

İneklerde Tohumlama Sonrası Flunixin Meglumin, Meloksikam ve PGE2 Uygulamalarının Gebelik Oranları Üzerine Etkisi

Nihat ÖZYURLU¹, Yunus ÇETİN², İbrahim KÜÇÜKASLAN^{1*}, Mesih KOCAMÜFTÜOĞLU²

¹Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye.

²Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye.

Geliş Tarihi: 12.05.2016

Kabul Tarihi: 08.08.2016

Özet: Bu çalışmanın amacı luteotropik ve luteoprotektan etkileri bilinen flunixin meglumin, meloksikam ve PGE2'nin ineklerde suni tohumlama sonrası gebelik oranları üzerine etkisini incelemektir. Çalışmanın hayvan materyalini postpartum en az 45. günde olan, en az bir kez doğum yapmış, reproduktif muayenelerde sağlıklı olarak tespit edilen 97 adet sıklık Holştayn Frizyan inek oluşturdu. Bütün hayvanlara PRID uygulandı ve 12 gün sonra uzaklaştırıldı. Uzaklaştırmadan hemen önce 5 ml PGF2α i.m uygulandı. PGF2α uygulamasını izleyen 72. saatte deneyimli bir veteriner hekim tarafından suni tohumlama yapıldı. İnekler; 0.2 mg/kg s.c. meloksikam (ML, n=29), 1.1 mg/kg i.m flunixin meglumin (FM, n=28), 2.5 mg intravaginal dinoproston (PGE2, n=20), 10 ml i.m placebo (%0.9 NaCl) (Kontrol, n=20) grupları olmak üzere rastgele 4 gruba ayrıldı. Bütün uygulamalar suni tohumlama sonrası 15. günde yapıldı ve gebelikler tohumlama sonrası 45. günde ultrasonografi ile değerlendirildi. Gebelik oranları ML, FM, PGE2 ve Kontrol grubunda sırasıyla %58.62 (17/29), %42.85 (12/28), %45 (9/20) ve %45 (9/20) olarak belirlendi (P>0.05). Placebo uygulamaları ve FM ve PGE2 uygulanan ineklerde benzer sonuçlar elde edilirken, ML uygulanan ineklerde daha yüksek gebelik oranları elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Flunixin meglumin, Gebelik oranı, İnek, Meloksikam, PGE2

Effect of Flunixin Meglumine, Meloxicam and PGE2 Administrations After Insemination on Pregnancy Rates in Cows

Abstract: The aim of this study was to investigate the effects of Flunixin meglumin (FM), Meloxicam (ML) and PGE2, which their luteotropic and luteoprotektan, on pregnancy rates after artificial insemination in cows. The animal material of the study consisted of 97 cyclic Holstein Friesian cows, which were at least in the 45th day of postpartum, calved at least once and determined as healthy in reproductive examinations. PRID was inserted to all animals and removed 12 days after insertion. Five ml PGF2α injected intramuscularly just before the removal of PRID. Artificial inseminations (AI) were performed by an experienced veterinarian 72. hours after PGF2α injection. Cows were randomly divided into 4 groups, which were arranged as 0.2 mg/kg s.c. meloxicam injected (ML, n=29), 1.1 mg/kg i.m flunixin meglumin injected (FM, n=28), 2.5 mg intravaginal Dinoproston inserted (PGE2, n=20), 10 ml i.m Placebo (%0.9 NaCl) injected (Control, n=20) groups. All administrations were performed 15 days after AI and pregnancies were evaluated by ultrasonography on 45th day post insemination. According to results, pregnancy rates were; 58.62% (17 pregnant, 12 non-pregnant), 42.85% (12 pregnant, 16 non-pregnant), 45% (9 pregnant, 11 non-pregnant), 45% (9 pregnant, 11 non-pregnant) in ML, FM, PGE2 and Control groups, respectively. Higher pregnancy rates were achieved in the meloxicam treated cows, whereas similar results were obtained in the cows, which were treated by FM and PGE2, with the placebo group.

