



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences



**SAĞMAL İNEKLERDE DOĞUMDAN SONRA
NSAİD UYGULAMASININ SÜT VERİMİ İLE
POSTPARTUM DÖNEM REPRODÜKTİF
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YL-22.11

İSMAİL DOĞRU

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 10102.07



BALIKESİR

2022

**T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SAĞMAL İNEKLERDE DOĞUMDAN SONRA NSAİD
UYGULAMASININ SÜT VERİMİ İLE POSTPARTUM DÖNEM
REPRODÜKTİF PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YL-22.11

İSMAİL DOĞRU

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ŞÜKRÜ METİN PANCARCI**

Doğum ve Jinekoloji (Veteriner) Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu:10102.07

Proje No:2020/079-Balıkesir Üniversitesi BAP

BALIKESİR

2022



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde **İsmail DOĞRU** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

**“Sağmal İneklerde Doğumdan sonra NSAID Uygulamasının Süt Verimi ile
Postpartum Dönem Reprodüktif Parametreler Üzerine Etkileri”**

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21/01/2022

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Mehmet Can GÜNDÜZ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
(Başkan)

Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI
Balıkesir Üniversitesi
Üye **(Danışman)**

Prof. Dr. Recai KULAKSIZ
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 11/02/2022 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Osman İrfan İLHAK
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim**.

15/12/2021

İsmail DOĞRU

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmamın yapılmasında hayvan tedariki sağlayan ve sürü yönetim sistemindeki ilgili verilerin kullanımına izin veren Özaltın Süt İneği iőletmesine ve teknik yardımları için iőletme personeline, tez çalıőmam boyunca yardımlarını esirgemeyen tez danıőmanım Sayın Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI'ya, yardımlarını gördüğüm Sayın Prof. Dr. Recai KULAKSIZ'a ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Barıő GÜNER'e teőekkür ederim.

Yaőamım boyunca varlıklarını yanımda hissettiğim aileme ve yüksek lisans çalıőmam boyunca yaőadığım zorluklara rağmen bana destek olan ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eőime ve sevgili çocuklarıma teőekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. NSAID'lerin Tarihçesi.....	2
2.2. NSAID'lerin Sınıflandırılması.....	2
2.3. NSAID'lerin Çalışma Prensibi.....	3
2.4. NSAID'lerin Genel Endikasyonlar.....	4
2.5. NSAID'lerin İneklerde Doğum Sonrası Kullanımı.....	5
2.6. İneklerde Postpartum Dönemde PGF2 α Salınımı.....	6
3.GEREÇ VE YÖNTEM	7
3.1. Hayvan Materyali ve Çalışma Düzeni.....	7
3.2. İstatistiki Analizler.....	8
4.BULGULAR	10
5.TARTIŞMA	13
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	18
KAYNAKLAR	19
ÖZGEÇMİŞ	21
EKLER	22
EK-1. Proje Etik Kurul Belgesi	22

ÖZET

SAĞMAL İNEKLERDE DOĞUMDAN SONRA NSAID UYGULAMASININ SÜT VERİMİ İLE POSTPARTUM DÖNEM REPRODÜKTİF PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ

Bu çalışmada süt ineklerinde doğum sonrası gerçekleşen ağrı durumlarına karşı uzun etkili bir non-steroid antiinflamatuar (NSAID) olan karprofen uygulamasının süt verimini ve reproduktif performansı artırması amaçlanmıştır.

İnekler rastgele iki gruba ayrılarak doğumdan sonraki 12 saat içerisinde birinci gruptakilere (Kontrol; n=50) serum fizyolojik ve ikinci gruptakilere (Karprofen; n=50) 1.4 mg/ kg karprofen subcutan olarak uygulanmıştır. Vajinal akıntı muayeneleri postpartum (pp) 25-32. günlerde yapılmıştır. Doğumdan sonra 1-15, 15-30 ve 1-30 günler arasındaki ağırlık değişimleri (kg) incelenmiştir. İlk 150 günlük toplam süt verimleri (kg), hastalık kayıtları ve süt iletkenlik skorları, pedometreye göre östrüs bulguları, pp ilk suni tohumlama (ST) gebelik oranları belirlenmiştir. İşletmenin rutin pp reproduktif protokolü takip edilmiştir. Çalışmadaki tüm ineklerde normal doğum (ötosi) gözlemlenmiştir.

