



İneklerde Nonsteroid Antiinflatuar İlaçların Reprodüktif Amaçlı Kullanımı

Hasan ALKAN¹, Hüseyin ERDEM¹✉

1. Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Konya, TÜRKİYE.

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
01.02.2017	29.05.2017	25.04.2018

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Alkan H, Erdem H: İneklerde Nonsteroid Antiinflatuar İlaçların Reprodüktif Amaçlı Kullanımı. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, 13 (1): 112-120, 2018. DOI: 10.17094/ataunivbd.289219

Öz: Veteriner hekimlik alanında nonsteroid antiinflatuar ilaçlar; ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkilerinden dolayı yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu etkilerini prostaglandinlerin sentezinden sorumlu siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek göstermektedirler. Prostaglandinler; çiftlik hayvanlarında ovaryum, uterus, plasenta ve hipofiz gibi reprodüktif açıdan önemli organlar üzerinde görevler almaktadırlar. Reprodüktif performans üzerine hem pozitif hem de negatif etki oluşturabilmektedirler. Prostaglandinlerin olumlu/olumsuz etkilerinin düzenlenmesinde en iyi seçenek nonsteroid antiinflatuar ilaçlardır. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar fertilitiyi artırmak amacıyla; suni tohumlama ve embriyo transferi sırası/sonrasında, repeat breder ineklerde uygulanabilmektedir. Aynı zamanda güç doğum olgularında, postpartum süreçte şekillenen retensiyon sekundinarum, akut septik metritis ve sublinik endometritis durumlarında da kullanılmaktadır. Sunulan derlemede, kullanımı giderek yaygınlaşan nonsteroid antiinflatuar ilaçların reprodüktif performansı artırmak amacıyla uygulanması hakkında yeni bilgilerin sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gebe kalma oranı, İnek, NSAID, Reprodüksiyon.

Reproductive Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Cows

Abstract: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs is widely used in veterinary medicine due to their analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effects. These effects are shown by inhibiting the enzyme cyclooxygenase (COX) responsible for the synthesis of prostaglandins. Prostaglandins are involved in many reproductive organs such as ovaries, uterus, placenta and pituitary gland. They can have both positive and negative effects on reproductive performance. The best choice is nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the regulation of the positive/negative effects of the prostaglandins. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs can be administered to repeat breeder cows in order to increase fertility, during/after artificial insemination and embryo transfer. It is also used in cases such as dystocia, postpartum period retentio secundinarium, acute septic metritis and subclinical endometritis. The aim of this review is to present new information about the applications of nonsteroid anti-inflammatory drugs, which are becoming increasingly widespread to improve reproductive performance.

Keywords: Conception rate, Cow, NSAID, Reproduction.

✉ Hüseyin ERDEM

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Konya, TÜRKİYE.
e-posta: erdemh@selcuk.edu.tr

GİRİŞ

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID); ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkileri nedeniyle beşeri ve veteriner hekimlik alanında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (1,2). NSAID'lar prostaglandin sentezinden sorumlu siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek beklenen etkilerini göstermektedirler. Vücutta herhangi bir nedenle hücre hasarı meydana geldiğinde, hasarlı hücre duvarından fosfolipidler salınarak araşidonik asit üretimi gerçekleşmektedir. Daha sonra araşidonik asitin; prostaglandin D₂, prostaglandin E₂ ve prostaglandin F_{2α} gibi birçok farklı ürüne dönüşümü meydana gelmekte ve bu dönüşümlerde COX enzimi görev almaktadır (3). COX enziminin, COX-1, COX-2 ve COX-3 olmak üzere üç farklı izoformu bulunmaktadır. COX-1 kurucu (temel) bir enzimdir ve birçok fizyolojik süreçte etkili olan prostaglandin sentezinde görev almaktadır. Örneğin gastrointestinal sistem, böbrek, trombosit ve vasküler endotelium gibi birçok dokuda bulunmaktadır (4). COX-2 enzimi ise; indüklenebilir bir enzimdir ve temel olarak birçok hücrede yangı süreci ile ilişkili olarak sentezlenmektedir. Vücutta çeşitli sitokin, mitojen, endotoksin veya lipopolisakaritler ile karşılaştığında; COX-2 enziminin miktarında, yangıyla ilişkili olarak çarpıcı bir şekilde artış meydana gelmektedir (5). Son yıllarda COX-1 ve COX-2 enzimleri dışında, karakteristik olmayan üçüncü bir siklooksijenaz enzimi (COX-3) daha bulunmuştur. Bu enzim köpeklerde özellikle serebral korteks ve kalp dokusundan, yüksek konsantrasyonlarda izole edilmiştir (4).

