk'da 10 dk santrifüje edilerek kan plazması ayrıldı ve değerlendirilinceye kadar -20°C'de saklandı. Plazma testosteron seviyesinin belirlenmesinde Hotzel ve ark.[22] 'nın bildirmiş olduğu RIA yöntemi kullanıldı.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 12.0 istatistik programında, t-test ve descriptes istatistik programları ile yapıldı.

BULGULAR

İmplantların uygulanmasından itibaren (0. gün) tüm hayvanlarda belirli aralıklarla 40 gün boyunca başlıca testiküler parametreler (testis hacmi, uzunluğu, çapı, çevresi) ve epididimis ölçüleri ile plazma testosteron düzeyi değerleri belirlendi.

Deslorelin grubunda, implant uygulamasını takiben plazma testosteron seviyesi en düşük olarak 4.08±1.91 ng/ml ile 3. günde, en yüksek olarak 7.64±1.98 ng/ml ile 6. günde saptanmıştır *(Tablo 1)*.

Kontrol grubunda plazma testosteron seviyeleri açısından en düşük ve en yüksek değer sırası ile 4.51±2.66 ng/ml ve 9.57±3.21 ng/ml olarak tespit edilmesine rağmen, tüm uygulama süresi boyunca değerlerin birbirine yakın düzeylerde seyrettiği belirlenmiştir. İmplantlar çıkarılmadan önce sade-

ce 3. günde elde edilen testosteron değerleri açısından deslorelin (4.08±1.91 ng/ml) ve kontrol grubu (6.79±5.0 ng/ml) arasında istatistiksel farkın önemli olduğu tespit edilmiştir (P<0.05). İmplantlar çıkarıldıktan sonraki 6. gün (P<0.01), 9. gün (P<0.05), 12. gün (P<0.01), 18. gün (P<0.05) ve 21. günde (P<0.05) gruplar arasında testosteron değeri bakımından istatistiksel olarak fark olduğu belirlenmiştir *(Tablo 1)*.

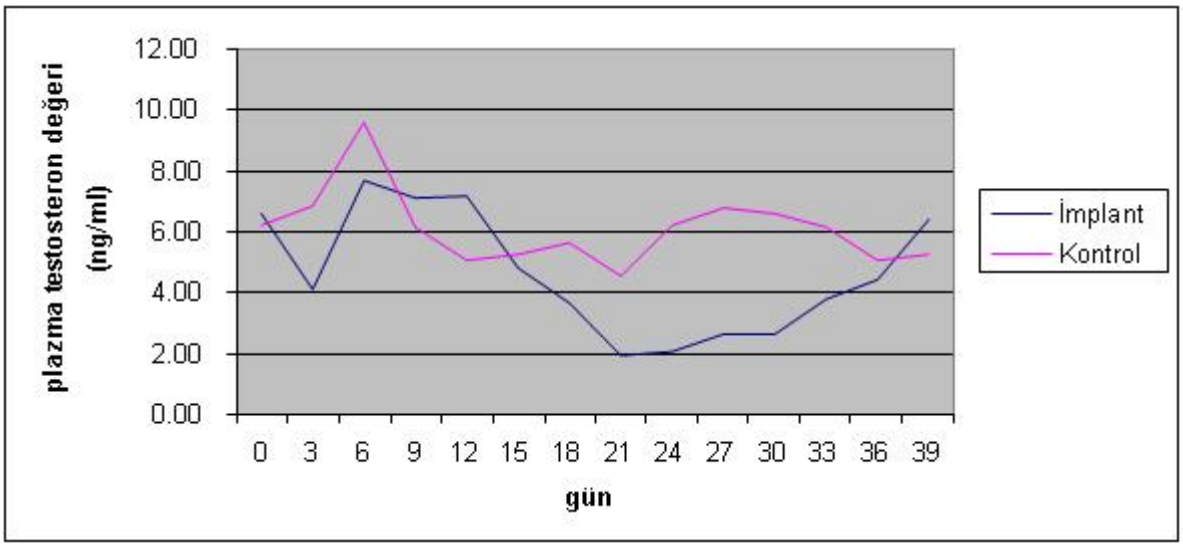
Tablo 1. *Deslorelin ve kontrol gruplarında elde edilen ortalama plazma testosteron değerleri (ng/ml)*
Table 1. *Mean plasma testosteron levels estimated in deslorelin and control groups (ng/ml)*

