

Tavşanlarda Oral Misoprostol'un Kontraseptif Etkisinin Araştırılması*

Gökhan GENCER¹, İbrahim TAŞAL²

¹ Sağlık İl Müdürlüğü, Sivas

²YYÜ Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Van

ÖZET

Bu çalışmada tavşanlara oral olarak verilen misoprostolun gebe kalmayı önleyici etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Materyal olarak daha önce en az bir kez doğum yapmış ve herhangi bir fertilité sorunu olmayan, 1-2 yaşlı, ve ortalama ağırlıkları 2-3 kg olan yerli ırk 20 adet dişi 4 adet erkek fertil tavşan kullanıldı. Dişi tavşanlar deneme (misoprostol uygulanan) ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrılarak önceden çalışma için yaptırılmış kafeslere kondular. Deneme grubundaki her bir hayvana günlük 200 mcg misoprostol, 12 saat aralıklarla düzenli şekilde oral olarak bir enjektör içerisinde sulandırılarak verildi. Kontrol grubundaki hayvanlara ise herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı ancak, placebo amacıyla oral olarak enjektör ile su verildi. Erkek tavşanlar ayrı bir kafeste bulundurulmuş ve her iki gruptaki hayvanlar ilaç uygulamasının başlangıcından itibaren aynı erkeklerle beş gün süreyle kontrollü olarak çiftleştirildiler. Çalışma süresince çalışma grubu ve kontrol grubundaki tavşanlardan haftada bir progesteron analizleri için kan örnekleri alındı. Çalışmanın kontrol grubundaki 10 tavşandan 9'u çiftleştirmeyi takip eden 30-32. günlerde doğururken, grupta geriye kalan diğer 1 tavşanda ise gebelik ve doğum görülmedi. Çalışma grubundaki oral misoprostol uygulanan 10 tavşandan ise 6 tanesinde çiftleşmeyi izleyen 31-33. günlerde doğumlar gözlenirken, diğer 4 tavşanda ise gebelik ve doğum şekillenmedi. Plazma progesteron değerleri karşılaştırıldığında ise kontrol grubundaki tavşanlarda progesteron değerlerinin, oral misoprostol uygulanan tavşanlardan daha yüksek bulunduğu ve istatistiki açıdan bu farkın önemli olduğu (P<0.05) saptandı. Sonuç olarak tavşanlarda çiftleşmeyi takip eden beş gün süreyle 200 mgr günlük oral olarak uygulanan misoprostolun gebeliğin şekillenmesini engellemediği ve kontraseptif bir ilaç olarak başarılı olmadığı ancak, yüksek dozlarının daha sık aralıklarla denenebileceği ya da daha ayrıntılı çalışmaların yapılabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Tavşan, misoprostol, kontraseptif.

The investigation of contraceptive effect of orally misoprostol in rabbits

SUMMARY

In the present study, contraceptive effect of misoprostol in rabbits were aimed to determine. For this purpose 20 female and 4 male fertile local rabbits were used. The rabbits had parturition at least once before, and aged between 1-2 years old and had no fertility problems, weighing about 2-3 kg body weight were used. Female rabbits divided into two equal groups as experimental and control and kept in specially made cages. Rabbits in experimental group received 200 mcg misoprostol orally by 12 hours intervals for five days. Animals in control group received only dilution solution (water) orally. Male rabbits kept in separate cage were then put into cages which animals in experimental and control groups were in for controlled mating for five days immediately after first misoprostol application. Blood samples were taken from both groups for progesterone analysis, weekly. Nine out of 10 female rabbits in control group gave birth 30-32 days after mating. On the other hand, six out of 10 female rabbits in misoprostol group gave birth 31-33 days after mating. When progesterone concentration compared, it was higher significantly in control group than misoprostol group. As a result, misoprostol applied to the rabbits did not protect animals to become pregnant effectively. Therefore misoprostol in above dose were not successful in rabbits as contraceptive agent. However higher doses of the drug and shorter intervals application might be investigated to assert to drug effect in future studies.

