

## İneklerde Suni Tohumlama Sonrası Fluniksin Meglumine Kullanımının Gebelik Oranları Üzerine Etkisi

The Effect of Flunixin Meglumine Administration after the Artificial Insemination on Pregnancy Rates in Cows

Zahid PAKSOY<sup>1</sup>, İbrahim AKAR<sup>2</sup>

### ÖZET

Fluniksin meglumine, veteriner hekimliğinde en yaygın kullanılan Nonsteroid antiinflatuar ajanlardan biridir. Bu ilaç, ineklerde tohumlama sonrası embriyonik ölümleri engellemek ve gebelik oranlarını artırmak amacıyla farklı günlerde kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, ineklerde suni tohumlama sonrası 14. günde fluniksin meglumine uygulamasının gebelik oranları üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Çalışmada holştayn ırkı sütçü inekler kullanıldı (n=60). Hayvanlar doğal östrüslerinde tohumlandı ve tohumlama sonrası rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (n=30) tohumlama sonrası 14. günde 2 ml serum fizyolojik verildi ve bu grup kontrol grubunu oluşturdu. İkinci gruba (n=30) ise tohumlama sonrası 14. günde 2,2 mg/kg dozunda fluniksin meglumine verildi ve bu grup tedavi grubunu oluşturdu. Tohumlama sonrası 45. günde hayvanlara rektal muayene yapılarak gebelik oranları belirlendi. Kontrol grubunda 30 hayvandan 17'si gebe kalırken, fluniksin meglumine verilen 30 inekten 24'ünde gebelik tespit edildi. Bu çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamakla beraber fluniksin meglumine verilen ineklerde gebelik oranlarının daha yüksek olduğu söylenebilir. Bu sebeple, suni tohumlama sonrası fluniksin meglumine uygulamasının gebeliğin devamını sağlamada faydalı olabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Fluniksin meglumine, İnek, Suni tohumlama, Gebelik.

### ABSTRACT

Flunixin meglumine is one of the most widely used non-steroidal anti-inflammatory agents in veterinary medicine. This drug is used on different days to prevent embryonic deaths and to increase pregnancy rates after insemination in cattle. The aim of this study was to evaluate the effect of flunixin meglumine administration on pregnancy rates at 14th day of post artificial insemination in cows. Holstein cows were used in the study (n=60). Animals were inseminated in natural oestrus and randomly divided into two groups after insemination. The first group (n=30) was administered 2 ml of saline post-insemination on the 14th day and this group constituted the control group. To the second group (n=30) was given flunixin meglumine at the dose of 2.2 mg / kg on the 14th day after insemination and this group constituted the treatment group. On the 45th day after insemination, animals were subjected to rectal examination and the pregnancy rates were determined. While 17 of 30 cows conceived in the control group, it was detected that 24 out of 30 cows treated with the flunixin meglumine was pregnant. This study showed that flunixin meglumine had a positive effect on pregnancy rates in cows. For this reason, it was concluded that flunixin meglumine administration after artificial insemination would be beneficial in maintaining the gestation.

**Keywords:** Flunixin meglumine, Cattle, Artificial insemination, Pregnancy

\*Bu çalışma için gerekli etik kurul izni Gümüşhane Üniversitesi, Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulundan alınmıştır.

<sup>1</sup>Yrd. Doç. Dr., Doğum ve Jinekoloji, Gümüşhane Üniversitesi Gümüşhane Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü

<sup>2</sup> Veteriner Hekim, Gümüşhane İl Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü, Hayvan Sağlığı Yetiştiriciliği ve Su Ürünleri Şube Müdürlüğü

