

## KOYUNLARDA DOĞUMUN MİSOPROSTOL İLE UYARILMASI\*

İbrahim TAŞAL<sup>1</sup>

Muhammet ALAN<sup>1</sup>

Erdal SABAN<sup>2</sup>

Yunus ÇETİN<sup>1</sup>

### Induction of parturition by misoprostol in ewes

#### SUMMARY

In this study, it was aimed to investigate the efficacy of misoprostol application on the induction of parturition in ewes.

As material, a total of 20 ewes which were Karagül and Morkaraman breeds were used. The ewes were randomly divided into four groups. Ewes in group 1 received only 16 mg dexamethasone once intramuscularly. Ewes in group 2 received 400 µg misoprostol orally for four times in 2 hours intervals (a total of 1600 µg). Ewes in group 3 received 800 µg misoprostol vaginally for two times in 8 hours intervals (a total of 1600 µg). Drug applications were started on the 142' nd day of pregnancy. Ewes in group 4 were used as control.

Blood samples were collected daily just after the drug application until parturition for to determine progesterone concentrations. Times between drug application and parturition were recorded in all ewes. The differences of this times were found to be significant ( $p<0.05$ ).

Times between 142 days of pregnancy and parturition were obtained 183.4 hours in control group, 44.4 hours in dexamethasone group, 143.6 hours in oral misoprostol group and 69.2 hours in vaginal misoprostol group. Progesterone levels decreased 24-36 hours before parturition in all groups.

In conclusion, succesful induction of parturition can be obtained by the application of vaginal misoprostol in ewes.

**KEY WORDS:** Ewe, induction of parturition, misoprostol.

#### ÖZET

Bu çalışmada koyunlarda misoprostol uygulamalarının doğumu uyarmadaki etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

Materyal olarak, Karagül ve Morkaraman ırkı toplam 20 adet koyun kullanıldı. Koyunlar 4 gruba ayrıldı. Gebeliğin 142. gününden itibaren 1. gruptakilere 16 mg i.m. dexametazon, 2. gruptakilere her iki saatte bir 400 µg olmak üzere toplam 1600 µg oral misoprostol ve 3. gruptakilere 8 saat arayla 800 µg olarak toplam 1600 µg misoprostol vaginal yoldan serviks ağzına uygulandı. Dördüncü gruptaki koyunlar kontrol olarak ayrıldı.

Uygulama başlangıcında ve doğuma kadar her 24 saatte bir, progesteron değerlerini izlemek için, kan örnekleri alındı. Ayrıca kullanılan koyunlarda doğuma kadar geçen süreler saat olarak kaydedildi.

Uygulama-doğum arası süreler kontrol grubunda 183.4 saat bulunurken, deksametazon grubunda 44.4 saat, oral misoprostol grubunda 143.6 saat ve vaginal misoprostol grubunda 69.2 saat olarak elde edildi. Bu süreler arasındaki farklar istatistiki açıdan önemli bulundu ( $p<0.05$ ). Bütün gruplarda progesteron değerlerinin doğumdan 24-36 saat önce düştüğü izlendi.

Sonuç olarak, koyunlarda vaginal misoprostol uygulamalarıyla doğumun başarıyla uyarılabileceği kanısına varıldı.

**ANAHTAR KELİMELER:** Koyun, doğumun uyarılması, misoprostol.

#### GİRİŞ

Koyunlarda doğumun başlaması üzerinde fetal hipofiz ve adrenal bezlerin önemi büyüktür ve asıl rolü bu iki bez oynar. Gebeliğin son 1/3' lik döneminde fütüste ACTH sekresyonunun en güçlü uyarıcısı Corticotropin Relazing Hormondur. Paraventriküler nukleus lezyonlarının doğumu geciktirdiği bildirilmektedir. Söz konusu merkezin uyarılması veya

baskılanması ile doğumun başlatılabileceği ya da ertelenebileceği öne sürülmektedir (Hoffman ve ark. 1991).

Doğum başladığında koyun fütüsünde hipotalamus - hipofiz - adrenal bez aktivitesinin arttığı, hipofizektominin doğumu geciktirdiği veya önlediği, i.v. ACTH ya da kortizol infüzyonunun doğumu başlattığı ifade edilmektedir. Cortizol plasentada 17β hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktivitelerini artırarak progesteronda azalmaya, östrojende ise artmaya neden olmaktadır. Östrojen- progesteron dengesinin bu şekilde değişimi uterus kontraksiyonlarını ve doğumun başlamasını uyarmaktadır. Koyunda 145 gün süren bir gebelikte fetal plazma kortizol ve ACTH konsantrasyonları gebeliğin 100-125. günleri arasında

\*: Bu araştırma Y.Y.Ü. Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (98-VF-077).

