

Bir köpekte gebeliği sonlandırmak için kullanılan Aglepriston (RU 46534), sonraki östrus sikluslarını ve meme bezi büyümesini etkiler mi?

Tuğra AKKUŞ¹

¹Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa/TÜRKİYE

Anahtar Kelimeler:

yalancı gebelik
aglepriston
östrus siklusu
meme bezi
köpek

Key Words:

pseudopregnancy
aglepriston
estrus cycle
mammary gland
dog

Received: 08.09.2019

Accepted: 28.01.2020

Published Online: 30.04.2020

Article Code: 617006

Sorumlu Yazar:

T.AKKUŞ

(tuğraakkus08@hotmail.com)

ORCID:

T. AKKUS: 0000-0002-6002-5942

ÖZ

Bu olguda Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesine getirilen 22 aylık Labrador Retriever ırkı köpekte uzun süren meme bezlerinde şişlik olgusunun klinik ve laboratuvar bulguları eşliğinde aydınlatılması sunulmuştur. Anamnezde östrus belirtilerinin üzerinden dört ay geçmesine rağmen devam eden meme bezlerinin büyüklüğü ve bir önceki östrusunda gebe kalıp gebeliği sonlandırmak için aglepriston uygulandığı bilgisi alındı. Fiziki muayenede meme bezlerinin kranialden kaudale artan ölçüde normale göre hiperplazik olduğu tespit edildi. Palpasyonda meme bezlerinin yumuşak kıvamlı ve meme başlarından süt geldiği görüldü. Meme bezi ultrasonografisi ve akciğer radyografisinde patolojik bir durumla karşılaşılmadı. Kan serum prolaktin ve progesteron ölçümleri kaydedildi. Klinik ve laboratuvar bulguları doğrultusunda yalancı gebelik teşhisi konularak kabergolin ve papatya çayı ile tedavisi yapıldı. Hasta bir yıl boyunca yapılan seksüel siklus takiplerinde aynı şekilde ve sürelerde meme bezinde tekrarlayan büyümeler meydana geldiği izlendi. Tedavi ve takipler süresince meme bezlerinde makroskopik herhangi bir kitle veya olumsuz durum gözlenmedi. Sonuç olarak, hormonal gelişim tam oturmada erken yaşta yapılan gebeliği sonlandırmak için kullanılan ekzojen ajanlardan biri olan aglepristonun, köpeklerin sonraki seksüel sikluslarında düzensizlikler ve meme bezlerinde birtakım sorunlara neden olarak, bozulan hormonal dengenin ileride çeşitli rahatsızlıklara predispozisyon oluşturabileceği şüphesini oluşturmuştur.

Does Aglepriston (RU 46534) used to end pregnancy in a dog affect subsequent estrus cycles and mammary gland enlargement?

ABSTRACT

In this case, pre/postoperatively clinical and laboratory findings at the case of swelling of a long time mammary glands in 22 month old Labrador Retriever breed bitch were presented Veterinary Faculty Animal Hospital. In the anamnesis, it was learned that the size of the mammary glands although it has been four months since oestrus symptoms and that aglepriston was used to stay pregnant and terminate the pregnancy in the previous oestrus. Physical examination revealed that the mammary glands were hyperplasic from cranial to caudal and increased to normal. Palpation showed that the mammary glands had a soft consistency and milk came from the mammary gland. Mammary gland ultrasonography and lung radiography showed no pathological condition. Blood serum prolactin and progesterone measurements were recorded. According to the clinical and laboratory findings it was diagnosed as pseudopregnancy and treated with cabergoline and daisy tea. Repeated enlargements of the mammary gland were observed in the same manner and durations during the sexual cycle follow-ups performed for one year. No macroscopic mass or adverse condition was observed in mammary glands during treatment and follow-up. In conclusion, aglepriston, one of the exogenous agents used to terminate pregnancy at an early age without hormonal development is suspected of causing disturbances the latter sexual cycles of dogs and some problems in the mammary glands, which may lead to predisposition to various disorders in the future.