Yavru zarlarının atılamaması, metritis, klinik ve subklinik mastitis oranları bakımından çalışma grupları arasında fark bulunamamıştır. Patolojik vajinal akıntı oranı Karprofen grubunda (%25.6 [10/39]) Kontrol grubuna (%7.3 [3/41]) göre daha yüksek ($P<0.05$) belirlenmiştir. Doğum-ilk kızgınlık ve doğum-ilk ST süreleri bakımından çalışma grupları arasında fark bulunamamıştır. Postpartum 70. güne kadar en az bir kızgınlık gösterme oranı Kontrol grubunda (%97.7 [42/43]) Karprofen grubuna (%84.6 [33/39]) göre daha yüksek ($P<0.05$) bulunmuştur. Çalışma grupları arasında gebelik oranları, doğumdan sonraki ağırlık değişimleri ve 150 günlük süt verimleri bakımından fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak ineklere doğumdan sonra NSAID uygulamasının süt verimi ile pp reproduktif parametreler üzerine etkisi belirlenememiştir. Doğum sonrası NSAID uygulaması yavru zarlarının atılamaması riskini artırmazken patolojik vajinal akıntı oranını arttırmış fakat metritis insidensini arttırmamış olması ineklerde karprofenin doğumdan sonra kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İnek, NSAID, postpartum, reproduksiyon, süt verimi.

ABSTRACT

EFFECTS OF NSAID ADMINISTRATION FOLLOWING PARTURITION ON MILK YIELD AND POSTPARTUM REPRODUCTIVE PARAMETERS IN LACTATING DAIRY COWS

In this study, it was aimed to increase milk yield and reproductive performance by administering carprofen as long-acting NSAID to decrease pain in lactating cows.

Cows were randomly divided into two groups, and then physiologic saline (Group I; Control; n=50) or carprofen (1.4 mg/ kg; Group II; n=50) were administered subcutaneously in within 12 hours following calving. Vaginal discharge was examined on 25-32 days postpartum. Changes in body weight (kg) between days 1-15, 15-30 and 1-30 postpartum were investigated. The first 150 days total milk yield, disease records and milk electric conductivity scores, estrous activities based on pedometer, pregnancy rates following the first artificial insemination (AI) postpartum were recorded. Postpartum reproductive protocol was followed as farm's routine. All cows were normally calved (eutocia) in this study.

Rates of retained placenta, metritis, clinic and subclinic mastitis were not differed between groups. Pathological vaginal discharge rate was significantly ($P<0.05$) higher in Carprofen (%25.6 [10/39]) group than that in Control (%7.3 [3/41]) group. Time intervals of calving to the first estrus and calving to the first AI were not differed between groups. Rate of at least one detected estrus until 70 days postpartum was significantly ($P<0.05$) higher in Control (%97.7 [42/43]) group compared to that in Carprofen (%84.6 [33/39]) group. Pregnancy rates following the first AI did not differ between groups. Neither changes in body weight nor 150 days total milk yield were not differed between groups.

In conclusion, no effect of NSAID administration on milk yield and postpartum reproductive parameters in cows. While NSAID administration in cows did not increase the risk of retained placenta, rate of pathological vaginal discharge was increased; however, incidence of metritis was not increased. Therefore, results of current study could reveal that carprofen could be used immediately after calving in dairy cows without increasing the risk of retained fetal membranes.

Keywords: Cow, milk yield, NSAID, postpartum, reproduction.