Günler	Deslorelin (n=6) (X ± Sx)	Kontrol (n=6) (X ± Sx)	P
0	6.57±2.85	6.22±2.94	P>0.05
3	4.08±1.91	6.79±5.0	P<0.05
6	7.64±1.98	9.57±3.21	P>0.05
9	7.05±3.12	6.14±5.28	P>0.05
12	7.16±2.62	5.02±1.73	P>0.05
15	4.76±1.80	5.22±2.58	P>0.05
18	3.66±2.10	5.60±5.04	P>0.05
21	1.90±0.87	4.51±2.66	P<0.01
24	2.05±0.50	6.22±2.94	P<0.05
27	2.59±0.90	6.79±5.0	P<0.01
30	2.63±0.68	9.57±3.21	P>0.05
33	3.79±0.98	6.14±5.28	P<0.05
36	4.38±0.65	5.02±1.73	P<0.05
39	6.36±1.97	5.22±2.58	P>0.05

Plazma testosteron seviyesinin deslorelin grubunda hormon uygulamasının ilk gününden 12. güne kadar yükseldiği, 15. günden itibaren ise düşmeye başladığı tespit edilmiştir. İmplantların çıkarılmasından sonraki 24. günde plazma testosteron seviyesinin yaklaşık olarak başlangıçtaki düzeyine ulaştığı gözlemlenmiştir *(Şekil 1)*.

Yapılan çalışmada kimi testiküler parametreler ve epididimal ölçüler ortalama birer hafta aralıklarla değerlendirilmiştir.

Deslorelin grubunda testis hacmi, uzunluğu, çapı, çevresi ve epididimal ölçüler açısından en düşük ve en yüksek değerler sırasıyla, 391.7±10.3 ml, 17.0±2.2 cm, 2.5±0.5 cm, 0.56±0.09 mm ve 557.5±136.9 ml, 18.3±2.3 cm, 3.1±0.5 cm, 29.2±2.4 cm, 0.89±0.08 mm olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise söz konusu parametreler için en düşük ve en yüksek değerler sırasıyla, 411.2±79.9 ml, 17.0±1.5 cm, 2.1±0.4 cm, 27.4±2.1 cm, 0.64±0.03 mm ve 415.5±82.3 ml, 17.5±2.0 cm, 17.5±1.5 cm, 2.4±0.3 cm, 2.3±0.4 cm, 28.0±2.2 cm, 0.65±0.1 mm olarak elde edilmiştir. Deslorelin grubunda sadece testis hacmi değerlerinde zamana bağlı olarak sürekli bir azalma olduğu, diğer bütün parametreler açısından ise gerek implant grubu, gerekse kontrol grubunda birbirine yakın değerlerin ortaya çıktığı belirlenmiştir. Testis hacmi, uzunluğu, çapı, çevresi ve epididimal ölçüm değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptanmıştır (P>0.05; *Tablo 2*).



Şekil 1. Deslorelin ve kontrol gruplarında plazma testosteron konsantrasyonlarının zamana bağlı olarak değişimi (n=6)
Fig 1. Change according to time of plasma testosteron concentration in deslorelin and control groups (n=6)

Tablo 2. *Deslorelin ve kontrol gruplarında elde edilen ortalama testiküler ve epididimal ölçüm değerleri (cm/mm) (X±Sx)*
Table 2. *Mean testicular and epididiymal size values obtained in deslorelin and control groups (cm/mm) (X±Sx)*

Grup	Parametre	Günler				
		0	10	20	30	40
Deslorelin (n=6)	Testis hacmi (ml)	557.5±136.9	491.7±54.2	428.3±111.6	406.7±63.5	391.7±10.3
	Sağ testis uzunluğu (cm)	18.1±2.3	17.8±2.3	17.9±2.5	17.3±1.9	17.7±1.9
	Sol testis uzunluğu (cm)	17.6±2.3	17.8±2.8	18.3±2.3	17.0±2.2	18.2±2.1
	Sağ testis çapı (cm)	2.7±0.5	3.1±0.5	2.8±0.3	2.8±0.2	3.0±0.4
	Sol testis çapı (cm)	2.5±0.5	3.0±0.7	2.7±0.4	2.7±0.4	3.0±0.5
	Testis çevresi (cm)	25.5±4.6	28.9±2.8	28.3±2.0	27.9±1.9	29.2±2.4
	Epididimis çapı (mm)	0.89±0.08	0.83±0.1	0.79±0.09	0.66±0.07	0.56±0.09
Kontrol (n=6)	Testis hacmi (ml)	411.7±80.4	411.2±79.9	413.3±78.6	414.3±80.3	415.5±82.3
	Sağ testis uzunluğu (cm)	17.1±2.1	17.2±2.2	17.2±2.0	17.4±2.0	17.5±2.0
	Sol testis uzunluğu (cm)	17.0±1.5	17.0±1.6	17.2±1.5	17.5±1.5	17.5±1.5
	Sağ testis çapı (cm)	2.3±0.3	2.3±0.3	2.4±0.3	2.4±0.3	2.4±0.3
	Sol testis çapı (cm)	2.1±0.4	2.1±0.4	2.2±0.4	2.2±0.4	2.3±0.4
	Testis çevresi (cm)	27.4±2.1	27.5±2.1	27.7±1.9	27.9±2.1	28.0±2.2
	Epididimis çapı (mm)	0.64±0.03	0.64±0.1	0.65±0.1	0.65±0.1	0.65±0.1