Siklooksijenaz tarafından sentezlenen prostaglandinler, birçok fizyolojik ve patolojik olayda görev almaktadırlar. İmmun yanıtın ve yangının düzenlenmesi, kalsiyum hareketi, damar düz kas hücrelerinin kasılması ve gevşemesi, trombositlerin toplanması, ayrılması ve vücut sıcaklığının düzenlenmesi gibi birçok olayda prostaglandinlerin rolü vardır (6). Aynı zamanda reproduktif açıdan önemli fonksiyonları olan uterus ve ovaryum gibi genital organlar ile plasenta ve hipofiz gibi salgı ve salınım yapan bezler üzerinde de etkili olmaktadır.

Prostaglandinler; ovulasyon, luteal fonksiyon, gebeliğin maternal kabulü, implantasyon, doğum, postpartum uterus enfeksiyonları ve postpartum ovaryum aktivitesinin yeniden başlaması gibi birçok reproduktif olayda görev alırlar (7). Prostaglandinlerin bu önemli etkilerinin düzenlenmesinde NSAID'lar sıklıkla kullanılmaktadır (8).

NSAID'lar, genellikle inhibe ettikleri COX enzimine göre sınıflandırılmaktadır. Buna göre COX-1 spesifik, COX spesifik olmayan, COX-2 selektif ve COX-2 spesifik ajanlar olarak adlandırılmaktadırlar. COX-1 spesifik ajanlar (aspirin), etkilerini COX-2'yi inhibe etmeden COX-1 enzimi baskılayarak gösterirler. COX spesifik olmayan ajanlar (diklofenak, ketorolak, flunixin meglumin), her iki enzimi de engelleyerek etki etmektedir. COX-2 selektif ajanlar (meloksikam, karprofen), COX-2 enzimi baskırlar fakat tedavi dozlarının üzerine çıktığında COX-1 enzimi de baskılamaktadırlar. COX-2 spesifik ajanlar ise (selokoksib, rofekoksib), maksimum dozlarda kullanılsa bile COX-1 enzimi baskılamamaktadırlar (8).

NSAID'ların uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanımı, gastrik mukoza üzerine önemli yan etkiler oluşturmaktadır. Prostaglandinlerin mide mukozası üzerine koruyucu etkileri bulunmaktadır. Midede prostaglandin sentezinin engellenmesi sonucu gastrik mukoza hasarlara duyarlı hale gelmektedir. NSAID'ların mide üzerine istenmeyen etkileri, hem prostaglandin sentezini engellemelerinden hem de asidik özelliklerinden dolayı direkt mide mukozasına zarar vermelerinden kaynaklanmaktadır. NSAID'lar gastrointestinal sistemde hemoraji, perforasyon, gastrik ülser ve ülserlerin iyileşmesinde gecikmeye neden olabilmektedirler (9). Ayrıca NSAID'ların platelet agregasyonunu engellemesi, böbrekte elektrolit dengesi bozması ve buna bağlı oluşan hipertansiyonun kardiovasküler sistemde yan etki oluşturduğu bildirilmiştir. Özellikle COX-2 inhibitörleri olmak üzere NSAID'lar miyokardiyal infarktusa ve kalp krizine de neden olabilmektedirler.

Rofecoxib ve diklofenakın kalp hasarına bağlı ölüme neden olduğu bildirilmiştir (10).

Sunulan derlemede, kullanımı giderek yaygınlaşan NSAID'ların reproduktif performansın artırılmasına yönelik uygulamaları hakkında yeni bilgilerin verilmesi amaçlanmıştır.

1. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçların Suni Tohumlama Uygulamalarında Kullanımı

1.1. Suni Tohumlama Sırasında NSAID Uygulamaları

Suni tohumlama ve embriyo transferi uygulamalarında genital organların manipülasyonu veya kataterin serviksten geçirilmesi amacıyla yapılan girişimler travmayla sonuçlanabilir. Bunun sonucu olarak endometriyumda yangı süreci başlamakta ve sonuç olarak endometriyumda sitokin ve prostaglandin gibi kimyasal mediyatörlerin salınımı gerçekleşmektedir. Özellikle erken gelişim döneminde PGF2 α 'nın salınımı, embriyo üzerinde negatif bir etki oluşturmaktadır. Bu durum da embriyo kalitesinin bozulmasına ve erken gelişim döneminde embriyonun bölünmelerinin aksamasına neden olmaktadır (11, 12).

