

KÖPEKLERDE İSTENMEYEN GEBELİKLERİN SONLANDIRILMASINDA ÖSTRADIOL BENZOAT'IN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Ayhan BAŞTAN*

The efficacy of estradiol benzoat on pregnancy termination in bitches.

Summary: *In this study, twenty five mature bitches of various breeds and ages were used to terminate pregnancy. Bitches were treated with estradiol benzoat (Estradiol benzoate, 5 mg/ml, Intervet) once a day (0.01 mg/kg) i.m. for 2 days. Ultrasonographic examination was performed 25 days after the injections to detect the pregnancy. Six months after the injection, clinical and ultrasonografic examination was performed to asses any pathologic changes in the uterus. Later, in the next estrus the pregnancy rates were recorded. Two bitches which were enjected estradiol benzoat during the estrus were pregnant while other bitches which were injected during the late estrus were not pregnant at the time of ultrasonografic examination. Endometritis was observed in two bitches at the time of clinical and ultrasonografic examination 6 months after estradiol benzoat injection. Three of the bitches were not pregnant at the time of next estrus.*

We are concluded that, estradiol benzoat appeared to have efficacy in terminating pregnancy, if the injection was done in suitable time and dose.

Key Words: *Termination of pregnancy, estradiol benzoate, bitch.*

Özet: *Bu araştırmada, istenmeyen gebeliğin sonlandırılması amacıyla, farklı ırk ve yaşlarda 25 adet köpek kullanıldı. Östradiol benzoat (östradiol benzoat, 5 mg/ml, Intervet) 0.01mg/kg dozunda, i.m., 24 saat arayla iki defa uygulandı.*

Uygulamadan 25 gün sonra ultrasonografik muayene ile köpeklerin gebe olup, olmadıkları belirlendi.

Tedaviden 6 ay sonra uterus patolojisi gelişip, gelişmediği klinik ve ultrasonografik muayenelerle saptandı.

Denemeye alınan köpeklerin izleyen ilk östrusda ki çiftleştirmelerde gebe kalıp, kalmadıkları araştırıldı.

Çiftleşmeyi izleyen 2 gün içinde östradiol benzoat uygulanan 8 köpekten yapılan ultrasonografik incelemesinde, 2'sinin gebe, çiftleşmeyi izleyen 3-5. günler arasında enjeksiyon yapılan 17 köpekte ise gebeliğe rastlanılmadı. Östradiol benzoat uygulamasından 6 ay sonra yapılan ultrasonografik muayene, iki köpeğe endometritis tanısı konuldu. Köpeklerin bir sonraki östruslarında yaptırılan çiftleştirmelerde üç köpek gebe kalmadı.

* Araş. Gör. Dr., A.Ü. Veteriner Fak. Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı.

Sonuç olarak, uygun zaman ve dozda kullanılacak östradiol benzoat'ın gebeliği sonlandırma oldukça etkili ve yan etkilerinin düşük olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: *Gebeliğin sonlandırılması, östradiol benzoat, köpek.*

Giriş

Köpeklerde istenmeyen bir çiftleşme sonunda implantasyonun önlenmesi veya gebeliğin sonlandırılması sıklıkla başvuru olan gebelik önleme yöntemidir (7). Köpeklerde ovum, fertilizasyondan sonra 4-5 gün oviduktta kalır ve burada morula evresine kadar gelişmeye devam eder, daha sonra uterusu yerleşir. Bu süreçte uygulanacak östrojenik hormon preparatları implantasyona engel olmaktadır. Östrojenler uterus endometriyumda proliferasyon ve ödem oluşumunu uyarırlar ve ovumun uterusu geçişini engellerler. Ovumun, oviduktta uzun süre kalması dejenerasyonuna neden olur ve bu durum endometriyum proliferasyonu ile birlikte olduğunda implantasyon gerçekleşmez (1,3,5,6). Bowen ve ark. (2), östrojenlerin gebeliği sonlandırmadaki etkilerini ya utero-tubal bölgede motiliteyi değiştirerek prematüre ovumun uterusu gönderilmesi ya da ovidukt yolculuğunu uzatarak ovum dejenerasyonuna yol açması şeklinde açıklamaktadırlar. Östrojenler aynı zamanda karbonat dehidrataz enzimi yoluyla uterus ve ovidukt'un biyokimyasal ortamını değiştirir, implantasyon bölgesinde histolojik değişikliklere yol açmaktadır. Ayrıca embriyo-toksik ve rezorpsiyon etkilerinin olduğu da kabul edilmektedir (8).