Key Words : Rabbit, misoprostol, contraceptive.

GİRİŞ

Üremenin denetlenmesi evcil hayvanlarda ve özellikle pet yetiştiriciliğinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu amaçla cerrahi, kimyasal, hormonal vb. çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu konuda bir çok kontraseptif ilaçlar geliştirilmiştir. Daha çok beşeri sahada kullanılan kontraseptifler veteriner sahada da kullanım alanı bulmaktadır. Ancak bazı hormonal uygulamaların dişi üreme sistemi üzerinde olumsuz yan etkileri bulunabilmektedir. Biyomedikal çalışmalarda en sık kullanılan laboratuvar hayvanlarından birisi olan tavşan tek eşli üreme, harem şeklinde üreme ve elle çiftleştirme olmak üzere 3 değişik şekilde üretilmektedir (1, 2, 7, 5, 22, 24, 32, 33). Tavşanda iki cornu uteri ve iki cervix

uteri bulunur (uterus duplex). Corpus uteri yoktur. Her iki cornu uteri birbirinden bağımsız olarak vagina'ya açılır. (2, 4, 9). Meme bezleri dört çifttir (8 adet) alır (1, 23).

Genellikle dişi tavşan östrüsta iken çiftleşmeyi kabul eder. Bazen dişi östrüste olsa bile erkeği reddedebilir. Buna rağmen, dişinin erkeği kabul ettiği dönem östrüs, reddettiği dönem ise diöstrüs olarak kabul edilir (2, 4). Evcil tavşanda mevsimsel anöstrüs olmamasına rağmen, çevre faktörlerine bağlı olarak sonbahar ve kış aylarında üreme aktivitesinde önemli düşmeler görülür. Özellikle ilkbahar, seksüel aktivitenin en belirgin ve yoğun olduğu dönemdir. Memeli hayvanların bir çoğunun aksine tavşanlar düzenli bir seksüel sıklusa sahip değildir (4, 22)

Tavşanlarda genellikle elle çiftleştirme metodu uygulanır. Nadiren de olsa polygami üreme metodu uygulanabilir. Bu metodda bir erkek, yaklaşık on adet dişiyle birlikte yaşar. Çiftleştirmek amacıyla daima dişi

* Bu tez Yüzyüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2002 VF 016 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

tavşan, erkeğin kafesine götürülmelidir. Çünkü dişi tavşan kafesinde başka bir tavşan istemez ve erkeğe saldırarak yaralayabilir. Ayrıca erkek tavşan da yabancı bir kafeste çiftleşmeyebilir (2,6). Çiftleştirmeler sabahın erken saatlerinde veya akşamın geç saatlerinde yaptırılmalıdır. Günün en sıcak saatlerinden kaçınılmalıdır. Dişi tavşan erkeğin kafesine konulur konulmaz çiftleşme gerçekleşir. Çiftleşme sürecinde, erkek dişinin üstüne biner, 8-12 adet hızlı çiftleşme hareketi yapar ve ejakülasyon anında erkek tavşan karakteristik bir ses çıkararak yana veya geriye doğru devrilir. Bu olgu 5-50 saniye sürer. Çiftleşme sırasında hayvanlar gözlenmeli ve dişi çiftleşmeden hemen sonra kendi kafesine alınmalıdır. Aksi takdirde erkekle kavga edebilir. Çiftleşmeden birkaç saat sonra, fertilizasyonun kontrolü için dişi yeniden erkeğin kafesine götürülür ve bu anda erkeği reddederse gebe kalmış kabul edilir (2, 9, 35).

Tavşanlarda provoke ovulasyon görülür. Ovulasyon normal olarak çiftleşmeyle uyarılır. Bununla birlikte bazı araştırmacılar, çok yüksek bakım ve beslenme şartları altında ovulasyonun spontan olarak da oluşabileceğini bildirmişlerdir. Vajinanın mekanik olarak uyarılması, vazektomize bir erkekle yapılan çiftleşmeler ve LH, HCG, GnRH enjeksiyonları ovulasyonu uyarabilir (9, 38, 39).