Wann ve Randel (13), postpartum 35. günde iki dakikalık uterus manipülasyonunun birden fazla doğum yapmış ineklerde plazma prostaglandin metaboliti (PGFM) düzeyinin artmasıyla sonuçlandığını bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada da tohumlama sonrası 2 saat boyunca PGF2 α salınımının uyarıldığı ve östrus sonrası 6. günde bazal PGF2 α düzeyinin tohumlama yapılmayanlara göre 2 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (14). Bu nedenlerden dolayı PGF2 α 'nın olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla NSAID'lar kullanılmaktadır (15).

Heuwieser ve ark (12), tohumlama sırasında deri altı, tohumlama sonrası 12. ve 24. saatlerde uterus içi olarak uygulanan karprofenin gebe kalma oranı üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmada deri altı uygulanan karprofenin gebelik oranını etkilemediği, fakat uterus içi uygulamanın gebe kalma oranını düşürdüğü ve takip eden ilk servis periyodunda da konsepsiyon oranı üzerine negatif etki oluşturduğu bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada (11) ise PGF2 α 'nın embriyo üzerindeki

zararlı etkisini ortadan kaldırmak amacıyla, suni tohumlama (ST)'dan 5 gün sonra damar içi flunixin meglumin uygulanmıştır. Kontrol grubundaki hayvanlarda gebe kalma oranı (%31.4) ile flunixin meglumin uygulanan gruptaki hayvanların gebelik oranları (%37.0) arasında herhangi bir istatistiksel farklılık belirlenmemiştir.

1.2. Suni Tohumlama Sonrası NSAID Uygulamaları

Erken gebelik döneminde embriyo, uterus ve ovaryum arasında bir etkileşim mevcuttur. Bu dönemde korpus luteumun lize olmasına neden olan PGF2 α salınımı, embriyonun trofoblast hücreleri tarafından sentezlenen ve primer antiluteolitik sinyal olan interferon tau (IFN- τ) tarafından engellenmektedir. Bunun sonucu olarak gebeliğin maternal kabulü gerçekleşmektedir. Bununla birlikte anne ve embriyo arasında gelişime bağlı senkronizasyon farklılıkları meydana geldiğinde, embriyo/konseptus luteolitik etkili PGF2 α salınımını yeterli derecede baskılayamaz ve embriyonik ölümler meydana gelir. Bu durum zayıf şekilde gelişen konseptusun az veya belirlenemeyecek miktarlarda IFN- τ üretmesinden kaynaklanmaktadır. Bu noktadan yola çıkarak NSAID'lar ile PGF2 α salınımının baskılanması korpus luteum ömrünün uzatılması ve bu sayede yavaş veya zayıf olarak gelişen embriyoya yeterli IFN- τ salınımı için zaman kazandırılması hedeflenmektedir (15,16,17,18).

Güzeloğlu ve ark (17), yaptıkları çalışmada Holstein ırkı düvelere tohumlama sonrası 15. günün akşamı ve 16. günün sabahı 12 saat ara ile kas içi flunixin meglumin uygulamasının gebe kalma oranını artırdığını bildirmişlerdir. Gebe kalma oranları flunixin meglumin uygulanan grupta %76.9, kontrol grubunda ise %50 olarak bulunmuştur (P<0.05). Emre ve ark (19) ise, sütçü ineklerde Ovsynch protokolünü takiben tohumlama sonrası 13. günün akşamı ve 14. günün sabahı 12 saat arayla iki kez flunixin meglumin uygulamışlardır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda kontrol grubu ile çalışma grubu arasında gebelik oranlarında herhangi bir istatistiksel farklılık olmamasına rağmen; tedavi grubunda gebeliklerin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (20). Von Krueger ve Heuwieser (21) ise, tohumlama

sonrası 14-15. ve 15-16. günlerde olmak üzere iki farklı grupta fluniksin meglumin veya 15. günde karprofen uygulamasının gebe kalma oranını etkilemediğini bildirmişlerdir.

Holstein ırkı düvelere yapılan bir çalışmada ise, tohumlama sonrası 15. günde meloksikam uygulanmış ve tedavi grubunda gebelik oranı %24.3, kontrol grubunda ise %52 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda meloksikamın sığırlarda gebelik sırasında kullanımının güvenli olduğu düşünülmeye rağmen, gebeliğin maternal kabul sürecinde zararlı olabileceği vurgulanmıştır. Bu zararlı etkinin nedeninin ise, meloksikamın yarılanma ömrünün oldukça uzun olmasından dolayı implantasyon sürecinde de görev alan prostaglandinler üzerine olumsuz etki oluşturmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (18).

2. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçların Embriyo Transferi Uygulamalarında Kullanımı

Dünyada yaklaşık olarak yılda 400.000 in vitro ve 600.000'den fazla ise in vivo olarak üretilen embriyolar sığırlara transfer edilmektedir (22). Yapılan embriyo transferi sonrası elde edilen gebelik oranlarında farklılıklar vardır. Bu farklılıkların olması değişik maliyetlerin oluşmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla embriyo transferinde birim embriyo/gebelik maliyeti tekniğin sahada rutin olarak uygulanmasını etkileyen en önemli faktördür (23).