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

NSAID	: Nonsteroit antiinflamatuvar ilaç
PGF _{2α}	: Prostaglandin F2 alfa
COX-1	: Siklooksijenaz-bir
COX-2	: Siklooksijenaz-iki
ST	: Suni tohumlama
PG	: Prostaglandin
Primipar	: İlk defa doğum yapan
PP	: Postpartum

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Farklı NSAID'lerin COX Enzimlerine Etkileri.....	4
Tablo 4.1. Doğum Sonrası Görülen Çeşitli Hastalıkların ve Yapılan Muayene Sonuçlarının Uygulama Grupları Arasındaki Dağılımları.....	10
Tablo 4.2. Doğum-Kızgınlık, Doğum-İlk Suni Tohumlama Süreleri (Ortalama ve Standart Sapma) ile Postpartum Dönem Kızgınlık ve İlk Sunı Tohumlama Gebelik Oranları	11
Tablo 4.3. Çalışma Grupları Arasındaki Canlı Ağırlık (Kg) Farklılıkları ve Değişimleri.....	11
Tablo 4.4. Uygulama Grupları Arasında İlk 150 Günlük Toplam Süt Verimlerinin (Kg) Tedavi Gruplarına ve Doğum Sayısına Göre Dağılımları	12

1. GİRİŞ

Süt ineği yetiştiriciliğinde yeterli bir süt ve döl verimi doğum sırasında anneye gösterilen özene ve doğum refahına bağlıdır. Doğum sırasında ve sonrasında rahat ve hijyenik bir ortam sağlanması ve doğum yapan hayvanın sağlığının takibi önem taşımaktadır. Doğum sonrası annenin sağlığının kontrolü ve gerekli durumlarda tıbbi müdahale yapılması gerekmektedir.

Süt ineklerinde doğum için ineğin mekanik çabalaması ve yorgunluk, doğum için gereksiz ve hatalı müdahaleler, ilk doğumunu yapanlarda büyümenin hala devam ediyor olması ve ilk doğumu olması, evre değişikliği (doğum padoğuna alınma), çevresel patojenler, iştahta azalma, negatif enerji dengesi, laktasyona hazırlanma (memelere süt hücumu) acı ve strese neden olmaktadır. Doğum sonrası bu sancılı dönemin uzun sürmesi süt verimini azalttığı gibi doğumdan sonra hayvanın tekrar gebe kalması sürecini baskılamaktadır.

Bu çalışmada süt ineklerinde doğum sonrası gerçekleşen sancı ve stres durumlarına karşı uzun etkili bir non steroid antiinflamatuvar (NSAID) ajan olan karprofen uygulayarak doğum sonrası süt veriminin ve reprodüktif performansın arttırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Narkotik olmayan analjezikler, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAID) olarak adlandırılmaktadır. Bu grup ilaçların büyük bir bölümü analjezik, antipretik ve antiinflatuvar etkili olmakla birlikte az bir bölümü sadece analjezik, antipretik etkiye sahiptir (Satılmış ve Bilgili, 2013).

2.1. NSAID'lerin Tarihçesi

Beşeri ve veteriner hekimlik alanında XIX. yüzyılın ortalarından sonra kullanılmaya başladığı ve bu amaçla kullanılan ilaçlardan asetil salisilik asitin 1874'te Frederic Von Heyden tarafından keşfedildiği bildirilmektedir. Bu tarihten 23 yıl sonra Bayer tarafından salisilik asitin asetil türevi olan aspirin piyasaya girmiş ve 80 yıldan fazla aspirin narkotik olmayan ağrı kesici ilaçların başında gelmiştir. 1960'lı yıllarda aspirinin dışında 20 yeni NSAID piyasaya girmiştir. Bu ilaçların etki mekanizmalarının 1971 yılına kadar keşfedilememesi ve prostaglandin (PG) sentezi inhibitörlerinin 1991'e kadar tam belirlenememesi, çalışmaların yavaş ilerlemesine neden olmuştur (Latta ve ark., 1996).

2.2. NSAID'lerin Sınıflandırılması

Kimyasal yapısına göre NSAID'ler aşağıdaki belirtildiği gibi sınıflandırılmaktadır. (Kaya, 2009).

1. Pirazolon Türevleri: Fenilbutazon, Aminopirin, Antipirin, Metamizol vb.
2. Salisilatlar: Asetil Salisilik Asit, Salsalat, Salisilamid, Sulfasalazin vb.
3. Para-aminofenol Türevleri: Asetominofen, Asetanilid, Fenasetin.
4. Propiyonik Asit Türevleri: Ketoprofen, İbuprofen, Fenbufen, Karprofen vb.
5. Asetik Asit Türevleri: Diklofenak, Sulindak, Ketorolak, Etodolak.