İstenmediği halde çiftleşen kedi ve köpeklerde olası gebeliği engellemek üzere östrojenlerden yararlanılmaktadır. Çiftleşmeden sonra implantasyonun engellenmesi amacıyla östrojenler, beş gün sonrasına kadar etkilidirler (11,31,33,36). Nidasyonu engellemek üzere yeni kullanılmaya başlanan bir ajan olan Epostan etkisini progesteron sentezini inhibe ederek yapmaktadır (15,19,36).

Gebeliği sona erdirmek üzere PG'ler köpeklerde 30. günden sonra kullanılabilirle birlikte bu türde corpus luteum'ların PG'lere karşı oldukça dayanıklı olduğu göz önünde tutulmalıdır. Köpek corpus luteum'ları, gebeliğin ilk üç haftasında prostaglandin sağıtımına cevap vermez (8).

Reseptör düzeyinde bir progesteron antagonisti olan mifepriston, PG'lerle kombine olarak, gebeliği sonlandırmak amacıyla önerilmektedir. Kadında da gebeliği sonlandırmak amacıyla kullanılan mifepriston; köpeklerde gebeliğin 32. gününden abortus sağlanabilmektedir (12,17). Bromocriptin ve Cabergolin, karnivorlarda gebeliğin ikinci yarısında prolaktin sekresyonunu baskılayıp, corpus luteumları luteotropik destekten yoksun bırakarak abortusa neden olurlar (7, 11,14).

Son yıllarda bir PGE₁ analogu olan misoprostol'un kadınlarda servikal-vaginal veya oral uygulamaları dikkat çekmektedir. Gebeliğin ikinci yarısında veya tamamlanan gebelikleri sonlandırmak için vaginal uygulamalar daha başarılı iken, oral kullanımın da abort yaptırmak amacıyla uygulandığı belirtilmektedir (6,10,20,25). Ayrıca misoprostol'un kadınlarda serviksi gevşetip doğumu uyarmada vaginal kullanımının oral kullanıma göre daha başarılı sonuçlar verdiği belirtilmiştir (13, 18, 29, 30). Son yıllarda evcil hayvanlarda da bu maddeyle

doğumun uyarılabileceğine ilişkin literatürlere rastlanmaktadır (3, 37).

Kadınlara gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde 4 saat aralarla intravaginal 50 ve 100 mg misoprostol uygulandığında, 2. trimesterde 13.2 saatte % 77.8 oranında ve 3. trimesterde ise 13.4 saatte % 90.5 oranında doğumların meydana geldiği bildirilmektedir (27). Ayrıca kadınlarda doğumu uyarmak amacıyla verilen misoprostol uygulaması sonrasında herhangi bir yan etkinin görülmediği, kullanımının kolay ve ucuz olduğu ifade edilmektedir (10, 18, 28)

Servikal olgunlaşma ve doğumun uyarılmasında da kullanılan ilaç misoprostol, peptik ülser hastalığında kullanılan oral prostaglandin E (Metil-II 16 Dihidroksi-16-metil-9-oksoprost 1) dir (18, 20, 21, 30). Gebeliğin birinci trimesterinde oral yoldan misoprostol ile mifepristone birlikte kullandıklarında, oldukça yüksek oranlarda başarılı abort yaptırdığı bildirilmiştir (10, 21, 25, 26).

Tüm prostaglandinlerde gözlenen uterus hiperstimülasyonu riski misoprostol için de mevcut olduğu (27), özellikle oral misoprostol kullanımında uterus tonusunun arttığı, bu yüzden gebe kadınlarda oral kullanımının önerilmediği bildirilmektedir (27, 30).

