

**OVARİOHİSTEREKTOMİ YAPILAN
KEDİLERDE ANTİ-MÜLLERİAN
HORMON DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Fatmanur ÖZTÜRK

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Oktay YILMAZ

Tez No:2026-003

Afyonkarahisar

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

OVARİOHİSTEREKTOMİ YAPILAN KEDİLERDE
ANTI-MÜLLERİAN HORMON DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan

Veteriner Hekim Fatmanur ÖZTÜRK

Danışman

Prof. Dr. Oktay YILMAZ

Tez No:2026-003

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ KABUL VE ONAY

Öğrencinin	Adı- Soyadı	Fatmanur ÖZTÜRK
	Numarası	223310012
	Anabilim Dalı	Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı
	Program	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora
Tezin Başlığı		Ovariohisterektomi Yapılan Kedilerde Anti-Müllerian Hormon Düzeylerinin Değerlendirilmesi
Tez Savunma Sınav Tarihi		12.01.2026
Tez Savunma Sınav Saati		10:30
Yukarıda bilgileri verilen tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.		
Başkan	Prof. Dr. Duygu BAKİ ACAR	
Üye	Prof. Dr. Ahmet SABUNCU	
Üye	Prof. Dr. Oktay YILMAZ	
Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun / / tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır. Prof. Dr. Mustafa TEKERLİ Enstitü Müdürü		

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

/ /2026

Fatmanur ÖZTÜRK

ÖZET

Ovariohisterektomi Yapılan Kedilerde Anti-Müllerian Hormon Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasının amacı, dişi kedilerde ovariohisterektomi (OHE) sonrası serum anti-Müllerian hormon (AMH) ve progesteron düzeylerinde meydana gelen değişimleri belirlemek, bu hormonların postoperatif dönemdeki dinamiklerini ortaya koymak ve elde edilen bulguların ovaryan remnant sendromu (ORS) tanısındaki klinik değerini değerlendirmektir. Ovariohisterektomi, dişi kedilerde üreme kontrolü ve çeşitli jinekolojik hastalıkların önlenmesi amacıyla yaygın olarak uygulanan geri dönüşümsüz bir cerrahi yöntem olmakla birlikte, operasyon sonrası hormonal değişimlerin doğru yorumlanması özellikle ORS gibi komplikasyonların tanısında büyük önem taşımaktadır.

Çalışmanın materyalini, ovariohisterektomi uygulanan diöstrüs dönemindeki dişi kediler ile ovaryan remnant sendromu bulunan ve daha önce kısırlaştırılmış kediler oluşturmuştur. OHE operasyonları standart cerrahi tekniklerle gerçekleştirildi. Serum progesteron ve AMH düzeyleri operasyon öncesinde ve operasyon sonrası 1., 2., 3. ve 4. günlerde Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Test (ELISA) yöntemiyle ölçüldü. Elde edilen veriler uygun istatistiksel analizler kullanılarak değerlendirildi.

Diöstrüs grubunda serum progesteron düzeylerinin operasyon sonrası dönemde belirgin ve zamana bağlı bir düşüş gösterdiği saptandı. Progesteron düzeyleri birinci günde $6,59 \pm 0,48$ ng/ml iken, dördüncü günde $3,53 \pm 0,34$ ng/ml'ye gerileyerek istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($p < 0,001$). Serum AMH düzeylerinin de operasyon öncesi döneme göre postoperatif dönemde anlamlı düzeyde düşmüş olduğu belirlendi; birinci günde $0,71 \pm 0,08$ ng/ml olan AMH düzeyleri dördüncü günde $0,43 \pm 0,05$ ng/ml'ye düşerek istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturdu ($p < 0,05$).

ORS grubunda serum progesteron düzeylerinin çalışma boyunca yüksek seviyelerde seyrettiği ($7,71 \pm 0,42$ ng/ml), kısırlaştırılmış grupta ise bazal düzeylerde kaldığı ($0,12 \pm 0,01$ ng/ml) belirlendi ($p < 0,001$). Serum AMH düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, ORS grubunda ölçülen AMH konsantrasyonlarının $0,28 \pm 0,05$ ng/ml ile kısırlaştırılmış gruba ($0,10 \pm 0,01$ ng/ml) kıyasla anlamlı derecede yüksek, ancak diöstrüs grubuna göre daha düşük olduğu saptandı ($p < 0,05$). Progesteron ve AMH düzeyleri arasındaki ilişki

değerlendirildiğinde, çalışma boyunca her iki hormon arasında orta düzeyde pozitif ve anlamlı korelasyonlar tespit edildi ($r=0,428-0,591$; $p<0,05$).

Sonuç olarak, bu çalışma AMH'nin luteal dönemde olan dişi kedilerde ovariohisterektomi sonrası postoperatif 3. günden sonra ovaryum dokusunun varlığını yansıtan güvenilir bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, progesteronun luteal aktiviteyi yansıtan postoperatif hızlı düşüşü ve AMH'nin yavaş eliminasyonu ORS şüpheli olgularda bu iki hormonun değerlendirilmesinin güvenilir bir teşhis aracı olabileceği düşünülmektedir. Elde edilen bulguların, ovariohisterektomi sonrası hormonal izlem protokollerinin geliştirilmesine ve AMH'nin veteriner jinekolojide klinik kullanımının standardizasyonuna katkı sağlayacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kedi, ovariohisterektomi, anti-Müllerian hormon, progesteron, ovaryan remnant sendromu

SUMMARY

Evaluation of the Concentrations of Anti-Müllerian Hormon in Cats Undergoing Ovariohysterectomy

The aim of this thesis was to determine the changes in serum anti-Müllerian hormone (AMH) and progesterone levels following ovariohysterectomy (OHE) in female cats, to evaluate the postoperative dynamics of these hormones, and to assess the clinical value of the obtained findings in the diagnosis of ovarian remnant syndrome (ORS). Ovariohysterectomy is a widely performed irreversible surgical procedure in female cats for reproductive control and prevention of various gynecological disorders; however, accurate interpretation of postoperative hormonal changes is of great importance, particularly in the diagnosis of complications such as ORS.

The study material consisted of female cats in the diestrus phase undergoing ovariohysterectomy, as well as cats diagnosed with ovarian remnant syndrome and previously spayed cats. OHE procedures were performed using standard surgical techniques. Serum progesterone and AMH levels were measured preoperatively and on postoperative days 1, 2, 3, and 4 using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. The obtained data were evaluated using appropriate statistical analyses.

In the diestrus group, serum progesterone levels showed a marked and time-dependent decrease during the postoperative period. Progesterone concentrations decreased significantly from 6.59 ± 0.48 ng/ml on the first day to 3.53 ± 0.34 ng/ml on the fourth day ($p < 0.001$). In contrast, serum AMH levels exhibited a slower decline pattern; AMH concentrations decreased from 0.71 ± 0.08 ng/ml on the first day to 0.43 ± 0.05 ng/ml on the fourth day, reaching a statistically significant difference ($p < 0.05$).

In the ORS group, serum progesterone levels remained persistently high throughout the study period (7.71 ± 0.42 ng/ml), whereas progesterone levels in the spayed group remained at basal concentrations (0.12 ± 0.01 ng/ml) ($p < 0.001$). Regarding serum AMH levels, AMH concentrations in the ORS group (0.28 ± 0.05 ng/ml) were significantly

higher than those in the spayed group (0.10 ± 0.01 ng/ml), but lower than those observed in the diestrus group ($p < 0.05$). Evaluation of the relationship between progesterone and AMH levels revealed moderate, positive, and statistically significant correlations between the two hormones throughout the study period ($r = 0.428\text{--}0.591$; $p < 0.05$).

In conclusion, this study demonstrates that AMH is a reliable biomarker reflecting the presence of ovarian tissue of queen in luteal period following postoperative 3. day. While progesterone exhibits a rapid decline pattern reflecting luteal activity, the slower elimination of AMH suggests that combined evaluation of these two hormones provides more reliable diagnostic outcomes in suspected cases of ovarian remnant syndrome. The findings of this study are expected to contribute to the development of postoperative hormonal monitoring protocols and to the standardization of AMH use in clinical veterinary gynecology.

Keywords: Feline, ovariectomy, anti-Müllerian hormone, progesterone, ovarian remnant syndrome

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, dişi kedilerde ovariohisterektomi sonrası hormonal değişimlerin değerlendirilmesi ve özellikle anti-Müllerian hormonun klinik kullanımına ilişkin güvenilir verilerin ortaya konulması amacıyla hazırlandı. Veteriner jinekoloji pratiğinde yaygın olarak uygulanan ovariohisterektomi operasyonu sonrasında meydana gelen hormonal dinamiklerin doğru şekilde yorumlanması hem cerrahi başarının değerlendirilmesi hem de ovaryan remnant sendromu gibi önemli komplikasyonların tanısında büyük önem taşıdı. Bu çalışmada, anti-Müllerian hormonun progesteron ile birlikte değerlendirilmesinin klinik tanıya olan katkısı ele alındı.

Tez süreci boyunca bilimsel bilgiye eleştirel bir bakış açısıyla yaklaşıldı, literatür verileri klinik uygulamalarla bütünleştirildi ve elde edilen bulgular etik ve akademik sorumluluk bilinci çerçevesinde yorumlandı. Çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılması aşamalarında karşılaşılan güçlükler, bilimsel araştırma disiplininin doğal bir parçası olarak değerlendirildi ve bu süreç mesleki gelişimime önemli katkı sağladı.

Bu tez çalışmasının her aşamasında bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, akademik yaklaşımı ve yapıcı eleştirileriyle çalışmama yön veren değerli danışmanım Prof. Dr. Oktay Yılmaz'a içten teşekkür ederim.

Çalışmanın yürütülmesi sırasında desteklerini esirgemeyen Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim elemanlarına ve teknik destek sağlayan tüm kurum ve kişilere teşekkür ederim. Bunun yanı sıra, eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan aileme ve anlayışlarıyla bu süreci kolaylaştıran tüm sevdiklerime şükranlarımı sunarım.

Bu çalışmanın, veteriner jinekoloji alanında ovariohisterektomi sonrası hormonal izlem ve ovaryan remnant sendromunun tanısına yönelik yapılacak ileri araştırmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Fatmanur ÖZTÜRK

Afyonkarahisar, 2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
SUMMARY	iii
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Kedilerde Üreme Fizyolojisi	2
1.1.1. Proöstrüs	3
1.1.2. Östrüs	3
1.1.3. İnteröstrüs	4
1.1.4. Diöstrüs	5
1.1.5. Anöstrüs	5
1.2. Ovariohisterektominin Tanımı ve Klinik Önemi	6
1.3. Ovariohisterektominin Endikasyonları	8
1.4. Cerrahi Yaklaşımlar	9
1.4.1. Açık Cerrahi Modeli	9
1.4.2. Laparoskopik Model	10
1.4.3. Flank Modeli	11
1.5. Ovariohisterektomi Cerrahisinde Oluşabilecek Komplikasyonlar	12
1.5.1. İntraoperatif Komplikasyonlar	12
1.5.2. Postoperatif Komplikasyonlar	14
1.6. Anti-Müllerian Hormon	22
1.6.1. Anti-Müllerian Hormon ve Etki Mekanizması	22

1.6.2. AMH Düzeyini Etkileyen Faktörler	26
1.6.3. AMH ve Folikülogenezis	28
1.7. Anti-Müllerian Hormonun Klinik Kullanımı	29
1.7.1. AMH'nin Tanısal Değeri ve Referans Aralıkları	29
1.7.2. Ovarian Remnant Sendromunda AMH Kullanımı	30
1.7.3. Anti-Müllerian Hormonun Gebelik ile İlişkisi	31
1.7.4. Ovaryum rezervi ve fertilitenin belirlenmesi	33
2. GEREÇ VE YÖNTEM	36
2.1. Gereç	36
2.2. Metot	36
2.2.1. Ovariohisterektomi Operasyonları	36
2.2.2. Serum Progesteron ve Anti-Müllerian Hormon Ölçümleri	37
2.3. İstatistiksel Analizler	41
3. BULGULAR	42
4. TARTIŞMA	49
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
6. KAYNAKÇA	58
7.EKLER	70
7.1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı	70
ÖZGEÇMİŞ	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

OHE: Ovariohisterektomi

OVE: Ovariektomi

AMH: Anti-Müllerian Hormon

MIS: Müllerian İnhibe Edici Madde

ORS: Ovarian Remnant Sendromu

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

LH: Luteinleştirici Hormon

APR: Akut Faz Yanıtı

APP: Akut Faz Proteinleri

SAA: Serum Amiloid A

AGP: Alfa-1 Asid Glikoprotein

Hp: Haptoglobin

Fb: Fibrinojen

ASA: American Society of Anesthesiologists (ASA Skoru)

OE: Ovariektomi

CL: Corpus Luteum

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

TGF- β : Transforming Growth Factor Beta

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Ovariohisterektomi operasyonu sırasında kullanılması tavsiye edilen ligatürler ve bölgeleri (Anonim, 2020).	10
Şekil 1.2. AMH ve folikülogenezis. 1. Primordial folikül gelişimini engellemesi. 2. Antral folikülün FSH duyarlılığını engellemesi (Grynnerup vd., 2012).	29
Şekil 2.1. Progesteron Ölçümleri İçin Çalışılan Elisa Kiti ve Elisa Pleyti.....	39
Şekil 2.2. Progesteron Ölçümleri İçin Çalışılan kitin R ² Grafiği (R ² = 0,996)	39
Şekil 2.3. Anti- Müllerian Hormon (AHM) Ölçümleri İçin Çalışılan Elisa Kiti ve Elisa Pleyti.....	40
Şekil 2.4. Anti- Müllerian Hormon (AHM) Ölçümleri İçin Çalışılan kitin R ² Grafiği ..	40
Şekil 3.1. Diöstrüs dönemindeki kedilerde (n=28) kan progesteron düzeylerinin (ng/ml) günlere göre ortalama (±SEM) değişimi.	43
Şekil 3.2. Diöstrüs dönemindeki kedilerde (n=28) AMH düzeylerinin (ng/ml) günlere göre ortalama (±SEM) değişimi.	43
Şekil 3.3. Gruplara göre progesteron düzeyleri (ng/ml).	45
Şekil 3.4. Gruplara arasında AMH Düzeyleri (ng/ml).	45
Şekil 3.5. Çalışma boyunca (birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günler) ölçülen kan progesteron (ng/ml) değerleri ile AMH düzeyleri (ng/ml) arasındaki ilişki.....	48

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. Diöstrüs grubundaki kedilerde (n=28) kan progesteron (ng/ml) ve AMH (ng/ml) düzeylerinin çalışmanın farklı günlerindeki konsantrasyonları.....	42
Tablo 3.2. Gruplara göre Progesteron (ng/ml) ve AMH (ng/ml) düzeylerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 3.3. Çalışma boyunca diöstrüs, ovaryan remnant sendrom (ORS) ve kısırlaştırılmış hayvanların kan progesteron (ng/ml) düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	46
Tablo 3.4. Çalışma boyunca diöstrüs, ovaryan remnant sendrom (ORS) ve kısırlaştırılmış hayvanların kan AMH (ng/ml) düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	47
Tablo 3.5. Kan progesteron (P4, ng/ml) konsantrasyonları ile AMH (ng/ml) düzeyleri arasındaki ilişki.....	48

1. GİRİŞ

Kedilerde üreme fizyolojisi, türün mevsimsel ve provoke ovulasyon özelliği nedeniyle diğer evcil memelilerden belirgin şekilde farklılık gösterir. Dişi kedilerin üreme faaliyetleri genellikle gün ışığı süresinin arttığı ilkbahar ve yaz aylarında yoğunlaşır. Ovulasyonun oluşması için koitus gereklidir ve bu durum luteal fazın başlamasında temel fizyolojik mekanizmadır (Feldman ve Nelson, 2004). Bu özellik, kedilerde reproduktif kontrolün klinik açıdan yönetilmesini güçleştiren bir faktör olarak değerlendirilir.

Yaklaşık 10.000 yıldır insanlarla aynı yaşam alanını paylaşan kediler (*Felis catus* / *Feline domesticus*), şehir ve ev yaşamına uyum sağlamış en eski evcil türlerden biridir. Ancak üreme fizyolojileri ve davranış özellikleri nedeniyle, yüksek üreme hızına bağlı olarak kontrolsüz popülasyon artışı önemli bir sorun oluşturmaktadır. Ayrıca ev ortamında yaşayan kedilerin zaman zaman dışarıya yönelme eğilimi göstermeleri, bu durumu daha da karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle, üreme fonksiyonlarının baskılanmasına yönelik olarak veteriner hekimler ve bilim insanları tarafından bilimsel araştırmalar günümüzde de devam etmektedir (Güneş, 2018).

Ovariohisterektomi (OHE), dişi kedilerde hem popülasyon kontrolü hem de çeşitli jinekolojik ve sistemik hastalıkların önlenmesi amacıyla yaygın şekilde uygulanan bir cerrahi girişimdir. Bu operasyon, uterus ve ovaryumların tamamının çıkarılmasına dayanır ve kalıcı sterilizasyon sağlar. Östrüs döneminde dişilerde görülen yerde yuvarlanma, yüksek sesle miyavlama gibi davranışlar ile birlikte interöstrüs aralığının oldukça kısa olması, kedi ile sahibi arasındaki ilişkiyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu durum, hayvan sahiplerini çoğu zaman üreme kontrolü sağlayacak kalıcı bir çözüm arayışına yönlendirmekte ve OHE operasyonunu tercih edilen yöntem haline getirmektedir (Oliveira vd., 2014). Klinik açıdan OHE, piyometra, ovaryum kistleri, neoplaziler ve istenmeyen gebeliklerin önlenmesinde etkili bir yöntemdir (Johnston vd., 2001; Polson vd., 2012; Yağcı vd., 2018). Ancak her cerrahi girişimde olduğu gibi, OHE sonrası dönemde hem cerrahi hem de hormonal kaynaklı komplikasyonlar görülebilmektedir.

1.1. Kedilerde Üreme Fizyolojisi

Dişi kediler, mevsime bağlı olarak birden fazla kızgınlık dönemi geçiren ve ovulasyonu çiftleşme (koitus) ile uyarılan mevsimsel poliöstrik türlerdir. Ancak bazı bireylerde ovulasyon, çiftleşme gerçekleşmeden de görsel uyarılar veya feromon etkisiyle kendiliğinden tetiklenebilmektedir (Johnston vd., 2001). Seksüel aktivitenin dönemsel olarak artışı, gün ışığı süresinin uzamasıyla doğru orantılıdır (Aydın ve Taşal, 2013). Günlerin uzaması, ışık miktarını artırarak üreme aktivitesini uyarmaktadır. Bu nedenle yapay ışık uygulamalarıyla mevsimsel seksüel döngünün karakteri değiştirilebilmektedir (Toydemir, 2008).

Kediler, günde 10 saatten fazla yoğun ışığa maruz kaldıklarında; örneğin apartman veya ofis ortamlarında yaşayanlar gibi yıl boyunca düzenli siklik aktivite gösterebilirler (Romagnoli, 2006). Buna karşın, günlük ışık süresinin 8 saatin altına düştüğü koşullarda östrüs baskılanmakta ve anöstrüs dönemi başlamaktadır (Axner, 2006). Çiftleşme döneminde sikluslar, gebelik, yalancı gebelik veya hastalık gibi fizyolojik durumlar dışında kesintisiz şekilde tekrar etmektedir (Aydın ve Taşal, 2013).

Ovulasyonun meydana gelmediği dişilerde, sürekli uzun gün ışığına (örneğin günde 14 saat parlak ışık) maruz kalındığında östrüs siklusu 4 ila 30 gün arasında değişen aralıklarla çoğunlukla 14–19 gün aralıklarla tekrar eder (Johnston vd., 2001). Buna karşılık, gün süresinin kısalması veya ışık şiddetinin azalması, anöstrüs döneminin uzamasına yol açmaktadır (Lofstedt, 1982). Yetersiz ışık maruziyeti, özellikle ev veya kapalı alanlarda yaşayan dişi kedilerde uzun süreli anöstrüslerin en önemli nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (Johnston vd., 2001).

Ekvator kuşağı dışındaki bölgelerde yıl boyunca değişen gün uzunluğu, birçok hayvan türünün seksüel döngüsünü düzenlemektedir. Işığa duyarlı evcil memeliler örneğin koyun, keçi, kısırak ve kedi için gündüz süresindeki artış, üreme aktiviteleri üzerinde uyarıcı bir etki yaratmaktadır. Işık-karanlık döngüsünün üreme fizyolojisi üzerindeki bu uyarıcı ve baskılayıcı etkilerinin tümü fotoperiyodizm kavramı ile tanımlanmaktadır (Çevik ve Yurdaydın, 1998).

Kedilerde üreme döngüsü, köpeklerde olduğu gibi proöstrüs, östrüs, diöstrüs ve anöstrüs olmak üzere dört temel evreden oluşmaktadır. Ancak kedilerde gözlenen mevsimsel poliöstrik yapı ve ovulasyonun uyarılma (indüklenmiş) ile gerçekleşmesi nedeniyle, bu

evrelerin dinamikleri köpeklerdekinden farklılık göstermektedir (Thompson, 2004). Ayrıca kedilerde, nonöstrüs aralık veya interöstrüs periyodu olarak adlandırılan beşinci bir fazın da bulunduğu bildirilmektedir (Concannon vd., 1989).

1.1.1. Proöstrüs

Proöstrüs evresi, dişi kedinin erkeğin ilgisini çektiği ancak çiftleşmeyi henüz kabul etmediği dönem olarak tanımlanır. Köpeklerden farklı olarak bu evrede vulvada belirgin bir ödem görülmez ve vajinal akıntı kanlı değildir. Bu nedenle kedilerde proöstrüs süresi oldukça kısadır ve çoğu zaman klinik olarak fark edilmeden geçer. Bu evrede dişilerde yere yuvarlanma, başını ve ensesini nesnelere sürme, patileriyle başını ovma, sık miyavlama, lordosis pozisyonu alma ve erkekle çiftleşmeyi reddetme gibi davranışlar gözlenir. Dönem ortalama 0,5 ila 3 gün sürmektedir (Concannon vd., 1989).

Gün ışığı süresinin artması, hipotalamustan salınan GnRH üzerindeki baskıyı ortadan kaldırarak östrüs döngüsünü başlatır. Bu süreçte proöstrüs evresi yaklaşık 20–60 gün sonra foliküler gelişimin başlamasıyla ortaya çıkar. Folikül gelişimine paralel olarak östrojen düzeyi 20 pg/mg'nin üzerine çıkar ve 24–48 saat içerisinde maksimum seviyesine ulaşır (Johnston vd., 2001).

1.1.2. Östrüs

Östrüs evresi, dişi kedinin çiftleşmeye hazır olduğu ve erkeği kabul ettiği dönemdir. Bu evre, dişinin erkeğe çiftleşme izni vermesiyle başlar ve bu davranışların sonlanmasıyla tamamlanır. Anöstrüsten östrüse geçiş oldukça ani gerçekleşir; genellikle 12–24 saat içinde davranışsal belirtiler belirgin biçimde değişir. Östrüs, foliküler gelişimle doğrudan ilişkili olup, bu süreçte östrojen hormonu belirgin şekilde artış gösterir. Dişi kediler bu dönemde sıkça yabancı cisimlere sürünür, kuyruklarını yukarı kaldırır, yüksek sesle miyavlar ve kuyruk köküne dokunulduğunda kuyruğunu yana veya geriye doğru atar. Ayrıca dışarı kaçma eğilimi, sık idrara çıkma pozisyonu alma, iştah azalması (anoreksi) ve sternum üzerinde yatarken arka bacaklarını bastırarak perineal bölgesini sergileme gibi davranışlar da yaygındır. Bazı dişiler bu dönemde sahiplerine karşı daha sevecen davranırken, bazıları ise tam tersine agresif tepkiler gösterebilir (Avan, 2023).

Östrüs döneminde yalnızca davranışsal değil, hormonal düzeyde de belirgin değişiklikler meydana gelir. Foliküler fazın başlamasından bir gün önce östrojen düzeyi yaklaşık 12–15 pg/ml iken, bu değer birinci günde 25 pg/ml'ye, üçüncü günde 45 pg/ml'ye, beşinci günde ise 50 pg/ml'ye kadar yükselir. Yedinci günde 20–25 pg/ml'ye, sekizinci günde ise 10 pg/ml'ye düşerek interöstrüs döneminin başlangıcını işaret eder (Hillier, 2001). Östrüs belirtileri genellikle 6–7 gün sürer. Çiftleşme gerçekleşmediğinde östrüs yaklaşık 6 gün sonra sona erer ve foliküller gerileyerek (regresyon) kaybolur. Çiftleşmeyen dişiler genellikle 1–3 hafta içinde yeniden östrüs döngüsüne girerler. Eğer ovulasyon meydana gelmesine rağmen gebelik oluşmazsa, yaklaşık 7–8 hafta süren yalancı gebelik dönemi gözlenir (Güneş, 2018).