6. Nikotinik Asit Türevleri: Fluniksin, Niflumik Asit.
7. Fenamat Türevleri: Meklofenamik Asit, Flufenamik Asit vb
8. Oksikam Türevleri: Piroksikam, Meloksikam vb.
9. $\alpha 2$ Adrenerjik Reseptör Uyarıcıları: Ksilazin, Detomidin, Medetomidin vb.
10. Altın Bileşikleri : Orotiyoglikoz, Auranfin ve Altın sodyum tiomalat.
11. Diğer İlaçlar : Nimesülid, Hiyaluronik asit, Tepoksalin vb.

2.3. NSAID'lerin Çalışma Prensibi

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, prostaglandin F_{2 α} , prostaglandin I₂ ve TxA₂ gibi birçok farklı ürüne dönüşümü meydana gelmekte ve bu dönüşümlerde COX-1 ve COX-2 enzimi görev almaktadır (Paksoy ve Daş, 2013). Non steroid antiinflamatuar ilaçlar organik asit yapısında olup araşidonik asitten prostaglandin üretimi döngüsünde yer alan siklooksijenaz (COX) enzimini bloke ederek prostaglandinlerin salınımını zayıflatmaktadır (Espinasse ve ark., 1994; Vane, 1979). Xie ve ark. (1991) COX enziminin iki izoformu olduğunu bunlardan COX-1 enziminin daha çok temel esas olduğunu, COX-2 enziminin ise uyarılabilen bir enzim olduğunu bildirmişlerdir. Farklı NSAID ajanların COX-1 ve COX-2 enzimlerini seçici olarak farklı şekilde baskıladığı Tablo 2.1.'de gösterilmiştir. (Hasçelik, 2001). Sığırlarda karprofen seçici olmayarak COX-1 ve COX-2 enzimlerini baskılamaktadır. (Brentnall ve ark., 2012). Bu bağlamda postpartum ineklere tek doz (0.7 mg/kg) karprofen uygulamasını takiben PGF_{2 α} salınımının plazmadaki PGF_{2 α} metabolite olan 15-keto-13, 14-dihydro-PGF_{2 α} seviyesinin belirlenmesiyle etkili bir şekilde baskılandığı bildirilmiştir. (Thun ve ark., 1989).

Tablo 2.1. Farklı NSAID'lerin COX enzimlerine etkileri

Sınıflandırma	NSAID	Etki
COX-1 spesifik	Aspirin	COX-1 inhibe eder ancak COX-2' de inhibe eder.
COX spesifik olmayan	Diklofenak, Ketorolak, Asetaminofen, Flunixin Meglumin	COX-1 ve COX-2'yi inhibe eder.
COX-2 selektif olanlar	Meloksikam, Karprofen, Nabumetane, Nimesulid	COX-2 selektif ancak yüksek dozlarda COX-1 de inhibe ederler.
COX-2 spesifik olanlar	Celocoxib, Rofecoxib	Yüksek dozlarda da COX-1 inhibe etmezler.

2.4. NSAID'lerin Genel Endikasyonları

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz sebeplere bağlı ağrı ve yangının önlenmesi amacıyla veteriner ve insan hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Veteriner hekimlikte sağaltım amaçlı kullanılması göz önüne alındığında, vücut ısısı yüksek hayvanlarda vücut ısısının düşürülmesi, buzağı ve domuz yavrularında pnömoni semptomlarının yatıştırılması, at ve köpeklerde kolikler gibi değişik hastalıklarda ağrının hafifletilmesi, aynı zamanda hayvan türlerinde travmatik ve postoperatif ağrıların kontrol edilmesinde kullanılmaktadır. (Satılmış ve Bilgili, 2013).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların en önemli yan etkileri gastrointestinal sistem ile ilgili görülen etkileridir. Gastrointestinal perforasyon, ülser ve kanama gibi olaylarda PGE2'nin normal mukoza koruyucu mekanizmalar ile ilişkisine bağlı olduğu belirtilmektedir. Bu ilaçlar özellikle uzun süreli kullanıldıklarında böbrek rahatsızlığına da sebep olabilmektedirler. İmmünokimyasal çalışmalar; arteriyol toplama kanalları ve glomerülü gibi pek çok böbrek dokularında COX-1'in PG aktivitesinde rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca potansiyel yan etkilere sahip oldukları için diğer NSAID ilaçlar veya kortikosteroidler ile eş zamanlı kullanımlarından kaçınılması gerekmektedir. (Satılmış ve Bilgili, 2013).