Concannon (3), Concannon ve Meyers (4), istenmeyen gebeliğin sonlandırılması amacıyla östrojenik hormon kullanılan köpeklerde kistik endometriyal hiperplazi, piyometra, kemik iliği fonksiyonlarının baskılanması, aplastik anemi, iç kanama ve ölümlerin şekillenebileceğini bildirmektedirler. Aynı araştırmacılar östrojen uygulamalarından sonraki 6 aylık dönemde, 164 köpekten 92'sinde endometritis saptadıklarını açıklamaktadırlar. Bowen ve ark. (2), ise östrojenlerle gebeliklerin sonlandırılmak istendiği olgularda, köpeklerde siklus dönemi ve östrojenin dozunun önemli

olduğuna işaret etmektedirler. Bu araştırmacılar proöstrus ve östrus dönemindeki köpeklere, 7 gün süreyle oral DES uygulamış ve gebeliği önlemede %100 başarısız, diöstrüste ise %75 oranında başarılı bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar östrus ve diöstrus dönemindeki köpeklerde tek doz östradiol cypionate'ı %100 etkili bulurken, proöstrusda DES ve östradiol cypionate'ı %100 etkisiz bulduklarını bildirmektedirler.

Östrojenlerle tedavide yan etkileri en aza indirmek ve implantasyonu başarıyla engellemek için, çiftleşmeyi izleyen 3-5. günlerde uygulama yapılmalıdır. Daha erken dönemde bu hormonların kullanılması implantasyonu engellemede yetersiz kalmaktadır. Yakın yıllara kadar, istenmeyen bir çiftleşmeden sonra gebeliğin önlenmesi amacıyla sıklıkla dietylstillbestrol (DES) kullanılmaktaydı. Son zamanlarda bu amaçla östradiol benzoat veya valerate, hemopoetik doku veya genital organlarda ortaya çıkacak yan etkilerinin az olması nedeniyle, kullanılmaktadır (5,6). Jöchle (7), istenmeyen gebeliğin sonlandırılması amacıyla östradiol benzoat, östradiol valerate ve DES uyguladığı 391 köpekte 6 aylık sürede %5.9, (endometritis, glanduler kistik endometriyal hiperplazi, mukometra veya pyometra), buna karşılık proöstrus ve östrusların baskılanması için progesteragen kullandığı köpeklerde ise %15.6 oranında benzer uterus patolojisi saptadığını bildirmektedir.

Birçok araştırmacı (9,10,11,12), 0.01 mg/kg dozunda uygulanan östradiol benzoat'ın çiftleşmeyi izleyen 3-5. günlerdeki köpeklerde gebeliği önlemede oldukça etkili olduğunu açıklamaktadırlar.

Bu çalışmada amaç, istenmeyen bir çiftleşme sonucunda olası gebeliklerin sonlandırılmasında östradiol benzoat'ın etkinliğini ve oluşabilecek yan etkileri araştırmaktır.

Materyal ve Metot

Bu araştırmada, A.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Kliniğine, istenmeyen çiftleşme sonucu olası gebeliğin sonlandırılması amacıyla başvuran, yaşları 2-7 arasında değişen, farklı ırklarda 25 adet köpek kullanıldı.

Çiftleşmenin gerçekleştiği hayvan sahiplerin verdiği anemnezle, östrus tanısı ise vagina hücrelerinin sitolojik bakışında %80 ve daha yukarı süperfisiyel hücrelerin görülmesiyle kondu (5).

Östradiol benzoat (östradiol benzoat, 5 mg/ml, Intervet) 0.01mg/kg dozunda, i.m., 24 saat arayla iki defa uygulandı. Araştırmada, çiftleşme enjeksiyon aralığı sekiz köpekte (2 gün, onbir köpekte 3 ve altı köpekte de 4-5 gündü.

Uygulamadan 25 gün sonra ultrasonografik muayene ile köpeklerin gebe olup, olmadıkları araştırıldı.

Tedaviden 6 ay sonra uterus patolojisi gelişip, gelişmediği klinik ve ultrasonografik muayenelerle kontrol edildi.

Çalışmaya alınan köpeklerin, izleyen ilk östrusdaki çiftleşmelerinde gebe kalıp, kalmadıkları araştırıldı.