1.1.3. İnteröstrüs

Dişi kedilerde östrüs döneminde ovulasyon gerçekleşmediğinde, bu dönemi interöstrüs evresi izler. Bu dönem, kedilerde üreme açısından geçici bir inaktivite sürecini temsil eder ve diğer birçok evcil türün dişilerinden bu yönüyle ayrılır (Feldman ve Nelson, 2004). İnteröstrüs evresi, kedinin yeniden östrüse girmesi için gerekli foliküler yenilenme sürecidir. Bu dönemde ovaryum yüzeyinde önceki siklusa ait gerilemiş folikül kalıntıları bulunmakla birlikte, yeni foliküllerin gelişimi için hipofizer FSH sekresyonu yeniden artış gösterir (Concannon, 1989). Evrenin süresi kedinin bireysel özelliklerine, mevsime ve çevresel fotoperiyoda göre değişmekle birlikte genellikle 8–10 gün arasında sürer (Johnston vd., 2001).

Davranışsal olarak interöstrüs dönemi, dişinin üreme açısından pasif görüldüğü bir dönemdir. Bu evrede kediler genellikle östrüs davranışları (yere sürtünme, vokalizasyon, lordozis) göstermez ve erkekleri kabul etmez. Ancak ovaryum aktivitesinin yeniden başlamasıyla birlikte, östrüs belirtileri kısa sürede tekrar ortaya çıkar. Bu durum, kedinin mevsimsel poliöstrüs yapısının bir yansımasıdır. Fizyolojik olarak interöstrüs evresi, üreme döngüsünün düzenliliği açısından önem taşır. Östrüs dönemlerinde ovulasyonun çiftleşmeye bağlı olarak uyarılması nedeniyle, ovulasyon gerçekleşmezse kediler ardışık olarak bu döngüye girerler. Bu durum, özellikle üretim amaçlı kedilerde çiftleşme zamanlamasının doğru belirlenmesini gerekli kılar. Ayrıca,

interöstrüs evresinin süresi ve tekrarlanma sıklığı kedinin yaşına, vücut kondisyonuna ve çevresel ışık süresine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

1.1.4. Diöstrüs

Kedilerde östrüs döneminde gerçekleşen fertil olmayan ovulasyon sonrasında, döngü diöstrüs evresine geçer. Bu evrede ovaryumlarda korpus luteum adı verilen yapılar oluşur ve bu yapılar tarafından salgılanan progesteron hormonu, uterus dokusunda çeşitli hücrel değişimlerin ortaya çıkmasına neden olur (Johnston vd., 2001). Oluşan korpus luteumlar yaklaşık 30–50 gün boyunca aktif şekilde progesteron üretimini sürdürür (Feldman ve Nelson, 2004).

Diöstrüs evresinin sonunda korpus luteumlar gerileyerek fonksiyonlarını kaybeder ve buna bağlı olarak progesteron seviyesi düşer. Hormon düzeylerindeki bu azalma, yeni bir östrüs döngüsünün başlamasına zemin hazırlar. Diöstrüs süresince kediler davranış açısından sessizdir ve çiftleşme isteği göstermezler (Güneş, 2018). Eğer östrüs evresinde fertil bir çiftleşme gerçekleşirse, ortalama 63–65 gün süren bir gebelik dönemi meydana gelir (Eurell ve Frappier, 2013).

1.1.5. Anöstrüs

Anöstrüs evresi, kedilerde üreme faaliyetlerinin geçici olarak durduğu dönemdir. Bu evreye genellikle gün ışığı süresinin azaldığı sonbahar ve kış aylarında girilir (Feldman ve Nelson, 2004). Anöstrüs döneminde ovaryumlar işlevsiz hale gelir ve hormon üretimi minimal düzeyde seyreder. Buna bağlı olarak östrojen ve progesteron seviyeleri oldukça düşük değerlere iner (Eurell ve Frappier, 2013). Bu dönem, kedilerde fizyolojik bir dinlenme evresi olarak kabul edilmektedir (Johnston vd., 2001).

Fizyolojik açıdan anöstrüs dönemi, ovaryumların inaktifleşmesiyle karakterizedir. Bu evrede korpus luteumlar geriler, yeni follikül gelişimi durur ve östrojen ile progesteron seviyeleri minimum düzeye iner (Eurell ve Frappier, 2013). Santos ve Silva (2023), bu dönemde ovaryum dokusunun metabolik ve oksidatif aktivitesinin azaldığını, bunun da hipotalamo-hipofizer eksenindeki negatif geri bildirim mekanizmalarıyla ilişkili olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle anöstrüs, yalnızca hormonal bir durgunluk değil, aynı

zamanda enerji tasarrufu ve fizyolojik yenilenme süreci olarak da değerlendirilir. Davranışsal olarak anöstrüs döneminde dişilerde üreme isteği, vokalizasyon ve lordozis gibi östrüs davranışları görülmez. Kediler genellikle bu evrede erkeklere karşı ilgisizdir ve çiftleşmeyi kabul etmezler. Çevresel koşullar uygun hale geldiğinde, özellikle fotoperiyodun uzamasıyla birlikte, pineal bez üzerinden salgılanan melatonin düzeyleri azalır; bu azalma hipotalamusta GnRH salgısını uyarak yeni bir östrüs döngüsünün başlamasına aracılık eder (Griffin, 2001).

1.2. Ovariohisterektominin Tanımı ve Klinik Önemi

Ovariohisterektomi, uterus ve ovaryumların ligatür uygulanarak cerrahi yolla çıkarılması işlemidir (Tektepe, 2019). Operasyonun temel prensibi, dokulara minimum düzeyde travma oluşturmak, kanamayı etkin biçimde kontrol altında tutmak ve cerrahi süreci mümkün olan en kısa sürede tamamlamaktır (Kustritz, 2005). Günümüzde özellikle kedi ve köpek gibi sokak hayvanlarının kontrolsüz üremesini engellemede en etkili cerrahi yöntem olarak kabul edilmektedir.

Dişi kedilerde ovaryum ve uterus kaynaklı hastalıkların önlenmesi amacıyla, pubertasa ulaşmadan önce kısırlaştırma yapılması tavsiye edilmektedir (Johnston vd., 2001; Kustritz, 2005). Pubertasa ulaşmış kedilerde operasyon için en uygun zamanın östrüs sonrası ya da anöstrüs dönemi olduğu bildirilmektedir (Alaçam, 2008; Kustritz, 2005). Kediler genellikle dört aylıkken pubertasa ulaşır ve östrüs gösterebildiklerinden, üreme kontrolü açısından ilk östrüsten önce OHE yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (Johnston vd., 2001; Howe, 2006; Kustritz, 2005).

Kedilerde operasyonun sağ veya sol fossa paralumbal bölgeden yapılmasının en önemli avantajı, ameliyat sonrası dikiş hattında açılma meydana gelse dahi bağırsak veya diğer iç organların dışarı çıkma riskinin oldukça düşük olmasıdır. Bu bölgedeki kasların ince ve esnek yapıda olması, cerraha ovaryumlar ve serviks daha kolay erişim olanağı sağlar. Ancak bu tekniğin dezavantajı, ensizyon hattının genişletilmesi gerektiğinde sınırlı müdahale imkânı sunmasıdır. Ayrıca obez bireylerde, piyometra veya gebelik vakalarında ve üç aydan küçük yavru kedilerde, operasyonun mediyan hat üzerinden yapılmasının daha uygun olduğu bildirilmektedir (Howe, 2006).

Ovariohisterektomi operasyonunun en yaygın endikasyonu, östrüsün ve istenmeyen gebeliklerin önlenmesidir. Bununla birlikte, genital kanal enfeksiyonları, neoplaziler, piyometra, meme dokusunda gelişen hiperplazi ve neoplaziler, vajina prolapsusu, distosiye bağlı olarak uterusun nekroz veya gangren geliştiği durumlarda; ayrıca diyabetik ve epileptik hayvanlarda hormonal dalgalanmaların önlenmesi amacıyla da uygulanmaktadır (Kalkan ve Alaçam, 2015). Ayrıca, ilerleyen dönemlerde ortaya çıkabilecek ovaryum ve uterus hastalıkları ile reproduktif sistem kaynaklı meme neoplazilerinin önlenmesi amacıyla da OHE tercih edilmektedir. Meme tümörlerinin görülme riskini azaltmak için operasyonun iki yaşından önce yapılması önerilmektedir (Aydın ve Abay, 2020).

Cerrahi müdahale öncesinde hayvanın en az 12 saat aç bırakılması ve operasyon günü serbest dolaşımının kısıtlanması gerekmektedir. Östrüs dönemindeki kedi ve köpeklerde operasyonun ertelenmesi önerilir, çünkü bu dönemde artan kanama riski nedeniyle OHE yapılması uygun değildir (Kalkan ve Alaçam, 2015; Aydın ve Abay, 2020). Operasyonun yapılacağı bölge olarak ise lateral (açlık çukurluğu) veya median hat tercih edilebilir (Kalkan ve Alaçam, 2015).

Üremenin denetlenmesine yönelik taleplerin bir kısmı toplumsal gerekçelerden, bir kısmı ise hayvan nüfusunun kontrol altına alınması veya hayvan sağlığının korunması gerekliliğinden kaynaklanmaktadır. Veteriner hekimler, hayvan sahiplerini bilgilendirirken bilimsel kaynaklardan yararlanarak uygun yöntemler hakkında örnekler sunabilir. Bu bağlamda, veteriner hekimin OHE operasyonunu önerirken, operasyonun endikasyonları, riskleri ve alternatifleri hakkında hasta sahiplerine ayrıntılı bilgi vermesi gereklidir (Kustritz, 2005). Üremenin kontrol altına alınması iki temel yaklaşımla sağlanabilir: siklusun belirli evrelerinde baskılanması veya kalıcı kısırlaştırma. Siklusun baskılanması, üreme davranışlarının ve buna eşlik eden fizyolojik belirtilerin geçici olarak ortadan kaldırılmasını amaçlar. Bu yöntem, ilerleyen dönemde yavru sahibi olmayı planlayan hayvan sahipleri için uygundur. Buna karşılık, kısırlaştırma yöntemi üreme yeteneğinin kalıcı olarak ortadan kaldırılmasını sağlar ve genellikle bir daha yavru alınması düşünülmeyen hayvanlar için önerilir (Alaçam, 2008).

Dişi hayvanlarda kısırlaştırma amacıyla cerrahi olmayan ve cerrahi olmak üzere iki temel yöntem kullanılmaktadır. Cerrahi olmayan yöntemler arasında; intrauterin bakır alaşımlı kontraseptif cihazlar gibi fiziksel uygulamalar ile GnRH aşısı, Luteinleştirici

Hormon (LH) ve LH reseptörü aşısı, zona pellusida aşısı gibi immünokontrasepsiyon temelli kimyasal yöntemler yer almaktadır (Munson, 2006). Cerrahi yöntemler kapsamında ise en yaygın uygulamalar, ovaryumlarla birlikte uterusun çıkarıldığı OHE ve yalnızca ovaryumların alınmasıyla gerçekleştirilen ovariektomi (OVE) operasyonlarıdır. Her iki yöntem de kısırlaştırma açısından etkili olsa da, olası uterin patolojilerin önlenmesi açısından OHE operasyonu daha sık önerilmektedir (Rafee vd., 2015). Bunun yanı sıra, histerektomi, salpingektomi, prepubertal gonadektomi ve salpinks ligasyonu gibi diğer cerrahi tekniklerle de üreme fonksiyonları kalıcı olarak durdurulabilmektedir (Howe, 2006).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, uterusun alınmadığı vakalarda ilerleyen dönemde gelişebilecek olası uterin patolojilerin önüne geçebilmek amacıyla, kısırlaştırma işleminin OHE şeklinde yapılması önerilmektedir (Rafee vd., 2015). Bununla birlikte bazı araştırmacılar, OVE ve OHE operasyonları arasında postoperatif dönemde görülebilecek piyometra, endometritis veya üriner inkontinens gibi komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark bulunmadığını; hatta OVE'nin daha kısa sürede tamamlanması nedeniyle operasyonel komplikasyon riskinin daha düşük olduğunu bildirmektedir (Peeters ve Kirpensteijn, 2011).

Ovariohisterektomi, dişi hayvanların sterilizasyonunda kullanılan geri dönüşsüz bir cerrahi yöntemdir ve bu nedenle çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Operasyon sırasında karşılaşılabilecek başlıca sorunlar arasında kanama, anesteziye bağlı komplikasyonlar, yara iyileşmesinde gecikme, apseler, enfeksiyonlar ve cerrahi dikişlere bağlı iatrojenik problemler yer alır (Kırşan vd., 2013). Operasyon sonrası dönemde ise obezite, idrar tutamama (üriner inkontinens), tüy dökülmesi, nadir de olsa kardiyak stres, bazı kas-iskelet sistemi bozuklukları ve endokrin rahatsızlıklarda artış gibi çeşitli komplikasyonlar gözlenebilir (Alaçam, 2008; Kustritz, 2005).

1.3. Ovariohisterektominin Endikasyonları

Dişi kedi ve köpeklerde kısırlaştırma işlemi yapılmasının birçok tıbbi ve davranışsal gerekçesi bulunmaktadır. Dişi kedilerin kısırlaştırılmasının yalnızca üreme kontrolü açısından değil, temel yaşam kalitesi açısından da önemli olduğu ve ayrıca idrarla işaretleme davranışını da ortadan kaldırdığı belirtilmektedir (Johnston vd., 2001).

Benzer biçimde Demirel ve Acar (2012), östrüsle ilişkili istenmeyen davranışların önlenmesi ve üremenin kontrol altına alınması amacıyla kedilerde OHE operasyonunun uygulanması gerektiğini vurgulamaktadırlar.

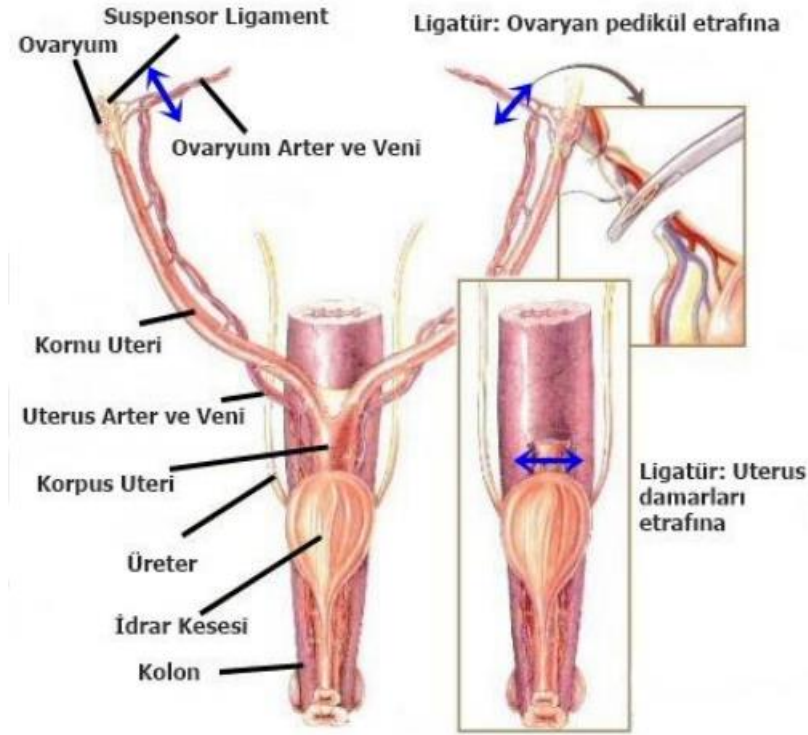
Ovariohisterektomi operasyonu, yalnızca bireysel düzeyde değil, sokak hayvanı popülasyonunun kontrolü açısından da büyük önem taşımaktadır. Bu kapsamda geliştirilen “Yakala-Kısırlaştır-Bırak (YKB)” yöntemi, ilk olarak 1970’li yıllarda Avrupa’da uygulanmış, ardından Amerika Birleşik Devletleri’nde yaygınlaşmıştır. Bu uygulamada sahipsiz hayvanlar insanlar tarafından yakalanmakta, kısırlaştırma operasyonu yapıldıktan sonra tekrar bulundukları ortama bırakılmaktadır (Samojlović vd., 2015). Bununla birlikte, köpek ve kedilerde cerrahi sterilizasyon bazı ülkelerde popülasyon kontrolü için etik bir uygulama olarak kabul edilirken, bazı ülkelerde etik dışı bir müdahale olarak değerlendirilmektedir (Kustritz, 2012).

1.4. Cerrahi Yaklaşımlar

Ovariohisterektomi operasyonlarında temelde üç farklı cerrahi yaklaşım uygulanmaktadır: ventral orta hat açık cerrahi yöntemi, laparoskopik yöntem ve flank (yan) yaklaşım. Bu teknikler, hastanın fizyolojik durumu, operasyonun amacı ve cerrahın deneyimine göre seçilmektedir.

1.4.1. Açık Cerrahi Modeli

Geleneksel OHE operasyonu, ventral orta hat ensizyonu ile linea alba üzerinden gerçekleştirilir. Kedilerde, uterus gövdesi ve serviks uteriye daha kolay ulaşım sağlamak amacıyla, ensizyonun umbilikal delik ile pubis arasındaki mesafenin orta üçte birlik kısmından yapılması önerilmektedir (Rajaretnam vd., 2023).



Şekil 1.1. Ovariohisterektomi operasyonu sırasında kullanılması tavsiye edilen ligatürler ve bölgeleri (Fossum, 2018).

Cerrahi yöntemin en kritik noktalarından biri, ovaryum ve uterus bütünlüğünün korunmasıdır. Ovaryumun, baş ve işaret parmakları arasında dikkatlice tutulup ilgili ligamentin net şekilde ortaya çıkarılması, ovaryum kalıntısı sendromu riskini azaltmakta ve yanlış ligatür uygulamalarının önüne geçmektedir. Benzer biçimde, uterusun ligatüre edilmesi sırasında en kaudal bağın serviks ile uterus gövdesi arasına doğru şekilde yerleştirilmesi, fazla uterus dokusunun kalmasını engeller. Bu yaklaşım, ilerleyen dönemde gelişebilecek stump piyometra olasılığını ortadan kaldırmaktadır (Bencharif vd., 2010).

1.4.2. Laparoskopik Model

Laparoskopik OHE, uygulama tekniği bakımından laparoskopik OVE yöntemine benzemekte; ancak bu prosedürde ovaryumlarla birlikte uterusun da çıkarılması söz konusudur. Açık cerrahi ile yapılan OHE'ye kıyasla laparoskopik yöntemde operasyon sürelerinin farklılık gösterdiği bildirilmektedir. (Yaghobian vd. 2025). Bununla birlikte,

operasyon süresinin kullanılan laparoskopik yöntem, hemostaz tekniği ve en önemlisi cerrahın deneyim düzeyi gibi faktörlere bağlı olarak önemli ölçüde değişebileceği belirtilmektedir. Nitekim Howe (2006), dişi kedilerde bipolar hemostatik cihaz kullanımının monopolar sistemlere kıyasla ameliyat süresini belirgin biçimde kısalttığını rapor etmektedir.

1.4.3. Flank Modeli

Sağ veya sol flank yaklaşımı, hem OHE hem de OVE operasyonlarında uygulanabilen bir cerrahi yöntemdir. Bu yaklaşım özellikle meme bezlerinde aşırı gelişim (hiperplazi) görülen olgularda ve postoperatif bakım veya gözlemin mümkün olmadığı vahşi kedilerde tercih edilmektedir (McGrath vd., 2004).

Operasyon, hayvanın sağ veya sol lateral dekübit pozisyonuna getirilmesiyle başlar. Kedilerde klasik olarak deri ensizyonu, son kaburga ile iliak çıkıntı arasındaki mesafenin orta noktasından dorsoventral yönde yapılır. Bazı kaynaklarda ise, son kaburganın arkasında iki parmak genişliğinde ve vertebral hattın bir parmak altındaki bölge önerilmektedir. Ensizyonun uzunluğu genellikle 1–4 cm (ortalama 2 cm) arasında değişir. Deri ve deri altı dokular geçilerek abdominal kaslar ortaya çıkarılır. Bu bölgede yer alan eksternal oblik, internal oblik ve transversus abdominis kaslarından oluşan kas tabakası, künt diseksiyon yöntemiyle geçilerek peritona ulaşılır (Munif vd., 2022). Periton açıldıktan sonra ilk olarak ovaryum bulunur. Ovaryan pedikül bir hemostatik forseps yardımıyla klemplenir ve ardından ligasyon uygulanır. Pedikül kesilmeden önce, uterusun bifurkasyon bölgesine ulaşarak karşı taraftaki ovaryuma yönelmek gerekir (Howe, 2006; McGrath vd., 2004). İkinci ovaryumda da aynı prosedür izlenir. Ventral orta hat yaklaşımında olduğu gibi, asıcı bağ serbestleştirilir ve ovaryum kesiden dışarı çıkarılarak eksize edilmektedir (McGrath vd., 2004). Operasyon sonunda abdominal kaslar, cerrahın tercihlerine göre bir veya iki basit ayrı ya da sürekli dikiş tekniğiyle tek tabaka halinde kapatılır. Deri altı dokusu ve deri, birlikte veya ayrı ayrı sütüre edilebilir (Howe, 2006).

1.5. Ovariohisterektomi Cerrahisinde Oluşabilecek Komplikasyonlar

Cerrahi kısırlaştırma süreci öncesinde, sırasında ve sonrasında çeşitli riskler tanımlanmaktadır. Kedilerde OHE operasyonlarında toplam komplikasyon oranının yaklaşık %15,3 olduğu bildirilmektedir (Pollari vd., 1996). Bununla birlikte, komplikasyon görülme olasılığı; cerrahi yaklaşımın türü, kullanılan cerrahi materyaller, anestezi tekniği, cerrahın deneyimi, bireysel fizyolojik farklılıklar ve ırka özgü duyarlılıklar gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Ovariohisterektomi komplikasyonları, ortaya çıkış zamanına göre iki ana grupta incelenmektedir: intraoperatif (operasyon sırasındaki) ve postoperatif (operasyon sonrasındaki) komplikasyonlar.

1.5.1. İntraoperatif Komplikasyonlar

Ovariohisterektomi operasyonu, kedi ve köpeklerde en sık uygulanan cerrahi girişimlerden biri olmasına rağmen, operasyon sırasında çeşitli intraoperatif komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonların görülme sıklığı, cerrahın deneyimi, anatomik varyasyonlar, cerrahi yaklaşımın türü ve operasyon sırasında kullanılan hemostaz tekniklerine göre değişiklik göstermektedir (Howe, 2006). Ovariohisterektomi sırasında en sık karşılaşılan intraoperatif komplikasyonlar; ovarian pedikülün kayması veya kopması, intraabdominal kanama, ligament yırtılması, üreter ya da mesane yaralanması ve anesteziye bağlı komplikasyonlar olarak bildirilmektedir (McGrath vd., 2004; Pollari vd., 1996).

Kanamamanın kaynağı ovaryum, uterus ya da ligamentum latum uteri'yi besleyen damarlar olabilir. Bu nedenle ligatürlerin doğru konumlandırılması ve yeterli sıkılıkta uygulanması hem intraoperatif hem de postoperatif kanamayı önlemede temel önem taşımaktadır (Howe, 2006). Dişi kedilerde ovaryan pedikülün hemostazında dokunun kırılabilirliğine göre tek veya çift forseps kullanılması ve çift ligatür uygulanması önerilmektedir (da Silva vd., 2021). Kedinin gebe ya da östrüs döneminde olması gibi durumlarda ovaryan pedikülün daha hacimli ve damar yapısının daha belirgin olduğu göz önünde bulundurularak transfiksasyon ligatürünün tercih edilmesi önerilir. Ayrıca

bu dönemlerde ligamentum latum uterinin de hemostazının sağlanması gerekebilir (Howe, 2006).