**İletişim / Corresponding Author :** Zahid PAKSOY, paksoylnd@yahoo.com

**Geliş Tarihi / Received :** 13.10.2017

## GİRİŞ VE AMAÇ

Postpartum dönemde, ineklerde birçok enfeksiyon ve metabolizma hastalığı infertiliteye yol açmaktadır. Buna ilaveten; östrüsün hatalı tespiti, suni tohumlamanın yanlış zamanda yapılması, sakin kızgınlık, ovulasyonun gecikmesi, fertilizasyon yetersizliği, embriyonun anne tarafından tanınmaması, embriyonik ölümler, ineğin doğum sonrası negatif enerji dengesi içinde bulunması gibi birçok faktör de infertiliteye sebep olmaktadır.<sup>1-3</sup> Bu nedenle araştırmacılar inek ve düvelerde gebe kalma oranlarını artırmak için suni tohumlama ile birlikte farklı hormon ve ilaçlar kullanmaktadırlar. Bu hormonlardan en yaygın kullanılanı GnRH'tır. GnRH tohumlama ile birlikte kullanıldığında hipofizden LH salınımını artırarak ovulasyonun gerçekleşmesine yardımcı olur. Aynı zamanda korpus luteum oluşumunu destekler.<sup>4</sup> Tohumlamadan sonraki günlerde kullanıldığında ise korpus luteumu progesteron üretmesi yönünde destekler ve aksesör korpus luteumların meydana gelmesini sağlar.<sup>5</sup> Son zamanlarda hormon uygulamasına alternatif olarak Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD) kullanılmaya başlanmıştır.<sup>6-8</sup> Özellikle östrüs siklusunun 13-16. günlerinde bu ilaçlar enjekte edilmektedir.<sup>9-11</sup> Çünkü gebeliğin kritik günleri olarak bilinen 15-17. günleri civarında embriyo anne tarafından tanınmakta ve kabul edilmektedir.<sup>12</sup> NSAİD'lerin bu günlerde uygulanmasıyla uterustan Prostaglandin F2 alfa (PGF2 alfa) salınımı engellenmektedir. Böylece, PGF2 alfanın sebep olduğu korpus luteumun lizisi önlenmektedir.<sup>9</sup> Sonuçta, maternal kabulü

sağlayan faktörlerden olan progesteron hormonu salınmaya devam etmekte ve gebelik devam etmektedir.<sup>13</sup>

NSAİD'ler esas olarak anti inflamatuvar, analjezik ve antipiretik özellikleri sebebiyle kullanılırlar.<sup>14</sup> Etkilerini prostaglandinlerin sentezini önleyerek gösterirler. Prostaglandinler ağrı, ateş ve şişkinlik gibi yangı semptomlarını oluşturan mediatörlerdir.<sup>15</sup> NSAİD'ler, reproduktif organlarda da çok önemli etkilere sahiptir. Gebeliklerin sonlandırılması, kontrasepsiyon, post-operatif adezyonların önlenmesi ve uterus relaksasyonu gibi etkileri yapılan çalışmalar neticesinde ortaya çıkarılmıştır.<sup>16-20</sup> İlk kullanılmaya başlanan NSAİD aspirindir. Bununla birlikte bu grup içerisinde fluniksin meglumin, meloksikam, karprofen, indometazin, naproksen ve fenilbutazon gibi NSAİD'ler de bulunur.<sup>21</sup>

Fluniksin meglumin bunlar içerisinde en sık kullanılan ajanlardan biridir. Fluniksin meglumin ineklerde metritis ve mastitis gibi birçok hastalıkta yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.<sup>22,23</sup> Son yıllarda suni tohumlama sonrası gebelik oranlarını artırmak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Ancak yapılan bütün çalışmalarda, fluniksin meglumin, bir senkronizasyon protokolü sonrasında yapılan tohumlamayı takiben uygulanmıştır.