Keywords: Flunixin meglumin, Meloxicam, PGE2, Pregnancy rate, Cow

Giriş

Sığırlarda tohumlamalar sonrasında gebeliğin devam ettirilememesi çok büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Gebe kalan ineklerde, korpus luteumun (KL) devamlılığının sağlanmasında aşım sonrası 15-17. günler kritik öneme sahiptir (Humbolt ve Dalla Porta, 1984; Northey ve French, 1978). İneklerde özellikle embriyonik ölümlerin %25-40 gibi bir kısmının bu dönemde gerçekleştiği bildirilmektedir (Thatcher ve ark., 1994; Peters, 1996). Bu dönemdeki embriyonik kayıpların luteolitik etkili PGF2α salınımının embriyo tarafından yeterince inhibe edilemediğinden kaynaklandığı öngörülmektedir (Thatcher ve ark.,

2001). Gebelik sırasında özellikle 15-17. günlerde endometriyumdan salınan PGF2α KL'un regresyonuna neden olmaktadır. Korpus luteumun varlığının ve progesteron salınımının devamlılığını sağlamak ruminantlarda gebeliğin sürdürülmesi için gereklidir (Mann ve Lamming, 1995). Gebeliğin devamı açısından bu dönemde salınan PGF2α'nın inhibe edilmesi gereklidir, bunun için bu dönemlerde konseptus tarafından salınan interferon-tau (IFN-τ) KL'u pulsatil PGF2α salınımından koruyarak devamlılığını sağlar (Binelli ve ark., 2000, Thatcher ve ark., 2001). IFN-τ'nun luteolizi inhibe etmesinde bir başka mekanizma endometriyumdaki PG

üretimini luteolitik PGF2 α 'dan luteotropik PGE2'ye çevirmesidir. IFN- τ prostaglandin f-sentaz (PGFS) ve PGE2-9-ketoreduktaz (9K-PGR) enzimlerinin down regülasyonu PGF2 α üretiminin azalmasına sebep olmaktadır. Ayrıca PGF2 α 'nın ana kaynağı olarak bilinen epitelyal hücrelerde siklooksijenaz-mRNA (COX-mRNA) miktarını azaltmaktadır. Epitelyal hücrelerdeki PGF2 α üretimindeki inhibitörük etkinin aksine PGE2'nin başlıca üretildiği stromal hücrelerde bu enzim için mRNA miktarları artmaktadır (Okuda ve ark., 2002).

Prostaglandin E2'nin çoğu memeli dokusu tarafından salgılanan ve yangıda önemli rol üstlenen bir lipid mediyatör olduğu ve erken gebelik döneminde embriyonun kendisi üretilen veya üretimini stimüle edilerek KL'un varlığının sürdürülmesinde önemli bir rol aldığı bildirilmiştir (Lewis ve ark., 1978; Weems ve ark., 2006). Erken gebelik döneminde endometriyum ve konseptus tarafından üretilen PGE2'nin luteotropik ve luteoprotektan etkisiyle KL fonksiyonunun devamlılığında etkili olduğu varsayılmaktadır (Ealy ve Yang, 2009). İntrauterin PGE2 uygulamalarının KL'u spontan veya uyarılan luteolizden koruduğu bildirilmiştir (Henderson ve ark., 1977; Magness ve ark., 1981). Ayrıca PGE2'nin luteal progesteron sentezini inhibe ettiği de bildirilmektedir (Kotwica ve ark., 2003; Weems ve ark., 2002). Prostaglandinler yağ asidi metabolizmasının son ürünleridir. Hücre membranından fosfolipaz A₂ aracılığıyla arahidonik asit sentezlenir ve siklooksijenaz enzimleri olan COX-1 ve COX-2 enzimlerinin aktivitesiyle aktif prostaglandinlerin izomeri olan prostaglandin H₂ (PGH₂) sentezlenir. Daha sonra PGH₂'den PGE2 sentaz veya PGF2 sentaz enzimleri aracılığıyla PGE2 ve PGF2'ye izomerleşirler (Bilby ve ark., 2006; Chandrasekharan ve ark., 2005; Rao ve Knaus, 2008). COX inhibitörü olarak bilinen nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ineklerde reproduktif verimliliği arttırmak adına sıklıkla kullanılmaktadır (Doğruer ve ark., 2007; Erdem ve Guzeloglu, 2010; Emre ve ark., 2012; Guzeloglu ve ark., 2007). Meloksikam selektif bir COX-2 inhibitörü olup yarılanma ömrü ineklerde 13 saattir, Flunixin meglumin ise nonselektif bir COX inhibitörü olup ineklerde yarılanma ömrü 8-12 saattir (Plumb 2005). Çeşitli yazarlar (Erdem ve Guzeloglu, 2010; Guzeloglu ve ark., 2007) meloksikam ve flunixin megluminin de PGF2 α sentezini inhibe ederek KL'un yaşam süresini uzattığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmanın amacı daha önce birçok kez kullanılan luteotropik ve luteoprotektan etkinlikleri bilinen flunixin meglumin, meloksikam ve PGE2'nin ineklerde suni tohumlama sonrası, gebeliğin anne tarafından tanındığı dönemdeki uygulamalarının gebelik oranları üzerine etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metot