Klasik açık teknikle yapılan OHE işlemlerinde en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri kanamadır. Mahmood vd. (2023), ovarik pedikül bağlama yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, yetersiz ligasyonun intraabdominal hemoraji riskini artırdığı belirtilmektedir. Özellikle fazla vaskülarize geniş ligament dokusuna sahip kedilerde pedikül diseksiyonu daha güç olmakta ve kanama ihtimali yükselmektedir. Hemostaz sağlamanın bir diğer yolu, ovaryan pedikülün kendi üzerine bağlanmasıyla oluşturulan pedikül düğümüdür. Bu teknik, erkek kedilerde orşiektomi sırasında spermatik kordonun kendi üzerine düğümlemesine benzer şekilde uygulanmaktadır (Miller vd., 2016). Alternatif bir yöntem olan elektrocerrahi pıhtılaştırma ise damar mühürleme cihazları veya klasik bipolar elektrocerrahi forsepsleri ile gerçekleştirilebilir (Bohling, 2020). Özellikle bipolar elektrocerrahi kullanımının dişi kedilerde etkili bir hemostaz sağladığı ön plana çıkmaktadır (Watts, 2018). Tüm bu yöntemlerin ardından, karın boşluğu kapatılmadan önce son bir kanama kontrolü yapılması önerilmektedir (Howe, 2006). Pedikül ligasyonunda farklı tekniklerin güvenliğini inceleyen Miller vd. (2016), 2.136 kedide uygulanan pedikül-tie yönteminde yalnızca bir intraoperatif hemoraji vakası (%0.023) bildirmişlerdir. Bu da uygun uygulandığında pedikül-tie tekniğinin yüksek güvenlik profiline sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte pedikülün bağlanması sırasında dokuların aşırı çekilmesi, geniş ligament yırtılması veya retroperitoneal kanamaya yol açabileceğinden operatörün manipülasyon kuvvetini kontrollü kullanması gerekmektedir. Daha nadir görülen intraoperatif kanama nedenleri arasında abdominal damarlarda ya da iç organlarda yırtılma yer almaktadır. Örneğin kısırlaştırma sırasında dalakta laserasyon oluşmasına dair yayımlanmış birkaç olguda, kanama kontrol altına alınmış ve mortalite gelişmediği aktarılmaktadır (Bohling, 2020). İntraoperatif dönemde karşılaşılabilecek bir diğer komplikasyon ise iatrojenik üreter hasarıdır. Bu durum çoğunlukla ovaryan pedikülün kopmasını takiben pedikülü bulma ve stabilize etme girişimleri sırasında ortaya çıkar. Deneyimli cerrahlar tarafından gerçekleştirilen operasyonlarda bile zaman zaman pedikülün bütünlüğü bozulabilmektedir. Bu nedenle cerrahın, sağ tarafta mezoduodenumun, sol tarafta ise mezokolonun dikkatli bir şekilde retrakte edilerek ovaryan pedikülün görünür hâle getirilmesi tekniğine hâkim olması önemlidir. Üreterde hasar meydana geldiğinde,

onarım veya reimplantasyon çoğu kez ileri uzmanlık gerektirdiğinden, aynı operasyon sırasında uygulanabilecek en uygun seçeneğin nefrektomi olabileceği belirtilmektedir (Bohling, 2020). Cerrahi tekniğe özgü bazı komplikasyonlar da bulunmaktadır. Örneğin laparoskopik kısırlaştırma uygulamalarında termal doku hasarı bildirilmektedir (Devitt vd., 2005).

1.5.2. Postoperatif Komplikasyonlar

Ovariohisterektomi sonrasında en sık bildirilen komplikasyonlar arasında cerrahi yaranın geç iyileşmesi, sütur materyaline bağlı gelişebilen apse ya da enfeksiyonlar ile kedinin cerrahi alana kendisinin zarar vermesi yer almaktadır (Muraro ve White, 2014). Uygun sütur materyalinin seçilmesi, dokuya en az travmayı oluşturacak biçimde sağlıklı bir iyileşme süreci elde etmek açısından oldukça önemlidir (Boothe, 1998). Yanlış materyal seçimi ise yara enfeksiyonuna zemin hazırlayabilir ve iyileşmeyi olumsuz yönde etkileyebilir (Katz vd., 1981). Doğru sütur materyalinin belirlenmesi, komplikasyonsuz bir iyileşme dönemi için kritik bir aşamadır.

Bazı olgularda karın içi kanamalar operasyon sırasında hemen fark edilmek yerine, ameliyat sonrasındaki dönemde belirginleşmektedir. Postoperatif kanamaların büyük bölümü operasyonu takip eden ilk 12 saat içinde ortaya çıkar. Bu kanamalar çoğu zaman ensizyondan dışarıya görünür bir sızıntı olmaksızın hemoabdomen şeklinde ilerlediği için erken dönemde tanı koymak güçtür. Beklenenden daha yavaş bir uyanma süreci, ısıtma girişimlerine yanıt vermeyen orta derecede hipotermi, belirgin bir ağrı bulgusu olmadan devam eden taşikardi ve solgun görünümlü mukozalar hemoabdomen için uyarıcı işaretlerdir. Kanama ciddi şekilde devam ediyorsa, kaynağın belirlenip kontrol altına alınabilmesi için hastanın yeniden ameliyata alınması gerekmektedir (Bohling, 2020).

Erken postoperatif dönemin bir diğer önemli komplikasyonu ise operasyon yarasının açılmasıdır. Deri dikişlerinin ayrılmasının en yaygın nedeni kedinin yalama ve ısırma şeklindeki kendine zarar verme davranışlarıdır. Bu davranış çoğu zaman çok sıkı yerleştirilmiş deri süturlarına bağlı gelişmektedir. Benzer şekilde, deri altı dikişlerinde bırakılan büyük düğümler de kedinin bölgeyi yalamasına neden olabilir. Karın duvarında bütünlüğü bozacak açılmaların ise çoğunlukla dış rektus kılıfının her bir dikiş

hattına tam olarak dahil edilmemesinden kaynaklandığını belirtmektedir (Bohling, 2020).

Daha nadir görülen bir durum olarak, kullanılan suture materyaline karşı alerjik reaksiyon gelişmesi de dikişlerin bütünlüğünü bozabilir. Freeman vd. (1987), yetişkin dişi kedilerde suture materyaline bağlı reaksiyonların %33 oranında görüldüğünü bildirmektedir. Ancak dikiş materyallerinin yıllar içinde önemli ölçüde geliştirilmesi ve çeşitlendirilmesi sayesinde günümüzde bu tür alerjik komplikasyonların oldukça azaldığı ifade edilmektedir.

1.5.2.1. Cerrahi Komplikasyonlar

Bu komplikasyonların görülme olasılığı, uygulanan cerrahi yaklaşım, kullanılan teknik ve materyaller, cerrahın deneyimi, hayvanın anatomik özellikleri ve operasyon sonrası bakım koşulları gibi pek çok değişkene bağlı olarak farklılık göstermektedir. Literatürde hem klasik açık teknikle yapılan OHE girişimlerinde hem de laparoskopik veya spay-hook destekli modern yöntemlerde cerrahi komplikasyonların belirli bir düzeyde görülebildiği belirtilmektedir.

Cerrahi komplikasyonları etkileyen bir başka önemli değişken, kullanılan ligasyon tekniğidir. Miller vd. (2016), pedikül-tie tekniği ile gerçekleştirilen 2.136 OHE operasyonunda intraoperatif ve erken postoperatif komplikasyon oranlarının son derece düşük olduğunu bildirmektedir. Bununla birlikte, çalışma pedikülün yanlış bağlanması veya aşırı çekilmesi durumunda hemoraji ve doku travması gelişebileceğini vurgulamaktadır. Bu bulgular, bağlama tekniği seçiminin operasyon güvenliği üzerinde belirleyici olduğunu göstermektedir.

Travma veya cerrahi girişim sonucu oluşan doku hasarı, organizmanın homeostazı korumak için devreye soktuğu bazı savunma ve adaptif mekanizmaları tetikler. Bu süreçler akut faz yanıtı (APR) olarak adlandırılır ve akut faz proteinlerinin (APP) plazma düzeylerindeki değişimlerle izlenebilir (Gabay ve Kushner, 1999). Kedilerde başlıca APP'ler serum amiloid A (SAA) ve alfa 1-asid glikoprotein (AGP)'dir. Bu iki belirteç, inflamatuvar uyarandan birkaç saat sonra artmaya başlar ve inflamasyon sürdüğü sürece yüksek kalır (Paltrinieri, 2008). Doğal veya deneysel hastalık modellerinde haptoglobin (Hp) düzeylerinin de arttığı bilinmektedir (Harvey ve Gaskin,

1978). Hp düzeyleri fibrinojen (Fb) ve lökosit sayılarıyla pozitif korelasyon göstermektedir (Kajikawa vd., 1999). Albüminin kedilerde negatif akut faz proteini olarak rolü kesinleşmemiş olsa da (Paltrinieri, 2008), pek çok inflamatuvar durumda düşüş gösterdiği bildirilmektedir (Ottenjann vd., 2006). Kedilerde ateş ve marjinal havuzdan lökosit salınımının yol açtığı lökositoz da inflamasyonun yaygın bulgularındandır (Paltrinieri, 2008).

Minimal invaziv yöntemler de cerrahi komplikasyonları tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Tavares vd. (2016), video-yardımlı OHE uygulamalarında ovaryan damar kökenli kanama, anesteziye bağlı hipotansiyon ve doku manipülasyonu sırasında görülebilen travmaların önemli cerrahi komplikasyonlar olarak karşımıza çıkabildiğini göstermektedir. Benzer şekilde de Menezes vd. (2023) tarafından yürütülen prospektif çalışmada, spay-hook (kısırlaştırma kancası) kullanımının cerrahi sürede ve intraoperatif fizyolojik parametrelerde değişikliklere yol açabileceği, bu nedenle bazı kedilerde potansiyel cerrahi stres ve travma riskini artırabileceği belirtilmektedir.

Cerrahi insizyon bölgesine bağlı komplikasyonlar, Roberts vd. (2015) tarafından median yaklaşım ile flank yaklaşımın karşılaştırıldığı çalışmada median insizyonun yara yeri komplikasyonlarını daha yüksek oranda tetikleyebildiği bildirilmektedir. Özellikle yara yeri inflamasyonu, dikiş hattı gerginliği ve doku şişliği gibi komplikasyonlar, insizyon bölgesi ve kedinin postoperatif bakım koşulları ile yakından ilişkilidir.

Poliglikolik asit (PGA) (Dexon, Dexon II), glikolik asidin sentetik homopolimerinden üretilen, örgülü yapıda ve emilebilir bir sentetik süturdur (Bellenger, 1982). Biyobozunma sürecinde hidrolize uğrayan bu materyalin parçalanma ürünleri bakteri gelişimi için uygun bir ortam oluşturmaz (Niles ve Williams, 1999). Bununla birlikte, Dexon'un çok filamentli yapısı, monofilament süturlara kıyasla kontaminasyona daha yatkın hale gelmesine neden olabilir. Nylon (poliamid) ise tendon dokuları dahil birçok dokuda minimal doku reaksiyonuna yol açmasıyla bilinir (Bellenger, 1982).

OHE operasyonlarının cerrahi komplikasyon profili teknik farklılıklar, doku manipülasyon yoğunluğu ve cerrahın deneyimi gibi çok boyutlu faktörlere bağlıdır. Modern cerrahi teknikler komplikasyon oranlarını azaltma potansiyeli taşısa da hem klasik hem de minimal invaziv yaklaşımlarda belirli komplikasyonlar kaçınılmaz olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, operasyon öncesi hazırlık, uygun teknik seçimi ve

operasyon sonrası dikkatli takip, OHE cerrahisindeki komplikasyon riskini minimize etmede kritik rol oynamaktadır (Roberts vd., 2015).

1.5.2.2. Anestezik Komplikasyonlar

Anesteziye bağılı komplikasyonlar; hipotansiyon, hipotermi, hipertermi, hipoventilasyon ve kardiyak aritmiler gibi anestezi sürecinin istenmeyen sonuçları olarak tanımlanır. Kedilerde anesteziye bağılı mortaliteyi inceleyen geniş kapsamlı çalışmalar bulunsu da komplikasyonların görülme olasılığına ilişkin kanıtlar hala sınırlıdır. Erken dönem araştırmalar, kedilerde anesteziye bağılı mortalite oranını %0,24–0,3 aralığında bildirmektedir (Dodman, 1977, Brodbelt vd., 2008). Daha güncel çalışmalar ise birinci basamak klinik uygulamalarında ve kısırlaştırma merkezlerinde bu oranın daha düşük olduğunu, %0,048–0,11 arasında değiştiğini göstermektedir (Dyson vd.,1998).

Küçük hayvanlarda anestezi mortalitesine dair ilk çalışma Albrecht ve Blakely tarafından 1951’de yayımlanmış olup, Boston’daki Angell Memorial Animal Hospital verileri üzerinden kedilerde intraoperatif mortalite oranı %0,36 olarak bildirilmektedir. Kedilere özgü ilk anestezi araştırması ise Dodman tarafından 1977’de İskoçya’da gerçekleştirilmiş ve mortalite oranı %0,3 olarak rapor edilmiştir (Dodman, 1977). İngiltere’de Clarke ve Hall tarafından 1990’da yürütülen çalışma, veteriner anestezi alanındaki ilk büyük çok merkezli araştırma niteliğindedir. Toplam 53 klinikten elde edilen 41.881 anestezi kaydı değerlendirilmiş ve kedilerde perioperatif mortalite oranı %0,29 olarak bulunmuştur (Brodbelt vd., 2007). 2002–2004 yılları arasında İngiltere’de yürütülen Confidential Enquiry into Perioperative Small Animal Fatalities (CEPSAF) çalışması ise bu alana önemli katkılar sağlamıştır. Bu çalışmada, 117 merkezden toplam 79.178 kediye ait anestezi ve sedasyon kaydı incelenmiş, kedilerde anesteziye bağılı ölüm oranı %0,26 olarak rapor edilmiştir (Brodbelt vd., 2007). Daha yakın tarihte ABD’de yapılan bir araştırma ise mortalite oranını %0,11 olarak bildirilmektedir (Matthews vd., 2017).

Anesteziye bağılı mortaliteyi azaltmak için risk faktörlerinin iyi anlaşılması hayati önem taşımaktadır. Literatürde bazı özelliklerin mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir: kötü genel sağlık durumu, ileri yaş, zayıflık veya aşırı kilo, dişi kediler, acil veya karmaşık

girişimler, endotrakeal tüp kullanımı ve sıvı tedavisi uygulanan hastalar daha yüksek risk taşıtmaktadır. Buna karşılık, nabız takibi ile pulse oksimetre kullanımı ölüm olasılığını azaltan koruyucu faktörler olarak tanımlanmaktadır (Brodbelt vd., 2007).

Brown ve Murison (2024), 1.019 sağlıklı kedide gerçekleştirdikleri geniş çaplı araştırmada, kısırlaştırma operasyonları sırasında en sık bildirilen anestezi komplikasyonların hipotansiyon (%22,6), bradikardi (%16,7) ve hipotermi (%13,8) olduğunu bildirmektedir. Bu bulgular, rutin kabul edilen sterilizasyon cerrahilerinde bile hemodinamik instabilite riskinin göz ardı edilmemesi gerektiğini göstermektedir. Aynı çalışmada hipokapni, taşıkardi ve apne gibi daha düşük oranlarda görülen komplikasyonlar da kayıt altına alınmıştır ve bunların çoğunlukla derin anestezi, opioid kullanımı ve yetersiz ventilasyonla ilişkili olduğu belirtilmektedir.

Kedi anestesisinde hipotermi en yaygın komplikasyon olarak kabul edilmektedir. Aarnes vd. (2017),  n ısıtma (pre-warming) uygulamasının etkinliğini değerlendirdikleri klinik çalışmada, kedilerin yaklaşık %40'ında perioperatif hipotermi geliştiğini; bu komplikasyonun hem kardiyovasküler hem de metabolik fonksiyonları olumsuz etkileyerek iyileşmeyi geciktirebildiğini göstermektedir. Uzmanış anestezi süresi, vücut yüzey alanının yüksekliği ve inhalasyon anesteziklerinin kullanımı hipotermi riskini artıran başlıca faktörler arasında yer almaktadır.

Kedilerde anestezi komplikasyonlara ilişkin risk faktörleri, Brodbelt vd. (2007) tarafından yürütülen Confidential Enquiry into Perioperative Small Animal Fatalities çalışmasında ayrıntılı şekilde ortaya konmuştur. Çalışmada ASA skoru yüksek olan kediler, uzun süren operasyonlar, acil girişimler ve geniş (<6 ay) veya ileri yaştaki hayvanlar anesteziiye bağlı mortalite açısından daha yüksek risk altında bulunduğu ifade edilmektedir. Bu bulgular, preoperatif değerlendirme ve stabilizasyonun önemini vurgulamaktadır. Malo vd. (2023), yavru kedilerde uygulanan opioid içermeyen ve multimodal analjezi protokollerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında, protokole bağlı olarak taşıkardi, bradikardi ve kan basıncı değişikliklerinin farklı oranlarda ortaya çıktığını göstermektedir. Bu sonuçlar, protokol seçiminin hemodinamik stabilite üzerinde belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Shoop-Worrall vd. (2022), birinci basamak veteriner kliniklerinde gerçekleştirilen binlerce anestezi olgusunu analiz ederek rutin OHE gibi elektif operasyonlarda riskin düşük olmasına rağmen tamamen ortadan kalkmadığını belirtmektedirler.

1.5.2.3. Hormonal Komplikasyonlar ve AMH Düzeyleri

Ovariohisterektomi sonrası kedilerde görülebilecek en önemli fizyolojik değişimlerden biri, ovaryum dokusunun ortadan kaldırılmasına bağlı olarak hormonal düzenin tamamen değişmesidir. Ovaryumların alınmasıyla östrojen, progesteron ve AMH gibi üreme hormonlarının dolaşımdaki düzeyleri hızla düşmektedir. Bu süreç çoğunlukla beklenen fizyolojik yanıt olarak değerlendirilse de bazı durumlarda hormonal düzensizlikler, pürüzlü iyileşme süreci veya ovaryan remnant sendromu gibi komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle OHE sonrası hormonal parametrelerin değerlendirilmesi, operasyonun başarısının objektif olarak doğrulanması açısından giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Yağcı, 2016). Yağcı vd. (2016), sağlıklı kedilerde OHE öncesi ortalama AMH düzeyini 3,15 ng/ml, cerrahiden sonraki 3. günde 0,38 ng/ml ve 10. günde ise ölçüm sınırlarının altına indiğini belirtmektedirler. Bu dramatik düşüş, AMH'nin ovaryum varlığına bağlı hormon salınımını en duyarlı biçimde yansıtan parametrelerden biri olduğunu göstermektedir.

Anti-Müllerian hormon, kedilerde granüloza hücreleri tarafından üretilen ve ovaryum rezervi ile doğrudan ilişkili bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Ovaryohisterektomi öncesi yüksek düzeyde bulunan AMH'nin gonadektomi sonrasında belirgin şekilde azalması, hormonun ovaryum dokusuna özgü bir biyolojik gösterge olduğunu doğrulamaktadır. Gözer vd. (2023) tarafından yapılan çalışmada, kısırlaştırılmış (gonadektomi uygulanmış) kedilerde AMH düzeylerinin saptanamaz düzeyde olduğu, buna karşın kısırlaştırılmamış dişilerde ortalama $5,80 \pm 3,30$ ng/ml seviyelerinde seyrettiği bildirilmektedir. Bu fark, AMH'nin gonadektomi sonrası hormonal değerlendirmede yüksek tanısal doğruluk sunduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca bu çalışma, AMH'nin operasyon sonrası kalıntı ovaryum dokusunun tespiti için kullanılabilecek en güvenilir biyokimyasal göstergelerden biri olduğunu vurgulamaktadır.

Ovaryan remnant sendromu gibi hormonal komplikasyonlar, OHE sonrası nadir olmakla birlikte klinik açıdan önem taşımaktadır. Ovaryan remnant sendromu, karında küçük miktarda fonksiyonel ovaryum dokusunun kalması sonucu ortaya çıkan ve östrojen/AMH benzeri hormonların yeniden yükselmesine neden olabilen bir durumdur.

Flock vd. (2022), ORS bulunan kedilerde AMH düzeylerinin tamamen kısırlaştırılmış kedilere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, AMH'nin yalnızca gonadektomi sonrası değerlendirmede değil, aynı zamanda hormonal komplikasyonların ve remnant dokunun tanısında da önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır.

Anti-Müllerian hormonun klinik kullanım alanları yalnızca hormonal komplikasyonların belirlenmesiyle sınırlı değildir. Kaya vd. (2021), AMH'nin hem kedi hem de köpeklerde üreme fizyolojisi, gonadektomi sonrası izlem, ovaryum kistlerinin tespiti ve remnant doku varlığının doğrulanması gibi çok çeşitli endikasyonlarda kullanılabileceğini bildirmektedir. Bu çerçevede AMH, OHE sonrası hormonal dengedeki değişimleri anlamayı, komplikasyonları erken dönemde saptamayı ve operasyonun başarısını objektifleştirmeyi mümkün kılan modern bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir.

1.5.2.4. Ovarian Remnant Sendromu

Ovarian remnant sendromu, daha önce ovariohisterektomi uygulanmış dişi köpek ve kedilerde, işlevsel ovaryum dokusunun varlığına bağlı olarak kızgınlık belirtilerinin tekrar ortaya çıkmasıyla tanımlanan bir durumdur (Wallace, 1991; Muram vd., 1982). İlk kez 1973'te Pearson tarafından tanımlanan ORS'nin (Pearson, 1973), başlı başına bir hastalık değil, gonadektominin bir komplikasyonu olduğu kabul edilmektedir. Bu durum ya ovaryumun eksik çıkarılmasına ya da cerrahi sırasında peritoneal boşluğa düşen küçük ovaryan parçaların yeniden damar geliştirerek fonksiyon kazanmasına bağlıdır (DeNardo vd., 2001). Bu konu sıkça tartışılrsa da evcil hayvan türlerinde konjenital ektopik ovaryum dokusunun gerçekten var olduğuna dair kanıt oldukça sınırlıdır. Ovaryan remnant sendromu gelişen kediler, operasyonun ardından aylar hatta yıllar sonra yeniden kızgınlık belirtileri gösterebilir. Kedi türünde stump piyometra, ovaryum tümörleri veya hiperandrojenizm gibi komplikasyonlar oldukça nadir olup yalnızca münferit olgu bildirimlerinde tanımlanmaktadır (Demirel ve Acar, 2012; Jones vd., 2019). Bunun yanında, bazı yazarlar ovaryum veya geniş bağ dokusu içinde yer alabilen aksesuar ya da ektopik ovaryan dokunun da olası bir neden olabileceğini öne sürmektedirler (Miller, 1995). Bu dokular genellikle küçük yapılıdır ve normal

ovaryumdan bağ dokusuyla ayrılmış olarak bulunur; hatta normal ovaryum çıkarıldığında bu aksesuar dokular işlevsel hale gelebilir (McEntee, 1990). Kedilerde gerçek aksesuar ovaryan dokunun varlığını destekleyen kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Geçmişte ORS için çeşitli risk faktörleri öne sürülmüş olsa da kısırlaştırma yaşının, obezitenin, torasik konformasyonun veya cerrahin deneyiminin ORS gelişimi üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu düşünülmemektedir (Wallace, 1991).

Ovaryan remnant sendromlu hayvanların çoğu, tipik kızgınlık davranışları ile veteriner kliniklerine getirilmektedirler. Ovaryan remnant sendrom, bilateral alopesi ve deri hiperpigmentasyonu, piyometra veya syump piyometra, meme neoplazileri, uzun süreli steroid maruziyetine bağlı kemik iliği aplazisi, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, ovaryum tümörleri ve progesteron ilişkili diyabet gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir (Pöppel vd., 2013). Kalan ovaryan dokunun varlığı hem yaşam kalitesini düşürebilir hem de yaşam süresini etkileyebilir. Ayrıca, ovaryan kalıntılardan kaynaklanan tümörlerin oranının, kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde görülen tümör oranından daha yüksek olduğuna dair bulgular vardır. Bu tümörler içinde en sık tanımlananlar seks kord-stromal tümörlerdir; ancak başka tiplerde neoplazilere de rastlanmıştır. Sterilizasyon ile kızgınlığın tekrar başlaması arasındaki süre değişken olmakla birlikte, bazı bildirimlerde döngülerin normal kızgınlık periyotlarına benzer uzunlukta olabileceği belirtilmektedir (Ball vd., 2010).

Ovaryan dokunun varlığını doğrulamak için birkaç tanısal yöntem geliştirilmiştir. Kızgınlık belirtilerine ek olarak, yüzeysel hücre oranının arttığı vajinal sitoloji veya serum östradiol düzeylerinde belirgin yükselme, östrojen salgılayan ovaryan dokuya işaret edebilir. Ancak dışarıdan östrojen uygulanmış olma olasılığı mutlaka araştırılmalıdır (Little, 2011). Spontan veya uyarılmış ovulasyon sonrası serum progesteron seviyelerinin yüksek bulunması luteal doku varlığını doğrular (England, 1997). Kızgınlık bulgularının görülmediği dönemlerde ise östrojen uyarı testi ya da LH testi kullanılabilir (Axner vd., 2008) Bununla birlikte, bu tanısal yaklaşımların çoğunun yalnızca kısırlaştırılmamış dişi kedilerde test edildiği, bu nedenle ORS'li kedilerin hormonal yanıtlarının da benzer olacağı varsayımına dayanıldığı belirtilmektedir. Abdominal ultrasonografi, özellikle folikül ya da korpus luteum gibi yapılar mevcut olduğunda ovaryan kalıntıların görüntülenmesinde yararlıdır (Ball vd., 2010).

