

Köpeklerde Değişik Olgularda Laktasyonun Bir Ergot Alkaloidi Olan Bromokriptin İle Durdurulması Üzerine Çalışmalar

Şükrü KÜPLÜLÜ*

Rıfat VURAL**

Çetin KILIÇOĞLU***

Mustafa KAYMAZ****

ÖZET

Bu çalışmada köpeklerde yalancı gebelik, ölü doğumlar ve emzirme dönemi sonrası devam eden laktasyon, bir prolactin inhibitörü olan bromokriptin kullanılarak durdurulmaya çalışıldı.

Araştırmaya alınan değişik yaş ve ırktan 26 köpek Grup I (10 Adet), Grup II (10 Adet), kontrol (6 Adet) olarak ayrıldı. Grup I'e 0.2 mg/kg, Grup II'ye 0.4 mg/kg dozunda bromokriptin dört gün süre ile oral yolla gıdalarına katılarak verildi. Bromokriptin uygulamasından 20 dakika önce antiemetik bir ilaç uygulandı.

Bromokriptin sağlığını izleyen 10 gün içerisinde laktasyon Grup I'de % 90, Grup II'de % 80 oranında durdurulabildi. Tedavi süresince her iki grupta önemli düzeyde bir yan etkiye rastlanılmadı.

* Doç. Dr.; A.Ü. Veteriner Fak. Doğum ve Repr. Hast. Bilim Dalı, Ankara.

** Araş. Gör. Dr.; A.Ü. Veteriner Fak. Doğum ve Repr. Hast. Bilim Dalı, Ankara.

*** Prof. Dr.; A.Ü. Veteriner Fak. Doğum ve Repr. Hast. Bilim Dalı, Ankara.

**** Araş. Gör.; A.Ü. Veteriner Fak. Doğum ve Repr. Hast. Bilim Dalı, Ankara.

SUMMARY

Studies on the Suppression of Lactation in the Different Cases in the Bitch with Bromocriptine, an Ergot Alkaloid

In this study, in the bitches with pseudopregnancy, eclampsia, lactation continued after dead parturitions and weaning, lactation was studied to suppression by using bromocriptine, a prolactin inhibitor.

26 bitches were divided into three groups as Group I, Group II and control. Bromocriptine was given once daily in feed for four days to Group I (10 bitches) and Group II (10 bitches) at a dose of 0.2 mg/kg and 0.4 mg/kg, respectively. Six bitches were kept as control and were administrated anything. In addition both Group I and Group II were given an antiemetic drug at 20 minutes before the treatment of bromocriptine.

Suppression of lactation within 10 days following the initiation of treatment with bromocriptine was successful in 90 percent of the cases in Group I and in 80 percent of the cases in group II. In both groups, during the treatment, noticeable side effect was not observed.

Key Words: Pseudopregnancy, Pseudocyesis, Suppression of lactation, Bromocriptine, Ergot Alkaloids, Bitches.

GİRİŞ

Hayali gebelik köpeklerde fizyolojik ve psikolojik değişikliklerle ortaya çıkan ve süt salınımı ile kendini belli eden bir olgu olup karnivorların % 50'sinden fazlasının yaşam süreleri içerisinde en az bu olgu ile karşı karşıya kaldıkları belirtilmektedir^{1,2,3}. Köpeklerde hayali gebelik bazı araştırmacılara göre^{4,5} patolojik olarak değerlendirilirken bir kısım araştırmacılara^{6,7,8} göre de köpeğin seksüel siklusunun fizyolojik bir durumu olarak kabul edilir.

Köpeklerde hayali gebelik, sıklıkla östrus siklusunu izleyen 45-60. günlerde görülmekle birlikte^{6,7,8} seksüel siklusların kontrolü amacı ile progestagen ve diğer steroidlerin^{2,3,7} uygulamasını takiben de ortaya çıktığı belirtilmiştir.

Tekrarlayan eklampsi olguları, erken diöstrus'ta uygulanan ovariohistektomi operasyonlarında serum progesteron düzeyinin ani düşmesine bağlı olarak şekillenen laktasyon ile birlikte ölü doğumları izleyen günlerde ve emzirmenin sona ermesinden sonra da devam eden süt salınımlarının hayvan sahiplerini rahatsız etmesi ve oluşturacağı ikincil etkilerden (Bakteriyel enfeksiyonlar gibi) kaçınmak amacı ile süt salınımının durdurulması endikedir^{2,3,7,8}. Ancak süt bırakılmasının, hipofiz tümörleri ve primer hipertroidizm ile de ilgili olabileceği belirtilmektedir^{2,3}.

