

KÖPEKLERDE GEBELİĞİN İKİNCİ YARISINDA BROMOCRYPTİN'İN ABORT OLUŞTURMA ETKİSİ VE ULTRASONOGRAFİ İLE İZLENMESİ

Şükri Küplülü¹,
Hakkı İzgür⁴,

Rıfat Vural²,

Çetin Kılıçoğlu³,
Mustafa Kaymaz⁵

The abortive effect of bromocryptine at the second half of gestation in bitches and observing by using ultrasonography

Summary: *In this study, an ergot alkaloid derivate bromocryptine's abortive effect on the termination of pregnancy at the second half of gestation in the bitches was investigated.*

As material, fifteen bitches that have been different age and breed were used. Genital tissues and pregnancy status of the bitches that known the breeding date were examined by ultrasonography during the study period and after the induced abortion. The bitches were divided into two groups as Group I and Group II. Six bitches (Group I) were given 0.1 mg/kg/body weight of bromocryptine, orally, daily, nine bitches in Group II were given 0.2 mg/kg/body weight of bromocryptine, orally, once a day, until the induced abortion starting at day-38 of pregnancy. Then during the study period, it were allowed the abortion time, side effects, fetal retention and puerperal disorders.

Five pregnant bitches in Group I and nine pregnant bitches in Group II aborted. Only one bitch in Group I didn't abort. Abortions in Group I were occured about 10 days after starting bromocryptine treatment, in Group II were occured about 5 days after starting bromocryptine treatment.

As a result, it can be concluded that bromocryptine may have the abortive effect at both doses in the bitches at second half of gestation but in practical field, that 0.2 mg/kg doses of bromocryptine can be more effect than 0.1 mg/kg doses.

Özet: *Bu çalışmada köpeklerin istenmeyen gebeliklerinde, gebeliğin ikinci yarısında, bir ergot alkaloidi olan bromocryptinin abort oluşturma etkisi araştırıldı.*

1 Doç. Dr., A.Ü. Vet. Fak. Doğum ve Rep. Hast. Bilim Dalı, Ankara.

2 Yard. Doç. Dr., A.Ü. Vet. Fak. Doğum ve Rep. Hast. Bilim Dalı, Ankara.

3 Prof. Dr. A.Ü. Vet. Fak. Doğum ve Rep. Hast. Bilim Dalı, Ankara.

4 Prof. Dr. A.Ü. Vet. Fak. Doğum ve Rep. Hast. Bilim Dalı, Ankara.

5 Araş., Gör. A.Ü. Vet. Fak. Doğum ve Rep. Hast. Bilim Dalı, Ankara.

Materyal olarak, değişik yaş ve ırka ait 15 adet köpek kullanıldı. Çiftleşme tarihleri bilinen köpeklerde uygulama öncesi ve uygulama süresince gebelikler, abortus sonrası ise genital organlar ultrasonografi ile izlendi. Çalışma materyali Grup I (6 köpek) ve Grup II (9 köpek) olarak ayrıldı. Gebeliğin 38. gününden itibaren Grup I'e 0.1 mg/kg/canlı ağırlık, Grup II'ye 0.2 mg/kg/canlı ağırlık hesabı ile oral yolla bromocryptin abort oluşuncaya kadar verildi. Daha sonra çalışma boyunca abort oluşma süresi, yan etkiler, yavru retensiyonu ve puperperal bozukluklar takip edildi.

Abortus, Grup I'de 6 hayvanın 5'inde, Grup II'de ise 9 hayvanın tamamında gerçekleşti. Abortlar, Grup I'de uygulamanın izleyen 10. gün, Grup II'de ise 5. günde yoğunlaştı.

Sonuç olarak, köpeklerde gebeliğin ikinci yarısında bromocryptinin her iki dozda da abortif etkili olduğunu, ancak pratik alanda 0.2 mg/kg dozun 0.1 mg/kg doza göre daha etkili olabileceği kanısına varıldı.

Giriş

Köpeklerde gebelik süresi, preovulatör LH pikinin başlaması ile doğum arasındaki süre hesaplandığında 64,65,66 gün olarak değişmekte, çiftleşme günü, gebelik başlangıcı kabul edildiğinde 72 güne kadar uzamaktadır (5,8). Birçok araştırmacı (5,6,8), köpeklerde gebelik sürecinin değişken olmasını östrus sürecinin uzunluğuna, spermanın genital kanalda 7 gün, oositin ise 5 gün viabilitesini devam ettirmesine bağlamaktadır.