Tedavide tercih edilen yöntem, laparotomi ile kalan ovaryan dokunun cerrahi olarak çıkarılmasıdır; ancak laparoskopik tekniklerin de uygulandığı bildirilmektedir (Naiman vd., 2014). Çoğu olguda kalıntı doku ovaryan pediküllerde bulunmakla birlikte, kısırlaştırma sırasında karın boşluğunda farklı bir bölgeye taşınmış ovaryan dokunun yeniden damar gelişimi sağlayarak hormonal aktivitesine devam edebileceği de bilinmektedir (Fontes ve McCarthy, 2020). Serum AMH erkeklerde Sertoli hücreleri, dişilerde ise granüloza hücreleri tarafından salgılandığı ve köpekler ile kedilerde cinsiyet organlarının varlığını ayırt etmede etkili olduğu aktarılmaktadır (Axnér ve Holst, 2015).

Kesin tedavinin, kalan ovaryan dokunun cerrahi olarak çıkarılması olduğu belirtilmektedir (Sontas vd., 2007). Eksize edilen tüm dokuların histopatolojik olarak değerlendirilmesi, tanının doğrulanması açısından zorunludur (Sangster, 2005). Vajinal veya hormonal ilaçlarla kızgınlık baskılama tedavileri (progestajenler, androjenler, GnRH agonistleri) bazı olgularda düşünülmüş olsa da bu yöntemler yalnızca cerrahi açısından risk taşıyan hastalarda tercih edilmelidir. Ayrıca, uzun süreli kızgınlık tablosunun ovaryan tümör kaynaklı olabileceği durumlarda, bu tedavilerin etkinliğinin düşük olduğu ve altta yatan meme, üreme veya kemik iliği hastalıklarının ciddi komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi gerektiği ifade edilmektedir (Romagnoli, 2004).

1.6. Anti-Müllerian Hormon

1.6.1. Anti-Müllerian Hormon ve Etki Mekanizması

Anti-Müllerian Hormon , Müllerian inhibe edici madde (MIS) olarak da adlandırılan; inhibin ve aktivin gibi molekülleri de içeren transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ailesine ait bir glikoproteindir (Akbarinejad vd., 2020). İsmi, erkek embriyonik gelişimindeki rolünden almaktadır (Mossa vd., 2017). Hormon ilk kez Jost (Jost, 1947) tarafından erkek tavşan fetüslerinde yapılan bir çalışmada, Müllerian kanalın gerilemesinden sorumlu testiküler bir faktör olarak tanımlanmış; ilerleyen dönemde bu hormonun fetal Sertoli hücreleri tarafından üretildiği gösterilmiştir (Mossa vd., 2017). Erkek fötüste AMH, paramesonefrik kanalların regresyonunu sağlayarak erkek iç

genital yapıların gelişimine zemin hazırlar (Josso vd., 2006). Testosteron ile AMH arasında ters yönlü bir ilişki vardır (Themmen vd., 2016). Pubertas sonrası Leydig hücrelerinden salgılanan testosteron, olgun Sertoli hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak AMH üretimini baskılar (Gruijters vd., 2003). Erkek embriyonik gelişiminde testosteron ve insulin benzeri büyüme faktörü -3 ile birlikte cinsiyet farklılaşmasında önemli rol oynar (Nef ve Parada, 2000). Dişilerde ise ovaryan folikül rezervinin ve yaşlanmanın belirteci, tümör belirteci ya da tümör inhibitörü olarak görev yapabildiği gibi folikül gelişimi ve oosit maturasyonunda da etkili bir moleküldür (Karkanaki, Vosnakis ve Panidis, 2011). Anti-Müllerian Hormon ayrıca antral folliküllerin büyümesini baskılayıcı bir etkiye sahiptir (Dahiya vd., 2011). Dişi hayvanlarda AMH yalnızca ovaryumdaki büyüyen foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilir. Bu nedenle AMH ölçümü, ovaryumların varlığını ya da yokluğunu değerlendirmede giderek daha fazla önem kazanmış durumdadır (Place vd., 2011).

Hormon adını, erkek cinsiyet farklılaşmasındaki rolünden almaktadır. Anti-Müllerian Hormon erkeklerde testislerdeki Sertoli hücrelerinde, dişilerde ise ovaryumun granüloza hücrelerinde sentezlenir. Erkek fetüslerde embriyogenez sırasında Müller kanallarının gerilemesini sağlayarak normal erkek üreme sisteminin gelişimine katkıda bulunur. Dişi embriyolarda ise AMH bulunmadığından, Müller kanalları farklılaşarak fallop tüpleri, uterus ve vajinanın üst kısmının oluşumunu sağlar (Demir, 2013). Dişi üreme fizyolojisinde AMH, folikülogenez sürecinde önemli bir düzenleyici rol üstlenir ve yumurtalık rezervinin değerlendirilmesinde kilit bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (Claes vd., 2013). Dişi fetüste AMH üretimi olmaması nedeniyle paramesonefrik kanallar gelişmekte ve genital organlar şekillenmektedir (Akbarinejad vd., 2020, Yagci vd., 2016). Müller kanalı gelişimini tamamladıktan sonra ovaryumlar AMH üretme yeteneğine sahip olurlar. Dişi hayvanlarda AMH üretiminin tek kaynağı ovaryumlardır (Place vd., 2011). AMH hedef hücrelerde otokrin ve parakrin etki sağlamaktadır (Yagci vd., 2016). Fonksiyonel açıdan AMH folikül uyarıcı hormonun (FSH) primordiyal folikül üzerindeki büyüme uyarıcı etkisini negatif geri bildirim etkisiyle inhibe etmektedir. Preantral ve küçük antral foliküllerin FSH'ya olan duyarlılığını otokrin şekilde etkileyerek FSH'nın foliküllerin gelişimi üzerine olan uyarıcı etkisini baskılayıp seçilmelerini engellemektedir. Küçük foliküller büyüyüp farklılaşmaya başladığında ise AMH azalmaya başlamakta ve farklılaşma ile birlikte

FSH duyarlılığı artarak folikül seçimi gerçekleşmektedir (Akbarinejad vd., 2020, Themmen vd., 2016). Bu nedenle AMH'nin aktif foliküllerin gelişimini engelleyerek primordiyal folikül sayısının erken tükenmesinin önüne geçtiği ve dişilerde üreme ömrünün uzamasına katkıda bulunduğu inanılmaktadır (Akbarinejad vd., 2020).

Dişi fetüste ise erkeklerden farklı olarak fetal ovaryumlarda AMH üretimi gerçekleşmez (5). Bu nedenle paramesonefrik kanallar gerilemeyip gelişmeye devam eder ve dişi genital sistem şekillenir (Yağcı vd., 2016). Müller kanalı gelişimini tamamladıktan sonra ovaryumlar AMH sentezleyebilme kapasitesine ulaşır. Dişi hayvanlarda AMH'nin tek kaynağının ovaryum olduğu bilinmektedir (Place vd., 2011). Jinekolojik geçmişini bilinmeyen dişi kedilerde ya da ORS şüphesi bulunan olgularda, klinik östrüs bulguları, vajinal sitoloji, hormonal analizler (östrojen ve progesteron; gerektiğinde GnRH uyarı testi) ve eksploratif laparotomi gibi yöntemlerle değerlendirilebilir (Rohlertz vd., 2012). Ovaryan remnant sendromlu kedilerde östrüsün ortaya çıkışı OHE'den sonraki 12 ay içinde olabileceği gibi, 9 yıla kadar uzayabilmektedir (ortalama 3 yıl). Bu geniş zaman aralığı ve kedinin yaşlı olma olasılığı düşünüldüğünde, hayvanın gerçekten kısır olup olmadığını belirlemenin güç bir hal alabildiği (Wallace, 1991) ifade edilmektedir.

Anti-Müllerian Hormon, peptit bağlarıyla oluşturulmuş bir yapıya sahiptir ve yaklaşık 140 kDa'lık bir moleküler ağırlığa ulaşır. İnsanlarda AMH geni, 19. kromozomun kısa kolunda bulunur ve beş ekzon içeren toplam 275 baz çifti uzunluğundadır. Bu gen, 560 aminoasitten oluşan pro-AMH molekülünün sentezini sağlar. Pro-AMH'nin olgunlaşması sırasında ilk olarak 24 aminoasitlik bir sinyal peptidi uzaklaştırılır; sonrasında molekül glikozilasyona uğradığında, sülfid köprüleriyle birbirine bağlanan iki özdeş alt birim oluşur ve bu yapı yaklaşık 70 kDa moleküler ağırlıktadır. Proteolitik işlem ile pro-AMH, N ve C terminal bölgelerine ayrılır. N terminal bölge ön bölge olarak adlandırılır (115 kDa AMH-N), C terminal bölge ise olgun bölge olarak bilinir ve biyolojik olarak aktif kısım burada yer alır (25 kDa AMH-C) (Rzeszowska vd., 2016).

Anti-Müllerian Hormon'nun reseptörüyle bağlanması C terminal bölge üzerinden gerçekleşmektedir; ancak bu hormonun tam anlamıyla etkinlik kazanabilmesi için, TGF- β ailesindeki diğer proteinlerden farklı olarak, N terminal fragmanının varlığına da ihtiyaç duyulmaktadır (Rzeszowska vd., 2016). Anti-Müllerian Hormon, TGF- β ailesinin bir üyesi olduğundan sinyal iletim mekanizması da bu ailedeki diğer proteinlere benzer. Etkisi, tip I (ALK2/3/6) ve tip II (AMHRII) serin/treonin kinaz

reseptörlerinin Smad proteinlerini fosforile etmesiyle ortaya çıkar (Prapa vd., 2015). Bu reseptörler, mezenşimal hücrelerde bulunur. Anti-Müllerian Hormon, doğrudan AMHR I'e bağlanmaz; önce tip II reseptörüne (AMHR II) bağlanır, ardından tip I reseptörünü içeren yapıya doğru ilerler ve iki AMH-RI ile iki AMH-R II alt birimini içeren bir reseptör kompleksi oluşturur. Bu kompleks, AMH-RI üzerinde tirozin fosforilasyonunu başlatarak Smad proteinlerinin hücre çekirdeğine taşınmasına ve belirli genlerin transkripsiyonunun düzenlenmesine yol açar (Rzeszowska vd., 2016).

Ovaryumda AMH tüm granüloza hücreleri tarafından üretilir, ancak hormon miktarı folikül gelişim evresine göre değişkenlik gösterir. Anti-Müllerian Hormon üretimi primer foliküllerde başlar, preantral ve küçük antral foliküllerde en yüksek düzeye ulaşır ve foliküller büyüdükçe, kumulus hücreleri dışında büyük antral foliküllerde belirgin şekilde azalır. Luteal ve atretik foliküllerde ise AMH bulunmaz. Bu durum ilk kez koyunlarda gösterilmiş, sonrasında diğer memeli türlerinde de doğrulanmıştır (di Clemente vd., 2021).

Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta (TGF- β) ailesi, vücuttaki hemen tüm hücrelerin yüzey reseptörleri ile etkileşime giren çok sayıda polipeptitten oluşur. Bu ligandlar hücre çoğalması, farklılaşması ve doku gelişiminin düzenlenmesinde kritik roller üstlenir. Süper aile; kemik morfogenetik proteinleri (BMP'ler), aktivinler, inhibitörler ve büyüme ile farklılaşma faktörlerini (GDF'ler) içerir. Bu ligandların tamamı işlevlerini, hücre içi sinyal iletiminden sorumlu olan SMAD proteinlerini aktive ederek gerçekleştirir (Lai vd., 2022).

Hücre büyümesi ve gelişiminin düzenlenmesinde görev alan temel sinyal taşıyıcıları SMAD proteinleridir. SMAD adı, *Drosophila*'daki "Decapentaplejik" (DPP) proteinleri ile *Caenorhabditis elegans*'taki SMA geninden türetilmiş birleşik bir isimdir. TGF- β ailesinin sinyal iletim mekanizması daha önce tanımlanan bu evrimsel yolların bir birleşimini taşır. MIS/AMH reseptörleri de diğer TGF- β ailesi üyelerinde olduğu gibi tip I ve tip II serin/treonin kinaz reseptörlerinden oluşan heteromerik bir yapı sergiler. Bu nedenle, AMH'nin C-terminal dimeri önce tip II reseptöre bağlanır; burada gerçekleşen bağlanma tip I reseptörünün fosforilasyonuna yol açar ve bu süreç SMAD-1, -5 ve -8'in aktivasyonu ile sonuçlanır. Böylece aşağı akış sinyal yolları tetiklenir (Poole vd., 2016). Tip I reseptörlerinin karakteristik özelliği, transmembran bölge ile kinaz bölgesi arasında yer alan ve serin, treonin ile glisin açısından zengin yaklaşık otuz aminoasitlik

bir segment barındırmalarıdır. Bu bölge, SGSGSG dizisi nedeniyle GS alanı olarak adlandırılmıştır. TGF- β ailesindeki tip I ve tip II reseptör kombinasyonlarının sayısı sınırlıdır. Yedi tip I reseptörü Aktivin reseptör benzeri kinazlardan (ALK1–7), beş tip II reseptörü ise ActRIIA, ActRIIB, BMPRII, TGF- β RRII ve AMHRRII'den oluşur. Anti-Müllerian Hormon, çoğunlukla ALK2 ve ALK3 üzerinden sinyal iletir. Bununla birlikte, tip I reseptörleri TGF- β ailesinin BMP kolunda yer alan SMAD-1, -5 ve -9'un aktivasyonu aracılığıyla BMP hedef genlerinin düzenlenmesinde rol oynar. ALK6 ise bulunduğu organa bağlı olarak hem yapıcı hem de yıkıcı etkiler gösterebilen bir tip I reseptörüdür (Howard vd., 2022).

1.6.2. AMH Düzeyini Etkileyen Faktörler

Yaş, tür, ırk, vücut ağırlığı ve vücut ölçüleri gibi bireysel özelliklerin yanı sıra, seksüel döngünün içinde bulunan evresi ve kullanılan test yöntemi gibi çeşitli faktörlerin serum AMH düzeyleri üzerinde belirleyici etkileri bulunmaktadır.

1.6.2.1. Yaş

Kedilerde ve köpeklerde serum AMH düzeylerinin yaşa bağlı olarak anlamlı ölçüde değiştiği bildirilmektedir (Place vd., 2011). Kedilerde yaşın AMH konsantrasyonu üzerindeki etkisini inceleyen bir araştırmada, 1 yaşından küçük kedilerde serum AMH düzeyinin ($1,86 \pm 1,73$ ng/ml), 1 yaşından büyük kedilere kıyasla ($3,57 \pm 2,28$ ng/ml) daha düşük olduğu belirtilmektedir (Yağcı vd., 2016). Buna karşın Snoeck vd. (2017) tarafından yürütülen çalışmada, bu bulgularla çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Söz konusu araştırmada, peripubertal dönem olarak tanımlanan 3–12 aylık kedilerde serum AMH düzeyinin (9,27 mcg/L), 12 ay üzerindeki pubertal kedilere göre daha yüksek (4,13 mcg/L) olduğu ifade edilmektedir. Bununla birlikte, erkek kedilerde en yüksek AMH düzeylerinin genç bireylerde ölçüldüğü (Axnér ve Holst, 2015), pubertas sonrasında da tespit edilebilir düzeyde olduğu bildirilmektedir (Place vd., 2011).

Dişi kedilerde, yaşla birlikte azalan bir AMH eğilimi tanımlanmaktadır. En yüksek AMH değerleri, 3 aya kadar olan yavrularda gözlenirken; 12 aydan büyük kedilerde bu düzeylerin anlamlı derecede düştüğü bildirilmektedir (Snoeck vd., 2017). Bu durumun

nedeni henüz açıklığa kavuşturulamamış olup, daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Benzer şekilde, kadınlardaki menopoz başlangıcına eşlik eden AMH düşüşüne benzeyen bir yaşa bağlı azalma, 4 yaşından büyük dişi köpeklerde de rapor edildiği belirtilmektedir (Hollinshead vd., 2017).

1.6.2.2. Tür ve Irk

Aynı test yönteminin kullanıldığı bir araştırmada, kısırlaştırılmamış kedilerde serum AMH düzeylerinin köpeklere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Ancak bu farkın gerçek bir biyolojik farklılıktan mı yoksa test sisteminde oluşabilecek olası çapraz reaksiyonlardan mı kaynaklandığı henüz netlik kazanmış durumda olmadığı aktarılmaktadır (Hollinshead vd., 2017). Irkın AMH düzeyi üzerinde etkili olabileceği de belirtilmektedir. Walter vd. (2020) tarafından yürütülen bir çalışmada, Beagle ırkı köpeklerin tüm östrüs döngüsü boyunca özellikle geç proöstrüs ve preovulator evrede Labrador ırkına göre daha yüksek AMH düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir.

1.6.2.3. Seksüel siklus döneminin etkisi

Dişi köpeklerde östrüs döngüsü boyunca AMH düzeylerinde belirgin değişiklikler olduğu bildirilmektedir. Çalışmalarda, geç anöstrüste ovulasyondan yaklaşık 6 gün öncesine kadar AMH konsantrasyonunda anlamlı bir artış gerçekleştiği, ovulasyondan 3 gün önce ise belirgin bir düşüş başladığı gösterilmektedir. Bununla birlikte, hem bireyler arasında hem de aynı birey içinde önemli düzeyde değişkenlikler bulunduğu da vurgulanmaktadır (Nagashima vd., 2016). Kedilerde elde edilen bulgular bu seyri kısmen desteklemektedir. Anti-Müllerian Hormon düzeylerinde östrüs döngüsü boyunca dalgalanmalar gözlemlendiği, anöstrüs ve interöstrüs dönemlerinde östrüse göre anlamlı derecede daha yüksek AMH konsantrasyonları izlendiği bildirilmektedir. Köpeklerde olduğu gibi kedilerde de bireysel farklılıkların oldukça geniş bir yelpazede seyrettiği ifade edilmektedir (Flock vd., 2019).

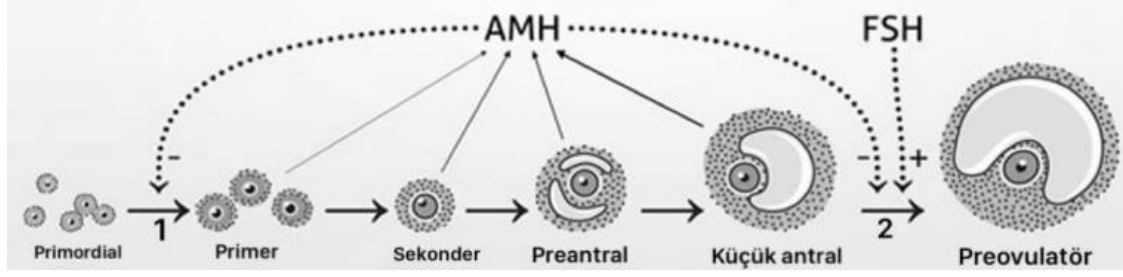
1.6.2.4. Test veya Örneklerin Etkisi

İnsan AMH test kitlerinin, kediler ve köpeklerde serum AMH düzeylerinin analizinde kullanılabildiği belirtilmektedir (Place vd., 2011). Bununla birlikte, farklı test kitlerinde çapraz reaksiyon oranlarının değişiklik gösterebildiği de rapor edilmektedir (Walter vd.,2020). Örneğin, köpeklere özgü ELISA antikor kitiyle ölçülen AMH düzeylerinin, insan temelli AMH ELISA kitleriyle elde edilenlerden belirgin şekilde daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmada, kısırlaştırılmamış köpeklerde insan bazlı test kiti ile ölçülen ortalama AMH konsantrasyonunun $0,32 \pm 0,24$ ng/ml, köpek bazlı kit ile ölçülenin ise $12,8 \pm 22,81$ ng/ml olduğu bildirilmektedir. Bu bulgular, kullanılan test kitine bağlı olarak AMH ölçümlerinde büyük oranda farklılık ortaya çıkabileceğini göstermektedir (Yağcı vd., 2016). Ayrıca kan örneği türünün de AMH düzeylerini etkileyebildiği belirtilmektedir (Walter vd.,2020). Heparinli plazmada AMH konsantrasyonunun, serumdaki AMH düzeyine kıyasla yaklaşık 0,66 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Themmen vd., 2016).

1.6.3. AMH ve Folikülogenezis

Anti-Müllerian Hormon, folikülogenezis sürecinde düzenleyici bir unsur olarak görev yapar (Süer, 2021). Primordial folikül rezervinin korunmasında ve foliküllerin primordial evreden büyüme evresine geçiş hızının ayarlanmasında önemli bir rol üstlenir (Şekil 2). Bu geçişi yavaşlatarak primordial folikül havuzunun daha erken tükenmesini önler ve böylece koruyucu bir etki sağlar (Sarıyıldız ve Akdağ, 2013). Ayrıca AMH'nin, kök hücre faktörü (SCF) ve fibroblast büyüme faktörü-7 (FGF-7) aracılığıyla gerçekleşen primordial folikül aktivasyonunu engellediği bildirilmektedir. Gonadotropin bağımlı foliküler gelişim döneminde ise folikül stimüle edici hormon (FSH) reseptörlerini baskılayarak etkisini sürdürür (Gözer, 2022).

Erken antral evrede AMH, FSH'ya bağlı folikül büyümesini sınırlayarak foliküllerin büyüme hızının düzenlenmesine katkıda bulunur (Sarıyıldız ve Akdağ, 2013). Bunun yanında, aromataz enzim aktivitesini inhibe etmesi ve LH reseptörlerinin sayısını azaltması yoluyla preantral ve küçük antral foliküllerin FSH'a duyarlılığını düşürür (Süer, 2021).



Şekil 1.2. AMH ve folikülogenezis. 1. Primordial folikül gelişimini engellemesi. 2. Antral folikülün FSH duyarlılığını engellemesi (Grynnerup vd., 2012).

1.7. Anti-Müllerian Hormonun Klinik Kullanımı

1.7.1. AMH'nin Tanısal Değeri ve Referans Aralıkları

Anti-Müllerian Hormon, kedilerde granüloza hücreleri tarafından üretilen ve özellikle preantral ile küçük antral foliküllerin aktivitesini yansıtan önemli bir biyobelirteçtir. Anti-Müllerian Hormon düzeylerinin ovaryum varlığı ile doğrudan ilişkili olması, bu hormonu veteriner jinekolojide yüksek tanısal değere sahip bir parametre hâline getirmiştir. Serum AMH ölçümü, özellikle OHE sonrası hormonal değerlendirme, remnant ovaryum dokusunun tespiti ve üreme organlarına ilişkin patolojilerin ayırıcı tanısında etkin biçimde kullanılmaktadır (Axner ve Holst, 2015).

İntakt (ovaryumları korunan) dişi kedilerde AMH düzeylerinin belirgin biçimde yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiş durumdadır. Gözer vd. (2023), sağlam dişi kedilerde ortalama AMH düzeyini $5,8 \pm 3,3$ ng/ml olarak bildirerek intakt kediler için temel bir referans aralığı ortaya konulduğunu ifade etmektedirler. Benzer şekilde Axner ve Holst (2015), intakt kedilerde AMH konsantrasyonlarının yüksek seyrettiğini ve bu hormonun granüloza hücre aktivitesini güvenilir şekilde yansıttığını belirtmektedirler. Bu nedenle intakt kedilerde AMH ölçümü, foliküler aktivite ve üreme fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önemli bir biyokimyasal göstergedir.

Ovariohisterektomi yapılan kedilerde ise AMH düzeyleri dramatik şekilde düşmekte ve çoğu zaman ölçülemez seviyelere inmektedir. Ovaryum dokusunun tamamen çıkarılmasından sonra granüloza hücre kaynaklı hormon salınımının durması nedeniyle kısırlaştırılmış kedilerin referans aralığı genellikle “saptanamaz” ile 0,3 ng/ml arasında

değişmektedir (Gözer vd., 2023). Bu keskin düşüş, AMH'nin OHE başarısının biyokimyasal doğrulanmasında kullanılabileceğini göstermekte; bu yönüyle AMH, postoperatif takipte değerli bir tanısal araç haline gelmektedir.