1: Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi - VAN

2: Türkiye Atom Enerjisi Kurumu - ANKARA

düşük iken, 125-135. günlerinde yavaş ve 135. günden doğuma kadar hızlı bir artış göstermektedir (Wood ve Wood 1991).

Plasentadaki aromataze aktivitesi de gebeliğin 118-140. günlerinde bazal seviyede iken artan fetal kortizol etkisiyle doğum esnasında önemli oranda yükselmektedir. Aromataze, androjenlerin östrojenlere çevrilmesini katalize ederek doğumun başlamasına önemli katkı yapmaktadır (Leung ve ark. 1999).

Koyunlarda flumetazon (Rommerium ve Slyter 1981, Dinç 1992), dexametazon (Dawe ve ark. 1982, Kendrick ve ark. 1991, Dinç 1992), ACTH (Yu ve ark. 1983), östrojen (Fitzpatrick 1986) antiprogesteron maddeler RU-486 ve relaksin (Gazal ve ark. 1993) ve betametazon (Leung ve ark. 1999) uygulamaları ile doğum zamanı gelmeden önce uyarılabilmekte ve pratikte bunlardan birine başvurulduğu izlenmektedir. Bunların dışında bir  $3\beta$  hidroksistroid dehidrogenaz ( $3\beta$  - HSD ) inhibitörü olan Epostane kullanımının da koyunlarda prematür doğumlara neden olduğu belirtilmiştir (Silver 1988, Silver ve Fowden 1991).

Gebelik boyunca gerekli olan progesteron hormonunun esas kaynağı CL olan türlerde, doğum  $PGF_{2\alpha}$  ile de uyarılabilmekte ancak koyunlarda gebeliğin ilerlemesiyle plasentadan salınan progesteron, CL'ye olan bağımlılığı neredeyse ortadan kaldırdığı için,  $PGF_{2\alpha}$  doğumun uyarılması amacıyla fazla tercih edilmemektedir.

Kadınlarda serviksi açmak ve gebeliği sonlandırmak üzere  $PGF_{2\alpha}$  dışındaki prostaglandin türevlerinden yararlanılmaktadır (Merrell ve Koch 1995, Kadanalı ve ark. 1996, Eng ve Guan 1997, Nuutila ve ark. 1997, Danielian ve ark. 1999, Liu ve ark. 1999). Son yıllarda bir  $PGE_1$  analogu olan misoprostol'ün kadınlarda servikal-vaginal veya oral uygulamaları dikkat çekmektedir. Gebeliğin ikinci yarısında veya tamamlanan gebelikleri sonlandırmak için vaginal uygulamalar daha başarılı iken, oral kullanımının da abort yaptırmak amacıyla uygulandığı belirtilmektedir (Eng ve Guan 1997, Nuutila ve ark. 1997, Blanchette ve ark. 1999, Harman ve Kim 1999, Henry ve Haukkamaa 1999). Evcil hayvanlarda ise bu

maddeyle doğumun uyarılabileceğine ilişkin herhangi bir literatür bilgiye rastlanmamaktadır.

Bu çalışmada koyunlarda misoprostol uygulamalarının doğumu uyardımadaki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOT

Materyal olarak, aşım zamanı kesin olarak bilinen ve daha sonra ultrason muayenesi ile gebelikleri belirlenen Karagül ve Morkaraman ırkı toplam 20 adet koyun kullanıldı.

Koyunlar her grupta 5 adet olacak şekilde dört gruba ayrılarak gebeliğin 142. gününden itibaren 1. gruptakilere 16 mg i.m. dexametazon, 2. gruptakilere her iki saatte bir 400  $\mu$ g olmak üzere toplam 1600  $\mu$ g oral misoprostol (Cytotec tablet, Ali Raif) ve 3. gruptakilere 8 saat arayla 800  $\mu$ g olarak 1600  $\mu$ g misoprostol vaginal yoldan serviks deliğine (orifisyum uteri eksterna) barsak penci yardımıyla uygulandı. Dördüncü gruptakiler kontrol olarak ayrıldı.