Köpeklerde fertil bir ovum (spermovium) oviduktu 9-12 günde geçip, morula veya blastosit aşamasında uterusu ulaşmakta, 19-20. günlerde ise uterus içi dağılımını tamamlayarak implante olmaktadır (6,8).

Köpeklerde gebeliğin devam edebilmesi için corpora luteadan salgılanan progesteron hormonuna gereksinim vardır. Serum progesteron düzeyi gebeliğin 25. gününde yaklaşık 30 ng/ml, 55. gününde 5-15 ng/ml, doğumdan birkaç gün önce ise 3-16 ng/ml arasında seyrederken doğumdan 18-36 saat önce 1 ng/ml nin altına düşmektedir (5,8).

Gebeliğin herhangi bir döneminde bilateral ovariectomi uygulamasını izleyen 8 gün içinde abortus şkillenebilmektedir (8). Köpeklerde LH ve LTH birlikte luteotrofik etki oluşturmakta ve gebeliğin I. yarısında LH'nın, II. yarısında ise LTH (prolaktin)'nin dominant luteotrofik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (5,8).

Gebeliğin 30-35. günlerinde kanda, 4-5 ng/ml gibi en az düzeyde olan prolaktin, gebeliğin sonuna doğru ortalama 25 ng/ml düzeyine yükselmektedir (8).

Köpeklerde değişik nedenlere bağlı olarak (istenmeyen gebelikler, teratogenik ilaç kullanımları gibi) gebeliklerin sonlandırılması gerekebilmektedir. Bu amaçla geçmişten günümüze östrojenler ve türevlerinden, doğal ve sentetik prostaglandinlerden, ergot alkaloidlerinden ve antiprogesteron etkili preparatlardan yararlanılmıştır (2,4,8,9,12).

Uzun etkili östrodiol cyopionat bir defa veya diethylestilbdstrol' ün 1-2 mg/kg dozunda birkaç gün süre ile çiftleşmeyi izleyen bir hafta içinde kullanılmaları, zigotun oviductu geçiş süresini değiştirerek etkili olduğu belirtilmektedir (8). Östrojen preparatları, kemik iliği depresyonu, pyometra, kistik endometriyal hiperplazi ve ovaryum tümörlerine neden olduklarından kullanılmaları önerilmemektedir (8).

PGF2alfa ve analoglarının köpeklerde luteolitik etkileri gebeliğin dönemine göre farklılıklar göstermektedir (2,8,9). Jackson ve ark. (10), PGF2alfa ve analoglarının gebeliğin ilk 20 gününde sınırlı luteolitik etkilerinden dolayı bu dönemde abortif amaçla kullanılmayacaklarını belirtmişlerdir. Prostaglandinlerin gebeliğin ilk 20 günündeki sınırlı etkisini Jackson ve ark. (10), corpora lutealardan salgılanan progesteron hormonu yüksekliğine, implantasyonun henüz tamamlanmamış olmasına, Vickery ve McRea (14) ise, bu dönemde corpus luteumlarda PGF2alfa'nın bağlanacağı reseptörlerin gelişim evresinde olmasına ve LH etkili luteotrofik mekanizmanın corpus luteumları lizise karşı koruma yeteneğinin yüksekliğine bağlamışlardır. Gebeliğin 35. gününden itibaren prostaglandinler 0.25 mg/kg canlı ağırlık hesabı ile verildiklerinde 5 gün içinde serum progesteron seviyesi 2ng/ml'nin altına düşerek abortuslar oluşmaktadır. Prostaglandinlerin vomitus, diare, salivasyon, ataksi, hiperventilasyon gibi yan etkilere neden olmasının yanısıra abortif dozun letal doza yakın olması kullanılmalarını sınırlandırmıştır.

Antiprogesteron etkili RU 486 (Mifepreston) gebeliğin 32. gününden itibaren 2.5 mg/kg dozunda günde iki defa 4-5 gün süre ile oral yolla veya 20 mg/kg dozunda subkutan enjekte edildiğinde, uygulamayı izleyen 96 saat içinde abortusların görülebileceği bildirilmiştir (12). Ancak bu preparat deneme aşamasında olup henüz piyasaya sunulmamıştır.