Anti-Müllerian Hormonun tanısal değerinin en belirgin olduğu alanlardan biri de ovaryan remnant sendromudur. Ovariohisterektomi sonrası abdominal boşlukta fonksiyonel ovaryum dokusunun bir kısmının kalması sonucu ortaya çıkan bu durumda, AMH düzeyleri kısırlaştırılmış kedilere kıyasla belirgin şekilde yüksek bulunur. Flock vd. (2022), ORS tanısı alan kedilerde AMH konsantrasyonlarının intakt kedilere benzer düzeyde olduğunu bildirmektedirler. Bu nedenle AMH, ORS'nin ayırıcı tanısında “altın standart” biyobelirteçler arasında değerlendirilmektedir ve klinisyenlere yüksek duyarlılık ve özgüllükle tanısal destek sağlamaktadır.

Bunun yanında AMH düzeyi yaş, ovaryum rezervi ve belirli ovaryum patolojileri ile ilişkili olarak değişebilir. Chumsri vd. (2024), AMH'nin kedilerde fonksiyonel ovaryum rezervinin dolaylı bir göstergesi olduğunu ve granüloza hücre sayısındaki azalma ile birlikte yaş ilerledikçe AMH konsantrasyonlarının düşebileceğini bildirmektedir. Ayrıca ovaryum kistleri bulunan kedilerde AMH düzeyinin normalden daha yüksek olabileceği; bunun granüloza hücre aktivitesindeki artıştan kaynaklandığı belirtilmektedir (Gözer vd., 2023).

Anti-Müllerian Hormonun tanısal değeri hem ovaryum dokusunun varlığının biyokimyasal olarak doğrulanmasında hem de üreme sistemiyle ilişkili patolojilerin ayırıcı tanısında oldukça yüksektir. İntakt kedilerde yüksek, OHE yapılmış kedilerde ise oldukça düşük veya ölçülemeyen AMH düzeyleri, hormonun klinik uygulamalarda güçlü bir referans parametresi olduğunu göstermektedir. Bu açıdan AMH, veteriner jinekolojide hem cerrahi hem de medikal yönetimi destekleyen modern ve güvenilir bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır (Flock vd., 2022).

1.7.2. Ovarian Remnant Sendromunda AMH Kullanımı

Ovariohisterektomi, uterus ve ovaryumların birlikte uzaklaştırılmasını amaçlayan cerrahi bir işlemdir. Bu operasyon çoğunlukla hormonal dengesizlikleri önlemek ve çeşitli genital hastalıkları tedavi etmek amacıyla uygulanır. Ancak cerrahi sırasında

ovaryum dokusunun bir kısmının karın boşluğunda kalması ve bu dokunun yeniden damarlandırılarak işlevini sürdürmesi durumunda ORS gelişebilir. Bu nedenle ORS’li kedilerde östrüs belirtileri, köpeklerde ise genellikle proöstrüs davranışları ortaya çıkmaktadır (Uyanık, 2023).

Hem kedilerde hem de köpeklerde anamnez, vajinal sitoloji, serum LH ölçümü, ultrasonografi ve tanısal amaçlı laparotomi gibi çeşitli yöntemler ORS tanısında kullanılan geleneksel yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, bu yöntemlerin bazıları maliyetli, zaman alıcı veya invaziv olabilir. Bilateral ovaryektomi uygulanmış kadınlarda serum AMH düzeylerinin ölçülemediğinin bildirilmesi, AMH’nin ORS tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği fikrini güçlendirmektedir. İnsanlarda gebelik süresince serum AMH düzeylerinin genellikle stabil kaldığı veya arttığı ve bu artışın erken doğum riskiyle ilişkili olabileceği bilinmektedir. Ancak gebelik sürecinde yaşı serum AMH konsantrasyonu üzerindeki etkisi ise henüz kesin olarak ortaya konamamış durumdadır (Uyanık, 2023).

Gözer vd. (2023) tarafından yapılan araştırma, ORS’li kedilerde AMH düzeylerinin intakt kedilere yakın olduğunu ve kısırlaştırılmış kedilerde belirgin şekilde yüksek seyrettiğini göstermektedir. Bu çalışma, ORS’nin ayırıcı tanısında AMH’nin tek başına yeterli olabileceğini, özellikle progesteron ve LH gibi diğer hormon belirteçlerinin bazı fazlarda yalancı negatif verebileceğini vurgulamaktadır. Bu nedenle AMH’nin luteal fazdan bağımsız stabil salınımı, onu diğer hormonlara kıyasla daha güvenilir bir tanı aracı hâline getirmektedir. Ancak literatürde AMH ölçümünün bazı sınırlılıklarına da dikkat çekilmektedir. Luteal fazda hormonal aktivitenin baskın olduğu durumlarda, nadiren de olsa AMH’nin normalden düşük değerlere inebileceği ve bu nedenle tek bir ölçümün negatif çıkmasının kesin olarak remnant doku yokluğu anlamına gelmeyeceği belirtilmektedir. Bu tür durumlarda AMH ölçümünün progesteron tayini ve ultrasonografi ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (Merck Veterinary Manual, 2023).

1.7.3. Anti-Müllerian Hormonun Gebelik ile İlişkisi

Anti-Müllerian Hormon, doğurganlık potansiyelinin göstergesi olarak yaygın biçimde kullanılmasına karşın, gebelik dönemindeki düzeylerine ilişkin araştırmalar oldukça

sınırlıdır. Sağlıklı gebeliklerde gestasyon boyunca AMH'nin nasıl değiştiği konusunda da net bir görüş birliği bulunmamaktadır (Gerli vd., 2015). Gebelikte AMH düzeylerini inceleyen çalışmaların çoğu kesitsel tasarımlar içermekte; bazıları infertilite tedavisi gören kadınlarda (La Marca vd., 2006), bazıları gestasyonel diyabetli gebelerde veya her trimesterden tek örnek alınarak yürütülen sağlıklı gebelik gruplarında yapıldığı aktarılmaktadır (Nelson vd., 2010). Yakın tarihli bir sistematik derleme, gebelik haftası ilerledikçe serum AMH düzeylerinde azalma olduğunu ve doğum sonrası dönemde AMH'nin gebelik öncesi değerlere geri döndüğünü göstermektedir (McCredie vd. 2017). Bununla birlikte, gebelikte AMH'ye ilişkin mevcut kanıtların büyük bir kısmı kesitsel çalışmalara dayanmaktadır (La Marca vd. 2006; Li vd. 2010; Stegmann vd. 2015). Bu tür çalışmalar, bireyler arası büyük değişkenlik nedeniyle serum AMH düzeylerindeki gerçek fizyolojik değişimleri değerlendirmede sınırlı kalabilmektedir (Ovaryumbeek vd. 2012).

Gültiken vd. (2022), gebe ve gebe olmayan kedilerde AMH ile onun reseptörü olan AMHRII'nin ovaryumdaki ekspresyonunu ve bu hormonun serum AMH düzeyleriyle ilişkisini incelediklerini ifade etmektedirler. Bu amaçla gebelik yaşı ve siklus dönemine göre altı grup oluşturduklarını aktarmaktadırlar. Grup I (n=3), 23–30 günlük, embriyonal dönemde bulunan ve progesteron üretiminin yüksek olduğu kedilerden; Grup II (n=8), 31–40 günlük ve intraplasental progesteron üretiminin arttığı fetal dönem kedilerinden; Grup III (n=4), 41–50 günlük, plasental progesteron üretiminin azaldığı, korpus luteumun gerilemeye başladığı ve serum progesteron düzeyinin düşmeye başladığı dönemdeki kedilerden oluşmuştur. Grup IV (n=6), 51–61 günlük ve doğuma yakın dönemde bulunan, plasental PGF2 α artışının ve final luteolizin görüldüğü kedilerden; Grup V (n=6), interöstrüs dönemindeki kedilerden; Grup VI (n=6) ise östrüs dönemindeki kedilerden oluşturulmuştur. Çalışmanın sonunda, Grup III'te AMH'nin sekonder ve antral foliküllerin granüloza hücrelerinde ve korpus luteumun interstisyel hücrelerinde belirgin şekilde immünopozitif olduğunun saptandığı bildirilmektedir. Serum AMH konsantrasyonunun ve ovaryan AMHRII miktarının gebeliğin 30–50. günlerinde artış göstermesi, artan ovaryum aktivitesi ve foliküler atrezi ile ilişkilendirdiklerini belirtmektedirler. Lapuente vd. (2023) ise neonatal, prepubertal ve postpubertal dişi kedilerde serum AMH düzeylerini belirlemeyi ve bu düzeyleri yaş ile östrüs siklusu bağlamında değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında, 10'u erkek

olmak üzere 10 neonatal, 15 prepubertal ve 48 postpubertal dişi kedi kullanıldığı belirtilmektedirler. Postpubertal kediler ayrıca foliküler (n=8), luteal (n=10) ve anöstrüs (n=18) evrelerinde değerlendirilmiş durumdadır. Postpubertal kedilerin bir alt grubunda (n=10) serum AMH düzeyinin 6,31–0,54 ng/ml aralığında olduğu, neonatal dişi kedilerde AMH düzeyinin, neonatal erkek kedilere göre daha düşük ($2,56 \pm 0,49$ vs. >23 ng/ml) seyrettiği ifade edilmektedir. Prepubertal kedilerin serum AMH düzeyi hem neonatal hem de postpubertal kedilere kıyasla daha yüksek bulunmamaktadır ($11,79 \pm 1,36$ vs. $2,56 \pm 0,49$ vs. $4,87 \pm 0,38$ ng/ml). Çalışma, serum AMH'nin ovaryan folikül büyüklüğü ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilecek güvenilir biyobelirteç olduğunu göstermektedir.

1.7.4. Ovaryum rezervi ve fertilitenin belirlenmesi

Serum AMH düzeylerinin seksüel siklus evrelerine göre geniş bir değişkenlik göstermesi, bu hormonun fertilitate belirteci olarak rutin kullanımını güçleştirmektedir. Ayrıca hipotiroidizm ve Cushing sendromu gibi endokrin bozukluklar ile tümör tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçlar ve kortizol uygulamalarının da serum AMH düzeylerini etkileyebildiği bildirilmektedir (Walter, 2020). Bununla birlikte AMH, ovaryum rezervinin belirlenmesinde önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (Hollinshead vd., 2017). Foliküllerin FSH'ya duyarlılığını azaltarak büyüyen folikül sayısını sınırlandırması, AMH'nin oosit rezervinin korunmasında aktif bir role sahip olduğunu göstermektedir (Grujters vd., 2003). Hollinshead vd. (2017) tarafından yapılan çalışmada, insan ve diğer türlerdeki bulgularla uyumlu şekilde, dişi köpeklerde yaşın ilerlemesiyle birlikte serum AMH düzeylerinde belirgin bir düşüş olduğu saptanmıştır. Korkmaz vd. (2016) de köpeklerde yaş ile birlikte primordial ve primer folikül sayısının azaldığını, sekonder ve preantral foliküllerde ise granüloza hücre tabakasının incelendiğini belirtilmektedirler. Bu morfolojik değişikliklere paralel olarak yaş arttıkça AMH düzeyinin de düştüğü ve AMH'nin, insanlar için olduğu gibi, köpeklerde de fertilitate parametresi olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir (Korkmaz vd., 2016). Lapuente vd. (2023), pre-pubertal kedilerin AMH seviyelerinin en yüksek, post-pubertal kedilerin ise daha düşük olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca <12 aylık kedilerde AMH düzeyinin >12 aylık kedilere göre belirgin şekilde fazla olduğu,

foliküler fazdaki kedilerin AMH düzeyinin anöstrüs kedilerden daha yüksek bulunduğu belirtilmektedir. Çalışmada küçük antral folikül sayısı ile serum AMH arasında güçlü pozitif bir korelasyon saptandığı ifade edilmektedir (Lapuente vd., 2023). Snoeck vd. (2017) ise farklı yaş gruplarındaki kedilerde oosit maturasyonu ile AMH ilişkisini değerlendirdiği çalışmalarında yaş ilerledikçe serum AMH'nin azaldığını; aynı zamanda AMH düzeyi arttıkça oosit maturasyon oranının düştüğünü bildirmektedir (Snoeck vd., 2017).

Flock vd. (2022), kedilerde siklus evrelerine göre serum AMH düzeylerinin anöstrüs döneminde en yüksek, östrüs döneminde ise en düşük seviyede olduğunu göstermektedir. Ayrıca genç kedilerin siklus boyunca yetişkin kedilere göre daha belirgin AMH dalgalanmaları gösterdiği bildirilmektedirler. Çalışmada gebelikteki AMH düzeyinin, gebe olmayan luteal fazdaki kedilere benzer olduğu belirtilmektedir (Flock vd., 2022). Kedilerde AMH düzeyinin özellikle genç bireylerde, ovariectomi sonrası elde edilen oositlerin in vitro olgunlaşma potansiyelini öngörmeye yararlı bir araç olabileceği bildirilmektedir (Snoeck vd., 2017).

Ovariohisterektomi sonrası dönemde AMH düzeylerinin belirlenmesi, operasyonun tam başarısının değerlendirilmesinde objektif bir parametre sunmaktadır. Özellikle ORS olgularında serum AMH seviyelerinin yüksek bulunması, rezidüel ovaryum dokusunun varlığına işaret etmekte ve klinik tanıda önemli rol oynamaktadır (Baş, 2025; Eurell ve Frappier, 2013). Bununla birlikte, AMH'nin kedilerde fizyolojik dalgalanmaları, yaş ve cinsel siklus evrelerine göre değişimi, veteriner jinekolojide bu parametrenin doğru yorumlanabilmesi açısından literatürde giderek daha fazla tartışılmaktadır.

Ovaryum remnant sendromu birkaç farklı yöntemle tespit edilebilmektedir. Bu testlerin bir bölümünde seksüel siklusun evresine bağlı olarak güvenilirlikleri değişebilmektedir. GnRH sitümülasyon testi gibi yöntemlerde ise birden fazla örnekleme yapılmasına ihtiyaç duyulabilmektedir (Walter 2020). Axner ve Holts (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, hormon uyarı testi amacıyla kedilere yapılan GnRH enjeksiyonundan önce (0. saat) ve enjeksiyonu takip eden 2. saatte kan alınarak serum AMH, östrojen ve progesteron düzeyleri araştırıldığı ifade edilmektedir. Anti-Müllerian Hormonun GnRH'nin uyarıcı etkisinden etkilenmediği, GnRH enjeksiyonundan önce ve sonra serum östrojen düzeyi ile AMH arasında herhangi bir korelasyon saptanmadığı bildirilmektedir. Bu sonuçlar kısırlaştırılmış ve hormon uyarı testi yapılan kedilerde

AMH düzeyinin değişmediği için kısırlaştırmanın doğru tanısında güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

Sunulan tez çalışmasında, kedilerde OHE operasyonu sonrasında AMH düzeylerindeki değişimlerin belirlenmesi, ORS olgularında AMH'nin tanısal duyarlılığının ortaya konulması, progesteron düzeyleri ile olan ilişkisinin araştırılması ve dolayısıyla veteriner jinekoloji alanına bilimsel katkı sağlanması amaçlandı. Çalışmadan elde edilecek verilerin, hem rutin klinik uygulamalarda hormonal takip protokollerinin geliştirilmesine hem de AMH'nin diagnostik bir biyobelirteç olarak kullanımının standardizasyonuna katkı sağlaması beklenmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Sunulan çalışmada, klinik olarak sağlıklı toplam 40 adet farklı ırklardan kedi, Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulunun izni (AKÜHADYEK, 28914) ile çalışmaya dahil edildi. Son kızgınlık belirtisinden 15-25 gün geçmiş kediler (n =28) diöstrüs grubunu oluştururken, kısırlaştırıldıkları tarihten en az bir yıl geçirmiş ve herhangi bir kızgınlık belirtisi göstermemiş kediler (n = 6) kontrol grubunu oluşturdu. Bunun yanı sıra, kısırlaştırıldığı halde kızgınlık belirtileri gösteren kediler (n = 6) ORS grubu olarak değerlendirmeye alındı. Ovariohisterektomi operasyonunun gerçekleştirildiği gün çalışmanın ilk günü olarak kabul edildi.

2.2. Metot

Diöstrüs grubundaki hayvanlardan ovariohisterektomi günü ve takip eden ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerde kan örnekleri alınırken, kontrol ve ORS grubundaki kedilerden tek kan örnekleme gerçekleştirildi. Kan progesteron düzeylerinin 1 ng/ml'nin üzerinde seyrettiği ve postoperatif olarak ovaryumlar üzerinde lüteal yapı izlenen hayvanlar diöstrüs dönemi olarak kabul edildi. Serum progesteron ve AMH konsantrasyonlarının ELISA metoduyla ölçümleri için *vena cephalica antebrachii*'den alınan kan örneklerinden NF-200 santrifüj cihazında 5.000 devirde 5 dakika boyunca santrifüj edilerek çıkartılan serumlar Eppendorf tüplerine alınarak -20 °C'de muhafaza edildi.

2.2.1. Ovariohisterektomi Operasyonları

Çalışmaya dahil edilen kedilerin OHE operasyonları, standart cerrahi protokole uygun olarak gerçekleştirildi. Operasyon öncesi tüm hayvanlara rutin klinik muayene yapılarak operasyon için uygunlukları değerlendirildi. Kedilerin abdominal bölgesine uygulanacak cerrahi müdahale öncesinde operasyon sahası, tıraşlama işleminden sonra %10'luk povidon iyot solüsyonu ve ardından %0,9'luk NaCl ile temizlendi. Cerrahi sahada antiseptik madde kalmamasına dikkat edildi.

Anestezi protokolü kapsamında, her hayvana operasyon başlamadan uygun premedikasyon uygulandı ve ardından gaz anestezisi (%2 izofluran) ile genel anestezi sağlandı. Hayvanların entübasyonu tamamlandıktan sonra operasyon boyunca oksijen ve inhalasyon anestezisinin sürekliliği korundu. Operasyon, linea alba yaklaşımıyla gerçekleştirildi. Karın duvarı ensizyonu, göbek sikatriksinin kaudalinden başlanarak ovaryumların rahatlıkla ulaşılabilceği bir uzunlukta yapıldı.

Karın boşluğuna girildikten sonra ovaryumlara ulaşabilmek amacıyla uterus kornuları takip edildi. Ovaryumlar, suspensor ligamentin diseke edilmesiyle serbest hale getirildi. Pedikül üzerindeki damar yapılarının güvenli ligasyonu için absorbabl sütur materyali kullanıldı. Ovaryumlar dikkatli bir şekilde uzaklaştırıldıktan sonra uterus gövdesine geçildi ve benzer şekilde ligasyon işlemi uygulanarak uterus tamamen çıkarıldı. Cerrahi girişim sırasında, özellikle çalışma grubundaki hayvanlarda ovaryumlar ve çevre dokular dikkatlice incelendi; olası rezidüel doku ya da ektopik ovaryal yapı şüphesi oluşması halinde bu bulgular kaydedildi.

Operasyon bölgesinin kapatılmasında karın duvarı anatomik planlara uygun olarak üç kat halinde kapatıldı. Deri kapatılması non-absorbabl sütur materyaliyle intradermal veya tek tek dikiş tekniklerinden biri kullanılarak gerçekleştirildi. Postoperatif dönemde tüm kedilere analjezik ve antibiyotik tedavileri uygulandı. Operasyon sonrası ilk 24 saat içinde hayvanların genel durumları, vital bulguları ve yara yeri kontrolleri düzenli olarak yapıldı.

2.2.2. Serum Progesteron ve Anti-Müllerian Hormon Ölçümleri

Serum Anti-Müllerian Hormon (AMH) ve progesteron düzeylerinin belirlenmesi amacıyla, Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Test (ELISA) prensibiyle çalışan ve kedi (*Felis catus*) örnekleri için valide edilmiş ticari analiz kitleri (Anti-Müllerian Hormone ELISA Kit ve Progesterone ELISA Kit; Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, Çin) kullanıldı. Tüm analizler, üretici firmaların önerdiği protokoller doğrultusunda ve aynı laboratuvar koşulları altında gerçekleştirildi. Serum AMH ölçümleri için öncelikle kitte bulunan standart çözeltiler farklı konsantrasyonlarda hazırlanarak standart eğri oluşturuldu. Standartlar, kontroller ve serum örnekleri çalışma plakasındaki ilgili kuyucuklara pipet yardımıyla aktarıldı. Her bir kuyucuğa uygun miktarda enzim-

konjugat ilave edilerek plakalar belirlenen süre boyunca oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda kuyucuklar, kit prospektüsünde belirtildiği şekilde yıkama solüsyonu ile birden fazla kez yıkandı. Ardından substrat çözeltisi eklenerek karanlık ortamda renk gelişimi sağlandı. Reaksiyon, durdurma solüsyonu ile sonlandırıldı ve absorbens değerleri 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucu cihazı (Chromate 4300, Awareness Technology, ABD) kullanılarak ölçüldü.

Serum progesteron düzeylerinin ölçümü de benzer şekilde ELISA yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Progesteron analizinde kullanılan kitte yer alan standart çözelti yardımıyla standart eğri oluşturuldu ve serum örnekleri, kontrollerle birlikte üretici firma talimatlarına uygun olarak çalışıldı. Progesteron ölçümleri de 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucu cihazında değerlendirilerek elde edilen absorbens değerleri standart eğri üzerinden hesaplandı ve sonuçlar ng/ml cinsinden kaydedildi.

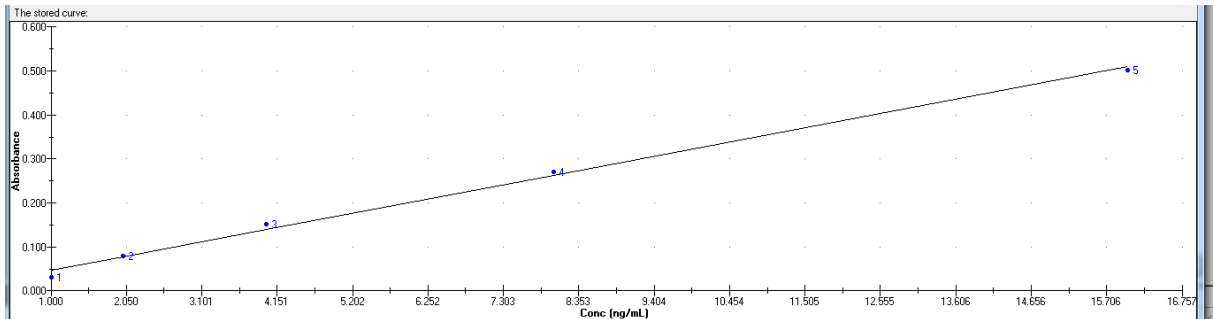
Her iki hormon için yapılan analizlerde, kitlerin teknik özellikleri dikkate alınarak ölçüm aralıklarının çalışma grubundaki kedilerin serum hormon düzeylerini belirlemek için yeterli olduğu ve inter-assay ile intra-assay varyasyon katsayılarının referans sınırlar içerisinde bulunduğu doğrulandı. Ölçümlerin güvenilirliğini sağlamak amacıyla her plaka çalışmasında kitlere ait kontrol örnekleri de değerlendirmeye alındı.

Çalışma kapsamında, operasyon öncesi dönemde ve ovariohisterektomi sonrası 1., 2. ve 3. günlerde elde edilen serum AMH ve progesteron düzeyleri karşılaştırmalı olarak analiz edildi. Kontrol grubuna ait serum örneklerinin hormon düzeyleri ise tek seferlik ölçümle belirlenmiş olup, elde edilen değerler karşılaştırmalı analizlerde referans olarak kullanıldı.



Şekil 2.1. Progesteron Ölçümleri İçin Çalışılan Elisa Kiti ve Elisa Pleyti

Serum progesteron ölçümleri için kullanılan ELISA kitinin dış paket ve mikrotitre plate görüntüleri Şekil 3'te sunulmaktadır. Çalışmada kullanılan progesteron ELISA kiti Bioassay Technology Laboratory (Shanghai, China) üretimi olup, absorbans okumaları 450 nm dalga boyunda Chromate 4300 ELISA okuyucu cihazı ile gerçekleştirilmiştir (Awareness Technology, Inc., ABD). Kitin standart eğrisi doğrusal regresyon (linear regression) analizi kullanılarak oluşturulmuş olup, elde edilen R^2 değeri 0,996 olarak hesaplandı ve Şekil 4'te gösterilmektedir. Bu standart eğri üzerinden serum progesteron konsantrasyonları ng/mL cinsinden belirlenmiştir.