Araştırmada kullanılacak olan misoprostol uterus kontraksiyonlarını artırarak gebe kadınlarda abortus oluşturmak ya da doğumu uyarmak amacıyla son yıllarda yaygın olarak yararlanıldığı görülmektedir. Bu çalışmada, tavşanlara oral olarak verilen misoprostolun gebe kalmayı önleyici (kontraseptif) etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Materyal olarak daha önce en az bir kez doğum yapmış ve herhangi bir fertilite sorunu olmayan, 1-2 yaşlı, ve ortalama ağırlıkları 2-3 kg olan yerli ırk 20 adet dişi, 4 adet erkek fertil tavşan kullanıldı.

Dişi tavşanlar deneme (misoprostol uygulanan) ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrılarak önceden çalışma için yaptırılmış kafeslere konuldular. Deneme grubundaki her bir hayvana günlük 200 mcg misoprostol 12 saat aralıklarla düzenli şekilde oral olarak bir enjektör içerisinde sulandırılarak beş gün süreyle verildi. Kontrol grubundaki hayvanlara ise herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı ancak placebo amacıyla oral olarak enjektör ile su verildi. Erkek tavşanlar ayrı bir kafeste bulundurulmuş ve her iki gruptaki hayvanlar ilaç uygulamasının başlangıcından itibaren aynı erkeklerle beş gün süreyle kontrollü olarak çiftleştirildiler. Araştırma süresince tavşanlar ad libitum olarak beslendiler. Yem olarak ticari pelet yem, marul, maydanoz ve havuç gibi karışık yemlerle beslendiler ve önlerinde devamlı olarak temiz su bulunduruldu. Ayrıca tavşanlar çiftleştirmenin başlangıcından doğumlarına kadar hergün kontrol edildiler

Çalışma süresince çalışma grubu ve kontrol grubundaki tavşanlardan haftada bir kez gebelik tanısı ve seksüel siklus açısından önemli olan progesteron

analizleri için heparinli tüplere 2 ml civarında kan örnekleri alındı. Kanların plazması çıkarılarak ölçüm zamanına kadar - 20 °C' de saklandı. Plazmada progesteron düzeyleri EIA yöntemleriyle ölçüldü. İstatistik analizler student T testi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmanın kontrol grubundaki 10 tavşandan 9'u çiftleştirmeyi takip eden 30-32. günlerde doğururken, diğer 1 tavşanda ise gebelik ve doğum görülmedi. Çalışma grubundaki oral misoprostol uygulanan 10 tavşandan ise 6 tanesinde çiftleşmeyi izleyen 31-33. günlerde doğumlar gözlenirken, diğer 4 tavşanda ise gebelik ve doğum şekillenmedi. Plazma progesteron değerleri karşılaştırıldığında ise kontrol grubundaki tavşanlarda progesteron değerlerinin, oral misoprostol uygulanan tavşanlardan daha yüksek bulunduğu ve istatistiki açıdan bu farkın önemli olduğu ($P<0.05$) saptandı. Araştırmada elde edilen sonuçlar Tablo 1 ve 2 de sunulmuştur.

Tablo 1: Çalışmada elde edilen gebelik ve doğum sonuçları

GRUPLAR	Tavşan sayısı (n)	Doğum yapan tavşan sayısı
Kontrol grubu (Plasebo)	10	9 (%90)
Çalışma grubu (Misoprostol)	10	6 (%60)

Tablo 2: Çalışmada elde edilen progesteron değerlerinin sonuçları

Çiftleştirmeyi Takip Eden Günler	Progesteron Değerleri Ng/Ml			
	Kontrol Grubu (Plasebo)		Çalışma Grubu (Misoprostol)	
	Gebelik +	Gebelik -	Gebelik +	Gebelik -
0	1.18	1.17	2.11	0.68
8	11.2	1.76	17.1	1.95
16	17.8	1.17	15.6	3.47
24	13.12	2.84	22.1	1.39
Doğum	1.82	1.96	0.58	4.68