TARTIŞMA ve SONUÇ

Uzun etkili bir GnRH agonisti olan deslorelinin anti-fertilite etkinliği üzerine yapılan literatür taramaları sonucu, bu çalışmadaki hayvan materyalini oluşturan Ankara tekesi ile ilgili özgün makale ve derlemelere rastlanamadığından dolayı farklı tür memelilerde yapılmış olan çalışmalardan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır.

Bertschinger ve ark.[17], 4 erkek çita ve bir yabani erkek köpeğe 6 mg deslorelin uygulayarak, reprodüktif fonksiyon ve davranışlarını inceledikleri bir araştırmada uygulamadan sonraki 82. günde ejakulatta spermatozoa bulunmadığını bildirmişlerdir. Aynı araştırmada uygulamadan bir ay sonra plazma testosteron seviyelerinin bazal seviyede (<1ng/ml) olduğunu gözlemlemişlerdir. Buna ek olarak, uygulamadan sonraki 24. ayda dahi plazma testosteron konsantrasyonu ve testiküler ölçülerde sürekli olarak bir azalma olduğunu kaydetmişlerdir. Bu araştırmada spermatolojik parametreler değerlendirilmemesine rağmen, elde edilen plazma testosteron seviyesinin uygulamadan sonraki 20. gün civarında yaklaşık olarak bazal seviyede olması (1.90±0.87 ng/ml) ve testiküler parametrelerin düşüş eğiliminde olması nedeniyle (özellikle deslorelin grubundaki testis hacmi) her iki çalışmanın uyum içerisinde olduğu düşünülmektedir.

Yaptığımız araştırmanın deslorelin grubunda plazma testosteron konsantrasyonlarının implantın uygulanmasıyla birlikte (2. gün hariç) yükselmeye başladığı (deslorelinin etkisi ile FSH ve LH salınımının uyarılması) 15. günde implantın çıkarılmasını takiben düşüşe geçtiği (reseptörlerin duyarsızlaşması) ve 24. günde yeniden başlangıçtaki değerlerine ulaştığı tespit edilmiştir. Söz konusu sonuçlar ve son plazma değerlerinde elde edilen testosteron düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel farkın ortaya çıkmaması deslorelin uygulamalarının geri dönüşümlü olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmada elde edilen bu sonuçları, çeşitli araştırmalarda bildirilen, belirli aralıklarla ve uzun süreli enjeksiyon tarzında uygulanan ya da implant tarzındaki GnRH'nın, adenohipofizdeki reseptörleri sürekli uyararak duyarsızlaştırması sonucu Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) ve Luteinleştirici Hormon (LH) salınımını ortadan kaldırarak gonadal steroidlerin konsantrasyonunda bir azalma meydana geldiği ve bunun neticesinde de spermatogenezisin kesintiye uğradığı bulguları destekler niteliktedir [1,17].

Junaidi ve ark.[13], 4 adet erkek köpeğe subkutan deslorelin implantı yerleştirerek plazma LH ve testosteron konsantrasyonlarını incelemişler ve sonuçta ilk 4 hafta içerisinde elde edilen konsantrasyon değerlerinin bazal seviyeye dahi ulaşmadığını tespit etmişlerdir. Buna ek olarak, plazma testosteron ve LH konsantrasyonları ile sperma kalitesinin uygulamadan 60 hafta sonra normale döndüğünü

(implantların çıkarılmasından sonra) gözlemlemişlerdir. Tarafımızdan yapılan çalışmada ise, plazma testosteron seviyeleri sürekli olarak bazal seviyenin üzerinde ölçülmüş ve implantın çıkarılmasından sonraki 24. günde başlangıçtaki seviyesine dönmüştür. Söz konusu parametrelerle ilgili olarak iki çalışma arasındaki farklılığın hormonun uygulama süresi, dozu ve farklı hayvan türlerin kullanılmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Bertschinger ve ark.[12], yabani erkek karnivorlarda implant uygulanmasından sonra fertilitenin 6 hafta boyunca devam ettiğini ve deslorelinin vücut ağırlığına 3-15 mg/kg verildiğinde reprodüktif fonksiyonların yaklaşık olarak 12 ay boyunca baskılanabileceğini bildirmişlerdir. Bu sonuç çalışmamızda elde edilen plazma testosteron seviyesinin araştırma süresince bazal seviyenin üzerinde bulunmasını destekler niteliktedir.