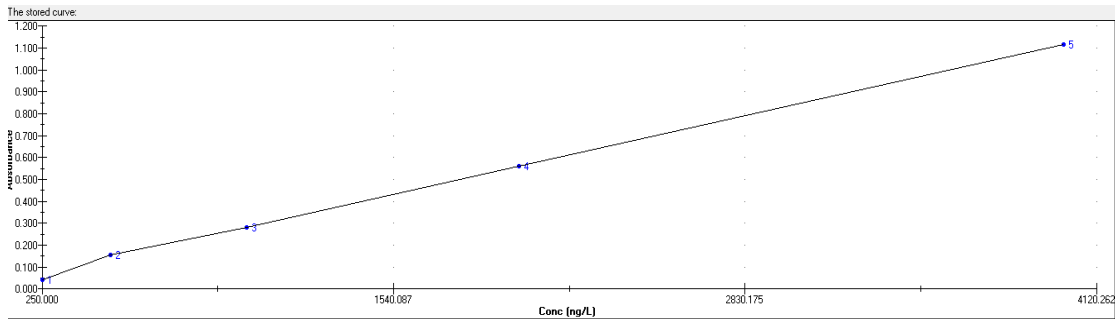


Şekil 2.2. Progesteron Ölçümleri İçin Çalışılan kitin R^2 Grafiği ($R^2 = 0,996$)



Şekil 2.3. Anti- Müllerian Hormon (AHM) Ölçümleri İçin Çalışılan Elisa Kiti ve Elisa Pleyti

Serum AMH ve progesteron ölçümleri için kullanılan ELISA kitlerinin dış paket ve mikrotitre plate görüntüleri Şekil 5’te sunulmaktadır. Çalışmada kullanılan kit Bioassay Technology Laboratory (Shanghai, China) üretimi olup absorbans okumaları 450 nm dalga boyunda Chromate 4300 ELISA okuyucu cihazı ile gerçekleştirildi (Awareness Technology, Inc., ABD). Kitin standart eğrisi Point-to-Point analizi ile oluşturulmuş olup, elde edilen R^2 grafiği Şekil 6’da gösterilmektedir. Bu eğri üzerinden serum AMH konsantrasyonları ng/L cinsinden hesaplandı.



Şekil 2.4. Anti- Müllerian Hormon (AHM) Ölçümleri İçin Çalışılan kitin R^2 Grafiği

Çalışmada kullanılan Bioassay Technology Laboratory marka Cat AMH ELISA kitine ait standart eğri Point-to-Point yöntemiyle oluşturuldu. Standart çözeltilerden elde edilen absorbans verileri 450 nm'de ölçülmüş ve konsantrasyonlar ile absorbans değerleri arasında doğrusal bir ilişki belirlendi. Grafikte görülen R^2 (determinasyon katsayısı) değeri, ölçüm sonuçlarının standart eğriye uyumunu göstermekte olup kitin ölçüm doğruluğunun yüksek olduğunu göstermektedir. R^2 değerinin 1'e yakın olması, standartların ve örneklerin okuyucu tarafından tutarlı şekilde algılandığını ve elde edilen AMH konsantrasyonlarının güvenilir olduğunu ifade etmektedir.

Bu aşamada elde edilen AMH ve progesteron verileri, istatistiksel analizlerde kullanılmak üzere kaydedildi.

2.3. İstatistiksel Analizler

Bu çalışmada progesteron ve AMH düzeylerine ait verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 26.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart hata ortalaması (Ort $\pm$ SEM) olarak ifade edildi. Verilerin homojen dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Homojen dağılım gösteren tüm verilerde gruplar arası karşılaştırmalarda (Diöstrüs, ORS ve Kısırlaştırılmış), progesteron ve AMH düzeylerindeki farkları değerlendirmek amacıyla tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanıldı. ANOVA sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan değişkenler için, gruplar arasındaki farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek üzere Tukey çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Zaman içindeki değişimlerin değerlendirilmesinde (Preoperatif dönem, 1., 2. ve 3. gün ölçümleri), aynı bireylerden elde edilen tekrarlı ölçümler söz konusu olduğundan, progesteron ve AMH düzeylerindeki zamana bağlı değişim tekrarlı ölçümler için tek yönlü varyans analizi (Repeated Measures ANOVA) ile analiz edildi. Zaman noktaları arasındaki farkların belirlenmesinde LSD çoklu karşılaştırma testi uygulandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklar farklı harflerle ifade edildi. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

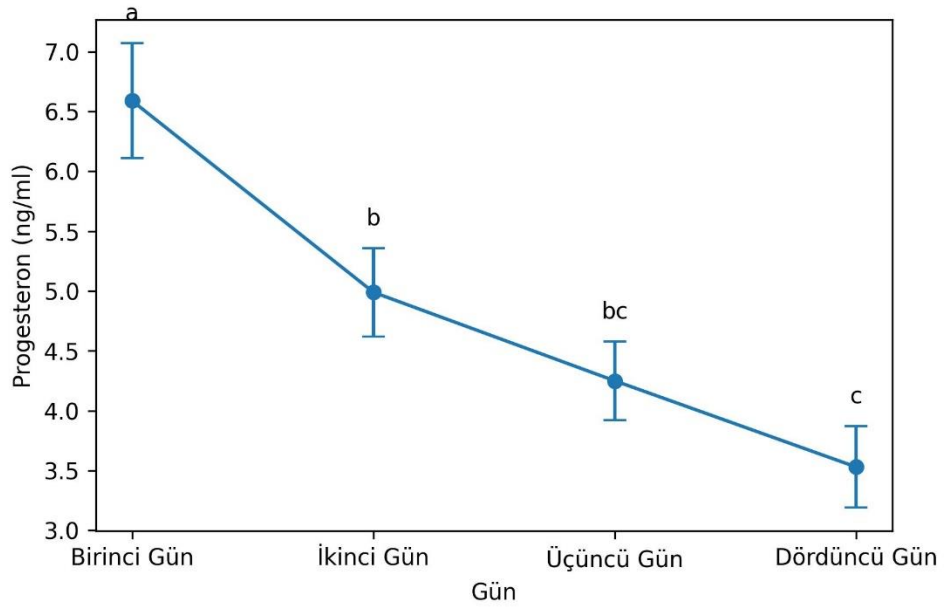
3. BULGULAR

Sunulan çalışmada, diöstrüs grubundaki kan progesteron düzeylerinin (Tablo 1) çalışmanın birinci gününde en yüksek seviyede ($6,59 \pm 0,48$ ng/ml) olduğu ve çalışmanın diğer günlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma sergilediği belirlendi ($p < 0,001$). Bu değişimin günlere göre dağılımı Şekil 6’da gösterildi. Bununla birlikte, ikinci günde ölçülen kan progesteron seviyesinin ($4,99 \pm 0,37$ ng/ml) üçüncü gün ($4,25 \pm 0,33$ ng/ml) ile fark oluşturmadığı izlenirken, dördüncü günde (ng/ml) progesteron düzeylerinin en düşük seviyede olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$). Diöstrüs grubundaki AMH düzeyleri incelendiğinde, çalışmanın birinci gününde ölçülen AMH düzeylerinin ($0,71 \pm 0,08$ ng/ml), ilerleyen günlerde azalma eğiliminde olduğu ve çalışmanın dördüncü gününde ($0,43 \pm 0,05$ ng/ml) istatistiksel olarak fark oluşturacak şekilde seviyesinin azaldığı belirlendi ($p < 0,05$). AMH düzeylerindeki bu değişim Şekil 7’de sunulmaktadır.

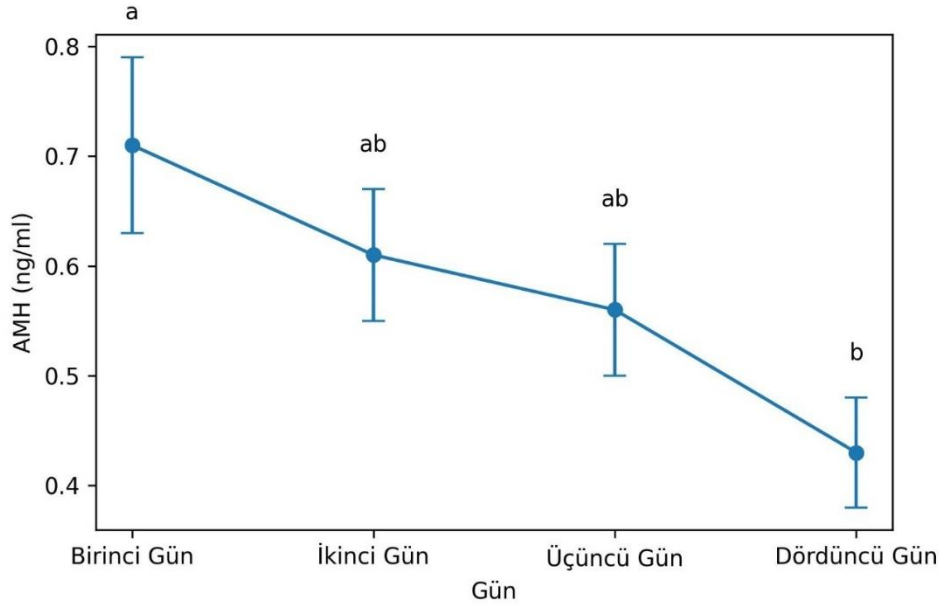
Tablo 3.1. Diöstrüs grubundaki kedilerde (n=28) kan progesteron (ng/ml) ve AMH (ng/ml) düzeylerinin çalışmanın farklı günlerindeki konsantrasyonları

Parametre (ng/ml)	Birinci Gün	İkinci Gün	Üçüncü Gün	Dördüncü Gün	p
Progesteron	$6,59 \pm 0,48^a$	$4,99 \pm 0,37^b$	$4,25 \pm 0,33^{bc}$	$3,53 \pm 0,34^c$	0,000
AMH	$0,71 \pm 0,08^a$	$0,61 \pm 0,06^{ab}$	$0,56 \pm 0,06^{ab}$	$0,43 \pm 0,05^b$	0,030

^{a,b,c} Aynı harfi içeren gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.



Şekil 3.1. Diöstrüs dönemindeki kedilerde (n=28) kan progesteron düzeylerinin (ng/ml) günlere göre ortalama ($\pm$ SEM) değişimi.



Şekil 3.2. Diöstrüs dönemindeki kedilerde (n=28) AMH düzeylerinin (ng/ml) günlere göre ortalama ($\pm$ SEM) değişimi.

Tablo 2’de farklı gruplara ait progesteron ve AMH düzeyleri karşılaştırıldığında, kısırlaştırılmış grupta her iki hormon düzeyinin anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Progesteron düzeyi, diöstrüs ve ORS gruplarında benzer seviyelerde

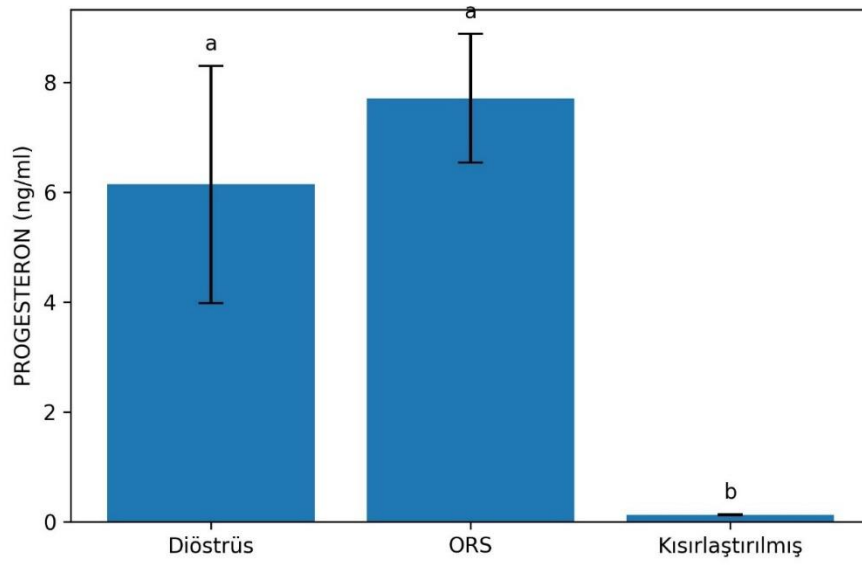
bulunurken (sırasıyla $6,14 \pm 2,16$ ve $7,71 \pm 1,17$ ng/ml), kısırlaştırılmış grupta bu değerin $0,13 \pm 0,01$ ng/ml'ye düştüğü gözlemlendi. AMH düzeyleri açısından diöstrüs grubunun en yüksek değeri gösterdiği ($0,72 \pm 0,37$ ng/ml), ORS grubunda orta düzeyde ($0,28 \pm 0,15$ ng/ml) seyrettiği ve kısırlaştırılmış grupta belirgin şekilde azalarak $0,10 \pm 0,00$ ng/ml'ye indiği izlendi.

Tablo 3.2. Gruplara göre Progesteron (ng/ml) ve AMH (ng/ml) düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	Progesteron (ng/ml)	AMH (ng/ml)
Diöstrüs (n=28)	$6,14 \pm 2,16^a$	$0,72 \pm 0,37^a$
ORS (n=6)	$7,71 \pm 1,17^a$	$0,28 \pm 0,15^{ab}$
Kısırlaştırılmış (n=6)	$0,13 \pm 0,01^b$	$0,10 \pm 0,00^b$
F	13,709	6,095
p	0,000	0,008

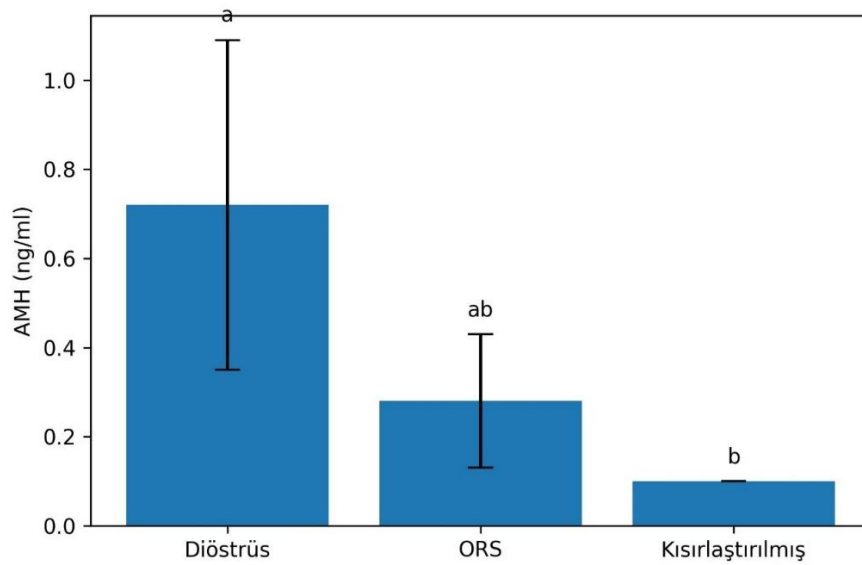
^{a,b,c} Sütunlarda aynı harflerle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p < 0,05$).

Tablo 2’de sunulan gruplar arası progesteron düzeylerine ait bulgular doğrultusunda hazırlanan Şekil 8’de, diöstrüs, ORS ve kısırlaştırılmış kedilere ait serum progesteron düzeylerinin ortalama ($\pm$ SEM) değerleri grafiksel olarak gösterilmektedir. Grafikte, diöstrüs ve ORS gruplarında progesteron düzeylerinin birbirine yakın ve yüksek seviyelerde seyrettiği, buna karşılık kısırlaştırılmış grupta progesteron düzeylerinin belirgin şekilde düşük olduğu gözlemlendi.



Şekil 3.3. Gruplara göre progesteron düzeyleri (ng/ml).

Tablo 2’de yer alan AMH düzeylerine ait sonuçlara paralel olarak hazırlanan Şekil 9’da gruplara göre serum AMH konsantrasyonlarının dağılımı sunulmaktadır. Grafikte, diöstrüs grubunda AMH düzeylerinin en yüksek değeri gösterdiği, ORS grubunda bu değerlerin orta seviyede seyrettiği ve kısırlaştırılmış grupta ise belirgin şekilde azaldığı izlendi. AMH düzeylerindeki bu kademeli dağılım, ovaryan doku varlığının gruplar arasında farklılık gösterdiğini görsel olarak ortaya koymakta olup, Tablo 2’de bildirilen istatistiksel sonuçlarla uyum göstermektedir ($p < 0,05$).



Şekil 3.4. Gruplara arasında AMH Düzeyleri (ng/ml).

Kısırlaştırılmış ve ORS gruplarında bulunan hayvanların kan progesteron düzeylerinin sırasıyla $0,12 \pm 0,01$ ng/ml ve $7,71 \pm 0,42$ ng/ml olduğu gözlemlendi (Tablo 3). Çalışma boyunca diöstrüs grubunda ölçülen kan progesteron düzeyleri ile ORS ve kısırlaştırılmış kedilerdeki kan progesteron düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık tespit edildi ($p<0,001$).

Tablo 3.3. Çalışma boyunca diöstrüs, ovaryan remnant sendrom (ORS) ve kısırlaştırılmış hayvanların kan progesteron (ng/ml) düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Parametre	Diöstrüs (n=28)	ORS (n=6)	Kısırlaştırılmış (n=6)	p
Birinci gün	$6,59 \pm 0,39^a$	$7,71 \pm 0,42^a$	$0,12 \pm 0,01^b$	0,001
İkinci gün	$4,99 \pm 0,37^b$	$7,71 \pm 0,42^a$	$0,12 \pm 0,01^c$	0,001
Üçüncü gün	$4,25 \pm 0,33^b$	$7,71 \pm 0,42^a$	$0,12 \pm 0,01^c$	0,001
Dördüncü gün	$3,53 \pm 0,34^b$	$7,71 \pm 0,42^a$	$0,12 \pm 0,01^c$	0,001

^{a,b,c} Satırda aynı harfi içeren gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p<0,05$).

Kısırlaştırılmış ve ORS gruplarında bulunan hayvanların kan AMH düzeylerinin sırasıyla $0,10 \pm 0,01$ ng/ml ve $0,28 \pm 0,05$ ng/ml olduğu gözlemlendi (Tablo 4). Çalışma boyunca diöstrüs grubunda ölçülen kan AMH düzeyleri ile ORS ve kısırlaştırılmış kedilerdeki kan AMH düzeyleri karşılaştırıldığında birinci ($p<0,01$), ikinci ($p<0,01$), üçüncü ($p<0,05$) ve dördüncü günlerde ($p<0,05$) istatistiksel olarak farklılık tespit edildi.

Tablo 3.4. Çalışma boyunca diöstrüs, ovaryan remnant sendrom (ORS) ve kısırlaştırılmış hayvanların kan AMH (ng/ml) düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Parametre	Diöstrüs (n=28)	ORS (n=6)	Kısırlaştırılmış (n=6)	p
Birinci gün	0,71 ± 0,08 ^a	0,28 ± 0,05 ^{ab}	0,10 ± 0,01 ^b	0,004
İkinci gün	0,61 ± 0,06 ^a	0,28 ± 0,05 ^{ab}	0,10 ± 0,01 ^b	0,005
Üçüncü gün	0,56 ± 0,06 ^a	0,28 ± 0,05 ^{ab}	0,10 ± 0,01 ^b	0,011
Dördüncü gün	0,43 ± 0,05 ^a	0,28 ± 0,05 ^{ab}	0,10 ± 0,01 ^b	0,033

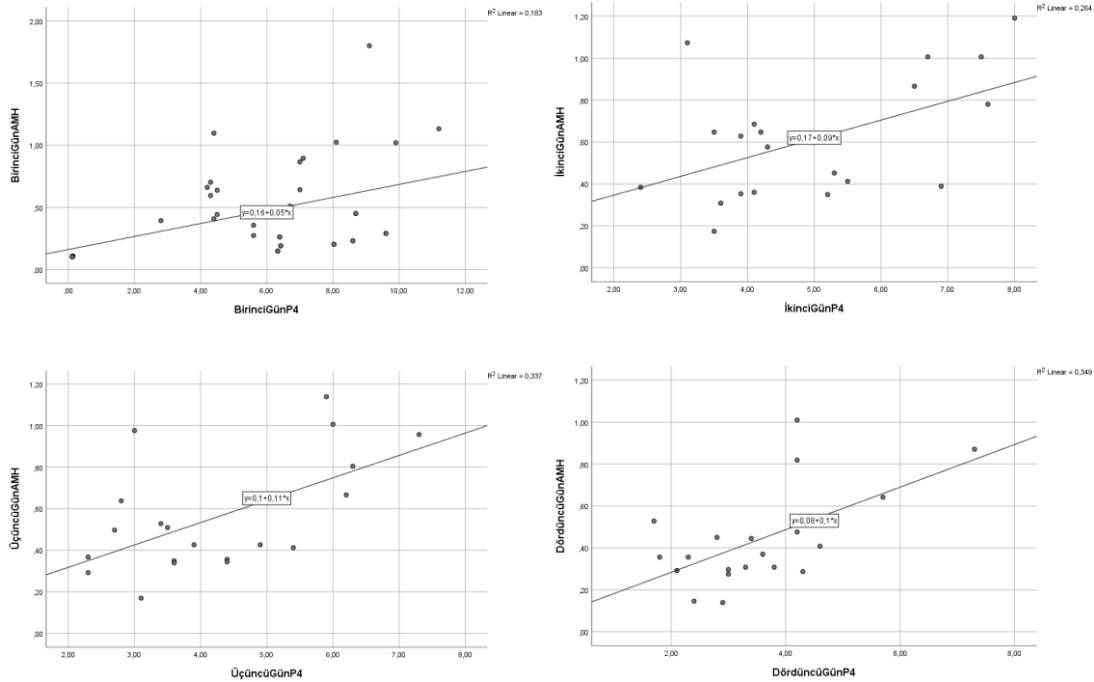
^{a,b,c} Satırda aynı harflerle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p<0,05).

Pearson Korelasyon analizi kullanarak kan progesteron düzeyleri ile AMH düzeyleri arasındaki ilişkiye ait sonuçlar Tablo 5'te verilmektedir. Operasyon günü ölçülen kan progesteron düzeyleri ile AMH düzeyleri arasında orta seviyede güçlü pozitif (r=0,428) ve anlamlı (p<0,01) bir ilişki olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte, çalışmanın ikinci (p<0,01), üçüncü (p<0,05) ve dördüncü (p<0,01) günlerindeki kan progesteron düzeyleri ile AMH düzeyleri arasında benzer şekilde orta seviyede güçlü pozitif ilişki (sırasıyla; r= 0,514, 0,581, 0,591) tespit edildi (Şekil 10).

Tablo 3.5. Kan progesteron (P4, ng/ml) konsantrasyonları ile AMH (ng/ml) düzeyleri arasındaki ilişki.

Parametre	Pearson r	p
Birinci Gün P4 Düzeyi (n=40)	0,428**	0,006
İkinci Gün P4 Düzeyi (n=28)	0,514*	0,020
Üçüncü Gün P4 Düzeyi (n=28)	0,581**	0,007
Dördüncü Gün P4 Düzeyi (n=28)	0,591**	0,006

* Korelasyon $p < 0,01$ ve ** $p < 0,05$ düzeylerinde anlamlıdır.



Şekil 3.5. Çalışma boyunca (birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günler) ölçülen kan progesteron (ng/ml) değerleri ile AMH düzeyleri (ng/ml) arasındaki ilişki.

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, dişi kedilerde ovariohisterektomi sonrasında progesteron ve AMH düzeylerinde meydana gelen değişimler değerlendirilerek elde edilen bulgular, ilgili literatür ışığında hormonal dinamikler, cerrahi etkinlik ve ORS tanısındaki klinik yansımaları açısından tartışıldı. Tartışma bölümünde öncelikle OHE sonrası erken postoperatif dönemde progesteron düzeylerinde gözlenen hızlı düşüşün fizyolojik temelleri ele alındı, ardından AMH'nin zamana bağlı kademeli azalması progesteron ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Bu kapsamda, hormonların farklı biyolojik kaynaklara ve dolaşımdan temizlenme kinetiklerine sahip olmasının klinik yorum üzerindeki etkileri irdelendi. Ayrıca AMH'nin erken ve geç postoperatif dönemlerdeki ölçüm sonuçları, literatürde bildirilen referans aralıklarıyla karşılaştırılarak ORS tanısındaki ayırt edici gücü tartışıldı. Son olarak, erken postoperatif dönemde ölçülebilir düzeyde saptanan AMH'nin yanlış pozitif ORS yorumlarına yol açabilme potansiyeli değerlendirilerek AMH ölçüm zamanlamasının klinik önemi vurgulandı.