Bütün koyunlardan uygulama başlangıcında ve doğuma kadar her 24 saatte bir, progesteron değerlerini izlemek için, kan örnekleri alındı. Kanların serumları çıkartılarak progesteron analizlerine kadar -20 °C'de saklandı. Analizler Türkiye Atom Enerjisi Kurumu Hayvan Sağlığı Nükleer Araştırma Enstitüsünde EIA yöntemiyle yapıldı. Ayrıca kullanılan koyunlarda doğuma kadar geçen süreler saat olarak kaydedildi. Gruplarda varyans analizleri SPSS paket programında yapıldı. Grup ortalamaları arasındaki fark ise Duncan testi ile belirlendi.

## BULGULAR

Koyunlarda gebeliğin 142. gününde yapılan ilaç uygulamalarından sonra elde edilen progesteron değerleri ve uygulama-doğum arası süreler gruplara göre tablolar halinde sunulmuştur.

Tablo 1. Dexametazon (16 mg i.m.) Uygulamasından Sonra Elde Edilen Progesteron Değerleri (ng/ml).

Koyun No	0. Saat	24. saat	48. saat	Doğum
1	9.34	7.88	4.47	1.02
2	8.74	7.16	-	0.89
3	11.44	9.45	-	0.62
4	16.00	9.18	3.09	0.27
5	12.10	5.82	-	0.66

Tablo 2. Oral Misoprostol (1600  $\mu$ g) Uygulamasından Sonra Elde Edilen Progesteron Değerleri (ng/ml).

Koyun No	0. Saat	24. saat	48. saat	72. saat	96. Saat	120. saat	144. saat	Doğum
1	9.84	12.70	6.75	12.80	12.46	7.14	-	0.74
2	14.40	15.80	11.20	10.44	8.56	9.21	-	1.04
3	13.60	8.58	11.44	12.80	9.45	10.67	7.16	0.44
4	17.90	12.33	10.68	13.10	7.10	5.84	-	0.38
5	13.40	10.93	11.44	6.65	5.13	4.70	-	0.26

Tablo 3. Vaginal Misoprostol (1600  $\mu$ g) Uygulamasından Sonra Elde Edilen Progesteron Değerleri (ng/ml).

Koyun No	0. Saat	24. saat	48. saat	72. saat	Doğum
1	13.25	8.00	3.03	-	0.73
2	15.10	11.48	3.90	-	1.20

3	17.10	12.58	6.53	-	0.58
4	16.96	13.20	6.65	2.84	0.61
5	15.50	13.80	3.78	-	0.95

Tablo 4. Kontrol Grubu Koyunlarda Gebeliğin 142. Gününden Doğuma Kadar Elde Edilen Progesteron Değerleri (ng/ml).

Koyun No	0. Saat	24. saat	48. saat	72. saat	96. saat	120. saat	144. saat	168. saat	Doğum
1	15.28	17.80	16.40	17.00	15.01	17.02	16.51	10.50	0.46
2	13.62	12.50	10.76	15.00	13.50	11.53	8.93	3.98	0.48
3	16.10	15.20	15.05	13.10	14.50	15.40	3.90	-	0.28
4	14.80	17.10	16.51	14.20	13.18	11.80	9.80	5.72	0.76
5	16.55	17.94	14.33	12.74	11.92	9.04	8.59	4.02	0.98

Tablo 5 : Deneme ve Kontrol Gruplarında Uygulama -Doğum Arası Süreler (saat).

Koyun No	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup
	Dexametazon (16 mg i.m.)	Oral misoprostol (1600 µg)	Vaginal misoprostol (1600 µg)	Kontrol
1	50	144	79	188
2	38	137	60	190
3	46	154	73	166
4	56	141	65	184
5	32	142	69	189
Genel	44.4 <sup>d</sup>	143.6 <sup>b</sup>	69.2 <sup>c</sup>	183.4 <sup>a</sup>

abcd: Aynı satırda farklı harflerle gösterilen arası fark önemlidir ( $p < 0.05$ ).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Kontrol grubu koyunlarda gebeliğin 149-150 günde sonlandığı görülmüştür. Bütün gruplarda progesteron değerlerinin doğumdan yaklaşık 24-36 saat önce düşmeye başladığı ve doğumda 1 ng/ml'nin altında olduğu izlenmiştir. Her üç deneme grubunda doğumlar kontrole göre daha erken gerçekleşmiştir.