Hayvan Materyali: Çalışmanın hayvan materyalini postpartum 45. günde olan, en az bir kez doğum yapmış, reproduktif muayenelerde sağlıklı olarak tespit edilen 97 adet siklik Holştayn Frizyan inek oluşturdu.

Östrus Senkronizasyonu ve suni tohumlamalar: Östrusların senkronizasyonu amacıyla ineklerin tamamına 12 gün süreyle PRID uygulandı. PRID'in çıkarıldığı anda PGF2 α analogu olan dinoprost tromethamine (Dinolytic, Pfizer, Türkiye) 5 ml i.m olarak uygulandı. Uygulama sonrası 72. saatte ineklere deneyimli bir veteriner hekim tarafından sabit zamanlı suni tohumlama yapıldı.

Tedaviler: Tohumlamalar sonrasında inekler rastgele 4 gruba ayrıldı. Tohumlamayı takip eden 15. günde Meloksikam grubundaki (ML, n=29) hayvanlara 0,2 mg/kg dozda deri altı yolla meloksikam (Maxicam, Sanovel, Türkiye) s.c., flunixin meglumin grubunda (FM, n=28) 1.1 mg/kg dozda flunixin meglumin (Finadyne, İntervet, Türkiye) kas içi olarak uygulanmıştır. PGE2 grubundaki ineklere (n=20) 2.5 mg dozda Dinoprost (PGE2) (silikon implantın dörtte biri, Propess Ovul, Vitalis ilaç, Türkiye) intravaginal olarak yerleştirilmiştir. Kontrol (n=20) grubunda ise placebo 10 ml %0.9 NaCl kas içi yolla uygulanmıştır. İneklerin gebelik muayeneleri tohumlama sonrası 45. günde transrektal olarak 5-7.5 Mhz linear rektal prob donanımlı taşınabilir bir B-mod ultrasonografi cihazı (Agroscan L, E.C.M Company, Angoulême-France) ile yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme: Yapılan uygulamalar ve kontroller sonucunda elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS® 14.01 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılmıştır. Gruplarda elde edilen gebelik oranları Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular

Gebelik oranları ML, FM, PGE2 ve Kontrol gruplarında sırasıyla; %58.62 (17/29), %42.85 (12/28), %45 (9/20), %45 (9/20) olarak belirlendi. ML grubunda sayısal olarak daha yüksek gebelik oranları elde edilmesine karşın gruplar arasında istatistiksel yönden bir farklılık saptanmamıştır (P>0.05) (Tablo 1).

Tablo 1. Uygulama sonrası gruplarda elde edilen gebelik oranları.

Grup	Gebe (n)	Gebe değil (n)	Gebelik Oranı (%)
ML	17	12	58.62
FM	12	16	42.85
PGE2	9	11	45
Kontrol	9	11	45

ML: Meloksikam, FM: Fluniksın Meglumin (P>0.05).