2.5. İneklerde Postpartum Dönemde PGF_{2α} Salınımı

İneklerde doğumdan sonraki iki-üç hafta süresince uterustan yoğun olarak PGF_{2α} salgılandığı ve PGF_{2α}'nın kandaki metaboliti olan 15-ketodihidro-PGF_{2α} nın yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir. (Kindahl ve ark., 1992; Kindahl ve ark., 1999). Lindell ve ark. (1982) ineklerde uterus involüsyonunun normal olduğu durumlarda PGF_{2α} salınım süresi ile uterus involüsyonunun tamamlandığı süre arasında negatif ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşın farklı derecelerde intrauterin enfeksiyon veya yavru zarlarının atılamaması durumu olan ineklerde PGF_{2α} salınım süresi ile uterus involüsyonunun tamamlandığı süre arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir. (Bekana ve ark., 1996; Fredriksson ve ark., 1985; Lindell ve ark., 1982). Kindahl (1980) ineklerde metritis durumunda uterustan daha fazla prostaglandin F_{2α} salgılanmasına rağmen uterus kaslarının bu endojen prostaglandinlere cevap vermediğini ve involüsyon sürecinin geciktiğini bildirmiştir.

2.6. NSAID'lerin İneklerde Doğum Sonrası Kullanımı

Antanaitis ve ark. (2018) ilk doğumunu yapan Litvanya Siyah Beyaz Alaca ineklere doğumdan sonraki ilk bir saat içinde bir NSAID olan karprofen uygulamasıyla postpartum stresi gösteren kan kortizol seviyesini kontrol grubuna göre doğum sonrası 48 saat süreyle düşürdüklerini bildirmişlerdir. Yine Antanaitis ve ark. (2018) primipar ineklere doğumdan sonraki ilk bir saat içinde yapılan karprofen uygulamasıyla gebelik oranlarının arttığını ve buzağılama aralığının kısaldığını bildirmişlerdir. Ayrıca Antanaitis ve ark. (2018) primipar ineklere doğumdan sonraki ilk bir saat içinde yapılan karprofen uygulamasıyla kontrol grubuna kıyasla sütte somatik hücre sayısında azalma, yavru zarlarının atılmaması, metritis ve klinik mastitis oranlarının daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Stilwell ve ark. (2014) doğumdan sonraki ilk 6 saat içinde 1.4 mg/kg karprofen uygulamasıyla primipar ineklerde 2.593 L daha fazla süt elde edildiğini ancak aynı olumlu etkiyi multipar ineklerde gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Stilwell ve ark. (2014) doğumdan sonraki ilk 6 saat içindeki bu uygulama sonrası karprofen grubunda yemlikte zaman geçiren inek sayısının daha fazla olduğunu belirlemişler ve doğum sonrası NSAID uygulamasının bu olumlu etkisini ineklerin doğum sonrası daha fazla yem yediklerine bağlamışlardır.

Literatürde yapılan çalışmalarda (Antanaitis ve ark., 2018; Giammarco ve ark., 2016; Stilwell ve ark., 2014) ineklerde doğum sonrası NSAID uygulamasının reproduktif performansı arttırdığını gebelik sonuçlarına göre bildirmiş olup önerilen bu çalışmada NSAID uygulamasının postpartum dönemde kızgınlık gösterme oranlarına, gebelik oranlarına ve süt elektrik iletkenliğine etkisi araştırılacaktır. Özetle, çalışma sonunda literatürlere (Antanaitis ve ark., 2018; Stilwell ve ark., 2014) göre özellikle primipar ineklerde süt üretiminin artacağı, daha az mastitis vakası olacağı ve postpartum gebelik oranlarında artış olacağı beklenmektedir. Literatürde ineklerde NSAID kullanımı ile yapılan benzer çalışmalarda postpartum kızgınlık bulguları ve süt elektrik iletkenlik verileri hakkında bilgi bulunmaması nedeniyle önerilen çalışma özgün değer taşımaktadır. Ayrıca, elde edilecek kızgınlık verilerinin dağılımı ve kızgınlık şiddetinin belirlenmesiyle NSAID uygulamasının döl verimini arttırmadaki olumlu etkisindeki mekanizmaların ortaya çıkarılması bakımından da önerilen projenin özgün değeri bulunmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali ve Çalışma Düzeni