Sunulan çalışmada, OHE sonrası progesteron düzeylerinde erken postoperatif dönemde hızlı ve istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi. Progesteronun temel üretim kaynağı korpus luteumdur ve bu yapı tamamen ovaryuma bağımlıdır. Ovaryumların cerrahi olarak uzaklaştırılması, luteal dokunun ani kaybına yol açmakta ve progesteron sentezini doğrudan sonlandırmaktadır. Feldman ve Nelson (2004) ile Kustritz ve Olson (2001), gonadektomi sonrası progesteron düzeylerinin kısa süre içerisinde bazal değerlere gerilediğini ve bu sürecin fizyolojik olarak kaçınılmaz olduğunu bildirmektedirler. Concannon (1989) ise ovaryum varlığının korunduğu normal sikluslarda progesteron düzeylerinin luteal faz boyunca kademeli olarak azaldığını, buna karşın ovaryumun cerrahi olarak uzaklaştırıldığı durumlarda bu azalmanın doğal luteal regresyona kıyasla çok daha hızlı gerçekleştiğini vurgulamaktadır. Sunulan çalışmada OHE sonrası ilk üç gün içerisinde progesteron düzeylerinde saptanan belirgin düşüşün sözü edilen çalışmalar ile uyumlu olduğu gözlemlendi. Bunun yanı sıra, progesteron düzeylerinin postoperatif dönemde tamamen sıfırlanmamakla birlikte hızlı bir düşüş göstermesi, progesteronun kısa hormonal yarı ömrü ve periferik dolaşımdan hızlı metabolik klirensi ile ilişkilendirilebilir. Feldman ve Nelson (2004), üretimin

kesilmesini takiben dolaşımdaki progesteronun ölçülebilir düzeylerinin kısa süre içerisinde kaybolduğunu bildirmektedirler. Bu bağlamda elde edilen bulgular, literatürde tanımlanan endokrin mekanizmalarla uyumlu olup, OHE sonrası progesteron ölçümlerinin cerrahinin etkinliğini değerlendirmede dolaylı bir gösterge olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Progesteronun temel üretim kaynağının ovaryumdaki korpus luteum olması ve ovariohisterektomi ile birlikte luteal dokunun cerrahi olarak uzaklaştırılması, progesteron düzeylerinde hızlı ve belirgin bir düşüşe yol açmaktadır. AMH ise ovaryumdaki granüloza hücreleri tarafından üretilmekte olup, dolaşımdaki AMH'nin tek kaynağı ovaryumdur. Bu nedenle, her iki hormonun da ovaryal doku varlığına bağımlı olması, operasyon sonrası dönemde birlikte azalmasını biyolojik olarak açıklamaktadır.

Sunulan çalışmada, diöstrüs dönemindeki kedilerde OHE sonrası serum AMH düzeylerinin zamana bağlı olarak kademeli ve istatistiksel açıdan anlamlı biçimde azaldığı belirlendi. Çalışmanın birinci gününde ölçülen ortalama AMH düzeyi $0,71 \pm 0,08$ ng/ml iken, ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerde bu değerlerin sırasıyla $0,61 \pm 0,06$ ng/ml, $0,56 \pm 0,06$ ng/ml ve $0,43 \pm 0,05$ ng/ml'ye gerilediği saptandı. Günler ilerledikçe gözlenen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,030$). Bununla birlikte, postoperatif dördüncü günde serum AMH düzeylerinin tamamen sıfırlanmadığı ve ölçülebilir seviyelerde kaldığı görülürken, bu durumun AMH'nin granüloza hücre kaynaklı yapısı ve dolaşımdaki eliminasyon sürecinin zamana yayılması ile uyumlu olması şeklinde değerlendirilmektedir.

Place vd. (2011), ovariohisterektomi uygulanmış dişi kedilerde serum AMH düzeylerinin $<0,1$ ng/ml olduğunu, intakt kedilerde ise AMH konsantrasyonlarının yaklaşık $0,7-10$ ng/ml aralığında değiştiğini bildirmektedirler. Sunulan çalışmada, kısırlaştırılmış grupta serum AMH düzeyinin $0,10 \pm 0,00$ ng/ml olarak saptanması, bildirilen eşik değerle uyumlu olup operasyonun biyokimyasal olarak başarılı olduğunu göstermektedir. Buna karşılık diöstrüs dönemindeki kedilerde belirlenen AMH düzeyinin $0,71 \pm 0,08$ ng/ml olması, intakt kediler için tanımlanan geniş aralığın alt sınırına yakın bir değere karşılık geldiğini ve AMH'nin bireysel ovaryum rezervi ile foliküler popülasyon büyüklüğüne duyarlı bir hormon olduğunu düşündürmektedir. Place vd. (2011)'nin çalışmasında ovariohisterektomi sonrası serum örneklerinin en az 9 gün sonra alındığı ve bu dönemde kısırlaştırılmış kedilerde AMH'nin saptanamayacak

düzeye indiği belirtilmektedir. Buna karşılık sunulan çalışmada postoperatif erken dönemde (1.-3. günler) AMH düzeylerinde anlamlı bir düşüş izlendiği görüldü.

Çalışmanın ORS grubunda elde edilen $0,28 \pm 0,15$ ng/ml AMH değeri, Place vd. (2011)'nin ORS olgularında tanımladığı “ara düzey” AMH konsantrasyonları ile uyum göstermektedir. Söz konusu çalışmada, ORS olgularında AMH düzeylerinin kısırlaştırılmış kedilerden daha yüksek, ancak ovaryumu intakt kedilerden daha düşük seyrettiği bildirilmektedir. Sunulan çalışmada da ORS grubunun AMH düzeyinin kısırlaştırılmış gruptan anlamlı derecede yüksek, diöstrüs grubundan ise belirgin şekilde düşük bulunması, ORS olgularında sınırlı miktarda fonksiyonel ovaryum dokusunun varlığını desteklemektedir. Benzer şekilde Yılmaz vd. (2015), intakt, ORS’li ve kısırlaştırılmış köpeklerde serum AMH düzeylerini karşılaştırarak ORS ve intakt gruplarda yüksek, kısırlaştırılmış grupta ise anlamlı derecede düşük AMH düzeyleri belirlendiğini bildirmektedirler. Yagci vd. (2016) ile Anadol vd. (2020), kısırlaştırmayı takiben yaklaşık 10. günde serum AMH düzeylerinde belirgin düşüş meydana geldiğini; Heaps vd. (2017) ise iki ay sonrasında AMH düzeylerinin $<0,04$ ng/ml’nin altına indiğini ifade etmektedirler. Bu bulgular, AMH’nin cerrahi sonrası dolaşımdan tamamen eliminasyonunun zamana bağlı bir süreç olduğunu göstermektedir. Bu çerçevede değerlendirildiğinde, sunulan çalışmada OHE sonrası progesteron ve AMH düzeyleri arasında gözlenen farklı düşüş paternleri, hormonların temsil ettiği biyolojik süreçlerin farklılığı ile uyumludur. Progesteron, ovaryan fonksiyonel aktivitenin ani bir göstergesi olarak cerrahiye takiben hızla azalırken; AMH, granüloza hücre varlığını ve ovaryum rezervini yansıtan daha stabil bir belirteç olarak dolaşımdan kademeli biçimde temizlenmektedir. Kaya vd. (2021), progesteronun fonksiyonel luteal aktiviteyi yansıttığını; AMH’nin ise fonksiyonel aktiviteden ziyade anatomik olarak granüloza hücre içeren foliküllerin varlığını temsil ettiğini vurgulamaktadırlar. Kaya vd. (2021) tarafından bildirilen sayısal veriler de bu ayrımı desteklemektedir. Çalışmada kısırlaştırılmamış köpeklerde serum AMH düzeylerinin ortalama $0,32 \pm 0,24$ ng/ml, kısırlaştırılmış köpeklerde ise $0,006 \pm 0,22$ ng/ml düzeyine gerilediği ve bu ölçümlerin OHE’den en az 10 gün sonra yapıldığı belirtilmektedir. Benzer şekilde, kısırlaştırılmış kedilerde AMH düzeylerinin $<0,14$ ng/ml, kısırlaştırılmamış kedilerde ise 1,3–19 ng/ml aralığında seyrettiği rapor edilmektedir. Bu geç dönem ölçümler de AMH’nin cerrahiye takiben tamamen kaybolmasının zamana bağlı olduğunu ortaya koymaktadır.

AMH'nin dolaşımdaki temel kaynağının ovaryum olduğu dikkate alındığında, bilateral ovariectomi sonrası hormonun dolaşımdan tamamen temizlenmesinin zamana bağlı gerçekleşmesi beklenen bir durumdur. La Marca vd., (2006), insanlarda cerrahi olarak indüklenen menopoiz sonrası AMH düzeylerinin ani biçimde sıfırlanmadığını ve hormonun dolaşımdan kaybolmasının yaklaşık 3–5 gün sürdüğünü bildirmektedir. Bu veri, ovaryan doku tamamen uzaklaştırılmış olsa dahi erken postoperatif dönemde düşük fakat ölçülebilir AMH düzeylerinin fizyolojik olarak beklenebileceğini desteklemektedir.

Progesteron düzeyleri değerlendirildiğinde, diöstrüs grubunda ölçülen ortalama progesteron konsantrasyonunun $6,59 \pm 0,39$ ng/ml, ORS grubunda ise $7,71 \pm 0,42$ ng/ml olduğu ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. Buna karşılık, kısırlaştırılmış grupta progesteron düzeyinin belirgin biçimde düşerek $0,12 \pm 0,01$ ng/ml seviyesine gerilediği saptandı. Bu bulgu, progesteronun esas olarak fonksiyonel luteal dokunun varlığını yansıtan bir hormon olduğunu, ancak ovaryan remnant sendromunun tanısında tek başına yeterli ayırt edici güce sahip olmadığını göstermektedir. Öte yandan, ORS grubunda AMH düzeylerinin diöstrüs grubuna kıyasla daha düşük, kısırlaştırılmış gruba kıyasla ise daha yüksek seyretmesi, AMH'nin progesterona göre total ovaryan doku varlığını daha hassas biçimde yansıtan bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. AMH'nin GnRH uyarı testlerinden etkilenmemesi ve östrojen düzeyleri ile korelasyon göstermemesi (Axnér ve Holst, 2015), bu hormonun ORS tanısında ek stimülasyon testlerine gerek duyulmaksızın kullanılabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, Gharagozlou vd. (2014) tarafından bildirildiği üzere kistik ovaryum olgularında AMH düzeylerinin normal östrüs dönemindeki kedilerle benzer aralıklarda bulunabilmesi, AMH'nin tüm ovaryum patolojileri için evrensel bir tanı göstergesi olmadığını ortaya koymaktadır. Dolayısıyla AMH, özellikle kısırlaştırma durumu ve ORS değerlendirilmesinde güçlü bir biyobelirteç olmakla birlikte, diğer ovaryan hastalıkların ayırıcı tanısında sınırlılıklar içerebileceği ileri sürülmektedir.

Anti-Müllerian hormon, granüloza hücreleri kaynaklı olması ve seksüel siklus evresinden görece bağımsız seyretmesi nedeniyle, dişi kedilerde ovaryum dokusunun varlığını değerlendirmede güvenilir bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Claaben vd. (2023), ovaryumu intakt kedilerde plazma AMH düzeyinin geniş bir aralıkta

değiştiğini (ortalama $6,8 \pm 0,5$ ng/ml; aralık 1,3–21,7 ng/ml) ve bu değişkenliğin yaş, vücut ağırlığı, mevsim ve siklus evresinden bağımsız olduğunu bildirmektedirler. Bu bulgular, AMH'nin fizyolojik dalgalanmalardan sınırlı düzeyde etkilenmesine rağmen bireysel ovaryum rezervine bağlı olarak değişkenlik gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Sunulan çalışmada, diöstrüs grubundaki kedilerde preoperatif dönemde ölçülen serum AMH düzeyinin $0,71 \pm 0,08$ ng/ml olduğu belirlendi. Bu değer, Claßen vd. (2023) tarafından ovaryumu intakt kediler için bildirilen ortalama AMH düzeylerinin altında yer almakta olup, çalışmaya dâhil edilen kedilerde foliküler rezervin bireyler arasında heterojen olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, AMH'nin ovaryum dokusu miktarına ve granüloza hücre rezervine duyarlı bir hormon olduğunu desteklemektedir.

Ovariohisterektomi sonrası erken postoperatif dönemde ise serum AMH düzeylerinin zamana bağlı olarak kademeli biçimde azaldığı saptandı. Operasyonu takiben birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerde ölçülen AMH konsantrasyonlarının sırasıyla $0,61 \pm 0,06$ ng/ml, $0,56 \pm 0,06$ ng/ml ve $0,43 \pm 0,05$ ng/ml'ye gerilediği ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p=0,030$). Elde edilen bu sonuçlar, AMH'nin ovaryum dokusunun cerrahi olarak uzaklaştırılmasına yanıt olarak ani değil, zamana yayılan bir düşüş paterni sergilediğini ortaya koymaktadır. Flock vd. (2022), tamamen kısırlaştırılmış kedilerde serum AMH düzeyinin ölçüm sınırının altında ($\leq 0,01$ ng/ml) olduğunu, ORS bulunan kedilerde ise AMH düzeyinin $0,02$ – $1,63$ ng/ml aralığında değiştiğini ve ortalama $0,67 \pm 0,48$ ng/ml olduğunu bildirmektedirler. Sunulan çalışmada kısırlaştırılmış grupta AMH düzeyinin $0,10 \pm 0,00$ ng/ml olarak saptanması, tamamen ovariektomize kedilerde bildirilen düşük AMH değerleriyle uyum göstermektedir. Buna karşılık, ORS grubunda ölçülen $0,28 \pm 0,15$ ng/ml AMH değeri, bu grubun kısırlaştırılmış kedilerden daha yüksek, ancak ovaryumu intakt kedilerden belirgin şekilde düşük AMH düzeylerine sahip olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, Flock vd. (2022)'nin ORS olgularında AMH düzeylerinin intakt ve kısırlaştırılmış kediler arasında yer aldığı yönündeki sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Sunulan çalışmada erken postoperatif dönemde AMH düzeylerinin tamamen sıfırlanmaması, ORS olgularında bildirilen düşük–orta düzey AMH değerleri ile birlikte değerlendirildiğinde, erken dönemde yapılan AMH ölçümlerinin yanlış pozitif ORS tanısına yol açabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda OHE sonrası erken dönemde

AMH'nin hâlen ölçülebilir olmasının, rezidüel ovaryum dokusu varlığından ziyade hormonun biyolojik eliminasyon süreci ve dolaşımdan temizlenme kinetiği ile ilişkili olabileceği anlaşılmaktadır. Claassen vd. (2023)'nin ovaryumu intakt kedilerde AMH'nin geniş bir fizyolojik aralıkta değişkenlik gösterebildiğini ortaya koyan bulguları ile Flock vd. (2022)'nin ORS olgularında AMH'nin tanısallık değerini vurgulayan sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, sunulan çalışmanın erken postoperatif döneme ait sayısal verilerinin literatüre tamamlayıcı nitelikte bir katkı sunduğu görülmektedir. Özellikle ovariohisterektomi sonrası ilk günlerde AMH'nin kademeli ancak sifıra ulaşmayan düşüşü, AMH ölçümlerinin zaman faktörü göz önünde bulundurularak yorumlanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Kaya vd. (2021) tarafından sunulan derlemede de OHE sonrası serum AMH düzeylerindeki belirgin düşüşün genellikle 10. gün civarında netleştiği vurgulanmaktadır. Derlemede aktarılan çalışmalarda, kısırlaştırılmış köpeklerde serum AMH düzeylerinin $0,006 \pm 0,22$ ng/ml gibi çok düşük değerlere indiği, buna karşılık kısırlaştırma öncesi dönemde $0,32 \pm 0,24$ ng/ml seviyelerinde olduğu bildirilmektedir. Bu sayısal veriler, AMH'nin cerrahi sonrası zamana bağlı olarak kademeli biçimde azaldığını ve erken postoperatif dönemde tamamen kaybolmasının beklenmemesi gerektiğini desteklemektedir. Klinik açıdan, erken dönemde saptanan düşük düzeyli AMH değerlerinin fizyolojik klirens sürecine bağlı olabileceği; kalıntı ovaryan doku varlığının ise genellikle daha yüksek ve stabil AMH düzeyleri ile karakterize olduğu görülmektedir. Bu nedenle AMH ölçümünün zamanlaması, elde edilen sonucun klinik yorumunda kritik öneme sahiptir.

Kedilere özgü veriler değerlendirildiğinde, Gözer vd. (2023) tarafından bildirilen bulgular sunulan çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir. Söz konusu çalışmada serum AMH düzeyleri kısırlaştırılmış kedilerde $<0,01$ ng/ml, ovaryumu intakt kedilerde $5,80 \pm 3,30$ ng/ml ($1,88-11,86$ ng/ml) olarak rapor edilmiştir. Ovaryum remnant sendromu olgularında ise ortalama AMH düzeyinin $1,49 \pm 1,24$ ng/ml olduğu ve bu değerlerin intakt kedilerle istatistiksel olarak ayırt edilemediği bildirilmektedir. Sunulan çalışmada ovariohisterektomi sonrası AMH düzeylerinin bu referans aralıklarının belirgin biçimde altında seyretmesi, rezidüel ovaryum dokusu varlığına işaret eden bir biyokimyasal bulgunun bulunmadığını ve cerrahi başarının desteklendiğini göstermektedir.

Walter (2020) tarafından yapılan kapsamlı derlemede, ovariohisterektomi sonrası serum AMH düzeylerindeki anlamlı düşüşün genellikle ilk 10 gün içerisinde gerçekleştiği, bu sürecin seksüel siklus evresinden bağımsız olduğu ve AMH'nin GnRH uyarı testlerinden etkilenmediği vurgulanmaktadır. Sunulan çalışmada postoperatif erken dönemde ölçülen AMH değerlerinin bu kinetik profile uygun bir düşüş eğilimi göstermesi, AMH'nin erken postoperatif dönemde cerrahi etkinliğin biyokimyasal değerlendirilmesinde güvenilir bir parametre olabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte literatürde, AMH'nin kistik ovaryum hastalıklarında ayırıcı tanı açısından sınırlı bir biyobelirteç olduğu açıkça belirtilmektedir. Gözer vd. (2023), ovarian kist bulunan kedilerde serum AMH düzeylerinin $1,78 \pm 0,92$ ng/ml ile intakt kedilerle benzer aralıkta seyrettiğini, buna karşın intrafoliküler AMH düzeyinin oldukça düşük (0,023 ng/ml) olduğunu bildirmektedir. Bu bulgular, AMH'nin ovaryum dokusunun varlığını ortaya koymada etkili olmakla birlikte, ovaryal patolojilerin ayırıcı tanısında tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. Sunulan çalışmada AMH düzeylerinin kısırlaştırılmış kedilerle uyumlu şekilde düşük bulunması, kistik ya da rezidüel fonksiyonel ovaryum dokusu varlığını düşündüren bir biyokimyasal bulgunun bulunmadığını desteklemektedir.

Sunulan çalışmada, ovariohisterektomi operasyonu günü ile postoperatif ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerde ölçülen serum progesteron ve AMH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü bir korelasyon bulunduğu belirlendi. Operasyon günü ölçülen progesteron düzeyleri ile AMH konsantrasyonları arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki saptanırken ($r=0,428$; $p<0,01$), bu ilişkinin postoperatif dönemde daha da güçlendiği görüldü. Özellikle ikinci ($r=0,514$), üçüncü ($r=0,581$) ve dördüncü günlerde ($r=0,591$) gözlenen korelasyon katsayıları, progesteron ve AMH düzeylerinin erken postoperatif dönemde paralel bir düşüş paterni sergilediğini ortaya koymaktadır.

Literatürde AMH'nin seksüel siklus evresinden bağımsız olarak ovaryum varlığını göstermede güvenilir bir biyobelirteç olduğu bildirilmektedir (Place vd., 2011; Axnér ve Holst, 2015; Walter, 2020). Bununla birlikte, progesteron düzeylerinin luteal aktiviteye doğrudan bağlı olması, özellikle diöstrüs döneminde bu hormonun ovaryan fonksiyonun değerlendirilmesinde güçlü bir gösterge olmasını sağlamaktadır. Sunulan çalışmada elde edilen pozitif korelasyon bulguları, AMH'nin ovaryum varlığını gösteren daha stabil bir

belirteç, progesteronun ise fonksiyonel luteal aktiviteyi yansıtan daha dinamik bir hormon olduğunu desteklemektedir.

Postoperatif günler ilerledikçe progesteron ve AMH arasındaki korelasyonun güçlenmesi, her iki hormonun da dolaşımdaki düzeylerinin ovaryal dokunun tamamen uzaklaştırılmasıyla birlikte eş zamanlı olarak azalmasına bağlanabilir. Bu durum, erken postoperatif dönemde progesteron ve AMH'nin birlikte değerlendirilmesinin, ovariohisterektomi operasyonunun başarısının biyokimyasal olarak doğrulanmasında daha güvenilir bir yaklaşım sağlayabileceğini düşündürmektedir. Özellikle progesteronun hızlı düşüşü cerrahi etkinliğin erken göstergesi olarak öne çıkarken, AMH'nin ölçülebilir düzeyde kalmaya devam etmesi, granüloza hücrelerinden salınan hormonun dolaşımdan daha yavaş temizlenmesiyle ilişkilendirilebilir.

Yagci vd. (2016), progesteronun ovaryumun fonksiyonel aktivitesini yansıtan dinamik bir hormon olduğunu, AMH'nin ise granüloza hücre rezervini ve ovaryal dokunun varlığını gösteren daha stabil bir biyobelirteç olduğunu vurgulamaktadır. Bu yaklaşım, sunulan çalışmada progesteron düzeylerinin birinci günden itibaren belirgin şekilde azalmasına karşın, AMH düzeylerinin daha sınırlı ve kademeli bir düşüş göstermesiyle desteklenmektedir. Nitekim, diöstrüs grubunda progesteron düzeyleri birinci günde ortalama 6,59 ng/ml'iken dördüncü günde 3,53 ng/ml'ye gerilediği, buna karşılık AMH düzeyleri aynı zaman aralığında 0,71 ng/ml'den 0,43 ng/ml'ye düştüğü gözlemlendi. Sunulan çalışmada progesteron ile AMH arasında saptanan pozitif korelasyon, bu iki hormonun birlikte değerlendirilmesinin ovaryal dokunun hem fonksiyonel hem de yapısal durumunu daha bütüncül biçimde ortaya koyabileceğini göstermektedir. Korelasyon katsayılarının postoperatif günlerde artış göstermesi, ovaryal dokunun cerrahi olarak tamamen uzaklaştırılmasının ardından her iki hormonun da ortak biyolojik kaynağa bağlı olarak dolaşımdan uzaklaşmasıyla ilişkilendirilebilir. Son tabloda sunulan korelasyon analizleri, progesteron ve AMH düzeylerinin birbirini tamamlayıcı biyobelirteçler olduğunu ortaya koymaktadır. Bu iki hormonun birlikte değerlendirilmesi, yalnızca ovaryum varlığının tespitinde değil, aynı zamanda ovariohisterektomi sonrası erken dönemde operasyon başarısının izlenmesinde de klinik açıdan anlamlı bilgiler sunmaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan tez çalışması, dişi kedilerde OHE'nin ovaryum kaynaklı hormonlar üzerindeki etkisinin hızlı ve belirgin olduğunu, ancak bu etkinin hormonlar arasında farklı dinamiklerle seyrettiğini ortaya koymaktadır. Bulgular, OHE sonrası erken postoperatif dönemde AMH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş meydana geldiğini göstermektedir. Bununla birlikte, AMH seviyelerinde; cerrahiyi izleyen üçüncü günlerde operasyon öncesi döneme göre yarıya yakın azalma olduğu gözlenmesi, ovariohisterektomi operasyonunun başarısı değerlendirilebilecek bir parametre olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Ovariohisterektomi sonrası dönemde AMH ölçümlerinin, operasyonun başarısının objektif olarak değerlendirilmesinde yararlı bir biyobelirteç olduğu önerilmektedir. AMH ölçümlerinin, cerrahiden sonraki daha geç zaman dilimlerinde veya seri ölçümler şeklinde değerlendirilmesi, yanlış pozitif yorumların önüne geçilmesine katkı sağlayacaktır.

Klinik uygulamalarda, OHE sonrası hormonal izlem protokollerinin standartlaştırılması önerilmektedir. AMH ölçümünün hangi postoperatif günlerde yapılmasının daha anlamlı sonuçlar verdiğine ilişkin net zaman aralıklarının belirlenmesi, hem klinisyenler arası yorum farklılıklarını azaltacak hem de hormon temelli izlem yaklaşımlarının güvenilirliğini artıracaktır. Bu amaçla, rutin kısırlaştırma operasyonları sonrasında belirli zaman noktalarında yapılacak seri hormon ölçümleri yol gösterici olabilir.