Tartışma ve Sonuç

Bilindiği gibi büyük sütçü işletmelerde reproduktif verimliliğin devamlılığı işletmedeki gebe hayvan sayısının artışı ile mümkün olmaktadır. Özellikle erken dönemde gerçekleşen embriyonik kayıplar işletmeler için büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Diskin ve Morris, 2008; Santos ve ark., 2004). Embriyonun gelişmesi ve gebeliğin devamı PGF2α'nın uterus endometriyumundan salınımının engellenmesi ve luteal yapının fonksiyonel olarak varlığının devamı ile mümkün olmaktadır (Weems ve ark., 2006; Guzeloglu ve ark., 2007). Reproduktif verimliliği arttırmak adına PGF2α sentezinde rol alan spesifik enzimlerin (fosfolipaz C, protein kinaz C, fosfolipaz A2, COX-1 ve COX-2) salınımını inhibe eden antiluteolitik yaklaşımlar araştırılmıştır (Binelli ve ark., 2001). Sonradan prostaglandin-F-sentaz tarafından PGF2α'a dönüştürülecek olan arasıdonik asidi prostaglandin-H2'ye çeviren COX enzimleri fluniksın meglumin, meloksikam, ketoprofen gibi nonsteroid antiinflamatuvarların (NSAID) öncelikli hedefidir (Burns ve ark., 1997). Fluniksın megluminin, ineklerde tohumlama sonrası 15-17. günlerde kullanımının PGF2α'nın salınımını inhibe ettiği bildirilmektedir. Gebelik oranlarını arttırmak için FM'in bu etkisinden yararlanmak isteyen birçok yazar ineklerde tohumlama sonrası FM kullanmışlardır (Erdem ve Guzeloglu, 2010; Emre ve ark., 2012; Guzeloglu ve ark., 2007; Von Krueger ve Heuwieser, 2010). Bu çalışmada da benzer şekilde COX inhibitörü olan fluniksın meglumin, meloksikam ve KL'u desteklemek için vaginal yolla uygulanan PGE2 uygulamalarının gebelik oranları üzerine etkisi araştırılmıştır.

Guzeloglu ve ark. (2007)'nin düvelerde yaptıkları çalışmada tohumlama sonrasında 15. günde yapılan FM ile daha yüksek gebelik oranları elde edildiğini ancak embriyonik kayıplar yönünden ise kontrol grubu ile uygulama grubu arasında herhangi bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Doğruer ve ark. (2007) repeat breeder sorunlu düvelerde yaptıkları çalışmada 15. günün akşamı ve 16. günün sabahında olmak üzere 12 saat arayla iki kez uyguladıkları FM sonrasında uygulama grubunda %50 ile kontrol grubuna (%20) göre daha yüksek gebelik oranları elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Lucacin ve ark. (2010) ve Rabaglino ve ark. (2010) ise yaptıkları çalışmalarda kontrol grupları ile FM uygulamaları arasında gebelik oranları bakımından herhangi bir farklılığın saptanmadığını bildirmişlerdir. Bülbül ve ark. (2010)'da embriyo transferi öncesinde uyguladıkları FM'nin gebelik oranları bakımından kontrol grubuna göre herhangi bir farklılık oluşturmadığını bildirmişlerdir. FM uygulamalarında farklı sonuçlar alındığı gözlenmektedir. Geary ve ark. (2010)'nın yaptıkları çalışmada tohumlama sonrası ortalama 13. günde yaptıkları 1,1 mg/kg i.m FM uygulamaları ile yaptıkları çalışmada yetiştirmenin yapıldığı lokasyondan bağımsız olarak gebelik oranlarının FM uygulanan grupta daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada da Geary ve ark. (2010)'nın yaptıkları çalışmada olduğu gibi daha düşük gebelik oranları tespit edilmiştir. Bu sonucun FM'nin non selektif bir COX inhibitörü olmasından dolayı erken gebelik döneminde gerçekleşen COX-2 enziminin inhibisyonunun endometriyumda luteotropik ve luteoprotektan olan PGE2 üretimini azaltmış olabileceğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca luteolizis sırasında PGF2α salınımının 2-3 gün süreyle devam ettiği, bu nedenle FM'nin 12 saat aralıklarla uygulanmasının daha yavaş gelişen ancak viabilitesi daha yüksek konseptusun PGF2α inhibisyonu için yeterli miktarda IFN-τ salgılamasını sağladığı bildirilmektedir (Guzeloglu ve ark., 2007). Buna bağlı olarak bu çalışmada uygulanan tek doz FM'nin PGF2α inhibisyonunda yetersiz kalmış olabileceği düşünülmektedir.