Concannon (8), bir ergot alkaloidi olan bromocryptinin (prolaktin inhibitörü) gebeliğin 35. gününden itibaren 0.02-0.04 mg/kg dozunda uygulandığında abortusların 4-6 gün içinde görülebileceğini belirtmiştir. Bromokriptinin emetik etkisinin periferik etkili anti emetik ajanlarla ortadan kaldırılabileceği vurgulanmıştır.

Post ve ark. (11), yeni bir ergot alkaloidi olan cabergolinin, gebeliğin ikinci yarısından itibaren 5 gün süre ile 5 mcg/kg dozunda oral yolla uygulandığında progesteron seviyesinin düşüşüne neden olduğunu ve uygulamayı izleyen 5 gün içinde de abortusları oluşturduğunu göstermişlerdir.

Concannon ve ark. (7), yaptıkları çalışmada luteal fonksiyonları LH antiserum ve bromokriptin kullanarak da baskılayabilmişlerdir.

Istenmeyen gebeliklerde, operatif girişim, köpeklerde plesantasyon özelliğinden ve operatif komplikasyonlardan (adezyon, sepsis, retensiyon, fertilitite düşüklükleri) dolayı önerilmemektedir (2,8).

Bu çalışmada, fertilitelerinin devam etmesi arzulanan kıymetli ırk köpeklerde, yan etkiler ve uygulama sonrası puerperal komplikasyonlar kriter alınarak dopamin agonisti olan bromokriptinin gebeliğin ikinci yarısından itibaren abortif etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmanın materyalini, A.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum ve Reprodüksiyon Hastalıkları Bilim Dalı Kliniğine getirilen ve çiftleşme tarihleri bilinen 2-10 yaş arası değişik ırklara ait küçük ve büyük boy 15 adet köpek oluşturdu. Bunlardan 6 adedi Grup I'e, 9 adedi Grup II'ye dahil edildi.

Kliniğe getirilen hayvanlar, protokol defterine kayıt edilerek genel sağlık muayenesi uygulandı. Sahiplerince gebe kabul edilen köpeklerin gebelik muayenesi 5.5 MHz prob donanımlı B-Mod Real-time ultrasonografi (Shimatsu SDL 32) cihazı ile gerçekleştirildi. Fötal ampula, iskelet kemikleri ve fötüsün kalp atımları kriter alınarak, anamnez ile paralellik gösterip, gebeliğin ikinci döneminde olanlar çalışmaya dahil edildi.

Gebeliğin 33. gününden itibaren günde bir defa ağız yolu ile Grup I'e ait köpeklere 0.1 mg/kg/canlı ağırlık, grup II'ye ait köpeklere ise 0.2 mg/kg/canlı ağırlık hesabı ile bromocryptin (parlodel, tablet,

2.5 mg, Sandoz) verildi. Bromocryptinin kusturucu etkisini azaltmak amacı ile uygulamadan yarım saat önce köpeklere Benzamit hydrochlorid (Emedur, suppozituar, İbrahim Ethem) rektal yolla kullanıldı. Bromocryptin ve emedur uygulamasına abortus semptomları görülünceye kadar devam edildi.

Çalışmaya alınan hayvanların (Grup I ve Grup II), rektal ısıları birinci günden abortus oluşuncaya kadar günde bir defa alındı. Ayrıca, uygulama gününden itibaren ultrasonografi ile plental ayrılma ve fötüsün canlılığı, yavru retensiyonları ve puerperal bozukluklar izlendi.

Bulgular

Abort oluşturmak amacı ile değişik iki dozda bromokriptin uygulaması yapılan çalışmada elde edilen bulgular Tablo I de sunulmuştur.