Koyunlarda doğumu uyarda bilinen ve pratikte en sık başvurulan yöntem dexametazon, betametazon ve flumetazon gibi kortikosteroidlerin uygulanmasıdır. Gebeliğin 142. gününde 20 mg dexametazon uygulamasından ortalama 48 saat sonra (Kendrick ve ark. 1991, Dinç 1992) ve 130-132. günlerde betametazon enjeksiyonlarından 56 saat sonra (Leung ve ark. 1999) doğumların şekillendiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada (Peters ve Dent 1992) ise 143. günde 12.5 mg dexametazon uygulamalarından ortalama 27 veya 55 saat sonra doğumların görülebildiği belirtilmiştir. Gebeliğin 140. gününden önce (Fitzpatrick 1986) hatta 142.-145. günlerde (Dawe ve ark. 1982) yapılan doğum uyarımlarında kuzulara immunoglobülin transferinde bozukluk, yaşama şansında azalma ve mortalitede artış olduğu ifade edilmiştir. Sunulan çalışmada dexametazon uygulamaları gebeliğin 142. gününde yapılmış ve en geç 56 saat olmak üzere ortalama 44.4 saat sonra tüm koyunlarda doğumlar şekillenmiştir. Kuzularda kayıp ve koyunlarda puerperal bir bozukluk izlenmemiştir.

Gebeliğin 141. gününde PGF<sub>2α</sub> ile yapılan doğum uyarımında 72 saat sonra koyunların sadece % 33'ünde doğumların şekillendiği bildirilmiştir (Dinç 1992). Koyunlarda PGE<sub>1</sub> analogu olan misoprostol uygulamasıyla doğumun uyarıldığına dair literatür bilgiye rastlanamamakla birlikte bu maddenin kadın obstetrik ve jinekolojisinde son birkaç yılda yaygın

olarak kullanıldığı dikkat çekmiştir. Piyasada gastrik ülserli hastaların tedavisi amacıyla satılan misoprostol'un kadınlarda serviksi gevşetip doğumu uyarda vaginal kullanımlarının oral kullanıma göre daha başarılı sonuçlar verdiği belirtilmiştir (Norman ve ark. 1991, Eng ve Guan 1997, Nuutila ve ark. 1997, Nuutila ve ark. 1997, Harman ve Kim 1999, Henry ve Haukkamaa 1999). Kadınlarda gebeliğin 2. ve 3. 1/3'lük döneminde 4 saat aralarla intravaginal 50 ve 100 µg misoprostol uygulandığında, 2. 1/3'lük dönemdekilerde 13.2 saatte % 77.8 oranında ve 3. 1/3'lük dönemdekilerde 13.4 saatte % 90.5 oranında doğumların meydana geldiği ifade edilmiştir (Merrell ve Koch 1995).

Ayrıca kadınlarda doğumu uyarda amaçla verilen misoprostol uygulaması sonrasında herhangi bir yan etkinin görülmediği, kullanımının kolay ve ucuz olduğu ifade edilmektedir (Danielian ve ark. 1999, Henry ve Haukkamaa 1999). Sunulan çalışmada da oral ve vaginal misoprostol uygulaması sonrasında koyunlarda klinik olarak herhangi bir yan etkiye rastlanılmamıştır.

Koyunlara gebeliğin 142. gününde misoprostol uygulanan bu çalışmada da başarı elde edildiği, vaginal uygulamaların daha etkili olduğu ve ortalama 69.2'nci saatte doğumların meydana geldiği, oral misoprostol uygulamalarının da etkili olmakla birlikte doğumu ancak 143.6'nci saatte uyarabildiği izlenmiştir. Progesteron değerlerinin bunlara paralel düşüş izlediği görülmüştür.

Çalışmada dexametazon'un en etkili yöntem olduğu izlenmiş ancak vaginal misoprostol uygulamalarından da tatmin edici sonuç alınmıştır.