GİRİŞ

Köpeklerde başarılı bir çiftleşmenin gerçekleştiği kabul edildiğinde gebeliğin engellenmesi veya sonlandırılması için; östrojenler, prostaglandinler, dopamin agonistleri ve glikokortikoidler yaygın olarak kullanılmaktadır (1,2). İstenmeyen gebeliklerin sonlandırılmasında en güncel yaklaşım, progesteron antagonistlerinin (antiprogesterin, progesteron reseptör blokörleri) uygulanmasıdır (3,4,5). Progesteron antagonistleri, progesteron reseptörlerine bağlanan ve reseptörleri işgal ederek endojen progesteronun etkilerini engelleyen sentetik steroidlerdir(6,7). Mifepriston (RU 38486), aglepriston (RU 46534), onapriston (ZK 98299) üç farklı progesteron antagonistleridir ve hidrofilik zincirleri birbirine benzerlik gösterir(8). Progesteron antagonistleri günümüze kadar çalışılan tüm türlerde gebelikleri sonlandırmaktadır (6,9).

Köpeklerde mifepriston ve aglepriston gebeliği sonlandırmak amacıyla kullanılmıştır. Mifepristonun enjektabl bir analogu olan aglepristone (RU 46534) uterusu bulunan progesteron reseptörlerine, progesterona kıyasla üç kez daha fazla affinite göstererek bağlanır, onları fiks eder ve progesteron bağlanmasını bu şekilde önlemiş olur. Fransa'da geliştirilen ve Ekim 1996'dan bu yana Alizine® adı altında, köpeklerde gebelik sonlandırılması endikasyonu ile veteriner hekimlik alanında kullanıma sunulmuştur.(3,4,5,9).

Köpekler monoöstrik hayvanlardır. Çoğu ırklar 4-10 ay (ortalama 6-7 ay) aralıklarla östrus gösterir. Seksüel siklusları 4 evrede incelenir (10). Anöstrus süresi ırka bağlı olarak 2-10 ay arasında değişmektedir. Anöstrus sonrası dönem olan proöstrus, 21 güne kadar uzayabilmektedir. Östrus dönemi 2-12 günlük bir süreyi kapsamaktadır (11). Östrustan sonraki dönem diöstrus veya metaöstrus olarak tanımlanmıştır. Metöstrus terimini kullanan yazarlar östrustan sonra 18-20 hafta devam eden ve progesteron değerlerinin yüksek seyretmesi olarak tanımlamışlardır (12). Diğer yazarlar ise diöstrus veya metöstrusu corpus luteum aktivitesine bağlı bir siklus dönemi olarak tanımlamaktadırlar. Bu dönemin 9-12 hafta devam ettiği ortaya koymuşlardır (11).

Bu olguda, ilk östrus siklusunda gebe kalan bir köpeğin gebeliğini sonlandırmak amacıyla kullanılan aglepriston uygulaması sonrası östrus siklus sürelerinin düzensizliği ve meme bezlerinde neden olduğu anormal büyümeler ile yapılan siklus takiplerinde bu durumların tekrarı olgusunun bilgisi sunulmuştur.

OLGU TANIMI

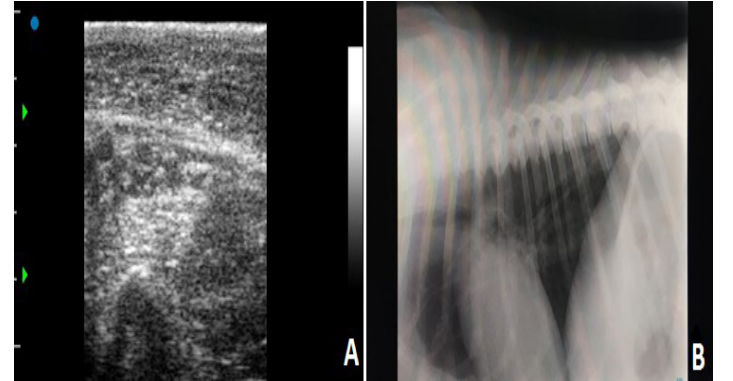
Çalışma materyalini Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesine getirilen ve dış bakıda meme bezlerinde belirgin şişliğe sahip 20 kg ağırlığında, 22 aylık Labrador Retriever ırkı dişi bir köpek oluşturdu. Hastanın anamnezinde hiç doğum yapmadığı, ilk östrusunda (11 ay) çiftleştiği, 1 ay sonra yapılan kontrolde gebelik teşhisi konulduğu ve gebeliği sonlandırmak için aglepriston (Alizin®, Virbac) uygulandığı, uygulama sonrası bir hafta süreyle hayvanda iştahsızlık bulguları gözlemlendi, meme bezlerinin büyüdüğü ve sonraki ilk östrusunun erken görüldüğü kaydedildi. Ayrıca iştah ve genel durumun iyi olduğu