Bu çalışma Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Karar No: 2020/4-11, 25.06.2020). Bu çalışma 02.07.2020 ile 09.07.2021 tarihleri arasında Balıkesir ilinde robotik sağım yapılan bir Holştayn süt ineği işletmesinde yapılmıştır. Robotik sağım sistemi bulunan işletmede inekler serbestçe 24 saat süresince sağılmıştır. İnekler 2900 kilokalori metabolik enerji, ve %14.6 ham protein içeren total karma rasyon (%3.6 saman, %12 yonca, %51.6 mısır silajı, %3 soya küspesi, %9 mısır gevreği, %3.6 arpa ezmesi, %9.6 şeker pancarı posası, %0.6 melas, %4.8 konsantre süt yemi, %0.96 by-pass yağ, %0.96 tampon, %0.3 maya) ile günde 26 kg kuru madde tüketecek şekilde beslenmişlerdir. Tekiz doğum yapan inekler doğumdan sonra dönüşümlü olarak rastgele iki gruba ayrılarak doğumdan sonraki 12 saat içerisinde birinci gruptaki ineklere (50 adet) serum fizyolojik (Grup I: Kontrol) ve ikinci gruptaki ineklere (50 adet) doğum sonrası canlı ağırlıklarının belirlenmesini takiben 1.4 mg/ kg karprofen (Grup II: Karprofen) subkutan olarak uygulanmıştır.

İneklerin doğumlarındaki güçlük Meyer ve ark. (2001) tarafından bildirildiği gibi 1-4 ölçekli (1: normal, 2: hafif güç doğum, mekanik bir alet kullanmadan tek kişi ile yapılan yardım, 3: ciddi güç doğum; doğum krikosu ile mekanik alet kullanılarak veya birden fazla kişi ile yardım 4. ciddi güç doğum sonucu cerrahi operasyon ile) sistemle takip edilmiştir.

Vajinal akıntı muayeneleri postpartum 25-32 günlerde yapılarak vajinal mukus akıntıları Williams ve ark. (2005) tarafından bildirildiği gibi 0 (temiz veya yarı saydam mukus), 1 (beyaz veya kirli beyaz renkte irin parçacıkları içeren mukus), 2 (akıntının %50'si veya altının (\leq %50) beyaz veya kirli beyaz renkte mukopurulent içerikli olması) ve 3 (akıntının %50'si ve üzerinin (\geq %50) genellikle beyaz veya sarı renkli fakat nadiren sanguinöz olabilen purulent içerikli olması) ölçeğine göre

sınıflandırılmıştır. Ancak denek sayısının düşük olması ve daha anlamlı istatistikî analiz yapılabilmesi için çalışmadaki ineklerin vajinal akıntı skorları 0 ve 1 olmaları durumunda normal, 2 ve üzeri olması durumunda patolojik olarak tekrar sınıflandırılmıştır.

Doğumdan sonraki 48 saat sonunda ineklerde yavru zarlarının atılmaması *retentio secundinarum* olarak kabul edilmiştir. İneklerde ateş, iştahsızlık, bitkinlik gibi sistemik belirtilerden en az herhangi birine ek olarak kötü kokulu, irin veya kan içeren vajinal akıntı görülmesi metritis olarak kabul edilmiştir. Memelerden herhangi birinde ödem, kızarıklık, duyarlılık, şişkinlik olması, sağılan sütte renk değişimi, koku ve irin parçaları bulunması ile CMT testinin pozitif olması durumları klinik mastitis olarak kabul edilmiştir. İneklerde subklinik mastitis sürü yönetim sistemi aracılığıyla sütün elektrik iletkenliğine göre belirlenmiştir.