Embriyo transferi uygulamalarında gebe kalma oranlarını artırmak amacıyla transfer öncesi/sırasında NSAID kullanımları genelde olumlu sonuçlar vermektedir. Embriyo transferi sırasında uterusun manipüle edilmesi ve katater aracılığıyla serviksin geçilmeye çalışılması; uterus ve kanda PGF2 α düzeylerinin artmasına neden olmaktadır. Uterus lumeninde PGF2 α 'nın artması, embriyonik gelişimi ve embriyo kalitesini olumsuz etkilemektedir. Kanda artan PGF2 α ise, luteal fonksiyonun aksamasına veya kesintiye uğramasına neden olarak gebeliğin oluşmasını engellenmektedir (24).

Yapılan bir çalışmada ineklere embriyo transferi öncesi tek doz ibuprofen lizinat uygulandığında

gebelik oranının %82 (kontrol grubu %56) olduğu belirlenmiş ve ibuprofen lizinatin, embriyo transferinden 1 saat önce uygulanmasının ineklerde gebelik oranını önemli derecede artırdığı ve sığırlarda yardımcı üreme teknikleri için kullanımının yararlı, etkili ve güvenli olduğu ifade edilmektedir (25).

Bülbül ve ark (26) ise, Grade I kalite embriyoların transferi öncesi fluniksin meglumin uyguladıklarında gebelik oranını %50, kontrol grubunda ise %52.6 olarak elde ettiklerini bildirmektedirler. Araştırmacılar elde edilen gebelik oranlarında farklılık olmamasının nedenini, transfer edilen embriyoların kalitelerinin Grade I olmasına bağlamaktadırlar. Nitekim Grade I kalite embriyoların PGF2 α 'nın negatif etkisini tolere edebildikleri, bununla birlikte Grade II kalite embriyoların toleranslarının daha düşük olduğu yapılan araştırmalarda belirtilmektedir. Bu araştırmalara göre Grade II kalite embriyoların transferi sırasında fluniksin meglumin uygulamasının gebe kalma oranlarında artış sağladığı belirlenmiştir (26,27).

Serviksi zor geçilen hayvanlarda, NSAID uygulanması ile embriyo transferi sonrasında gebelik oranlarında daha başarılı sonuçların alınması sağlanmaktadır. İn vitro üretilen embriyoların düvelere transferi sırasında meloksikam uygulandığı bir çalışmada (28); kontrol ve meloksikam grupları kendi aralarında serviksi kolay geçilenler (<60 sn) ve serviksi zor geçilenler (>80sn) olmak üzere alt iki gruba ayrılmıştır. Ortalama gebelik oranları kontrol grubunda %49.02, meloksikam grubunda ise %66.67 bulunmuştur (P<0.01). Kontrol ve meloksikam grupları arasında serviksi kolay geçilen gruplar karşılaştırıldığında gebelik oranlarında istatistiksel açıdan önemli bir fark olmamasına rağmen (sırasıyla %69.64; %67.44) serviksi zor geçilen gruplar arasında ise istatistiksel açıdan farklılık belirlenmiştir (sırasıyla %23.91; %66.13). Bu sonuçlar doğrultusunda serviksi zor geçilen hayvanlarda embriyo transferi sırasında meloksikam uygulamasının gebelik oranlarına pozitif bir etki oluşturduğu bildirilmiştir. Lopes ve ark (29) da, embriyo transferi sırasında uygulanan meloksikamın gebelik oranını artırdığını (Meloksikam grubu %72.51; kontrol grubu %45.24)

belirlemişlerdir. Serviks geçilme skoruna göre değerlendirildiğinde ise; meloksikam grubunda serviksi kolay geçilen hayvanlarda gebelik oranı, zor geçilenlere göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %90.48; %54.54). Bu yüzden serviksi zor geçilen hayvanlarda, meloksikamın tekrarlayan ve yüksek dozlarda kullanılması ile daha başarılı sonuçlar elde edilebileceği vurgulanmıştır.

3. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçların Repeat Breeder İneklerde Kullanımı

Repeat breeder düvelere, tohumlama sonrası 15 ve 16. günlerde yapılan fluniksin meglumin uygulamasının gebelik oranı üzerine etkisi araştırılmış ve gebelik oranı fluniksin meglumin grubunda %50 iken, kontrol grubunda ise %20 olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar iki grup arasında istatistiki açıdan bir farklılık olmamasına rağmen, repeat breeder düvelerde gebelik oranlarının artırılması amacıyla yapılan fluniksin meglumin uygulamasının faydalı olabileceğini belirtmektedirler (30).