Bu çalışmanın amacı, doğal östrüs sonrası yapılan suni tohumlamayı takiben uygulanan fluniksin megluminin ineklerde gebelik oranları üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

## MATERYAL VE METOT

Postpartum 40-80. günler arasında bulunan 60 tane holştayn ırkı multipar inek materyal olarak kullanıldı. Çalışma için etik kurul izni, Gümüşhane Üniversitesi, Hayvan deneyleri yerel etik kurulundan alındı (10.05.2017 tarih ve 2017/1 sayılı karar). Hayvanlar Gümüşhane ili, Kelkit ve Köse ilçelerindeki işletmelerden temin edildi. Çiftliklerde yarı açık ahır sistemi mevcuttu. Sığırlar 3-4 yaşlarındaydı. Çalışmaya alınmadan önce yapılan kontrollerde hayvanların sağlıklı olduğu tespit edildi.

Materyal olarak kullanılan ineklerde gözlem metodu ile kızgınlıklar tespit edildi ve doğal östrüslerde suni tohumlama yapıldı. Daha sonra hayvanlar rastgele iki eşit gruba ayrıldı. Birinci gruba suni tohumlamadan 14

gün sonra kas içi yolla 2 ml serum fizyolojik uygulandı ve bu grup kontrol olarak değerlendirildi. İkinci gruba da tohumlama sonrası 14. günde kas içi yolla 2,2 mg/kg dozunda fluniksin meglumin (Flumeglin, Teknovet, Türkiye) verildi ve bu grup tedavi grubunu oluşturdu. Çalışmadaki bütün hayvanlara suni tohumlamadan 45 gün sonra rektal palpasyon yapılarak gebelikler belirlendi.

Kontrol ve tedavi gruplarındaki gebelik oranları Fisher exact testi ile karşılaştırıldı. Bu analizler için Graphpad Prism 6 programı (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) kullanıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR VE TARTIŞMA

Çalışma sonrası 45. günde yapılan rektal muayenede kontrol grubunda gebelik oranı %57 (17/30) iken fluniksin meglumin verilen tedavi grubunda %80 (24/30) olarak tespit edildi. Fluniksin meglumin verilen grupta gebelik oranı daha yüksekti (Şekil 1). Ancak bu farklılığın istatistikî olarak anlamlı olmadığı belirlendi.

Bu çalışmada, ineklere suni tohumlama sonrası fluniksin meglumin uygulandığında gebelik oranları yükseldi. Bununla birlikte gebelik oranlarındaki bu yükselme istatistikî olarak anlamsız bulundu. İneklerde gebeliğin anne tarafından tanınması; korpus luteumdan progesteron salgılanması, embriyo tarafından bovine interferon-tau üretilmesi, uterustaki östradiol reseptörlerinin inhibisyonu, oksitosin reseptörlerinin azalması, PGF2 alfa sekresyonunun engellenmesi ve endometrial proteinlerin üretilmesi gibi farklı mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Bu yolakların herhangi birindeki aksaklık infertilite ile sonuçlanmaktadır.<sup>12</sup> İneklerde infertilite tedavisinde genellikle hormonlar kullanılmaktadır. GnRH, LH, PGF2 alfa ve progestagenler bu amaçla kullanılan hormonlardandır.<sup>24</sup> Ancak hormon kullanımı ile infertilite her zaman kontrol altına alınamamaktadır. Bu sebeple, hormonlara

alternatif olarak NSAİD'ler infertilite tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Son yıllarda fluniksin meglumin başta olmak üzere birçok NSAİD ineklerde gebelik oranlarını artırmak için kullanılmıştır.<sup>25-27</sup> Fluniksin meglumin kullanılan çalışmaların bir kısmında gebelik oranlarının yükseldiği<sup>6,10,28,29</sup>, bir kısmında değişiklik olmadığı<sup>7,8,30</sup>, bazı çalışmalarda da azaldığı bildirilmektedir.<sup>31,32</sup> Bu çalışmada ise doğal östrüsü takip eden 14. günde fluniksin meglumin uygulamasının gebelik oranları üzerine etkisi incelendi.