Grup I de 0.1 mg/kg canlı ağırlık dozu ile bromocryptin uygulaması yapılan 6 köpekten, uygulamayı izleyen 5-10. günleri arasında 1'i, 10. günden sonra 4'ünde abortus görülürken uygulamayı izleyen 1-5. günler arası abortus saptanmadı. Grup I'e ait köpeklerden 1'inde abort oluşturulamadı. Doğum bu hayvanda normal gebelik süresi sonunda (çiftleşmeyi izleyen 65. gün) gerçekleşti. Uygulama yapılan 6 köpekten (Grup I) 1'inde anoreksi, 1'inde vomitus, 1'inde yavru retensiyonuna rastlandı. Yavru retensiyonu olgusu bulunan köpekte yapılan laparotomi ile açığa çıkartılan uterusu atoni, fetal plenta ile maternal plenta yerlerinde tam ayrılma ve uterusu atoni ile maternal plenta yerlerinde tam ayrılma ve uterusu atoni 6 yavrunun tamamının ölü olduğu belirlendi. Bu grupta puerperal dönem sorunlarına rastlanmadı.

Grup I'e göre daha yüksek dozda (0.2 mg/kg/canlı ağırlık), bromocryptinin abort oluşturma etkisinin araştırıldığı Grup II de uygulama yapılan toplam 9 hayvanın 5'i uygulamanın 1-5. günleri, 4'ü ise 5-10. günleri arası abortus yaptıkları belirlendi. Grup II de uygulama süresince ve sonrası, 1 olguda anoreksi, 2 olguda vomitus, 1 olguda diare gözlemlendi. Bir olguda ise yavru retensiyonuna rastlandı. Bu olguda subcutan yolla 20 I.U. oksitosin uygulamasından 20 dakika sonra ilk yavru 1.5 saat içinde ise yavruların tamamının atıldığı belirlendi ve bu durum ultrasonografik muayene ile doğrulandı.

Grup II de abortu izleyen 40. güne kadar iki olguda kanlı vaginal akıntı görüldü. Bu iki olgunun klinik ve özellikle ultrasonografik

Tablo I. Köpeklerde gebeliğin ikinci yarısında bromocryptinin farklı iki dozunun abort görülme zamanı ve yan etkilerinin karşılaştırılması.

Gruplar	Yan Etkiler	Abort Görülme Zamanı (Gün)			Abort Yapmayan	Toplam
		1-5	5-10	10 <		
Grup I 0.1 mg/kg n = 6		-	1	4	1	6
	Anorexy	-	-	1		
	Vomitus	-	-	1		
	Diarrhe	-	-	-		
	Yavru retens	-	-	1*		
	Puerperal S.	-	-	-		
Grup II 0.2 mg/kg n= 9	Yan etkiler	1-5	5-10	10 <	Abort Yapmayan	Toplam
		5	4	-	-	9
	Anorexy	-	1	-		
	Vomitus	2	-	-		
	Diarrhe	1	-	-		
	Yavru retens	-	1**	-		
	Puerperal S.	-	2	-		
					15	

* Laparatomic (Operasyon sezaryan)

** Oxytocine ile uyarı (S.C., 20 I.U.)

muayenesinde plental bölgelerde genişleme (Subinvolyasyon) saptandı. Her iki olguya 0.25 mg/kg/canlı ağırlık hesabı ile Dinoprost trometamin (Dinolytic, 5 mg/ml, Eczacıbaşı), günde bir defa subcutan yolla 3 gün süre ile uygulandı. Uygulamadan 10 gün sonra yapılan klinik muayenede kan akıntısının kesildiği, ultrasonografik muayenede ise plental bölge involyasyonunun tamamlandığı saptandı.

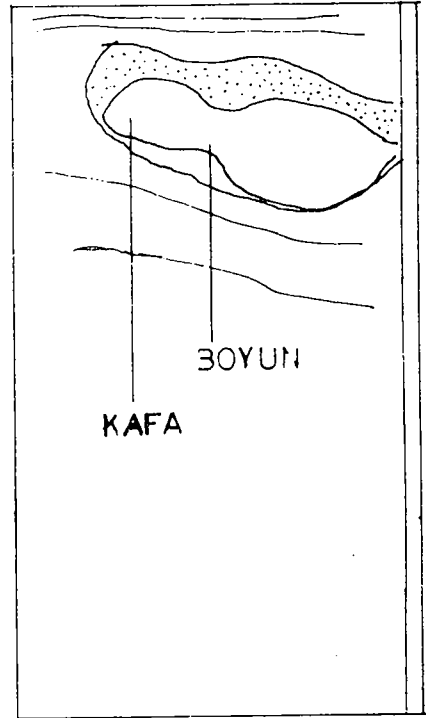
Gerek Grup I gerekse Grup II de abortus sonrası elde edilen yavruların yaklaşık 6 saat canlılıklarını koruduğu gözlemlendi. Ayrıca abortus günü bütün hayvanların meme loblarında büyüme görüldü. Ancak herhangi bir sağıltım yapılmadan meme lobları involc oldu.