bilgisi alındı. Vücut ısısı 38,5°C, nabız ve solunum normaldi. Fiziki muayenede bütün meme bezlerinde şişkinlik olduğu ve bu şişkinliğin arka meme bezlerinde daha fazla olduğu tespit edildi (Şekil 1).



Şekil 1. Meme bezlerinde görülen hiperplazi

Palpasyonda meme bezlerinin yumuşak olduğu, red edilemediği ve içerisinden seröz yapıda süt geldiği belirlendi. Meme bezinin ultrasonografisinde yer yer süt kalsifikasyon ve hiperplazik bez yapısı görüldü, herhangi bir fitik bulgusu oluşturacak duruma rastlanmadı (Şekil 2A). Radyografik muayenede akciğer loblarında makroskobik olarak metastazik odaklar görülmedi (Şekil 2B).



Şekil 2. Meme bezinin ultrason görüntüsü (A), Akciğer radyografik görüntüsü (B).

Laboratuvar incelemelerinde serum prolaktin (16,81 ng/ml) ve serum progesteron (1,12 ng/ml) seviyeleri kaydedildi. Klinik ve laboratuvar bulguları doğrultusunda; östrus üzerinden uzun zaman geçmiş olup hayvanın anöstrusta olması gerekirken hayvana yalancı gebelik teşhisi konuldu. Tedavide kabergolin (Dostinex®,Pfizer) 5µg/kg dozda günde bir kere 1 hafta oral olarak uygulandı. Bunun yanında meme bezlerinde rezolüsyona yardımcı olmak için lokal olarak papatya çayı kompresyonu önerildi. Bir hafta sonra yapılan takip ve kontrollerde memedeki şişliğin indiği belirlendi (Şekil 3).

Aynı hayvanın seksüel siklus takibi bir yıl boyunca yapıldı. Bu takiplerde de östrus siklusunun bitiminden 4-5 ay sonrasına kadar aynı şekilde yalancı gebelik belirtilerine rastlandı.



Şekil 3. Tedavi sonrası meme bezi görüntüsü.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Dişi köpeklerde progesteron, endometriyum epitelini implantasyon için hazırlar. Fekondasyon sonrası uterus sekresyonunu kontrol eder, implantasyon gerçekleşene kadar (18-21 gün) embriyonun uterus salgılarıyla beslenmesini sağlar. Ayrıca; gebeliğin 65. gününe kadar, uterus kontraksiyonlarını en düşük seviyede tutar. Progesteronun gebelik üzerindeki bu etkilerinden dolayı istenmeyen gebeliklerin sonlandırılması veya doğumun uyarılması amacıyla, antiprogesteronlar başarıyla kullanılabilir (3,4,5). Aglepriston, çiftleşme gününden başlayarak gebeliğin 45. gününe kadar gebelik sonlandırma amacıyla uygulanabilir ve uygulama protokolü, 24 saat arayla 0.33 ml/kg dozunda iki s.c. enjeksiyon olarak belirtilmiştir. Erken dönem gebeliklerde yapılan uygulamalar, rezorpsiyonla; orta dönem yapılan uygulamalar ise abortla sonuçlanmaktadır (1). Orta dönem gebeliklerde yapılan uygulamalar sonrası, vaginadan mukoid kahverengi bir akıntı gelir. Akıntı görülmesinden 24 saat sonra abort başlar. Abortus süreci yaklaşık 3-5 gün sürer. Bu esnada hayvanda hafif depresyon, anoreksi, meme bezlerinde konjesyon oluşabilir (3,13-15). Sunulan olguda çiftleşmeden bir ay sonra yapılan aglepriston sonrası anamnezle alınan semptomlar literatür verileriyle uyumludur.