Yapılan başka bir çalışmada ise, fluniksin meglumin ve meloksikam uygulamasının repeat breeder ineklerde gebelik oranı ve gebelik kayıpları üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Gebelik oranları; fluniksin meglumin, meloksikam ve kontrol grubunda sırasıyla %28.33, %30 ve %31.67 olarak bulunmuştur ($P>0.05$). Ayrıca tohumlama sonrası 60. güne kadar gebelik kayıpları değerlendirilmiş ve gruplar arasında istatistiki farklılık bulunmamıştır (Gebelik kayıpları, sırasıyla %11.76; %16.7; %10.53). Bu sonuçlara göre araştırmacılar; repeat breeder ineklerde gebeliğin maternal kabulü döneminde uygulanan fluniksin meglumin ve meloksikamın, gebelik oranlarının artırılması ve gebelik kayıplarının düşürülmesi üzerine önemli bir etkisinin olmadığı kanısına varmışlardır (31).

Repeat breeder ineklerde yapılan başka bir çalışmada ise; gebe kalma oranını artırmak amacıyla kullanılan GnRH, progesteron ve meloksikamın etkisi değerlendirilmiştir. Birinci gruba, tohumlamadan 4-6 saat önce GnRH enjeksiyonu yapılmış; ikinci gruba tohumlama sonrası 4-6. günler arası progesteron içeren jel kapsül intravaginal uygulanmış; üçüncü gruba 16, 17 ve 18. günlerde meloksikam enjeksiyonu

yapılmış; dördüncü gruba bu üç uygulama kombine edilerek uygulanmış ve beşinci gruba ise herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Uygulama gruplarında gebe kalma oranı sırasıyla %21.75, %29.41, %29.03, %37.76 ve %20.56 bulunmuştur. Dördüncü grubun gebe kalma oranı, birinci ve beşinci gruba göre istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (32).

4. Güç Doğumlar Sonrası NSAID Kullanımı

Doğum süreci, ineğin sağlığını ve refahını etkileyen kritik bir dönemdir. Normal doğum, ineğin bir sonraki gebe kalma periyodunda iyi bir fertilitate gösterebilmesi ve genetik potansiyeli doğrultusunda yüksek süt verimine ulaşabilmesi için ön koşuldur. Güç doğumlar ise; buzağı yaşamını olumsuz etkileyen, ineğin süt verimi ve fertilitatesini azaltan, hayvanların kesime gönderilme riskinin artmasına neden olan bir sorundur. Ayrıca metritis, endometritis ve sıklıkla retensiyon sekondinarum gibi doğum sonrası sorunlarla karşı karşıya kalma riski artmaktadır (33).

Yapılan bir çalışmada (34), İngiltere'de veteriner hekimlerin; güç doğum geçiren ineklere %66, sezaryen operasyonu sonrası ise %68 oranında NSAID yaptıkları bildirilmektedir. Huxley ve Whay (35); 1029 çiftçi ile yaptıkları anket çalışmasında, 448 (%49.6) çiftçinin orta dereceli güç doğum vakalarında analjezik uygulanması gerektiğini savunduğunu ve bu analjezi maliyetinin 10 doları geçtiğini bildirmektedirler.

İnek ve düvelerde (n=1332) yapılan bir çalışmada; doğumdan yaklaşık 2 ve 24 saat sonra damar içi olarak fluniksin meglumin uygulanmış ve hayvanların süt verimleri, sağlık durumları haftalık olarak kayıt altına alınmıştır. Fluniksin meglumin tedavisinin kontrol grubuna göre; hipokalsemi, abomasum deplasmanı, klinik ketozis ve mastitis görülme oranları üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Buna karşın uygulamanın, ineklerde retensiyon sekondinarumun 2.5 kat, metritisin ise 1.5 kat daha fazla görülme riskini artırdığı belirlenmiştir. Süt verimlerinde ise hiçbir farklılık belirlenmemiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda; NSAID'ların, retensiyon sekondinarum ve metritis riskini artırması nedeniyle doğumun

gerçekleştiği gün kullanılması tavsiye edilmemektedir (36). Bunun aksine doğum sırasında ve 24 saat sonra ketoprefon uygulamasının retensiyon sekondinarum görülme insidensini 1.7 kez azalttığını belirten çalışma da bulunmaktadır. Aynı zamanda tedavinin; hipokalsemi insidensini, endometritis skorunu veya doğum sonrası 20-25. günlerde bir korpus luteum bulunmasını ve erken laktasyon döneminde süt verimini etkilemediği bildirilmiştir (37).