Sonuç olarak, koyunlarda vaginal misoprostol uygulamalarıyla doğumun başarıyla uyarılabileceği kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- Blanchette HA, Nayak S, Erasmus S (1999) Comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol (Prostaglandin E<sub>1</sub>) with those of dinoprostone (Prostaglandin E<sub>2</sub>) for cervical ripening of induction of labour in a community hospital. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 180, 1551-9.
- Danielian P, Porter B, Ferri N, Summers J, Templeton A (1999) Misoprostol for induction of labour at term: a more effective agent than dinoprostone vaginal gel. *Brit. J. Obstet. and Gynecol.*, 106, 793-797.
- Dawe ST, Husband AJ, Langford CM (1982) Effects of induction of parturition in ewes with dexamethasone or oestrogen on concentrations of immunoglobulins in colostrum, and absorption of immunoglobulins by lambs. *Aust. J. Biol. Sci.*, 35,2, 223-9.
- Dinç DA (1992) Evcil hayvanlarda doğumun sun'i olarak başlatılması: II- inek, koyun ve keçilerde doğumun başlatılması. *Türk Vet. Hek. Der. Derg.*, 4, 1, 3-9.
- Eng NS, 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.
- Fitzpatrick RJ (1986) Pregnancy and Parturition. In : "Current Therapy in Theriogenology" 6<sup>th</sup>, D.A. Morrow, WB Saunders Company, Philadelphia.
- Gazal OS, Li Y, Schwabe C, Anderson LL (1993) Attenuation of antepartum relaxin surge and induction of parturition by antiprogesterone RU 486 in sheep. *J. Reprod. Fertil.*, 97, 233-240.
- Harman JH, Kim A (1999) Currents trends in cervical ripening and labour induction. *Am. Fam. Phys.*, 60, 2, 477-483.
- Henry AM, Haukkamaa M (1999) Comparison of vaginal misoprostol and gemeprost as pre-treatment in first trimester pregnancy interruption. *Brit J. Obstet. Gynecol.*, 106, 540-543.
- Hoffman GE, McDonald T, Shedwick R, Nathanielsz PW (1991) Activation of cFos in Ovine Fetal Corticotrophin Releasing Hormone Neurons at the Time of Parturition. *Endocrinology*, 129, 6, 3227-3233.
- Kadanalı S, Küçüközkan T, Zor N, Kumtepe Y (1996) Comparison of labour induction with misoprostol vs. oxytocin / Prostaglandin E<sub>2</sub> in term pregnancy. *Int. J. Obstet. Gynecol.*, 55, 99-104.
- Kendrick KM, Keever EB, Hinton MR, Goode JA (1991) Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of oxytocin and vasopressin during parturition and vaginocervical stimulation in sheep. *Bra. Res. Bull.* 26, 803-807.
- Leung ST, Wathes DC, Young IR, Jenkin G (1999) Effect of labor induction on the expression of oxytocin receptor, cytochrome P450 aromatase and estradiol receptor in the reproductive tract of the late-pregnant ewe. *Biol. Reprod.*, 60, 814-820.
- Liu HS, Chu TY, Chang YK, Yu MH, Chen WH (1999) Intravaginal misoprostol as an effective method of labour induction at term. *Int. J. Obstet. Gynecol.*, 64, 49-53.
- Merrell DA, Koch MAT (1995) Induction of labour with intravaginal misoprostol in the second and third trimester of pregnancy. *SAMJ*, 85, 10, 1088-1090.
- Norman JE, Thong K.J, Baird DT (1991) Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *LANCET*, 338, 16, 1233-1236.
- Nuutila M, Toivonen J, Ylikorkola O, 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.
- Peters AR, Dent CN (1992) Induction of parturition in sheep using dexamethasone. *Vet. Rec.*, 131, 128-129.
- Rommereim DN, Slyter AL (1981) Effect of day gestation on inductions of lambing with flumethasone. *J. Anim. Sci.*, 53, 3, 564-6.
- Silver M (1988) Effect of maternal and fetal steroid concentrations of induction of parturition in sheep by inhibition of 3  $\beta$  -hydroxysteroid dehydrogenase. *J. Reprod. Fertil.*, 82, 457- 465.
- Silver M, Fowden AL (1991) Induction of labour in sheep by inhibition of 3- $\beta$  hydroxysteroid-dehydrogenase: Role of the fetal adrenal. *J. Develop. Physiol.*, 15, 169-174.
- Wood CE, Wood KE (1991) Induction of parturition by cortisol : effects on negative feedback sensitivity and plasma CRF. *J. Develop. Physiol.*, 16, 287-292.
- Yu HK, Cabalum T, Jansen CAM, Buster JE (1983) Androstenedione, testosterone and estradiol concentrations in fetal and maternal plasma in late pregnancy in the sheep. *Endocrinology*, 113, 6, 2216-2220.