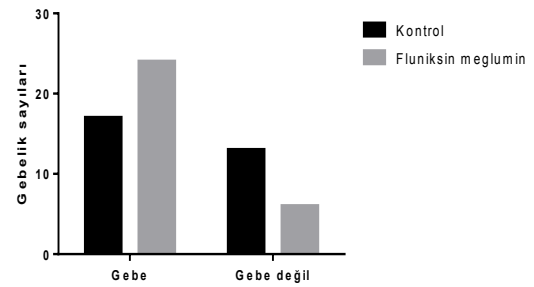
Merrill ve ark. tarafından inek ve düveler üzerinde yapılan çalışmalarda, stres altındaki hayvanlarda tohumlama sonrası fluniksin meglumin uygulamasının gebelik oranları üzerindeki etkileri incelenmiştir.<sup>6,10,28</sup> Araştırmacılar her üç çalışmada da tohumlama öncesi hayvanları senkronize etmişler ve tohumlama sonrası 14. günde fluniksin meglumin uygulamasının stres altındaki hayvanlarda gebelik oranlarını artırdığını bildirmişlerdir. Repeat breeder düveler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada da östrüs senkronizasyonu sonrası hayvanlar tohumlanmış ve tohumlama sonrası 15 ve 16. günlerde fluniksin meglumin enjeksiyonu (1,1 mg/kg) yapılmıştır. Araştırmacılar,

çalışma sonucunda fluniksin megluminin gebelik oranlarını artırdığını bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamakla beraber ST sonrası 14. günde fluniksin meglumin kullanımı gebelik oranlarını yükseltti. Bu sonuç gebelik oranlarındaki yükselmenin östrüs senkronizasyonu ile ilgili olmadığını göstermiştir. Çünkü bizim çalışmamızda doğal östrüste hayvanlar tohumlanırken yukarıdaki çalışmalarda senkronizasyon sonrası tohumlamalar yapılmıştır.

İnek ve düveler üzerinde yapılan gebelikle ilgili başka bir çalışmada tohumlama sonrası fluniksin meglumin kullanımının gebelik oranları üzerine olan etkisi araştırılmıştır.<sup>30</sup> Araştırmacılar, önce inek ve düveleri senkronize etmişler ve daha sonra östrüsü gözleyerek ST yapmışlardır. Tohumlama sonrası 13. günde hayvanlara tek doz fluniksin meglumin (1,1 mg/kg) enjekte etmişlerdir. Bu uygulama neticesinde fluniksin meglumin ile tedavi edilen ve kontrol grubunda bulunan hayvanlar arasında bir fark bulunmadığını rapor etmişlerdir. Bu durumun sebebi gebeliğin kritik günlerinden 24-48 saat daha önce fluniksin meglumin enjeksiyonunun yapılması olabilir. Çünkü fluniksin megluminin yarı ömrü yaklaşık 8 saat olup kritik günlerde PGF2 alfa salınımını engelleyecek düzeyde ilaç uterusu yoğunlaşmamış olabilir.<sup>21</sup>

Dursun inek ve düveler üzerinde yaptığı çalışmada, tohumlama sonrası 15-16. günde

sığırlara çift doz fluniksin meglumin (1,1 mg/kg) uygulaması yapmıştır.<sup>31</sup> fluniksin megluminin kontrol grubuna göre gebelik oranlarını azalttığını bildirmiştir. Bu azalmanın sebebini de kullandığı materyalin daha önceden gebe kalmamış hayvanlar olması ve çevresel şartlar olarak belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ise istatistiksel anlamlı olmasa da fluniksin meglumin grubundaki ineklerde gebelik oranları daha yüksekti. Bu durumun sebebi bizim kullandığımız fluniksin meglumin dozunun daha yüksek olması olabilir. Bunun dışında kullandığımız hayvan ırkının farklı olması ve çalışmanın sağlıklı hayvanlarda yürütülmesi gebelik oranlarının yüksekliği ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca yukarıdaki çalışmada kullanılan senkronizasyon yöntemi ve tohumlama ile ilgili faktörlerde gebelik oranlarındaki düşüşün başka bir sebebi olabilir.