Erkek köpeklerde spermatogenezisin 1 yıldan daha uzun süre baskılanabilmesi için uygulanan deslorelin dozunun 2.5 mg/kg'dan az olmaması gerektiği bildirilmiştir [3]. Aynı araştırmacılar, yine erkek köpeklerde deslorelini 3 mg, 6 mg ve 12 mg'lık dozlarda uygulayarak, skrotal çevre ölçüsü ve plazma testosteron konsantrasyonlarını incelemişlerdir. Sonuçta tüm tedavi gruplarında plazma testosteron düzeyinin 6-25 gün içerisinde 1 ng/ml'nin altına indiğini, 17.5±1.52 günde hormon düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel fark olduğunu, skrotal çevre ölçülerinin zamana bağlı olarak azaldığını, bireysel faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte deslorelinin etkinlik süresinin doza bağlı olduğunu bildirmişlerdir [3]. Yaptığımız araştırmada da elde edilen skrotal çevre ölçümleri açısından gruplar arasında fark bulunmamasına rağmen, zamana bağlı olarak sürekli olarak bir azalma tespit edilmiştir. Bu bulguyu destekler nitelikte Bertschinger ve ark.[21], erkek çitalarda yaptıkları bir çalışmada deslorelin grubunda testiküler ölçülerdeki değişikliğin minimum seviyede yada hiç olmadığını saptamışlardır. Testiküler ölçülerin seminifer tubul aktivitesinin bir işareti olduğu düşünülecek olursa söz konusu parametredeki minimum düzeydeki azalma spermatogenezin inaktif hücre safhasının uzun zaman almasına bağlı olarak tamamen inhibe olmamasından kaynaklanabilir. Plazma testosteron konsantrasyonu sonuçlarının farklı olmasında, yine hormonun uygulama dozu, süresi, bireysel ve çevresel faktörlerin etkili olabileceği sanılmaktadır.

Bu çalışmada değerlendirilen parametreler direkt olarak tekelerde reprodüktif etkinliğin baskılanması ve spermatogenezisin kesintiye uğradığına birebir ışık tutmasa da, testosteron hormonunun spermatogenezisin başlaması ve devamlılığı için en önemli faktörlerden birisi olduğu [16] göz önünde bulundurulacak olursa, elde ettiğimiz plazma testosteron düzeyi bulgularının bu anlamda bir referans olabileceği düşünülmektedir. Buna ek olarak çalışmada elde edilen plazma testosteron konsantrasyonun başlangıçta artarak belirli bir süre sonra bazal seviyeye yaklaşması ve skrotal çevre ölçüsünün zamana bağlı olarak azalması bulguları ile implantın herhangi bir yan etkisinin olmaması çeşitli araştırmacıların bulguları ile paralellik göstermektedir [14,18,21,22].

Sonuç olarak; deslorelinin herhangi bir yan etkisinin ortaya çıkmaması, uygulama kolaylığı ve implantların çıkarılmasından belli bir süre sonra plazma testosteron seviyesinin normale dönmesi açısından başarılı bir geri dönüşümlü anti-fertilite ajanı olarak kullanılabileceği kanaatine varılmıştır. Ayrıca, ekonomik değeri olan diğer evcil hayvanlarda kullanılabilirliğinin yaygınlaşması için özellikle uygulama dozu ve süresi ile ilgili olarak daha ileri araştırmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Kutzler M, Woodd A:** Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*, 66, 514-525, 2006.
2. **Gobello C:** Dopamine agonists, anti-progestins, anti-adrogens, long-term-release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction: A review. *Theriogenology*, 66, 1560-1567, 2006.
3. **Trigg TE, Wright PJ, Armour AF, Williamson PE, Junaidi A, Martin GB, Doyle AG, Walsh J:** Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs. *J Reprod Fertil Suppl,* 57, 255-261, 2001.
4. **Thatcher WW, Guzeloglu A, Meikle A, Kamimura S, Bilby T, Kowalski AA, Badinga L, Pershing R, Bartolome J, Santos JEP:** Regulation of embryo survival in cattle. *Reprod Supll,* 61, 253-566, 2003.
5. **Stich KL, Wendt KM, Blanchard TL, Brinsko SP:** Effect of a new injectable short-term release deslorelin in foal-heat mares. *Theriogenology*, 62, 831-836, 2004.
6. **Bartolome JA, Santos JEP, Pancarci SM, Melendez P, Arteche ACM, Hernandez O, Archbald LF, Trigg T, Thatcher WW:** Induction of ovulation in nonlactating dairy cows and hiefers using different doses of a deslorelin implant. *Theriogenology*, 61, 407-419, 2004.
7. **Baker DL, Wild MA, Connor MM, Ravivarapu HB,**

Dunn RL, Nett TM: Gonadotropin-releasing hormone agonist: A new approach to reversible contraception in female deer. *J Wildl Dis,* 40, 713-724, 2004.