Antiprogesteron uyarımı sırasında plazma progesteron seviyesi düşmemektedir. Ancak vücut sıcaklığının düşmesi, servikal kanalın açılması ve doğum davranışlarının görülmesi, normal doğumdan farksız olarak gerçekleştiğini göstermektedir (16). Aglepriston uygulaması sonrası luteal dönem ve interöstrus zamanının kısaldığı (17,18) ayrıca orta dönem gebeliklerde uygulama sonrası 12 saat içinde prolaktin plazma seviyesinde artış olduğu bildirilmiştir (2,3). Son yıllarda aglepriston, kedi ve köpeklerde etiolojisinde progesteronun rol aldığı bazı jinekolojik problemlerin tedavisinde denenmektedir. Bunların başlıcaları; doğumun uyarılması (3,19), kistik endometriyal hiperplazi-pyometra kompleks (7,9,20-22), meme fibroadenomatosisi (23) insülin direnci (25) ve aşırı büyüme hormonu salınımıdır (25). Olguda gebeliğin sonlandırılması amacıyla önceden yapılmış olan aglepriston uygulaması sonrası; interöstrus aralığının kısaldığı, prolaktin artışına bağlı meme bezlerinin büyüdüğü ancak iki ay sonra indiği bilgileri bildirilen çalışmalarla uyumludur.

Aglepriston uygulamasının istenen özelliklerinin yanı sıra

birtakım yan etkileri de belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada, aglepriston uygulanan altı köpekten üçünde enjeksiyon bölgesinde ağrısız yangı semptomları oluşmuş ve belirtiler bir aylık süre sonunda ortadan kalkmıştır (1,14). Aglepriston ile üst üste aynı köpekte iki kez yapılan abort uyarımı sonucunda fertilitenin olumsuz etkilenmediği (26), yapılan diğer çalışmada ise fertilitenin azaldığı ortaya konulmuştur (2). Schäfer-Somi ve ark (27), aglepriston ile iki abort sağlandıktan sonra köpeğin 3 siklus boyunca çiftleştiği ancak gebe kalmadığını belirtmiş ve yapılan ovariohistektomi sonrası kistik endometriyal hiperplazi teşhisi konulmuştur. Pettersson ve Tidholm (14), aglepriston uygulaması sonrası ilk östrusta iki köpekte pyometra, bir köpekte tedavide başarısızlık, diğer köpeklerde ise geçici olarak anoreksi, enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyon, polidipsi ve kilo kaybı görmüşlerdir. Galac ve ark (2), aglepriston tedavisinden 4 hafta sonra uterusun ultrasonografisi ile kistik endometriyal hiperplazi oluştuğunu bildirmişlerdir. Sunulan olguda ise aglepriston uygulaması sonrası östrus siklusu düzensizliklerin döl verimini olumsuz etkileyebileceği ancak olgumuzdaki köpeğin jandarma eğitim köpeği olması nedeniyle çiftleştirme ve gebelik düşünülmemesi dolayısıyla fertilitate değerlendirmesi yapılamamıştır.