5. Akut Septik Metritislerde NSAID Kullanımı

Akut septik metritis, doğumdan sonraki ilk 2 hafta (özellikle 4-10 gün) içerisinde meydana gelen ve uterusun bakteriyel enfeksiyonu sonucu şekillenen; vücut sıcaklığının >39.5 °C olduğu, kötü kokulu, sulu, kırmızı-kahverengi uterus akıntısı ile karakterize sistemik bir hastalıktır (38). Bu vakaların tedavisinde özellikle hayvanın hayatını tehlikeye sokan toksik durumu ortadan kaldırmak amacıyla; antibiyotikler, sıvı elektrolit takviyesi ve NSAID sıklıkla kullanılmaktadır (39,40).

Drillich ve ark (41), akut puerperal metritisli ineklere sistemik antibiyotik tedavisine ilave olarak uygulanan fluniksin megluminin; klinik iyileşme, tedavi sonrası 6 gün içerisindeki süt verimi, kronik endometritis ve vücut sıcaklığı düşürme üzerine olumlu etkisinin olmadığı kanısına varmışlardır.

Yapılan diğer bir çalışmada, postpartum 5-8. günler arasında metritis tanısı konulan ineklere; oksitetrasiklin ve sülfadoksin-trimetoprim kombinasyonu, destekleyici tedavi olarak 500 ml %30 dekstroz ve 3-5 lt ringer solüsyonu uygulanmış ve çalışma grubuna ilave olarak 4 gün boyunca fluniksin meglumin verilmiştir. Çalışma grubunda 60, 75 ve 90. günlerde uterus involusyonu derecesi kontrol grubuna göre sırasıyla 4.3, 2.6 ve 2.7 kez daha iyi gerçekleşmiştir. Ayrıca fluniksin meglumin grubunda östruslar, kontrol grubuna göre 7.3 gün daha erken görülmüştür. Bu sonuçlar doğrultusunda, fluniksin uygulamasının uterus involusyon sürecine ve ovaryumun yeniden faaliyetlerine başlamasına hiçbir yan etkisinin olmadığı ve yangı reaksiyonunu azalttığı belirlenmiştir (42).

6. Subklinik Endometritislerde NSAID Kullanımı

Subklinik endometritis; basitçe reproduktif performansı olumsuz yönde etkileyen ve endometriyum katının yangılanması olayıdır. Yangı da, proinflatuar sitokinlerin salınımı sonucu uyarılan prostaglandinler tarafından oluşmaktadır. Bu nedenle subklinik endometritis gibi yangılı durumlarda da, prostaglandin sentezi NSAID kullanılarak baskılanabilmektedir (43).

Yapılan bir çalışmada; postpartum 40-60 gün aralığında subklinik endometritisli bulunan ineklere, fluniksin+oksitetrasiklin uygulaması yapılmış ve tedavi sonrası gözlenen ilk östrusta inekler tohumlanmıştır. Tedavi uygulanan grubun; gebe kalma oranı (%55), kontrol grubuna (%25) göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak; fluniksin+oksitetrasiklin uygulamasının, subklinik endometritisli ineklerde gebe kalma oranı üzerine olumlu bir etki oluşturabileceği kanısına varılmıştır (44). Poustchi ve Mosaferi (45); ineklerde endometritis tedavisinde fluniksin megluminin, uterus veya damar içi uygulanmasının tedavi ve fertilitate üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Çalışmada 1. gruba oksitetrasiklin uterus içi, 2. gruba oksitetrasiklin ve fluniksin meglumin uterus içi ve 3. gruba ise oksitetrasiklin uterus içi verilirken fluniksin meglumin damar içi olarak uygulanmıştır. Tüm gruplara 10 gün sonra tek doz PGF 2α kas içi uygulanmış ve östrusu tespit edilen inekler tohumlanmıştır. Birinci grupta gebelik oranı %24, ikinci grupta %38 ve üçüncü grupta ise %38 olarak bulunmuştur. Birinci ve ikinci grup arasında istatistiksel farklılık olmasına rağmen diğer gruplar arasında farklılık belirlenememiştir. Fakat fluniksin megluminin, endometritis tedavisinde oksitetrasiklin gibi önemli önemli bir rolü olduğu ve endometirisi bulunan ineklerde fertilitateyi artırdığı düşünülmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak son 60 yıl süresince yapılan ıslah çalışmaları süt veriminde önemli artışlar sağlamış olmakla beraber, döl veriminde de önemli düşümlere neden olmuştur. Dolayısıyla döl veriminin artırılmasına yönelik yoğun araştırmalar