TARTIŞMA ve SONUÇ

Evcil hayvanlarda ve özellikle pet yetiştiriciliğinde üremenin denetlenmesi önemli bir yer tutmaktadır. Bu amaçla cerrahi, kimyasal, hormonal vb. çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. İnsanlarda gastrik ülser tedavisinde kullanılan bir PGE1 analogu olan misoprostol son yıllarda yaygın olarak gebe kadınlarda abortus oluşturmak ya da doğumu uyarmak amacıyla yararlanıldığı görülmektedir. Bu araştırmada misoprostol'un tavşanlarda kontraseptif (gebeliği önleyici) etkisinin başarılı olması halinde, diğer pet hayvanlarında kullanılabileceği, ayrıca ucuz, kullanımının kolay ve güvenilir olması nedeniyle de önerilebileceği düşünüülerek planlanmıştır.

Dişi tavşanlar genellikle çiftleşmede kullanılmalari için ergin canlı ağırlıklarının % 80 ni düzeyine ulaşmaları beklenmelidir. Dişi tavşanlar, damızlık üretiminde en fazla 5 yıl, erkekler ise en fazla 4 yıl kullanılabilirler.

Ancak 1-3 yaş, dişinin en yüksek oranda yavru veriminin olduğu yaşlardır. Erkek tavşanda ise en iyi ilk çiftleştirme yaşları 135-140 gün olarak belirlenmektedir (1, 9, 32). Bu çalışmada da kullanılan tavşanlar dölveriminin en yüksek olduğu 1-2 yaşlarındaki hayvanlardan seçildiler.

Tavşanlarda genellikle elle çiftleştirme metodu uygulanır. Nadiren de olsa polygami üreme metodu da uygulanabilir. Bu metotta bir erkek, yaklaşık on adet dişiyle birlikte yaşar. Çiftleştirmek amacıyla daima dişi tavşan, erkeğin kafesine götürülmelidir. Çünkü dişi tavşan kafesinde başka bir tavşan istemez ve erkeğe saldırarak yaralayabilir. Ayrıca erkek tavşanda yabancı bir kafeste çiftleşmeyebilir (7). Bu çalışmada, hayvanların tümünün gebe kalabilmesi için her iki çiftleştirme teknikleri de uygulandı ve tavşanlar en az bir kez doğum yapmış ve herhangi bir fertilité sorunu olmayan hayvanlar arasından seçildiler. Çiftleşme sırasında hayvanlar gözlemlendi ve dişiler çiftleşmeden hemen sonra kendi kafeslerine alındılar.

Tavşanda gebelik süresi yaklaşık olarak 30- 32 gündür. Bu süre, ırka ve yavru sayısına bağlı olarak 28-35 gün arasında değişebilir. Yavru sayısı az olanlarda, yavru sayısı fazla olanlara nazaran gebelik daha uzun sürer. Yalancı gebelik, elle yapılan kaba ve haşın girişimler, başka bir dişinin kendi üzerine atlaması, kendi yavrularının üzerine oturarak oluşan uyarımlar sonucu, ortaya çıkabilmektedir (9). Sunulan araştırmada her iki grupta da bütün tavşanlar 30-33 gün gebelik sonrasında doğumlar gerçekleşti ve yalancı gebelik ile ilgili bir durumla karşılaşılmadı.

Deneyimli bir kişi tarafından, çiftleşmeden yaklaşık olarak 9 gün sonra abdominal palpasyonla gebelik tanısı konulabilir. Gebeliğin son haftasında meme bezleri de hızla gelişir. Tavşanlarda 7.5 - 10 MHz transabdominal bir proba, ultrasonografik olarak gebelik tanısı yapılabilir (2, 38). Bu çalışmada ise tavşanların en az beş gün süre ile erkek tavşanlarla çiftleştirilmesinden ve çalışma grubundaki ilacın etkinliğini belirlemek amacıyla herhangi bir gebelik tanısı yapılmadı. Sunulan çalışmada da hayvanların doğumları gebelik yönünden esas alınmıştır.