Ayrıca her iki gruptaki ineklerin postpartum 150 günlük toplam süt verimleri, hastalık kayıtları, pedometre sistemine dayalı östrüs kayıtları, postpartum ilk tohumlama sonu gebelik oranları, klinik mastitis kayıtları ve Lely™ (Lely T4C-Time for cows, Hollanda) sürü yönetim sisteminden alınan süt iletkenliğine göre subklinik mastitis insidensi belirlenmiştir. İşletmenin sürü yönetim sisteminden her iki gruptaki ineklerin doğumdan sonraki 7, 14 ve 30. günlerdeki canlı ağırlıkları kaydedilmiştir.

Bu çalışmada işletmenin rutin postpartum reproduktif protokolü takip edilmiştir. Çalışmadaki inekler çoğunlukla Ovsynch protokolünü takiben sabit zamanlı olarak veya pedometre ile östrüs takibi sonrasında tohumlanmışlardır. Suni tohumlamalarda konvansiyonel sperma kullanılmıştır. Gebelik muayeneleri transrektal ultrasonografi ile tohumlamadan 30-35 gün ve 60-70 gün sonra yapılmıştır.

3.2. İstatistiki analizler

Bu çalışmadaki verilerin istatistiki analizleri MedCalc istatistik yazılım programı (MedCalc® Statistical Software version 20.007 [MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021]) kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmadaki gruplar arasındaki süt verimleri, canlı ağırlık değişimleri, doğum ilk kıvgınlık arası süreler ve doğum ilk suni tohumlama arasındaki süreler iki yönlü ANOVA testi ile analiz edilmiştir. Tüm ANOVA analizlerinde matematik modeli olarak tedavi ve parite etkileşimi kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama ve standart sapma olarak gösterilmiştir.

Çalışmadaki gruplar arasındaki güç doğum oranları, yavru zarlarının atılmama oranları, patolojik vajinal akıntı oranları, metritis oranları, klinik mastitis oranları, subklinik mastitis oranları, kıvgınlık oranları, ilk tohumlama gebelik oranları ki-kare testi ile analiz edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmadaki ineklerde güç doğum sorununa rastlanmamış olup tüm ineklerde doğum skoru 1 olarak gözlemlenmiştir. Yavru zarlarının atılmaması, metritis, klinik mastitis ve sütün elektrik iletkenliğine göre ilk 150 gün subklinik mastitis oranları bakımından çalışma grupları arasında fark bulunamamıştır. (Tablo 4.1). Postpartum 25-32 günlerdeki patolojik vajinal akıntı oranı Grup II (Karprofen)' de (%25.6 [10/39]) Grup I (Kontrol)'e (%7.3 [3/41]) göre istatistiki olarak daha yüksek ($P<0.05$) belirlenmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Doğum sonrası görülen çeşitli hastalıkların ve yapılan muayene sonuçlarının uygulama grupları arasındaki dağılımları.

Parametreler	Grup I (Kontrol)	Grup II (Karprofen)
Güç doğum (%; n/n)	%0 (0/50) ^a	%0 (0/50) ^a
Yavru zarlarının atılmaması (%; n/n)	%6 (3/50) ^a	%10 (5/50) ^a
Patolojik vajinal akıntı (%; n/n)	%7.3 (3/41) ^a	%25.6 (10/39) ^b
Metritis (%; n/n)	%2 (1/50) ^a	%4 (2/50) ^a
Klinik mastitis (%; n/n)	%0 (0/50) ^a	%2 (1/50) ^a
Sütün elektrik iletkenliğine göre ilk 150 gün subklinik mastitis (%; n/n)	%26.1 (12/46) ^a	%43.2 (19/44) ^a

^{a,b} Aynı satırda farklı simgeler uygulama grupları arasındaki istatistiki farklılıkları ($P<0.05$) göstermektedir.