Şekil 1. Gebelik oranları üzerinde fluniksin megluminin etkileri.

Gruplar arasında istatistikî bir fark yoktur ( $P>0.05$ ).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamasına rağmen tohumlama sonrası fluniksin meglumin uygulaması ile ineklerde gebelik oranları yükselmiştir. Bu ilacın ekonomik ve kolay uygulanabilir olması sebebiyle gebelik oranlarını artırmak

için kullanılması tavsiye edilebilir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda fluniksin megluminin gebeliğin maternal kabulünü sağlayan mekanizmalarla arasındaki ilişkinin incelenmesi daha faydalı sonuçlara ulaşılmasını sağlayabilir.

#### KAYNAKLAR

- Noakes ED, Parkinson TJ, England GCW. (2001). Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics. 8th ed., Saunders Company, London, UK.
- Gordon I. (2004). Reproductive Technology in Farm Animals. Cromwell Press, Trowbridge, UK.
- Walsh SW, Williams EJ, Evans AC. (2011). A review of the causes of poor fertility in high milk producing dairy cows. Anim Reprod Sci, 123(3-4): 127-138.
- Alaçam E. (1999). Hormonların klinik kullanımları. In "Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite", Ed; Alaçam E, Medisan Yayınevi, Ankara, TÜRKİYE.
- Rajamahendran R, Ambrose JD, Schmitt EJ, Thatcher MJ, Thatcher WW. (1998). Effects of buserelin injection and deslorelin (GnRH-agonist) implants on plasma progesterone, LH, accessory CL formation, follicle and corpus luteum dynamics in Holstein cows. Theriogenology, 50(7): 1141-1155.
- Merrill ML, Ansotegui RP, Burns PD, MacNeil MD, Geary TW. (2007). Effects of flunixin meglumine and transportation on establishment of pregnancy in beef cows. J Ani Sci, 85(6): 1547-1554.
- Rabaglino MB, Risco CA, Thatcher MJ, Lima F, Santos JE, Thatcher WW. (2010). Use of a five-day progesterone-based timed AI protocol to determine if flunixin meglumine improves pregnancy per timed AI in dairy heifers. Theriogenology, 73(9): 1311-1318.
- Lucacin E, Pinto-Neto A, Mota MF, Acco A, Souza MIL, Alberton J, Silva AV. (2010). Effects of flunixin meglumine on reproductive parameters in beef cattle. Anim Reprod, 7(2): 75-79.
- Odensvik K, Gustafsson H, Kindahl H. (1998). The effect on luteolysis by intensive oral administration of flunixin granules in heifers. Anim Reprod Sci, 50, 35-44.
- Merrill ML, Ansotegui RP, Wamsley NE, Burns PD, and Geary TW. (2003). Effects of Flunixin Meglumine on Embryonic Loss in Stressed Beef Cows. Proceedings, Western Section, American Society of Animal Science, Vol. 54.
- Doğruer G, Sarıbay MK, Karaca F. (2007) Repeat Breeder Sorunlu Düvelerde Fluniksın Meglumin Uygulamalarının Gebelik Oranı Üzerine Etkisi. FÜ Sağ Bil Derg, 21(6): 263-268.
- Binelli M, Thatcher WW, Mattos R and Baruselli PS. (2001). Antiluteolytic strategies to improve fertility in cattle. Theriogenology, 56(9): 1451-1463.
- Senger PL. (2003) Pathways to Pregnancy and Parturition. 2nd ed., Current Conception, Inc., Pullman.
- Saraf S. (2008) NSAIDs: Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview, PharmaMed Press.
- Rao P, Knaus EE. (2008) Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. J Pharm Pharm Sci, 11(2): 81-110.
- Muzii L, Marana R, Brunetti L, Margutti F, Vacca M, Mancuso S. (1998) Postoperative adhesion prevention with low-dose aspirin: effect through the selective inhibition of thromboxane production. Hum Reprod, 13(6): 1486-1489.