Grup I ve Grup II de çalışma başlangıcında ve esnasında kayıt edilen vücut ısılarının abortus başlangıcından ortalama 6-22 saat önce

0.7°C düştüğü belirlendi. Abortus oluşturulamayan bir olguda (Grup I) vücut ısısında küçük dalgalanmalar olmasına rağmen belirgin bir düşme görülmedi.

Yapılan çalışmada daha düşük doz uygulanan Grup I de abortusların 10. günden sonraya, yüksek doz uygulanan Grup II de ise 5-10. günler arasında yoğunlaştığı belirlendi. Ayrıca anoreksi, vomitus, diare ve puerperal dönem sorunları gibi yan etkilere Grup II de daha yüksek oranda rastlanıldı.

Yeniden gebe kalmaların izlenmesi çalışma planında bulunmamasına rağmen çalışmaya alınan ilk üç köpeğin abortusu izleyen birinci östruslarında gebe kaldıkları ultrasonografi ile tesbit edildi.



Resim I. Köpekte 38 günlük gebelik bulgusunun ultrasonografik görünümü. (Ultrasonographic appearance of a pregnant bitch at day 38 of gestation).

Tartışma ve Sonuç

Post ve ark. (11), ergot alkaloidi olan cabergolini, köpeklerde gebeliğin ikinci yarısından itibaren 5 gün süre ile 5 mcg/kg dozunda

oral yolla uyguladıklarında 5 gün içinde abortusların oluştuğunu bildirmişlerdir.

Concannon (8), gebeliğin 35. gününden itibaren 0.2 mg/kg dozda oral yolla uyguladığı bromocryptin ile köpeklerde 4-6 gün içinde abortusların oluşacağını bildirmektedir.



Resim II. Bromocryptin ile gerçekleştirilmiş bir abort olgusu.

(An abortion case induced by bromocryptine in bitch).

Çalışmamızda, 0.2 mg/kg bromocryptin uygulanan hayvanlarda abortuslar 5. gün civarında yoğunlaşmış olup bu bulgular, Concannon (7,8) ve Post ve ark. (11), bulguları ile benzerlik göstermiştir. Aynı araştırmacılar, ergot alkaloidlerinin anoraksi, vomitus ve diare gibi yan etkilerinin olabileceğini belirtmişlerdir.

Bu yan etkilerden en önemlisinin emesis olduğunu, antiemetik preparatlardan faydalanılarak emezisin durdurulabileceğini vurgulamışlardır.

Çalışmamızda her iki grupta görülen emesis olguları araştırmacıların belirttiklerine uygun olarak antiemetik ilaçlarla durdurulabilmiştir.

Abortusların uygulamanın 10. gününden itibaren görüldüğü Grup I de bu süre Concannon (8) ve Post (11) un belirttiği süreden uzun bulunmuştur. Bunun nedeninin antioprolaktijenik etkili preparatın (Bromocriptin) dozunun düşük olmasından ileri geldiği kanısındayız.

Shirley (13), 40 gebe köpek üzerinde yapılan bir araştırmada, gebeliğin son döneminde günde iki defa vücut ısıları kayıt edilen hayvanların serum progesteron değerleri 2ng/ml nin altına inmesi ile vücut ısısının $0.8 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ düştüğünü, doğumların ise vücut ısısının düşmesinden 8-24 saat içinde gerçekleştiğini belirtmiştir.

Sunulan çalışmada, her iki grupta da Shirley'in açıklamalarına uygun olarak abortuslar vücut ısısının düşmesinden 6-12 saat sonra şekillenmiştir. Doğumdan 12-24 saat önce vücut ısısının düşüklüğünü belirleyemememizin nedenini vücut ısılarının günde bir defa alınmasına bağladık.