Doğumdan 2-3 gün önce gebe tavşan göğüs ve karın altı tüylerini yolarak ve saman, sap gibi malzemeleri taşıyarak yuva hazırlamaya başlar. Bu davranış, östrojen / progesteron oranının ve prolaktin salgılanmasının artmasıyla ortaya çıkar. Bu çalışmada gebe olan tavşanlarda gebelik şekillenmeyen tavşanlara göre progesteronun kandaki seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Prostaglandin birçok reproduktif işlemlerde önemli rol oynadıkları açık olmasına rağmen etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir (36). PG'lerin çeşitli sistemler üzerinde değişik etkileri bulunmaktadır. Reproduktif sistem üzerinde ise siklik luteolizisi sağlamakta ve gebe uterusu doğum için uyarmaktadır. PG'lerin reproduksiyon sahasında en önemli grupları E ve F serisidir. PGF2 α evcil hayvanlarda, seksüel siklusların denetiminde ve kontrollu tohumlamada, metritis, luteal kist, normal gebeliğin sonlandırılması, patolojik

gebelikler, doğumun uyarılması ve fertilitiyi yükseltmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (2,16). Bu çalışma ise bir prostaglandin E₁ analogu olan misoprostolun tavşanlarda gebeliği önleyici bir etkisinin olup olmadığını belirlemek ve böyle bir etkisinin varlığı halinde literatüre kazandırmak amacıyla yapılmıştır.

Pet yetiştiriciliği içerisinde karnivorlar, genellikle ev veya bahçe içinde beslendiklerinden, östrüs sırasındaki hırçın davranışları sorun olabilmektedir. Keza. bir batında fazla sayıda yavru yapmaları nedeniyle ya da hırpalanmalarını önlemek için çoğunlukla gebe kalmaları istenmemektedir. Bu nedenle dişi köpek ve kedide kontrasepsiyon amacıyla ovariohysterectomie, ovariectomie, hysterectomie, salpingectomie, intravaginal gereç, progesteragenler, androgenler, non-hormonal maddeler, dietilstiibestrol, östradiol 17 β, progesteragenler , ovarium'lara x ışını verilmesi gibi uygulamalara başvurulmaktadır (2, 14)

Son yıllarda bir PGE₁ analogu olan misoprostol'un kadınlarda servikal-vaginal veya oral uygulamaları dikkat çekmektedir. Gebeliğin ikinci yarısında veya tamamlanan gebelikleri sonlandırmak için vaginal uygulamalar daha başarılı iken, oral kullanımın da abort yaptırmak amacıyla uygulandığı belirtilmektedir (6, 10, 20, 25). Ayrıca kadınlarda doğumu uyarmak amacıyla verilen misoprostol uygulaması sonrasında herhangi bir yan etkinin görülmediği, kullanımının kolay ve ucuz olduğu ifade edilmektedir (10,18, 29).

Prostaglandin E jel uygulamasının en büyük dezavantajlarından biri maliyetinin yüksek olmasıdır. Ülkemizde kadınlarda PGE jel uygulaması hasta başına 100-200 ABD Doları maliyetinde iken, misoprostol (Cytotec 200 mgr tablet) maliyeti hasta başına 1 ABD Doları olmaktadır. Kullanım özelliğinden dolayı PGE, jel buzdolabında +4°C'de korunması gerekirken, misoprostolde böyle bir zorunluluk yoktur. Uygulama aşamasında PGE jelin uygulaması için uzman hekim düzeyinde tecrübe gerektiği bir gerçektir (6, 13). Hayvanlarda ise prostaglandin E jel uygulamasının yüksek maliyet getireceği, ancak misoprostolun çok daha ekonomik olduğu ve doğumun uyarılmasında başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (3, 38).