yapılmaktadır. Konu ile ilgili yapılan çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde; NSAID'lar bilinen klinik uygulamalarının yanında, fertilité ile ilgili uygulamalarda da yaygın olarak kullanılabileceği görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Ong CK., Lirk P., Tan CH., Seymour RA., 2007. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Med Res*, 5, 19-34.
- Satılmış M., Bilgili A., 2013. Nonsteroid antiinflatuvar ilaçların yeni kullanım seçenekleri. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*, 10, 63-71.
- Karademir Ü., Boyacıoğlu M., 2014. Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların kedi ve köpeklerde etkili ve güvenli kullanımı. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*, 11, 137-143.
- Kim SJ., Flach AJ., Jampol LM., 2010. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*, 55, 108-133.
- Rao P., Knaus EE., 2008. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*, 11, 81-110.
- Frungieri MB., Calandra RS., Mayerhofer A., Matzkin ME., 2015. Cyclooxygenase and prostaglandins in somatic cell populations of the testis. *Reproduction*, 149, R169-180.
- Weems CW., Weems YS., Randel RD., 2006. Prostaglandins and reproduction in female farm animals. *Vet J*, 171, 206-228.
- Paksoy Z., Daş H., 2013. Nonsteroid anti-inflammatory drugs to improve fertility in cows. In "Success in Artificial Insemination - Quality of Semen and Diagnostics Employed", Eds: Lemma A, 1st ed., 73-92, Intech, Hırvatistan.
- MacDonald TM., Morant SV., Robinson GC., Shield MJ., McGilchrist MM., Murray FE., McDevitt DG., 1997. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ*, 315, 1333-1337.
- Huntjens DR., Danhof M., Della Pasqua OE., 2005. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations and biomarkers in the development of COX-2 inhibitors. *Rheumatology*, 44, 846-859.
- Young CD, 2004. Reproductive efficiency following administration of an inhibitor of prostaglandin F₂ α during early embryonic development in dairy cattle. The University of Tennessee, Amerika Birleşik Devletleri.
- 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*, 9-, 146-151.
- Wann RA., Randel RD., 1990. Effect of uterine manipulation 35 days after parturition on plasma concentrations of 13, 14-dihydro-15-keto prostaglandin F₂ α in multiparous and primiparous brahman cows. *J Anim Sci*, 68, 1389-1394.
- Schallenberger E., Schams D., Meyer HH., 1989. Sequences of pituitary, ovarian and uterine hormone secretion during the first 5 weeks of pregnancy in dairy cattle. *J Reprod Fert, Supplement 37*, 277-286.
- Binelli M., Thatcher WW., Mattos R., Baruselli PS., 2001. Antiluteolytic strategies to improve fertility in cattle. *Theriogenology* 56, 1451-1463.
- Thatcher WW., Binelli M., Burke J., Staples CR., Ambrose JD., Coelho S., 1997. Antiluteolytic signals between the conceptus and endometrium. *Theriogenology*, 47, 131-140.
- Güzeloğlu A., Erdem H., Saribay MK., Thatcher WW., Tekeli T., 2007. Effect of the administration of flunixin meglumine on pregnancy rates in Holstein heifers. *Vet Rec*, 160, 404-406.
- Erdem H., Güzeloğlu A., 2010. Effect of meloxicam treatment during early pregnancy in holstein heifers. *Reprod Domest Anim* 45, 625-628.
- Emre B., Zonturlu AK., Korkmaz Ö., 2012. Sütçü ineklerde ovsynch protokolünü takiben uygulanan flunixin meglumin'in gebelik oranları üzerine etkisi. *Harran Üniv Vet Fak Derg*, 1, 88-91.
- Pekçok D., Aksu EH., 2015. Siğırlarda östrus senkronizasyonu ile birlikte kullanılan döl tutma oranını etkileyen faktörler. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 10, 205-210.
- von Krueger X., Heuwieser W., 2010. Effect of