Serum progesteron (P4) konsantrasyonları <1.0 ng/mL ile başlayan süre anöstrus olarak tanımlanır. Bazal olarak tanımlanan kesin bir serum P4 konsantrasyonu hala çalışma konusudur. İşlevsel luteal doku, P4 <1.0 ng/mL olduğunda yok sayılır. Anöstrus içindeki köpekler <0.7 ng/mL, genellikle <0.3 ila 0.5 ng/mL serum P4 konsantrasyonlarına sahiptir (28). Anöstrus, uterusun involüsyonu ve siklusun yeniden başlatılmasında önemli bir rol oynar. Doğum yapmamış köpeklerde, endometrial iyileşme östrusun başlamasından yaklaşık 135 gün sonra tamamlanır. Anöstrus ilerledikçe hipotalamik GnRH dalga sayısı ve genliği ile hipofiz ve ovaryuma yanıt verebilirliği artar. (29). Kısa anöstrus, interöstrus aralığının süresini kısaltacaktır, böylece normal endometriyal iyileşmenin tamamlanmasını ve/veya hipotalamus-hipofiz-ovaryum ekseninin normal bağlantısını önleyerek sonraki izleyen dönemde doğurganlığı olumsuz yönde etkileyecektir (30). Sunulan olguda, değerlendirilen hormonal ölçümlerden ve siklus takiplerinden; östrus sonrası dört ay geçmesine rağmen tam ve yeterli bir anöstrus dönemi olmayıp ileriki süreçte genital organlarda sorunlar çıkabileceği düşünülmüştür.