Bulgular

Çiftleşmeyi izleyen 2 gün içinde östradiol benzoat uygulanan toplam 8 köpeğin yapılan ultrasonografik muayenesinde, 2'sinin gebe olduğu belirlendi. Çiftleşmeyi izleyen 3-5. günler arasında östradiol benzoat uygulanan 17 köpekte ise gebeliğe rastlanılmadı. Östradiol benzoat uygulamasından 6 ay sonra ultrasonografik muayenede, çiftleşme enjeksiyon arasında (2 gün olan iki köpeğe endometritis tanısı konuldu. Çalışmaya alınan hayvanların bir sonraki östruslarında yaptırılan çiftleştirmelerde üç köpek gebe kalmadı. Tablo I ve II' de çalışma bulgularına ilişkin değerler sunulmuştur.

Tablo I: Östradiol benzoat uygulamasından sonra gebe kalan ve kalmayan köpeklerin günlere göre değerlendirilmesi.
Table I: Evaluation of pregnant and non-pregnant bitches according to days after estradiol benzoat injection.

Çiftleşme uygulama aralığı (gün)	n	Gebeliği devam edenler (%)	Gebe olmayanlar (%)
≤ 2	8	2 (%25)	6 (%75)
3	11	-	11 (%100)
4-5	6	-	6 (%100)
Toplam	25	2 (%8)	23 (%92)

Tablo II: Östradiol benzoat enjeksiyonundan sonra bazı fertilité parametreleri.
Table II: Some fertility parameters are shown after estradiol benzoat injection.

Çiftleşme tedavi süresi (gün)	n	İzleyen östrüsta fertilité durumları		Uterus patolojisi	
		Gebe kalanlar %	Gebe kalmayanlar %	Görülenler %	Görülmeyenler %
≤ 2	8	6 (%75)	2 (%25)	2 (%25)	2 (%25)
3	11	10 (%90)	1 (%10)	-	-
4-5	6	6 (%100)	-	-	-
Toplam	25	23 (%88)	3 (%12)	2 (%8)	23 (%92)

Tartışma ve Sonuç

Köpeklerde gebeliğin sonlandırılması amacıyla kullanılan östrojenlerin yan etkilerini en aza indirmek ve implantasyonu başarıyla engellemek için çiftleşmeyi izleyen 3-5. günlerde uygulama yapılmasının gerekli olduğu, daha erken dönemde bu uygulamaların implantasyonu engellemede yetersiz kaldığı birçok araştırmacı tarafından ileri sürülmektedir (1,3,5,6). Bowen ve ark. (2), ise bu olgularda siklusun dönemi ve östrojenik hormon dozunun

da önemli olduğuna işaret etmektedirler. Bu araştırmacılar proöstrus, östrus ve diöstrus evresindeki köpeklere 7 gün süreyle oral dietylstillbestrol (DES) uygulamışlar, östrojenik evrede (proöstrus, östrus) olumlu sonuç alamazken, diöstrus döneminde %75 oranında başarılı olmuşlardır. Adı geçen araştırmacılar östrus ve diöstrus döneminde tek doz östradiol cypionate %100 etkili bulurken, proöstrus döneminde sonuç alamadıklarını bildirmektedirler. Birçok araştırmacı (6,7,9), 0.01 mg/kg dozun-

da uygulanan östradiol benzoat'ın çiftleşmeyi izleyen 3-5. günlerde gebeliği sonlandırmada oldukça etkili olduğunu açıklamaktadırlar. Feldman (5) ise, diöstrus döneminde bulunan 12 köpeğe DES uyguladığını ve bu köpeklerden 11'inin gebe kaldığını bildirmektedir. Sunulan araştırmada, çiftleşmeyi izleyen 2 günlerde östradiol benzoat enjekte edilen köpeklerden 6 tanesinde gebeliğin (%75), 3-5. günler arasındaki dönemdeki uygulamalarda tüm gebeliklerin sonlanması yukarıdaki belirtilen araştırıcıların (2,6,7,9) bulgularına benzer iken, Feldman'ın (5), bulgularından farklıdır. Bu farklılık Feldman'ın DES kullanmasından kaynaklanmış olabilir.