Fluniksın meglumine göre daha uzun süre yarılanma ömrü olan ML uygulaması ile FM'nin tek doz uygulamasındaki dezavantajın önüne geçmenin amaçlandığı bu çalışmada; uygulama sonrasında gebelik oranları; ML uygulanan grupta Erdem ve Guzeloglu (2010)'nun düvelerde elde ettikleri sonuçların aksine kontrol grubuna göre oransal olarak daha yüksek bulunmasına karşın istatistiksel olarak bir fark tespit edilememiştir. Amiridis ve ark. (2009) repeat breeder ineklerde yaptıkları çalışmada tohumlama sonrası 16, 17 ve 18. günlerde tek başına uygulanan ML'nin gebelik oranını herhangi bir uygulama yapılmayan kontrol grubuna göre

istatistiksel olarak değiştirmediyini ancak tohumlama öncesi uygulanacak gonadotropin saliverici hormonun (GnRH) ve östrus sonrası 4, 5 ve 6. günlerde 12 saatte bir intravaginal jelatin kapsül formunda uygulanacak progesteron (P4) ile desteklendiğinde gebelik oranının kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ML uygulamalarında elde ettiğimiz oransal olarak yüksek gebelik oranları, Amiridis ve ark. (2009)'un aksine hem çalışmada düve veya repeat breeder inek yerine sorunsuz siklik ineklerin kullanılması hem de sözü edilen çalışmadaki gibi tekrarlayan dozlarda ML'nin uygulanmamış olması ile COX-2 reseptörlerinin muhtemel aşırı inhibisyonunun şekillenmemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çeşitli memeli sistemlerinde mitogenez, anjiyogenezis, antiapoptozis, vazodilatasyon gibi farklı olaylarda görev alan PGE2 uzun yıllardan beri luteotropik ve luteoprotektan olarak kabul edilmektedir (Pratt ve ark., 1977; Magness ve ark., 1981). İntrauterin uygulanan PGE2'nin spontan veya indüklenen luteolizise engel olduğu bildirilmektedir (Pratt ve ark., 1977; Reynolds ve ark., 198; Magness ve ark., 1981; Henderson ve ark., 1977). Koyunlarda gebeliğin anne tarafından tanındığı 13. günden itibaren endometriyal PGE2 üretiminin artması PGE2'nin PGF2 α 'a oranla artmasını sağlar (Payne ve Lamming, 1994). Bazı yazarlar da gebeliğin devamı açısından PGE2'nin oranının PGF2 α 'e göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Payne ve Lamming, 1994; Doğruer ve ark., 2007). Bu bilgilere dayandırılarak bu çalışmada intravaginal ovül uygulanan PGE2'nin Çetin ve ark. (2014)'nın Saanen keçilerinde yapmış oldukları çalışma sonuçlarına benzer şekilde gebelik oranları üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı, FM uygulamalarına göre ise oransal olarak daha iyi gebelik sonuçları elde edildiği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak tohumlama sonrası yapılan FM, PGE2 uygulamalarıyla plasebo uygulamaya göre gebelik oranlarında bir farklılığın olmadığı belirlenmiş ancak ML uygulamalarında daha yüksek gebelik sonuçları elde edilmiştir. Bu veriler ışığında bu çalışmada yapılamayan progesteron analizleri ve embriyonik ölümlerin de değerlendirileceği kapsamlı bir çalışma ile daha duyarlı sonuçlara ulaşılabileceği kanaatine varılmıştır.

Kaynaklar

Amiridis GS, Tsiliogianni 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.