Shirley (13), vaginal muayene ile serviks uterusun açık olduğu belirlenen atonik uteruslu (uterus inertia) köpeklere 3-20 I.U. oksitosin İ.M. yolla verildiğinde doğumun oluşabileceğini, 30 dakika içinde sonuç alınamayan olgularda operatif girişim yapılması gerektiğini vurgulamıştır.

Yaptığımız çalışmada, Grup I ve Grup II'ye ait yavru retensiyonlu iki olgudan birine oksitosin uygulaması diğerine operasyon yapılarak uygun sonuç elde edildi.

Cartee ve Rowless (3) ve Barr (1), ultrasonografik görüntüleme ile fötüsün yaşı, plesental ayrılmalar ve puerperal bozuklukların belirlenebileceğini açıklamışlardır.

Çalışmamızda da kullandığımız 5.5 MHz prob donanımlı real-time ultrasonografi ile benzer bulgular belirlenmiş ve görüntülenmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada, bromocriptinin köpeklerde gebeliğin ikinci yarısında abort oluşturmak amacı ile 0.2 mg/kg dozda kullanılmasının daha etkili olduğu ve gebeliğin izlenmesinde ve puerperal bozuklukların belirlenmesinde ultrasonografinin etkin bir tanı aracı olduğu kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. Barr, F.J. (1988). *Pregnancy diagnosis and assesment of fetal viability in the dog: A review.* Journal of Animal Practice, 29, 647-656.

2. **Brown, J.M.** (1986). *Induced abortion in dogs.* In "Small Animal Reproduction and Infertility" (T. Burke, ed), pp. 219, Lea &Febiger, Philadelphia.
3. **Cartee, E, and Rowless, T.** (1984). *Preliminary study of the ultrasonographic diagnosis pregnancy and fetal development in the dog.* American Journal of Veterinary Research, 45, 1259-1265.
4. **Concannon, P.W. and Hansel, W.** (1977). *Prostaglandin F2alpha induced luteolysis, hypothermia and abortions in Beagle bitches* Prostaglandins, (13(3), 533-542.
5. **Concannon, P.W.** (1986). *Canine: physiology of reproduction.* In "Small Animal Reproduction and Infertility" (T. Burke, ed), pp. 23, Lea &Febiger, Philadelphia.
6. **Concannon, P.W.** (1986). *Physiology and endocrinology of canine pregnancy.* In "Current Therapy In Theriogenology" (David A. Morrow, ed.), pp. 491, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
7. **Concannon, P.W., Weinstein, R., Whaley, S., Frank, D.** (1987). *Suppression of luteal function by using LH antiserum and bromocryptine in bitches.* Journal of Reproduction and Fertility 81, 175-180.
8. **Concannon, P.W.** (1991). *Reproduction in the dog and cat.* In "Reproduction in domestic animals, Fourth Edition", (Perry T. Cupps, ed), pp. 518-535, Academic Press, Sandiego, California.
9. **Donnay, I, Verstegen, J., Touati, K., Ectors, F.** (1988). *Utilisation des prostoglandines en reproduction canine: b'lan et perspectives.* Annales de Medicine Veterinaire, 132, 297-306.
10. **Jackson, R.S., Furr, B. J.A., Hutchinson, F.G.** (1982). *A Preliminary study of pregnancy termination in the bitch with slow-release formulations of prostaglandin analogues.* Journal of Small Animal Practice, 23, 287-294.
11. **Post, K., Evans, L.E., Jochle, W.** (1988). *Effects of prolactin suppression with cabergoline on the pregnancy of the bitch.* Theriogenology, 29(6), 1233-1243.
12. **Sankai, T., Endo, T., Kanayama, K., Sakuma, Y., Umezu, M., Masaki, J.** (1991). *Antiprogesterone compound, RU486 administration to terminate pregnancy in dogs and cats.* Journal of Veterinary Medicine Science, 53(6), 1069-1070.
13. **Shirley, D.J.** (1986). *Parturition and dystocia in the bitch* In "Current Therapy In Theriogenology" (David A. Morrow, ed.) pp. 500-502, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
14. **Vickery, B.H. et McRae, G.** (1980). *Effect of a synthetic prostaglandine analogue on pregnancy in beagle bitches.* Biology of Reproduction, 22, 438-442.