Bütün evcil hayvanlarda olduğu gibi karnivorlarda da süt salınımlında esas rolü prolactin oynar. Prolactin ile östrogen, progesteron, kortikosteroid ve özellikle de büyüme hormonunun (Growth Hormone) karşılıklı etkileşmeleri sonucu süt salınımı başlar^{3,7,8}.

Geçmişte ve günümüzde süt salınımlarının durdurulması amacı ile bütün sağıtımlar prolactin salgısının durdurulması üzerinde yapılmıştır⁹. Bu amaçla 1970'li yıllarda düşük dozlarının prolactin hormonunun salgılanmasını uyarıcı etkisinden dolayı^{7,8,10} östrogen, progesteron, testosteron gibi steroid hormonlar yüksek dozda kullanılmıştır^{4,5,10}. Ancak bu steroidlerin yüksek dozlarının ovaryum ve uterus tümörlerine, maskulinizasyona neden olmasının yanısıra sağıtıma geç yanıt alınması ve sağıtımdan kısa süre sonra nükslerin görülmesinden dolayı, 1980'li yıllardan itibaren bu sağıtım yöntemleri bırakılıp beşeri alanda da yaygın olarak kullanılan ergot alkaloidleri kullanılmaya başlanmıştır^{9,11,12}.

Ergot alkaloidleri, hipofiz bezindeki laktotrofik hücrelerde bulunan dopamin reseptörlerini doğrudan etkileyerek prolactin salgısını düşürür ve süt salınımı durdurulur^{2,9}. Janssens¹³ ergot alkaloidlerinin süt salınımlarının durdurulmasında oldukça etkili olduklarını, ancak emezis gibi yan etkileri görülebileceğini bildirmiştir. Alkaloid uygulamasından 20 dakika önce uygulanacak antiemetik bir ilaçla emezis'in engellenebileceği aynı araştırmacı tarafından bildirilmiştir.

Arbeiter ve ark.¹⁴ 143 laktasyon olgusunda bir ergot alkaloidi olan cabergoline'i, 5, 2.5 ve 1.5 mg/kg dozlarında uygulayarak süt salınımlarının durdurulması, meme bezinin involüsyonu, davranışların normale dönüşünü kriter aldıklarında uygulamayı izleyen 7 gün içerisinde % 95 oranında başarı elde etmişlerdir.

Mialot ve Dumon¹⁵ metergolin'i ağız yolu ile 0.2-0.4 mg/kg dozunda uygulayarak 85 olguda laktasyonu durdurmayı denemişler ve % 90 oranında olumlu sonuç elde etmişlerdir. Verstegen ve ark.¹² antihijyenik hormonal ve antiprolactijenik sağıtım yöntemleri ile laktasyonu durdurmayı denemişler, bu amaçla bromokriptin ve metergolinin birçok yönden diğerlerine üstünlük sağladığını vurgulamışlardır.

Bu araştırmada, bir ergot alkaloidi derivativesi olan bromokriptin'in iki değişik (0.2 mg/kg, 0.4 mg/kg) dozda süt salınımlarının durdurulması, meme dokusunun involüsyonu ve yan etkileri kriter alınarak kullanılabilirliği karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmanın hayvan materyalini 1988-1991 yılları arasında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Reprodüksiyon Hastalıkları Bilim Dalı Kliniği'ne gelen değişik ırk, yaş ve boydaki 26 adet sahipli köpek oluşturmuştur.

Tedavide tabletinde 2.5 mg Bromokriptin içeren Parlodel Tablet (Sandoz) kullanıldı.

Çalışmaya alınan 26 adet hayvan Grup I, Grup II ve kontrol olmak üzere ayrıldı. Grup I'de 10 adet köpeğe ağız yolu ile günlük 0.2 mg/kg bromokriptin 4 gün süre ile gıdalarına katılarak, Grup II'de yine 10 adet köpeğe ağız yolu ile günlük 0.4 mg/kg bromokriptin 4 gün süre ile gıdalarına katılarak ilaç uygulaması yapıldı. Kontrol grubu olarak belirlenen 6 adet köpeğe ise herhangi bir uygulama yapılmadı.

Gerek Grup I, gerekse Grup II'deki hayvanlara bromokriptin uygulamasından 20 dakika önce antiemetik bir ilaç olan trimethobenzamide hydrochloride (Emedur, Doğu, 200 mg) den 200 mg intramuskuler yolla uygulandı. Araştırmada kullanılan köpeklerin tümü gebelik yönünden negatif (-) oldukları klinik yöntemlerle ortaya konduktan sonra çalışmaya alındı.