- Bilby T, Guzeloglu A, MacLaren L, Staples C, Thatcher W, 2006: Pregnancy, bovine somatotropin, and dietary n-3 fatty acids in lactating dairy cows: II. Endometrial gene expression related to maintenance of pregnancy. *Journal of Dairy Science*, 89, 3375-3385.
- Binelli M, Guzeloglu A, Badinga L, Arnold DR, Sirois J, Hansen TR, Thatcher WW, 2000: Interferon- τ modulates phorbol ester-induced production of prostaglandin and expression of cyclooxygenase-2 and phospholipase-A2 from bovine endometrial cells. *Biology of Reproduction*, 63, 417-424.
- Binelli M, Subramaniam P, Diaz T, Johnson G. A, Hansen T. R, Badinga L, Thatcher W. W., 2001: Bovine interferon- τ stimulates the janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway in bovine endometrial epithelial cells. *Biology of Reproduction*, 64, 654-665.
- Burns P, Graf G, Hayes S, Silvia W, 1997: Cellular mechanisms by which oxytocin stimulates uterine PGF2 α synthesis in bovine endometrium: Roles of phospholipases C and A2. *Domestic Animal Endocrinology*, 14, 181-191.
- Bülbül B, Dursun S, Kirbaş M, Köse M, Ümütlü S, 2010: The effect of flunixin meglumine injected before embryo transfer on pregnancy rates in heifers. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16, 105-109.
- Cetin Y, Kocamuftuoglu M, Ozyurtlu N, Kucukaslan I, Sendag S, Wehrend A, 2014: Effect of flunixin meglumine or prostaglandin E2 treatment 15 days after breeding on fertility in Saanen does. *Theriogenology*, 81, 424-427.
- Chandrasekharan S, Foley NA, Jania L, Clark P, Audoly LP, Koller BH, 2005: Coupling of COX-1 to mPGES1 for prostaglandin E2 biosynthesis in the murine mammary gland. *Journal of Lipid Research*, 46, 2636-2648.
- Diskin M, Morris D., 2008: Embryonic and early foetal losses in cattle and other ruminants. *Reproduction in Domestic Animals*, 43, 260-267.
- Doğruer G, Sarıbay MK, Karaca F, 2007: Repeat Breeder Sorunlu Düvelerde Flunixin Meglumine Uygulamalarının Gebelik Oranı Üzerine Etkisi. *Firat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 21, 263-268.
- Ealy AD, Yang QE, 2009: Control of Interferon-Tau Expression During Early Pregnancy in Ruminants. *American Journal of Reproductive Immunology*, 61, 95-106.
- Emre B, Zonturlu AK, Korkmaz Ö, 2012: The Effect of Flunixin Meglumine Administration Followed by Ovsynch Protocol on Pregnancy Rate in Dairy Cows. *Harran University Journal of Faculty of Veterinary Medicine*, 1, 88-91.
- Erdem H, Guzeloglu A, 2010: Effect of meloxicam treatment during early pregnancy in Holstein heifers. *Reproduction in Domestic Animals*, 45, 625-628.
- Geary TW, Ansotegui RP, MacNeil MD, Roberts AJ, Waterman RC, 2010: Effects of flunixin meglumine on pregnancy establishment in beef cattle. *Journal of animal science*, 88(3), 943-949.