Sunulan raporda genç bir dişi köpekte (22 aylık) aglepriston uygulaması sonrası takip eden ilk östrus siklusundaki düzensizlik ve meme bezlerinde şişkinliğin devam etmesiyle hastanın bir yıllık izleminde de aynı sorunların devam ettiği görülmüştür. Genç yaşlarda ve gebeliği engelleyen aglepriston gibi ekzojen ajanların östrus siklusunda düzensizliğe yol açarak ileriki yaşlarda infertilite nedeni olabileceğini şüphesi uyanmıştır. Aglepristonun seksüel siklus üzerine etkisinin net olarak ortaya konulabilmesi için ilave çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Concannon PW, Yeager A, Frank D, Iyampillai A. Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogestagen, mifepristone, in dogs. *J. Reprod. Fertil.* 1990; 88: 99-104.
2. Galac S, Kooistra HS, Butinar J, Bevers MM, Dieleman SJ, Voorhout G, et al. Termination of mid gestation pregnancy in bitches with aglepristone, P4 receptor antagonists. *Theriogenology* 2000; 53: 941-50.
3. Fieni F, Bruyas JF, Bttut, I. Clinical use of two protocols with a progesterone antagonist aglepristone (RU534) to induce parturition in bitches. *J. Reprod. Fertil.* 2001; 57: 237-42.
4. Ay SS, Aslan S, Önyay F, Kaya D, Koldaş E, Arslan S, et al. Effect of oral misoprostol, alone or in combination with aglepristone, on mid-term pregnancy termination in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* 2019; 21(8): 714-722.
5. Ağaoglu AR, Aslan S, Emre B, Korkmaz Ö, Özdemir Salci ES, Kocamüftüoğlu M, et al. Clinical evaluation of different applications of misoprostol and aglepristone for induction of abortion in bitches. *Theriogenology* 2014; 81: 947-951.
6. Wanke MM, Romagnoli S, Verstegen J, Concannon PW. Pharmacological approaches to pregnancy termination in dogs and cats including the use of prostaglandins, dopamine agonists and dexamethasone. In; Concannon PW, England G, Verstegen J, Linde-Forsberg C, editors. *Recent Advances in Small Animal Reproduction.* Ithaca; New York: 2002. p. 1-11.
7. Gobello C. Dopamine agonists, anti-progestins, anti-androgens, long-term-release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction; A review. *Theriogenology* 2006; 66: 1560-7.
8. Baulieu EE. Contraception and other clinical applications of RU486, and antiprogestone at the receptor. *Science* 1989; 245: 1351-7.
9. Hoffmann B, Schuler G. Receptor blockers-general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. *Anim Reprod Sci* 2000; 60: 295-312.
10. Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS. *Canine and feline theriogenology.* 1st ed. Philadelphia: Saunders; 2001.
11. Concannon PW, Mccan JP, Temple M. Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. *J. Reprod. Fertil* 1989; 39: 3-25.
12. Olson PN, Nett TM, Bowen RA, Sawyer HR, Niswender GD. Endocrine regulation of the corpus luteum of the bitch as a potential target for altering fertility. *J. Reprod. Fertil.* 1989; 39: 27-40.
13. Fieni F, Tainturier D, Bruya JF. Etude clinique d'une anti-hormone pour provoquer l'avortement chez la chienne. *Rec Med Vet* 1996; 172: 359-67.
14. Pettersson CH, Tidholm A. Safety and efficacy of mid-term pregnancy termination using aglepristone in dogs. *J Small Anim Pract* 2009; 50: 120-3.
15. Gogny A, Fieni F. Aglepristone; A review on its clinical use in animals. *Theriogenology* 2016; 85(4): 555-66.
16. Corrada Y, Garcia P, de la Sota PE, Huzman M, Landoni MF, Gobello C. Decrease of body temperature after aglepristone treatment in bitches. *Animal Reproduction Science* 2005; 87(3-4): 295-9.
17. Galac S, Kooistra HS, Dieleman SJ, Cestnik V, Okkens AC. Effects of aglepristone, a progesterone receptor antagonist, administered during the early luteal phase in non-pregnant bitches. *Theriogenology* 2004; 62: 494-500.
18. Kanca H, Karakaş K. Effectiveness of Aglepristone at Lower-Than-Standard Doses in Prevention of Pregnancy in Mismatched Bitches. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2012; 18 (3): 517-21.
19. Baan M, Taverne MM, Kooistra HS, de Gier J, Dieleman SJ, Okkens AJ. Induction of parturition in the bitch with the progesterone-receptor blocker aglepristone. *Theriogenology* 2005; 63: 1958-72.
20. Träsch K, Wehrend A, Bostedt H. Follow-up examinations of bitches after conservative treatment of pyometra with the antigestagen aglepristone. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2003; 50: 375-9.
21. Fieni F. Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in bitches. *Theriogenology* 2006; 66: 1550-6.
22. Bhatti SF, Rao NA, Okkens AC, Mol JA, Duchateau L, Ducatelle R, van den Ingh GAM, et al. Role of progesterin-induced mammary-derived growth hormone in the pathogenesis of cystic endometrial hyperplasia in the bitch. *Domest Anim Endocrinol* 2007; 33: 294-312.
23. Wehrend A, Hospes R, Gruber AD. Treatment of feline mammary fibroadenomatous hyperplasia with a progesterone-antagonist. *Vet Rec* 2001; 148: 346-7.
24. Lee WM, Kooistra HS, Mol JA, Dieleman SJ, Okkens AC. Ovariectomy during the luteal phase influences secretion of prolactin, growth hormone, and insulin-like growth factor-I in the bitch. *Theriogenology* 2006; 66: 484-90.
25. Beijerink NJ, Bhatti SF, Okkens AC, Dieleman SJ, Mol JA, Duchateau L, et al. Adenohypophyseal function in bitches treated with medroxyprogesterone acetate. *Domest Anim Endocrinol* 2007; 32: 63-78.
26. Aksoy OA. Aglepriston Ve Aglepriston-Cabergolin Kombinasyonuyla Köpekte Abortun İndüksiyonu, Doktora tezi, T. C. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2007.
27. Schafer-Somi S, Aksoy OA, Beceriklisoy HB, Einspanier A, Hoppen HO, Aslan S. Repeated induction of abortion in bitches and the effect on plasma concentrations of relaxin, progesterone and estradiol-17β. *Theriogenology* 2007; 68: 889-95.
28. Concannon PW. Reproductive cycles of the domestic bitch. *Anim Reprod Sci.* 2011; 124: 200-10.
29. De Gier J, Kooistra HS, Djajadiningrat-Laanen SC, Dieleman SJ, Okkens AC. Temporal relations between plasma concentrations of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol-17beta, progesterone, prolactin,

and alpha-melanocyte-stimulating hormone during the follicular, ovulatory, and early luteal phase in the bitch. *Theriogenology*. 2006; 65: 1346-59.

30. O'Connor CL, Schweizer C, Gradil C, Schlafer D, Lopate C, Prociuk U, et al. Trisomy-X with estrous cycle anomalies in two female dogs. *Theriogenology*. 2011; 76: 374-80.