Sonuç olarak tavşanlarda çiftleşmeyi takip eden beş gün süreyle 200 mgr günlük oral olarak uygulanan misoprostolun gebeliğin şekillenmesini engellemediği ve kontraseptif bir ilaç olarak başarılı olmadığı ancak, yüksek dozlarının daha sık aralıklarla denenebileceği ya da daha ayrıntılı çalışmaların yapılabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Adams CE (1976) : The rabbit. in The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals, 5 ed., 172-192, Churchill Livingstone, Edinburg, London.
2. Alaçam E (1997) : Evcil Hayvanlarda Doğum ve Infertilite, E. Alaçam (Editör), Medisan Yayınevi, Ankara.
3. Alan M and Taşal İ (2002) : Efficacy of prostaglandin F_{2α} and misoprostol in the induction of parturition in goats. *Veterinary Record*, 150, 788-789.
4. Bekyürek T (1998): Tavşanlarda üreme ve sorunları. 1. Bilimsel Kürk Hayvancılığı Sempozyumu. Bildiriler Kitabı, 19-20 Mart 1998 Ankara.
5. Bekyürek T (1998) : Şişillada üreme ve sorunları. 1.Bilimsel Kürk Hayvancılığı Sempozyumu. Bildiriler Kitabı, 19-20 Mart 1998 Ankara.
6. Blanchette HA, Nayak S and Erasmus S (1999) : Comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol (Prostaglandin E₁) with those of dinoprostone (Prostaglandin E₂) for cervical ripening of induction of labour in a community hospital. *Am. J Obstet Gynecol.*, 180, 1551-9.
7. Broers P (1994) : Compendium of Animal Reproduction, Intervet international B.V., Holland.
8. Carruthers TD (1986) : Principles of hormone therapy in theriogenology, (in) Current Therapy in Theriogenology, Ed.D.A.Morrow, 2nd Ed., 3-13, W.B.Saunders, Philadelphia.
9. Colby ED (1986) : The rabbit. in: D.A. Morrow (ed.), Current Therapy in Theriogenology, 2 ed., 1005-1008, W.B. Saunders Comp., Philadelphia.
10. Danielian P, Porter B, Ferri N, Summers J and Templeton A (1999) : Misoprostol for induction of labour at term : a more effective agent than dinoprostone vaginal gel. *Brit. J. Obstet. and Gyneacol.* , 106, 793-797.
11. D'Cruza OJ and Uckun FM (2001) : Gel-microemulsions as vaginal spermicides and intravaginal drug delivery vehicles, *Contraception*, 64, 113-123.
12. England GCW and Allen WE (1988) : Therapy using reproductive hormones in the dog and cat, *in Practice*, 11, 215-224.
13. Eng NS and Guan AC (1997) : Comparison study of intravaginal misoprostol with gemeprost as an abortifacient in second – trimester missed abortion. *Aust. NZ J Obstet Gynaecol.*, 37, 3, 331-334.
14. Feldman EC and Nelson RW (1987) : Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, W.B.Saunders Philadelphia.
15. Fordyce G, Jubb TF, Fitzpatrick LA, Whyted TR, Cooper NJ, Bolamb MJ, Haddon DJ, Hill F and D'Occhio MJ (2001) : Contraceptive efficacy of an intra-uterine device in Brahman cattle, *Animal Reproduction Science* 65 193-204.
16. Gordon L (1983) : Controlled Breeding in Farm Animals, Pergamon Press, Oxford.
17. Henderson RT (1984) : Prostaglandin therapeutics in the bitch and queen, *Australian Veterinary Journal*, 61(10) :317-319.
18. Henry AM and Haukkamaa M (1999) : Comparison of vaginal misoprostol and gemeprost as pre-treatment in first trimester pregnancy interruption. *Brit J. Obstet. Gyneacol.*, 106, 540-543.
19. Jordan A (2002) : Toxicology of progesterogens of implantable contraceptives for women, *Contraception*, 65, 3-8