6. KAYNAKÇA

- Akbarinejad, V., Gharagozlou, F., Vojgani, M., Ranji, A. (2020). Evidence for quadratic association between serum anti-Müllerian hormone (AMH) concentration and fertility in dairy cows. *Anim Reprod Sci*, 218: 106457.
- Alaçam, E. (2008). Köpek ve kedilerde üreme süreci ve sorunları. 1. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, s: 149–154.
- Anonim. (1977). Third ovary in a cat. *Mod Vet Pract*, 1077,58.
- Avan K., E. (2023). Samsun ve çevre illerdeki veteriner muayenehanelerinde, dişi kedi ve köpeklerde üremeyi denetlemek için kullanılan yöntemlerin değerlendirilmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Samsun.
- Axner, E. (2006). Practical approach of physiology of reproduction in cats. 5th Biannual Congress of the European Veterinary Society for Small Animal Reproduction (EVSSAR), 7–9 April 2006, Budapest, Hungary, s: 56–59.
- Axner, E., Gustavsson, T., Ström Holst, B. (2008). Estradiol measurement after GnRH-stimulation as a method to diagnose the presence of ovaries in the female domestic cat. *Theriogenology*, 70: 186–191.
- Axnér, E., Holst, B.S. (2015). Concentrations of anti-Müllerian hormone in the domestic cat: relation with spay or neuter status and serum estradiol. *Theriogenology*, 83: 817–821.
- Aydın, M., Taşal, İ. (2013). Kedilerde üreme fizyolojisi. İçinde: Köpek ve kedilerde doğum ve jinekoloji. Eds: Kaymaz, M., Fındık, M., Rişvanlı, A., Köker, A., Medipres Matbaacılık, Malatya, s: 283–294.
- Ball, R. L., Birchard, S. J., May, L. R., Threlfall, W. R., Young, G. S. (2010). Ovarian remnant syndrome in dogs and cats: 21 cases (2000-2007). *J Am Vet Med Assoc*, 236(5): 548–553.
- Baş, T. (2025). Değişik yaş gruplarındaki kedilerde anti-Müllerian hormon düzeyinin kanda belirlenmesi. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Lisansüstü Eğitim

Enstitüsü, Veterinerlik Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

- Bellenger, C.R. (1982). Sutures part I: the purpose of sutures and available suture materials. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 4: 507.
- Bencharif, D., Amirat, L., Garand, A., Tainturier, D. (2010). Ovariohysterectomy in the bitch. *Obstet Gynecol Int*, 2010: 542693. <https://doi.org/10.1155/2010/542693>
- Bohling, M.W. (2020). Complications in spay and neuter surgery. In: High-quality, high-volume spay and neuter and other shelter surgeries. Wiley Blackwell, Hoboken, p: 339–361.
- Boothe, H.W. (1998). Selecting suture materials for small animal surgery. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 20: 155–163.
- Brodbelt, D. C., Blissitt, K. J., Hammond, R. A., Neath, P. J., Young, L. E., Pfeiffer, D. U., & Wood, J. L. (2008). The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. *Vet Anaesth Analg*, 35(5): 365–373. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00397.x>
- Brodbelt, D. C., Pfeiffer, D. U., Young, L. E., Wood, J. L. (2007). Risk factors for anaesthetic-related death in cats: results from the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities (CEPSAF). *Br J Anaesth*, 99(5): 617–623. <https://doi.org/10.1093/bja/aem229>
- Claes, A., Ball, B. A., Almeida, J., Corbin, C. J., Conley, A. J. (2013). Serum anti-Müllerian hormone concentrations in stallions: developmental changes, seasonal variation, and differences between intact stallions, cryptorchid stallions, and geldings. *Theriogenology*, 79(9):1229–1235.
- Clarke, K.W., Hall, L.W. (1990). A survey of anaesthesia in small animal practice: AVA/BSAVA report. *Vet Anaesth Analg*, 17: 4–10.
- Concannon, P.W., Lein, D.H. (1989). Hormonal and clinical correlates of ovarian cycles, ovulation, pseudopregnancy, and pregnancy in dogs. In: Current veterinary therapy. Ed: Kirk, R.W., WB Saunders, Philadelphia, p: 1269–1282.

- Çevik, M., Yurdaydın, N. (1998). Evcil hayvanlarda fotoperiyodizm ve dölverimine etkisi (Effect of photoperiodism on fertility in domestic animals). *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 38(1): 69–78.
- da Silva, M.T.F., Cardoso de Melo, A., Barros do Nascimento, C.F., Nascimento Silva, F.A., Banchin Borges, T., Quessada, A.M., Rodrigues, M.C. (2021). Ovarian pedicle hemostasis techniques in cats. *Acta Cir Bras*, 36(3): e360308.
- Dahiya, P., Dahiya, K., Dhankhar, R., Hooda, N., Nayar, K.D. (2011). The role of the anti-Müllerian hormone in female fertility: a review. *J Clin Diagn Res*, 5: 384–387.
- de Menezes, M. P., de Faria, L. G., Franco, G. G., Ido, C. K., Kawamoto, F. Y. K., de Souza, J. A. L., Gomide, P. R. S., Filgueira, F. G. F., Yamada, D. I., Minto, B. W. (2023). Intraoperative and early postoperative pain in cats that underwent ovariohysterectomy using a spay hook: a randomised, masked, experimental study. *BMC veterinary research*, 19(1): 154. <https://doi.org/10.1186/s12917-023-03718-w>
- Demir, M. (2013). Ovaryum rezerv tayininde en iyi belirteç: Anti-Müllerien hormon (AMH). *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 11(2): 79–85.
- Demirel, M.A., Acar, D.B. (2012). Ovarian remnant syndrome and uterine stump pyometra in three queens. *J Feline Med Surg*, 14(12): 913–918. DOI:10.1177/1098612X12464437.
- DeNardo, G.A., Becker, K., Brown, N.O., Dobbins, S. (2001). Ovarian remnant syndrome: revascularization of free-floating ovarian tissue in the feline abdominal cavity. *J Am Anim Hosp Assoc*, 37: 290–296.
- Devitt, C.M., Cox, R.E., Hailey, J.J. (2005). Duration, complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 227: 921–927. DOI:10.2460/javma.2005.227.921.
- di Clemente, N., Racine, C., Pierre, A., Taieb, J. (2021). Anti-Müllerian hormone in female reproduction. *Endocr Rev*, 42(6): 753–782.
- Dodman, N.H. (1977). Feline anaesthesia survey. *J Small Anim Pract*, 18: 653–658.

- Dyson, D.H., Maxie, M.G., Schnurr, D. (1998). Morbidity and mortality associated with anesthetic management in small animal veterinary practice in Ontario. *J Am Anim Hosp Assoc*, 34: 325–335.
- England, G.C.W. (1997). Confirmation of ovarian remnant syndrome in the queen using hCG administration. *Vet Rec*, 141(12): 309–310.
- Eurell, J.A., Frappier, B.L. (2013). Dellmann's textbook of veterinary histology. Wiley-Blackwell, Hoboken, 6.
- Feldman, E.C., Nelson, R.W. (2004). Ovarian remnant syndrome. In: Canine and feline endocrinology and reproduction. 3rd ed., WB Saunders Company, Philadelphia, p: 399–480, 525–548.
- Flock, U., Fischer, S., Weeger, J., Reese, S., Walter, B. (2022). Anti-Müllerian hormone as a diagnostic tool to identify queens with ovarian remnant syndrome. *J Feline Med Surg*, 24(8): e168–e174.
- Flock, U., Reese, S., Leykam, C., Otzdorff, C., Klein, R., Meyer-Lindenberg, A., Walter, B. (2019). Changes in anti-Müllerian hormone concentrations in queens throughout the oestrous cycle. In: 22nd EVSSAR Congress, Berlin, Germany, Wiley Blackwell, p: 91.
- Fontes, G.S., McCarthy, R.J. (2020). Ovarian remnant syndrome in a cat with ovarian tissue in the omentum. *J Am Vet Med Assoc*, 257(6): 631–634. DOI:10.2460/javma.257.6.631.
- Fossum, T. W. (2018). *Small Animal Surgery* (5th ed.). Elsevier.
- Gabay, C., Kushner, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 340: 448–454.
- Gerli, S., Favilli, A., Brozzetti, A., Torlone, E., Pugliese, B., Pericoli, S., Bini, V., Falorni, A. (2015). Anti-mullerian hormone concentration during the third trimester of pregnancy and puerperium: a longitudinal case-control study in normal and diabetic pregnancy. *Endocrine*, 50(1): 250–255. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0515-4>
- Griffin, B. (2001). Prolific cats: the estrous cycle. *Vet Tech*, 22(12): 1049–1054.

- Gruijters, M.J., Visser, J.A., Durlinger, A.L., Themmen, A.P. (2003). Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol*, 211(1–2): 85–90.
- Grynnerup, A.G., Lindhard, A., Sørensen, S. (2012). The role of anti-Müllerian hormone in female fertility and infertility: an ovarian view. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 91: 1252–1260.
- Gültiken, N., Yarim, M., Aslan, S., Gürler, H., Yarim, G.F., Tuncay, M., İnal, S., Schäfer-Somi, S. (2022). Expression of anti-Müllerian hormone and its type 2 receptor in the ovary of pregnant and cyclic domestic cats. *Animals*, 12(7): 877.
- Güneş, M. (2018). Evcil dişi kedilerde tam ve yarım dozlarda kullanılan GnRH analogu implantlarının etkinliğinin davranışsal ve vajinal sitolojik bulgular açısından araştırılması. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın.
- Harvey, J.W., Gaskin, J.M. (1978). Feline haptoglobin. *Am J Vet Res*, 39: 549–553.
- Hillier S. G. (2001). Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Mol Cell Endocrinol*, 179(1-2): 39–46.
- Hollinshead, F.K.C., Walker, C., Hanlon, D.W. (2017). Determination of the normal reference interval for anti-Müllerian hormone (AMH) in bitches and use of AMH as a potential predictor of litter size. *Reprod Domest Anim*, 52(2): 35–40. DOI:10.1111/rda.12822.
- Howard, J.A., Hart, K.N., Thompson, T.B. (2022). Molecular mechanisms of AMH signaling. *Front Endocrinol*, 13: 927824.
- Howe, L.M. (2006). Surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*, 66(3): 500–509.
- Johnston, S.D., Kustritz, M.V.R., Olson, P.N.S. (2001). Disorders of the feline ovaries. In: Canine and feline theriogenology. 1st ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, p: 453–462.
- Jones, S.A., Owens, S.L., Birchard, S.J. (2019). Hyperandrogenism associated with an ovarian remnant in a spayed female cat. *JFMS Open Rep*, 5.

- Josso, N., Picard, J. Y., Rey, R., di Clemente, N. (2001). Testicular anti-Müllerian hormone: History, genetics, regulation and clinical applications. *Pediatr Endocrinol Rev*, 1(4): 347–358.
- Jost, A. (1947). The age factor in the castration of male rabbit fetuses. *Proc Soc Exp Biol Med*, 66: 302–303.
- Kajikawa, T., Furuta, A., Onishi, T., Tajima, T., Sugii, S. (1999). Changes in concentrations of serum amyloid A protein, α 1-acid glycoprotein, haptoglobin, and C-reactive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Vet immunol*, 68: 91–98.
- Kalkan, C., Alaçam, E. (2015). Köpek ve kedilerde doğum ve jinekoloji. Medisan Yayınevi, Ankara.
- Karkanaki, A., Vosnakis, C., Panidis, D. (2011). The clinical significance of anti-Müllerian hormone evaluation in gynecological endocrinology. *Hormones*, 10: 95–103. DOI:10.14310/horm.2002.1299.
- Katz, S., Izhar, M., Mirelman, D. (1981). Bacterial adherence to surgical sutures: a possible factor in suture-induced infection. *Ann Surg*, 194: 35–41.
- Kaya S, Akın G, Koçak G, Kaçar C. Anti-Müllerian Hormonun Dişi Kedi ve Köpeklerde Klinik Kullanımı. *Bozok Vet Sci*. 2021;2(2):57-61. Kereilwe, O., Kadokawa, H. (2020). Anti-Müllerian hormone and its receptor are detected in most gonadotropin-releasing-hormone cell bodies and fibers in heifer brains. *Domest Anim Endocrinol*, 72: 106432.
- Kırşan, İ., Enginler, S.Ö., Toydemir, S., Erzengin, Ö.M., Sönmez, K., Şennazlı, G. (2014). Gynaecological complications following improper ovariohysterectomy in a dog. *Int J Vet Sci*, 2(4): 121–124.
- Korkmaz, Ö., Korkmaz, D., Polat, İ. M., Pir Yağcı, İ., Pekcan, M., Emre, B., Zonturlu, A. K. (2016). Differences in the follicular morphology of young and aged bitches and their correlation with the anti-Müllerian hormone. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 22(5): 733–739.
- Kustritz R., M.V. (2005). Reproductive behavior of small animals. *Theriogenology*, 64(3): 734–746.

- La Marca, A., Stabile, G., Artenisio, A.C., Volpe, A. (2006). Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*, 21: 3103–3107. DOI:10.1093/humrep/del291.
- Lai, L.Y.S., Gracie, N.P., Gowripalan, A., Howell, L.M., Newsome, T.P. (2022). SMAD proteins: mediators of diverse outcomes during infection. *Eur J Cell Biol*, 101(2): 151204.
- Lapiente, C., Faya, M., Blanco, P.G., Grisolia-Romero, M., Marchetti, C., Gobello, C. (2023). Anti-Müllerian hormone in queens: serum concentrations and total ovarian follicle population. *Theriogenology*, 197: 111–115.
- Li, H.W., Hui, P.W., Tang, M.H., Lau, E.T., Yeung, W.S., Ho, P.C., Ng, E.H. (2010). Maternal serum anti-Müllerian hormone level is not superior to chronological age in predicting Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn*, 30: 320–324. DOI:10.1002/pd.2455.
- Little, S. (2011). Feline reproduction: problems and clinical challenges. *J Feline Med Surg*, 13(8): 508–515.
- Lofstedt RM. The estrous cycle of the domestic cat. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1982; 4: 52–58.
- Mahmood, R.K., Ali, A., El-Sayed, A. (2023). Comparative evaluation of ovarian pedicle ligation techniques in queens: effects on intraoperative and postoperative outcomes. *Assiut Vet Med J*, 69(178): 1–9.
- Matthews, N.S., Mohn, T.J., Yang, M., Miller, M.W., Portela, D.A., Gaynor, J.S. (2017). Factors associated with anesthetic-related death in dogs and cats in primary care veterinary hospitals. *J Am Vet Med Assoc*, 250: 655–665.
- McCredie, S., Ledger, W., Venetis, C.A. (2017). Anti-Müllerian hormone kinetics in pregnancy and post-partum: a systematic review. *Reprod Biomed Online*, 34: 522–533. DOI:10.1016/j.rbmo.2017.02.005.
- McEntee, K. (1990). Congenital anomalies. In: Reproductive pathology of domestic mammals. Academic Press, San Diego, p: 36–41.

- Miller, D.M. (1995). Ovarian remnant syndrome in dogs and cats: 46 cases (1988–1992). *J Vet Diagn Invest*, 7: 572–574.
- Miller, K.P., Rekers, W., Ellis, K., Ellingsen, K., Milovancev, M. (2016). Pedicle ties provide a rapid and safe method for feline ovariohysterectomy. *J Feline Med Surg*, 18(2): 160–164. DOI:10.1177/1098612X15576589.
- Mossa, F., Jimenez-Krassel, F., Scheetz, D., Weber-Nielsen, M., Evans, A.C.O. (2017). Anti-Müllerian hormone (AMH) and fertility management in agricultural species. *Reproduction*, 154: R1–R11. DOI:10.1530/REP-17-0104.
- Munif, M.R., Safawat, M., Hannan, A. (2022). Left lateral flank approach for spaying in cats. *Open Vet J*, 12(4): 540–550. DOI:10.5455/OVJ.2022.v12.i4.17.
- Munson L. (2006). Contraception in felids. *Theriogenology*, 66(1): 126–134. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.03.016>
- Muram, D., Drouin, P. (1982). Ovarian remnant syndrome. Canadian Medical Association journal, 127(5), 399–400.
- Muraro, L., White, R. S. (2014). Complications of ovariohysterectomy procedures performed in 1880 dogs. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*, 42(5), 297–302.
- Nagashima, J.B., Hansen, B.S., Songsasen, N., Travis, A.J., Place, N.J. (2016). Anti-Müllerian hormone in the domestic dog during the anestrus to oestrous transition. *Reprod Domest Anim*, 51: 158–164. DOI:10.1111/rda.12660.
- Naiman, J. H., Mayhew, P. D., Steffey, M. A., Culp, W. T., Runge, J. J., Singh, A. (2014). Laparoscopic treatment of ovarian remnant syndrome in dogs and cats: 7 cases (2010-2013). *J Am Vet Med Assoc*, 245(11): 1251–1257.
- Nef, S., Parada, L.F. (2000). Hormones in male sexual development. *Genes Dev*, 14: 3075–3086. DOI:10.1101/gad.843800.
- Nelson, S.M., Stewart, F., Fleming, R., Freeman, D.J. (2010). Longitudinal assessment of anti-Müllerian hormone during pregnancy: relationship with maternal adiposity, insulin, and adiponectin. *Fertil Steril*, 93(4): 1356–1358.
- Niles, J., Williams, J. (1999). Suture materials and patterns. *Practitioner*, 21: 308–320.

- Oliveira, J.P., Mencilha, R., Sousa, C.A.S., Figueiredo, M.A., Jorge, S.F. (2014). Pain assessment in cats undergoing ovariohysterectomy by midline or lateral celiotomy through use of a previously validated multidimensional composite pain scale. *Acta Cir Bras*, 29(10): 633–638.
- Ottenjann, M., Weingart, C., Arndt, G., Kohn, B. (2006). Characterization of the anemia of inflammatory disease in cats with abscesses, pyothorax, or fat necrosis. *J Vet Intern Med*, 20: 1143–1150.
- Paltrinieri, S. (2008). The feline acute phase reaction. *Vet J*, 177: 26–35.
- Pearson, H. (1973). The complications of ovariohysterectomy in the bitch. *J Small Anim Pract*, 14: 257–266.
- Pir Yağcı, İ., Polat, İ.M., Macun, H.C., Kalender, H. (2018). Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Kliniğine 2002–2016 yılları arasında getirilen vakalara toplu bakış. Türkiye Klinikleri Doğum ve Jinekoloji – Özel Konular, s: 79–84.
- Place, N.J., Hansen, B.S., Cheraskin, J.L., Cudney, S.E., Flanders, J.A., Newmark, A.D., Barry, B., Scarlett, J.M. (2011). Measurement of serum anti-Müllerian hormone concentration in female dogs and cats before and after ovariohysterectomy. *J Vet Diagn Invest*, 23: 524–527. DOI:10.1177/1040638711403428.
- Pollari, F.L., Bonnett, B.N., Bamsey, S.C., Meek, A.H., Allen, D.G. (1996). Postoperative complications of elective surgeries in dogs and cats determined by examining electronic and paper medical records. *J Am Vet Med Assoc*, 208(11): 1882–1886.
- Polson, S., Taylor, P.M., Yates, D. (2012). Analgesia after feline ovariohysterectomy under midazolam–medetomidine–ketamine anaesthesia with buprenorphine or butorphanol, and carprofen or meloxicam: a prospective, randomised clinical trial. *J Feline Med Surg*, 14: 553–559.
- Poole, D.H., Ocón-Grove, O.M., Johnson, A.L. (2016). Anti-Müllerian hormone (AMH) receptor type II expression and AMH activity in bovine granulosa cells. *Theriogenology*, 86(5): 1353–1360.

- Pöppl, A.G., Mottin, T.S., González, F.H. (2013). Diabetes mellitus remission after resolution of inflammatory and progesterone-related conditions in bitches. *Res Vet Sci*, 94: 471–473.
- Prapa, E., Vasilaki, A., Dafopoulos, K., Katsiani, E., Georgoulas, P., Messini, C.I., Anifandis, G., Messinis, I.E. (2015). Effect of anti-Müllerian hormone (AMH) and bone morphogenetic protein 15 (BMP-15) on steroidogenesis in primary-cultured human luteinizing granulosa cells through Smad5 signalling. *J Assist Reprod Genet*, 32(7): 1079–1088.
- Rajaretnam, N., Okoye, E., Burns, B. (2023). Laparotomy. StatPearls, Treasure Island.
- Romagnoli, S. (2004). Ovarian remnant syndrome. In: Proceedings of the Fourth EVSSAR Congress. Barcelona, Spain, p: 239–241.
- Romagnoli, S. (2006). Control of reproduction in dogs and cats. World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA, 11–14 October 2006, Prague, Czech Republic.
- Rzeszowska, M., Leszcz, A., Putowski, L., Hałabiś, M., Tkaczuk-Włach, J., Kotarski, J., Polak, G. (2016). Anti-Müllerian hormone: structure, properties and appliance. *Ginekol Pol*, 87(9): 669–674.
- Sangster, C. (2005). Ovarian remnant syndrome in a 5-year-old bitch. *Can Vet J*, 46: 62–64.
- Santos, C.R., Silva, A.R. (2023). Molecular factors involved in the reproductive morphophysiology of female domestic cat (*Felis catus*). *Animals*, 13(19): 3153.
- Sarıyıldız, L., Akdağ, T. (2013). A new predictor AMH (anti-Müllerian hormone) to determining ovarian reserve and menopausal aging in women. *Ann Clin Anal Med*, 4(3): 241–244.
- Snoeck, F., Sarrazin, S., Wydooghe, E., Van Soom, A. (2017). Age and anti-Müllerian hormone levels predict the success of in vitro maturation of cat oocytes. *Reprod Domest Anim*, 52: 98–102.
- Sontas, B., Gurbulak, K., Ekici, H. (2007). Ovarian remnant syndrome in the bitch: a literature review. *Arch Med Vet*, 39: 99–104.

- Stegmann, B.J., Santillan, M., Leader, B., Smith, E., Santillan, D. (2015). Changes in anti-Müllerian hormone levels in early pregnancy are associated with preterm birth. *Fertil Steril*, 104: 347–355.e3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.04.044.
- Süer, E. (2021). Polikistik ovaryum sendromlu kadınların ultrasonografik olarak ovaryumlarında folliküllerin dağılımını değerlendirmek ve periferik foliküler dizilim ile multifoliküler dizilimli olan ovaryumların granüloza hücre fizyolojilerinin farklı olduğunu AMH aracılığı ile saptayabilmek. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Bursa.
- Tektepe, L. (2019). Kedi-köpeklerde ovaryohisterektomi operasyonu sonrası görülen komplikasyonlar. Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale.
- Themmen, A. P. N., Kalra, B., Visser, J. A., Kumar, A., Savjani, G., de Gier, J., Jaques, S. (2016). The use of anti-Müllerian hormone as diagnostic for gonadectomy status in dogs. *Theriogenology*, 86(6): 1467-1474.
- Thompson, F.N. (2004). Cat. In: Duke's physiology of domestic animals. 12th ed., Ed: Reece, W.O., Elsevier, p: 677–703.
- Toydemir, T.S.F. (2008). Bir GnRH analogu olan deslorelin implantının kedilerde reproduksiyona etkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul.
- Uyanık, A. (2023). Evcil kedilerde ovaryum rezervinin belirlenmesi amacıyla serum anti-Müllerian hormon konsantrasyonunun değerlendirilmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Samsun.
- Wallace, M.S. (1991). The ovarian remnant syndrome in the bitch and queen. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 21: 501–507.
- Walter, B. (2020). Anti-Müllerian hormone in dogs and cats reproduction. *Reprod Domest Anim*, 55(2): 26–31. DOI:10.1111/rda.13603.
- Watts, J. (2018). The use of bipolar electrosurgical forceps for haemostasis in open surgical ovariectomy of bitches and queens and castration of dogs. *J Small Anim Pract*, 59(8): 465–473. DOI:10.1111/jsap.12838.

- Yaghobian, S., Ahmadi Simab, P., Parhizkar, N. (2024). Laparoscopy in veterinary abdominal surgery: techniques, applications, and future perspectives. *Small Anim Adv*, 3(4): 27–39. DOI:10.58803/saa.v3i4.30.
- Yağcı, İ., Polat, İ. M., Pekcan, M. (2016). Evaluation of age related anti-Müllerian hormone variations in domestic cat. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 22(5): 729–732.
- Yılmaz T., Ö., Toydemir, T.S.F., Kırşan, İ. (2015). Anti-Müllerian hormone as a diagnostic tool for ovarian remnant syndrome in bitches. *Vet Res Commun*, 39(3): 152–162.

7. EKLER

7.1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı

ÖZGEÇMİŞ