İstenmeyen bir çiftleşmeden sonra gebeliğin sonlandırılması köpeklerde sıkça başvuru bir metottür (12). Son zamanlarda bu amaçla östradiol benzoat veya valerate hemopoetik dokularda veya genital organlarda ortaya çıkacak yan etkilerinin az olması nedeniyle, diğer östrojenik preparatlara tercih edilmektedir. Östradiol cypionate gibi uzun süreli etkili olanların tekrarlanan dozları kemik iliği hipoplazilerine yol açmakta, östradiol benzoat'ın ise kısa etkili olması bu tür sakıncaları ortadan kaldırmaktadır (4,5,7). Jöchle (7), istenmeyen gebelikleri sonlandırmak amacıyla östradiol benzoat, östradiol valerate ve DES uygulanan köpeklerde %5.9, Patricia ve Shirley (9), %8.5, Concannon ve Meyers (4), ise %56.1 oranında uterus hastalığı (endometritis, glanduler kistik endometriyal hiperplazi, mukometra veya pyometra) saptadıklarını bildirmektedirler.

Sunulan araştırmada östrusun erken dönemlerinde östradiol benzoat enjeksiyonları yapılan iki köpekte (%8), oranında endometritis şekillenmesi, Jöchle (7), ile Patricia ve Shirley' in (9), bulgularına benzerlik taşımakla birlikte, Concannon ve Meyers'in (4), bulgularından oldukça farklıdır. Bu farklılığın nedeni, sunulan araştırmada östradiol benzoat kullanılması, uygulama zamanı ve dozajının iyi ayarlanması şeklinde açıklanabilir. Östrusun erken dönemlerinde uygulanan östrojenik hormon preparatlarının uterus patolojisini artırma nedeni, östrojene duyarlılığın fazla olduğu bu dönemde normalde yüksek olan östrojen düze-

yinin daha da artması ve sonuçta endometriyal bezlerde kistik genişlemelere yol açması şeklinde yorumlanabilir.

Yapılan çalışmalar sonucunda (5,6), östrojenik hormon kullanılan köpeklerde izleyen siklik dönemlerde fertilité de bir azalma olabileceğine dikkat çekilmektedir. Bu araştırmada 3 köpek, izleyen ilk östrusta gebe kalmamıştır. İki köpeğin gebe kalmamasının endometritiden kaynaklandığı belirlendi. Gebe kalmayan diğer köpekte ise klinik bir bozukluk saptanamamıştır.

Sonuç olarak, uygun zaman ve dozda kullanılacak östradiol benzoat'ın gebeliği sonlandırma oldukça etkili ve yan etkilerinin düşük olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Braakman, A., Okkens, A. and Haften, B. (1993). Medical methods to terminate pregnancy in the dog. *Compend. Cont. Educ.* 15 : 1505-1513.
2. Bowen, R.A., Olson, P.N., Behrendeth, M.O., Wheeler, S.L., Husted, P.W. and Nett, T.M. (1985). Efficacy and toxicity of estrogens commonly used to terminate canine pregnancy. *JAVMA*, 186: 783-788.
3. Concannon, P.W. (1983). Fertility regulation in the bitch: Contraception, sterilization and pregnancy termination. *Current Veterinary Therapy and Small Animal Practice*. 8th Ed. 123-125. W.B. Saunders Co., Philadelphia.
4. Concannon, P.W. and Meyers-Wallen, V.N. (1991). Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats. *JAVMA*, 198: 1214-1224.
5. Feldman, E.C. (1987). Induced abortion: pregnancy termination; mismating. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction* 1st Ed. 435-436. W.B. Saunders Co., Philadelphia.
6. Jackson, W.F. and Johnston, S.D. (1980). Pregnancy prevention and termination. *Current Veterinary Therapy and Small Animal Practice*. 8th. Ed. 321-326. W.B. Saunders Co., Philadelphia.
7. Jöchle, W. (1991). Pet population control in Europe. *JAVMA*, 198 : 1225- 1230.
8. Kiso, Y. and Yamauchi, S. (1984). Histochemical study on hydroxy-steroid dehydrogenases in the trophoblast of the dog placenta. *Jpn J Vet Sci* 46 : 219-223.
9. Patricia, N.O. and Shirley, D. J. (1993). New developments in small animal population control. *JAVMA* 202 : 904-909.
10. Schalm, O.W. (1978). Exogenous estrogen toxicity in the dog. *Canine Pract* 5: 57- 61.
11. Shille, V.M. (1982). Mismating and termination of pregnancy. *Small Anim Pract* 12: 99-106.
12. Sodenberg, S.F. and Olson, P.N. (1983). Abortifacients. *Current Veterinary Therapy and Small Animal Practice*. 8th Ed. 611-613. W.B. Saunders Co. Philadelphia.