- Guzeloglu A, Erdem H, Saribay MK, Thatcher WW, Tekeli T, 2007: Effect of the administration of flunixin meglumine on pregnancy rates in Holstein heifers. *The Veterinary Record*, 160, 404-406.
- Henderson KM, Scaramuzzi RJ, Baird DT, 1977: Simultaneous infusion of prostaglandin E2 antagonizes the luteolytic action of prostaglandin F2alpha in vivo. *J Endocrinol*, 72, 379-383.
- Humbolt P, Dalla Porta MA, 1984: Effect of conceptus removal and intrauterine administration of conceptus tissue on luteal function in the cow. *Reproduction, Nutrition, Development*, 24, 529-541.
- Kotwica J, Skarzynski D, Mlynarczuk J, Rekawiecki R, 2003: Role of prostaglandin E2 in basal and noradrenaline-induced progesterone secretion by the bovine corpus luteum. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 70, 351-359.
- Lewis GS, Jenkins PE, Fogwell RL, Inskip EK, 1978: Concentrations of prostaglandins E2 and F2 alpha and their relationship to luteal function in early pregnant ewes. *Journal of Animal Science*, 47, 1314-1323.
- Lucacin E, Pinto-Neto A, Mota M, Acco A, Souza M, Alberton J, Silva A, 2010: Effects of flunixin meglumine on reproductive parameters in beef cattle. *Anim. Reprod*, 7, 75-79.
- Magness RR, Huie JM, Hoyer GL, Huecksteadt TP, Reynolds LP, Seperich GJ, Whyson G, Weems CW, 1981: Effect of Chronic Ipsilateral or Contralateral Intrauterine Infusion of Prostaglandin-E2 (Pge2) on Luteal Function of Unilaterally Ovariectomized Ewes. *Prostag Leukotr Ess*, 6, 389-401.
- Mann GE, Lamming GE, 1995: Progesterone inhibition of the development of the luteolytic signal in cows. *Journal of Reproduction and Fertility*, 104, 1-5.
- Northey DL, French LR, 1978: Effect of embryo removal on bovine interestrus interval. *Journal of Animal Science*, 47, 380.
- Okuda K, Miyamoto Y, Skarzynski DJ, 2002: Regulation of endometrial prostaglandin F2α synthesis during luteolysis and early pregnancy in cattle. *Domestic Animal Endocrinology*, 23, 255-264.
- Payne JH, Lamming GE, 1994: The direct influence of the embryo on uterine PGF2α and PGE2 production in sheep. *Journal of Reproduction and Fertility*, 101, 737-741.
- Peters AR, 1996: Embryonic mortality in the cow. *Anim Breed Abstr* 64, 587-598.
- Plumb DC, 2005: Plumb's veterinary drug handbook. 5th ed., Wiley-Blackwell, USA.
- Pratt B, Butcher R, Inskip E, 1977: Antiluteolytic effect of the conceptus and of PGE2 in ewes. *Journal of Animal Science*, 45, 784.
- Rabaglino MB, Risco CA, Thatcher MJ, Lima F, Santos JEP, 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, 1311-1318.
- Rao P, Knaus EE, 2008: Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 11, 81s-110s.
- Reynolds L, Stigler J, Hoyer G, Magness R, Huie J, Huecksteadt T, Whyson G, Behrman H, Weems C, 1981: Effect of PGE1 or PGE 2 on PGF2α induced luteolysis in nonbred ewes. *Prostaglandins*, 21, 957-972.
- Santos J, Thatcher W, Chebel R, Cerri R, Galvao K, 2004: The effect of embryonic death rates in cattle on the efficacy of estrus synchronization programs. *Animal Reproduction Science*, 82, 513-535.
- Thatcher WW, Guzeloglu A, Mattos R, Binelli M, Hansen TR, Pru JK, 2001: Uterine-conceptus interactions and reproductive failure in cattle. *Theriogenology*, 56, 1435-1450.
- Thatcher WW, Staples CR, Danet-Desnoyers G, Oldick B, Schmitt EP, 1994: Embryo health and mortality in sheep and cattle. *Journal of Animal Science*, 72, 16-30.
- von Krueger X, Heuwieser W, 2010: Effect of flunixin meglumine and carprofen on pregnancy rates in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 93, 5140-5146.
- Weems C, Weems Y, Randel R, 2006: Prostaglandins and reproduction in female farm animals. *The Veterinary Journal*, 171, 206-228.
- Weems YS, Bridges PJ, Sasser RG, Ching L, LeaMaster BR, Vincent DL, Weems CW, 2002: Effect of mifepristone on pregnancy, pregnancy-specific protein B (PSPB), progesterone, estradiol-17beta, prostaglandin F2alpha (PGF2alpha) and prostaglandin E (PGE) in ovariectomized 90-day pregnant ewes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 70, 195-208.

***Yazışma Adresi:** İbrahim KÜÇÜKASLAN

Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye.
e-mail: i.kucukaslan@gmail.com