- flunixin meglumine and carprofen on pregnancy rates in dairy cattle. *J Dairy Sci*, 93, 5140-5146.
22. Hasler JF., 2014. Forty years of embryo transfer in cattle: A review focusing on the journal *Theriogenology*, the growth of the industry in North America, and personal reminiscences. *Theriogenology*, 81, 152-169.
 23. Galli C., Duchi R., Crotti G., Turini P., Ponderato N., Colleoni S., Lagutina I., Lazzari G., 2003. Bovine embryo technologies. *Theriogenology*, 59, 599-616.
 24. McNaughtan J., 2004. The effect of prostaglandin inhibitor on pregnancy rates of heifer embryo transfer recipients. Department of Plant & Animal Sciences, Brigham Young University, Utah, Amerika Birleşik Devletleri.
 25. Elli M., Gaffuri B., Frigerio A., Zanardelli M., Covini D., Candiani M., Vignali M., 2001. Effect of a single dose of ibuprofen lysinate before embryo transfer on pregnancy rates in cows. *Reproduction*, 121, 151-154.
 26. Bülbül B., Dursun Ş., Kırbaş M., Köse M., Ümütlü S., 2010. Düvelerde embriyo transferi öncesi flunixin meglumin uygulamasının gebelik oranı üzerine etkisi. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 16, 105-109.
 27. Scenna FN., 2006. Inhibition of direct prostaglandin F2 α effects on pre-attachment embryos improves reproductive efficiency in cattle. University of Tennessee, Knoxville, Amerika Birleşik Devletleri.
 28. Aguiar TS., Araujo CV., Tirloni RR., Martins LR., 2013. Effect of meloxicam on pregnancy rate of recipient heifers following transfer of in vitro produced embryos. *Reprod Domest Anim*, 48, 984-988.
 29. Lopes LM., Balbinot M., Fonseca BA., Araujo CV., Martins LR., 2015. Pregnancy rates and serum 13, 14-dihydro-15-keto-PGF2 α concentrations in recipient Nelore heifers treated with meloxicam after the transfer of in vitro produced embryos. *Theriogenology*, 84, 553-558.
 30. Doğruer G., Sarıbay MK., Karaca F., 2007. Repeat breeder sorunlu düvelerde flunixin meglumin uygulamalarının gebelik oranı üzerine etkisi. *FÜ Sağ Bil Derg*, 21, 263-268.
 31. Sarvi F., Farzaneh N., Kasravi R., Seifi HA., 2013. Comparison between the effects of meloxicam and flunixin meglumine on pregnancy per artificial insemination in repeat breeder dairy cows. 2nd International Congress of Large Animal Practitioners, İran.
 32. Amiridis GS., Tsiligianni T., Dovolou E., Rekkas C., Vouzaras D., Menegatos I., 2009. Combined administration of gonadotropin-releasing hormone, progesterone, and meloxicam is an effective treatment for the repeat-breeder cow. *Theriogenology*, 72, 542-548.
 33. Laven R., Chambers P., Stafford K., 2012. Using non-steroidal anti-inflammatory drugs around calving: maximizing comfort, productivity and fertility. *Vet J*, 192, 8-12.
 34. Huxley JN., Whay HR., 2006. Current attitudes of cattle practitioners to pain and the use of analgesics in cattle. *Vet Rec*, 159, 662-668.
 35. Huxley JN., Whay HR., 2007. Attitudes of UK veterinary surgeons and cattle farmers to pain and the use of analgesics in cattle. *Cattle Practice*, 15, 189-193.
 36. Duffield TF., Putnam-Dingwell H., Weary D., Skidmore A., Neuder L., Raphael W., Millman S., Newby N., Leslie KE., 2009. Effect of flunixin meglumine treatment following parturition on cow health and milk production. *J Dairy Sci*, 92, 1, 117 (Abstr).
 37. Richards BD., Black DH., Christley RM., Royal MD., Smith RF., Dobson H., 2009. Effects of the administration of ketoprofen at parturition on the milk yield and fertility of Holstein-Friesian cattle. *Vet Rec*, 165, 102-106.
 38. Sheldon IM., Lewis GS., LeBlanc S., Gilbert RO., 2006. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, 65, 1516-1530.
 39. Földi J., Kulcsar M., Pecsı A., Huyghe B., de Sa C., Lohuis JACM., Cox P., Huszenicza G., 2006. Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. *Anim Reprod Sci*, 96, 265-281.
 40. Polat B., 2008. İneklerde postpartum uterus enfeksiyonları. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 3, 56-63.

41. Drillich M., Voigt D., Forderung D., Heuwieser W., 2007. Treatment of acute puerperal metritis with flunixin meglumine in addition to antibiotic treatment. *J Dairy Sci*, 90, 3758-3763.
42. 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 Therap*, 24, 365-367.
43. Priest N., 2013. The effect of a non-steroidal anti-inflammatory drug on subclinical endometritis in dairy cows and the identification of at-risk cows. Lincoln University, Agricultural Science, New Zealand.
44. Tek Ç., Sabuncu A., İkiz S., Bağcıgil F., Gündüz MC., Kılıçarslan MR., Özgür Y., 2010. The effect of a single administration of parenteral oxytetracycline and flunixin meglumine combination on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis. *Turk J Vet Anim Sci*, 34, 319-325.
45. Poustchi MS., Mosaferi S., 2015. Comparative study of general injection and intra uterine transfusion of flunixin meglumine in the treatment of cows with endometritis. *IJBPAS*, 4, 2732-2737.