- Slattery MM, Friel AM, Healy DG, Morrison JJ. (2001). Uterine Relaxant Effects of Cyclooxygenase- 2 Inhibitors In Vitro. Obstet Gynecol, 98(4): 563-569.
- Salhab AS, Amro BI, Shomaf MS. (2003). Further investigation on meloxicam contraceptiveity in female rabbits: luteinizing unruptured follicles, a microscopic evidence. Contraception 67: 485-489.
- Paksoy Z, Kırbaş A. (2014). Termination of pregnancy using carprofen, flunixin meglumine and meloxicam in rats. International Congress of Life Sciences, Iasi, ROMANIA.
- Paksoy Z, Kırbaş A. (2017). Evaluation of the contraceptive effects of carprofen, flunixin meglumine and meloxicam in rats. Veterinarni Medicina, 62(5): 274-278.
- Boothe DM. (2001). The Analgesic, Antipyretic, Anti-inflammatory Drugs. In "Veterinary pharmacology and therapeutics", Ed; Adams HR, Blackwell Publishing, Iowa, USA.
- Amiridis GS, Leontides L, Tassos E, Kostoulas P, Fthenakis, GC. (2001). Flunixin meglumine accelerates uterine involution and shortens the calving- to- first- oestrus interval in cows with puerperal metritis. J Vet Pharmacol Ther, 24(5): 365-367.
- Yeiser EE, Leslie KE, McGilliard ML, Petersson-Wolfe CS. (2012). The effects of experimentally induced Escherichia coli mastitis and flunixin meglumine administration on activity measures, feed intake, and milk parameters. J Dairy Sci, 95(9): 4939-4949.
- Şenünver A, Nak Y. (2013). İnfertilite. In "Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji", Eds; Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A. Medipres, Malatya, TÜRKİYE.
- Amiridis GS, Tsiligianni T, Dovolou E, Rekkas C, Vouzas D, Menegatos I. (2009). Combined administration of gonadotropin-releasing hormone, progesterone, and meloxicam is an effective treatment for the repeat-breeder cow. Theriogenology, 72(4): 542-548.
- Von Krueger X, Heuwieser W. (2010). Effect of flunixin meglumine and carprofen on pregnancy rates in dairy cattle. J Dairy Sci, 93(11): 5140-5146.
- Heuwieser W, Iwersen M, Goetze L. (2011). Efficacy of carprofen on conception rates in lactating dairy cows after subcutaneous or intrauterine administration at the time of breeding. J Dairy Sci, 94(1): 146-151.
- Merrill ML, Ansotegui RP, Paterson JA, and Geary TW. (2004). Effect of Flunixin Meglumine on Early Embryonic Mortality in Stressed Beef Females. Proceedings, Western Section, American Society of Animal Science, Vol. 55: 304-307.
- Emre B, Zonturlu AK, Korkmaz Ö. (2012). Sütçü ineklerde Ovsynch protokolünü takiben uygulanan Fluniksın Meglumin'in gebelik oranı üzerine etkisi. Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 1(2): 88-91.
- Geary TW, Ansotegui RP, MacNeil MD, Roberts AJ, Waterman RC. (2010). Effects of flunixin meglumine on pregnancy establishment in beef cattle. J Anim Sci, 88(3): 943-949.
- Dursun Ş. (2011). Laktasyonda olmayan isviçre esmeri inek ve düvelerde ketoprofen ve flunixin meglumin uygulamasının gebe kalma oranı üzerine etkisi. Doktora tezi, SÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Özyurtlu N, Çetin Y, Küçükaslan İ, Kocamüftüoğlu M. (2016). İneklerde Tohumlama Sonrası Fluniksın Meglumin, Meloksikam ve PGE2 Uygulamalarının Gebelik Oranları Üzerine Etkisi. Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 5(2): 105-109.