BULGULAR

Süt salınımının durdurulması amacı ile çalışmaya alınan 26 adet köpekte bromokriptin uygulamasına ait bulgular Tablo I, II ve III'te sunulmuştur.

Ağız yolu ile 0.2 mg/kg dozunda bromokriptin uygulanan 10 adet hayvandan (Grup I) 3'ünde uygulamayı izleyen 1-5. günlerde, 6 adedinde ise 5-10. günlerde meme bezinde involüsyon ve süt salgılanmasından önce azalma sonra da durma gözlemlenirken olgulardan birinde bu süreler içerisinde sağıtıma cevap alınmadı (Tablo: I).

Tablo: I
Bromokriptin Uygulaması Yapılan Köpeklerde Başarı Düzeyi

	Meme Bezinin İnvölüsyonu ve Süt Salınımının Durması			
	Tedaviyi İzleyen 1-5 gün	Tedaviyi İzleyen 5-10 Gün	Nüks Eden ve Tedaviye Cevap Vermeyen	Başarı Oranı (%)
Grup I Hayvan Sayısı: 10 İlaç Dozu: 0.2 mg/kg	3	6	1	90
Grup II Hayvan Sayısı: 10 İlaç Dozu: 0.4 mg/kg	3	5	2	80
Kontrol Hayvan Sayısı: 6	-	2	4	33

Ağız yolu ile 0.4 mg/kg dozunda bromokriptin uygulanan 10 adet hayvandan (Grup II) 3'ünde uygulamayı izleyen 1-5. günlerde, 5'inde ise 5-10. günlerde laktasyonun durduğu saptanırken 2 olgunun tedaviye cevap vermediği görüldü (Tablo: I).

Gerek Grup I, gerekse Grup II'de tedaviye cevap verme sürelerinde önemli sayılabilecek bir farklılığa rastlanılmadı.

Uygulanan sağtımlarda başarı oranı Grup I'de % 90, Grup II'de % 80 iken, bu oran sağtım uygulanmayan kontrol grubunda % 33 olarak bulundu.

Tablo II'de sunulan bulgularda da görüldüğü gibi yüksek doz uygulamasının yapıldığı Grup II'de kusma, ishal ve poliüri Grup I'e göre daha yüksek bulundu. Kontrol grubunda ise herhangi bir yan etkiye rastlanılmadı. Yan etkilerin aşırı görüldüğü iki olguda sağtımdan vazgeçildi. Bromokriptin uygulamasından olumsuz etkilenen ve sağtıma yanıt alınamayan olgularda, etkilenen bireylerin değişik ırk ve yaşa ait oldukları görüldü.

Çalışmaya alınan hayvanların olgulara göre dağılımları gözönünde tutulduğunda sağtıma yanıt alınamayan olguların tamamının hayali gebelik olduğu görülmüştür (Tablo: III).

Tablo: II
Bromokriptin Uygulaması Esnasında Görülen Yan Etkiler

Gözlemlenen Yan Etkiler	Grup I	Grup II	Kontrol
İshal (Diare)	1	2	-
Kusma (Emezis)	2	4	-
Poliüri	-	1	-

Tablo: III
Bromokriptin İl Tedavinin Olgulara Göre Dağılımı

OLGU	No.	1-5 Gün	5-10 Gün	Tedaviye Cevap Vermeyen
Eklampsi	2	1	1	-
Ölü Doğum Sonucu Devam Eden Laktasyonun Durdurulması	2	2	-	-
Emzirmenin Kesilmesi Sonrası Devam Eden Laktasyonun Durdurulması	4	2	2	-
Hayali Gebelik	18	1	10	(7)*
TOPLAM	26	6	13	7

* Bu hayvanlardan 4 adedi kontrol grubuna ait olup herhangi bir sağtım uygulanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Karnivorlarda süt salınımının durdurulması amacı ile etkin bir şekilde ergot alkaloidlerinin ve derivelerinin kullanıldığı bildirilmiştir^{2.6.7.8.9}.

Bu çalışmada bromokriptin kullanılan 20 olguda (Grup I ve Grup II) ortalama % 85 oranında başarı elde edilirken bulgular Arbeiter ve ark.¹⁴ tarafından yapılan benzer çalışmada elde edilen bulgulara göre (% 95) düşük, buna karşın Versteegen ve ark.'nın¹² bulgularına benzerlik göstermiştir.

Chaffaux ve ark.¹⁶ yaptıkları çalışmada ergot alkaloidlerinin karnivorlarda emetik etkili oldukları ve doz ile yan etkiler arasında pozitif bir ilişki bulunduğunu açıklamışlardır. İki değişik dozda yaptığımız sağıtım denemelerimizde de yan etkilere daha fazla yüksek dozun uygulandığı Grup II'de rastlanılmıştır.