8. **Padula AM, Macmillan KL:** Restoration patterns for luteinizing hormone and ovarian function following treatment with GnRH agonist implants (deslorelin) for 7, 14 or 21 days in cycling dairy cows. *Anim Reprod Sci,* 87, 11-24, 2005.
9. **Güngör Ö, Pancarcı SM, Çenesiz M, Beceriklisoy, HB, Kanca H:** Effect of GnRH implant (Deslorelin) with different formulation on fertility and delay oestrous cycle in ewes. *Bull Vet Ins Pulawy,* 51, 25-29, 2007.
10. **Güngör Ö, Baştan A, Sarıözkan S, Erol H, Kaya M, Oral H, Kaçar C:** The effect of deslorelin on estrus cycle in ewes. *Indian Vet J,* 83, 821-823, 2007.
11. **Junaidi A, Williamson P, Cummins JM, Martin GB, Trigg TE:** Reproductive function and pituitary responses to gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) in male dogs treated with the GnRH agonist, deslorelin. *Aust Soc Reprod Biol,* (Abstract), 1998.
12. **Bertschinger HJ, ASA CS, Calle PP, Long JA, Bauman K, Dematteo K, Jochle W, Trigg TE, Human A:** Control of reproduction and sex related behaviour in exotic wild carnivores with the GnRH analogue deslorelin: preliminary observations. *J Reprod Fertil Suppl,* 57, 275-283, 2001.
13. **Junaidi A, Williamson P, Cummins JM, Martin GB, Trigg TE:** Use of a new drug delivery formulation of the gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) analogue Deslorelin for reversible long-term contraception in male dogs. *Reprod Fertil Dev,* 15, 317-322, 2003.
14. **Vinke CM, Van Dejk R, Houx BB, Schoemaker NJ:** The effects of surgical and chemical aggression, sexuel behaviour and play behaviour, in male ferret *(Mustela putorius furo). App Anim Behaviour Sci,* 115, 104-121, 2008.
15. **Trigg TE, Doyle AG, Walsh JD:** Advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction. **In,** *Proc. 5th International Symposium on Canine and Feline Reproduction.* P.p. 49-51 (abstract), 2004.
16. **Birler S:** Reprodüktif Endokrinoloji. Evcil Hayvanlarda Reprodüksiyon ve Sun'i Tohumlama. 1-18. Masa Üstü Yayımcılık. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Ders Notu, No: 59, 1996.
17. **Bertschinger HJ, Trigg TE, Jochle W, Human A:** Induction of contraception in some African wild carnivores by downregulation of LH and FSH secretion using the GnRH analogue deslorelin. *Reprod Suppl,* 60, 41-52, 2001.
18. **Trigg TE, Doyle AG, Walsh JD, Swangchan-utai T:** A review of advances in the use of the GnRH agonist in control of reproduction. *Theriogenology*, 66, 1507-1512, 2006.
19. **D' Occio MJ, Fordyce G, Whyte TR, Aspden WJ, Trigg TE:** Reproductive responses of cattle to GnRH agonists. *Anim Reprod Sci,* 60-61, 433-442, 2000.
20. **Bertschinger HJ, Jago M, Nöthling JO W, Human A:** Repeated use of GnRH analogue deslorelin to down-regulate reproduction in male cheetahs *(Acinonyx jubatus). Theriogenology*, 66, 1762-1767, 2006.
21. **Schoemaker NJ, Van Dejk R, Muijlaert B, Kik MJL, Kuijten AM, de Jong FH, Trigg TE, Kruitwagen CLJJ, Mol JA:** Use of gonadotropin releasing hormone agoinst implant as an alternative for surgical castration in male ferrets (Mustela putorius furo). *Theriogenology*, 70, 161-167, 2008.
22. **Hötzel MJ, Walkden-Brown SW, Blackberry MA, Martin GB:** The effect of nutrition testicular growth in mature Merino rams involves mechanisms that are independent of changes in GnRH pulse frequency. *J Endocrinol,* 147, 75-85, 1995.