- 20. Kadanalı S, Küçüközkan T, Zor N ve Kumtepe Y (1996)** : Comparison of labour induction with misoprostol vs. oxytocin / Prostaglandin E₂ in term pregnancy. *Int. J. Obstet. Gynecol.*, 55, 99-104.
- 21. Keshri G, Lakshmi V and Singh MM (1998)** : Postcoital Contraceptive Activity of Some Indigenous Plants in Rats Contraception 57:357-360
- 22. Kurtdede A (2001)** : Tavşan Hastalıkları, Barışcan ofset, Ankara.
- 23. Lane-Petter W (1976)** : The laboratory rat. In : The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals, 5 ed., 210- 217, Churchill Livingstone, Edinburg, London.
- 24. Lebas CF, Coudert P, Rouvier R and Rochambeau H (2001)** : Tavşan Yetiştiriciliği ve Hastalıkları, 75-91 (Tercüme eden H Vatansever).
- 25. Liu HS, Chu TY, Chang YK, Yu MH and Chen WH (1999)** : Intravaginal misoprostol as an effective method of labour induction at term. *Int. J. Obstet. Gynecol.*, 64, 49-53.
- 26. Lohiya NK, Pathak N, Mishra PK and Manivannan B (2000)** : Contraceptive evaluation and toxicological study of aqueous extract of the seeds of *Carica papaya* in male rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*, 70, 17-27.
- 27. Merrell DA and Koch MAT (1995)** : Induction of labour with intravaginal misoprostol in the second and third trimester of pregnancy. *SAMJ*, 85, 10, 1088-1090.
- 28. Mukherjee S and Garg GP (1999)** : Talwar Early post implantation contraceptive effects of a purified fraction of neem (*Azadirachta indica*) seeds, given orally in rats: possible mechanisms involved, *Journal of Ethnopharmacology*, 67, 287-296.
- 29. Norman JE, Thong KJ and Baird DT (1991)** : Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *LANCET*, 338, 16, 1233-1236.
- 30. Nuutila M, Toivonen J, Ylhökola O and Halmesmaki E (1997)** : A comparison between two doses of intravaginal misoprostol and gemeprost for induction of second - trimester abortion. *Obstet. and Gynecol.*, 90, 6, 896-900.
- 31. Nwafor PA, Okwuasab FK and Onoruvwe OO (1998)** : Contraceptive and non-estrogenic effects of methanolic extract of *Asparagus pubescens* root in experimental animals, *Journal of Ethnopharmacology*, 62, 117-122
- 32. Olfert E (1984)** : Rabbits. in: Canadian Council on Animal Care, Guide to the Care and Use of Experimental Animals Vol : 2, 123- 129, Ottawa.
- 33. Reddy VRK, and Manjramkar DD (2000)** : Evaluation of the antifertility effect of magainin-A in rabbits: in vitro and in vivo studies, *Fertility and Sterility*, 73, 2, 353-358.
- 34. Salhab AS, Gharaibeh MN, Shomaf MS and Amro BI (2001)** : Meloxicam inhibits rabbit ovulation, *Contraception*, 63, 329-333
- 35. Salhab AS, Amro BI and Shomaf MS (2003)** : Further investigation on meloxicam contraceptive in female rabbits: luteinizing unruptured follicles, a microscopic evidence, *Contraception*, 67, 485-489
- 36. Tamada H, Mizuta Y, Kawate N, Inaba T and Sawada T (2003)** : Delayed implantation induced by fadrozole hydrochloride in rats, *Contraception* 68, 65-68.
- 37. Taşal İ, Alan M, Saban E ve Çetin Y (2001)** : Koyunlarda doğumun misoprostol ile uyarılması. *Hay. Araş. Derg.*, 11, 1, 16-19.
- 38. Yavru N ve Yavru S (1996)** : Deneysel Hayvanları. Selçuk Ün. Vet. Fak. Yayın Ünitesi, Konya.
- 39. Zavos PM, Ed S, Correa JR, and Panayota N, Zarmakoupis-Zavos, MD (1998)** : Assessment of a tablet drug delivery system incorporating nonoxynol-9 coprecipitated with polyvinylpyrrolidone in preventing the onset of pregnancy in rabbits, *Fertility and Sterility*, 69, 4, 768-773.