Janssens¹³ ve diğer bir kısım araştırmacılar^{12.14.17} bromokriptin uygulamasını takiben görülen emetik etkinin periferik etkili antiemetik ilaçlarla azaltılabileceğini belirtmelerine rağmen araştırmada, olguların tamamen kusmaya karşı antiemetik ilaç kullanıldığı halde % 25 oranında kusma görülmesi, yüksek dozda bromokriptin uygulanan Grup II'de sıklıkla görülmesi yan etkilerin doz ile ilgili olduğu kanısını uyandırmıştır.

Sonuç olarak, bromokriptin'in 4 gün süre ile günlük 0.2 mg/kg dozda, ağız yolu ile hayali gebelik ve diğer olgulardaki süt salınımının durdurulması, meme bezinin involüsyonu, davranış bozukluklarının düzelmesi ve süt salgılanmasına bağlı yan etkilerin ortadan kaldırılması kriter alınarak % 85-90 düzeyinde bir başarı ile kullanılabileceği, istenmeyen etkilerin (kusma, ishal gibi) dozun azaltılarak ve uygulamadan 20 dakika önce periferik etkili bir antiemetik ilaçla azaltılabileceği ve daha da önemlisi, steroidlerde olduğu gibi uygulamaya bağlı ikincil patolojilerin (ovaryum kistleri, kistik endometrial hiperplazi, pyometra gibi) bulunmasından dolayı başarı ile kullanılabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. SHIRLEY, D. J.: False pregnancy. In Morrow, D.A. (ed): Current Therapy in Theriogenology. W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 623 (1980).
2. SHIRLEY, D.J.: Pseudopregnancy in the bitch. In Morrow, D.A. (ed): Current Therapy in Theriogenology 2. W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 490-491 (1986).
3. SOKOLOWSKY, J.H.: False pregnancy. In Burke, T.J. (ed): Small Animal Reproduction and Infertility. Lea&Febiger, Philadelphia, pp. 346-352 (1986).
4. LAIGN, J.A.: Fertility and Infertility in Domestic Animals. Bailliere-Tindall-London, pp. 31-32 (1979).

5. ROBERTS, S.J.: Veterinary Obstetric and Genital Disease (Theriogenology). Ann. Arbor, Michigan, pp. 592 (1971).
6. ARTHUR, G.H., NOAKES, D.E., PEARSON, H.: Veterinary Reproduction and Obstetrics (Theriogenology). Bailliere-Tindall-London, pp. 30, 124 (1989).
7. FELDMAN, E.C., NELSON, R.W.: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 443 (1987).
8. MC DONALD, L.E.: Veterinary Endocrinology and Reproduction. Lea&Febiger, Philadelphia, pp. 441 (1988).
9. ALLEN, W. E.: Pseudopregnancy in the bitch: the current view on aetiology and treatment. J. Small Anim. Pract., 27, 419-424 (1986).
10. BROWN, J.: Efficacy and dosage titration study mibolerone for treatment of pseudopregnancy in the bitch. JAVMA, 12, 1467-1468 (1984).
11. CONCANNON, P.W., WEINSTEIN, P., WHALEY, S. and FRANK, D.: Suppression of luteal function in dogs by luteinizing hormone antiserum and by bromocriptine. J. Reprod. Fert., 81, 175-180 (1987).
12. VERSTEGEN, J., TOUATI, K., DONNAY, I., ECTORS, F.: La lactation de diestrus chez la chienne non gestante. Ann. Med. Vet., 133, 5-13 (1989).
13. JANSSENS, L.A.: Treatment of pseudopregnancy with bromocriptine. Vet. Rec., 119, 172-174 (1986).
14. ARBEITER, K., BRASS, N., BOLLABIO, R., JOCHLE, W.: Treatment of pseudopregnancy in the bitch with cabergoline, an ergoline derivate. J. Small Anim. Pract., 29, 781-788 (1988).
15. MIALOT, J.P. et DUMON, C.H.: Utilisation de la metergoline pour le tarissement de la lactation chez les carnivores domestiques. Pratique Medicale et Chirurgicale de l'animal de compagnie. 21, (3), 177-181 (1986).
16. CHAFFAUX, S., STEPHAN, J., PARIS, S.: La pseudogestation chez la chienne: Essais d'un nouveau traitement. Recueil de Medicine Veterinaire, 162, 549-556 (1986).
17. MIALOT, J.P.: Bromocriptine treatment of the lactation of pseudopregnancy in the bitch. Pro Veterinario, 4, 16 (1984).