Doğumdan sonra pedometreye göre ilk defa kızgınlığın belirlendiği güne kadar geçen süre ile doğum-ilk suni tohumlama arasındaki süreler bakımından çalışma grupları arasında fark bulunamamıştır (Tablo 4.2). Ancak postpartum 70. güne kadar en az bir kızgınlık gösterme oranı Grup I (Kontrol)'de (%97.7 [42/43]) Grup II (Karprofen)'ye (%84.6 [33/39]) göre istatistiki olarak daha yüksek ($P<0.05$) bulunmuştur (Tablo 4.2). Çalışma grupları arasında postpartum ilk tohumlama sonrası gebelik oranları arasında da fark bulunamamıştır. (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Doğum-kızgınlık, doğum-ilk suni tohumlama süreleri (ortalama ve standart sapma) ile postpartum dönem kızgınlık ve ilk suni tohumlama gebelik oranları.

Parametreler	Grup I (Kontrol)	Grup II (Karprofen)
Postpartum 70 güne kadar ilk kızgınlık (gün)	37.95 ± 2.58 ^a (n=42)	35.22 ± 3.95 ^a (n=33)
Postpartum 70. güne kadar en az bir kızgınlık gösterme oranı (%; n/n)	%97.7 (42/43) ^a	%84.6 (33/39) ^b
Doğum ile ilk suni tohumlama arası süre (gün)	84.07 ± 3.69 ^a (n=49)	81.82 ± 4.84 ^a (n=46)
İlk tohumlama gebelik oranı (%; n/n)	%20.5 (9/44) ^a	%15.4 (6/39) ^a

^{a,b} Aynı satırda farklı simgeler uygulama grupları arasındaki istatistiki farklılıkları (P<0.05) göstermektedir.

Doğumdan 1, 15 ve 30 gün sonra yapılan canlı ağırlık (kg) ölçümleri bakımından çalışma grupları arasında fark bulunamamıştır. (Tablo 4.3). Benzer olarak doğumdan sonra 1-15 gün, 15-30 gün ve 1-30 gün arasındaki canlı ağırlık değişimi (kg) bakımından da çalışma grupları arasında fark bulunamamıştır. (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma grupları arasındaki canlı ağırlık (kg) farklılıkları ve değişimleri.

Parametreler	Grup I (Kontrol) (n= 37)	Grup II (Karprofen) (n= 42)
Doğumdan 1 gün sonra canlı ağırlık (kg)	648.95 ± 11.69 ^a	646.56 ± 15.86 ^a
Doğumdan 15 gün sonra canlı ağırlık (kg)	615.63 ± 11.49 ^a	609.38 ± 15.59 ^a
Doğumdan 30 gün sonra canlı ağırlık (kg)	600.65 ± 11.66 ^a	596.26 ± 15.81 ^a
1-15 gün canlı ağırlık değişimi (kg)	-33.32 ± 5.20 ^a	-37.18 ± 7.06 ^a
15-30 gün canlı ağırlık değişimi (kg)	-14.98 ± 4.41 ^a	-13.12 ± 5.98 ^a
1-30 gün canlı ağırlık değişimi (kg)	-48.30 ± 7.23 ^a	-50.30 ± 9.81 ^a

^{a,b} Aynı satırda farklı simgeler uygulama grupları arasındaki istatistiki farklılıkları (P<0.05) göstermektedir.

İlk 150 günlük toplam süt verimleri (kg) bakımından çalışma grupları arasında fark bulunamamıştır. (Tablo 4.4). Benzer olarak 150 günlük süt verimi bakımından tedavi ile doğum sayısı arasında da bir etkileşim belirlenememiş olup primipar ve multipar ineklerin süt verimlerinin farklı iki uygulama grupları arasında istatistiki bir farklılık saptanamamıştır. (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Uygulama grupları arasında ilk 150 günlük toplam süt verimlerinin (kg) tedavi gruplarına ve doğum sayısına göre dağılımları.

Parametreler	Grup I (Kontrol) (n=44)	Grup II (Karprofen) (n=39)
Primipar (n=21)	5256.38 ± 281.35 ^a (n=16)	4926.28 ± 503.29 ^a (n=5)
Multipar (n=62)	6517.45 ± 212.68 ^a (n=28)	6166.59 ± 193.00 ^a (n=34)
Tüm inekler (n=83)	5886.91 ± 176.34 ^a	5546.43 ± 269.51 ^a

^{a,b}Aynı satırda farklı simgeler uygulama grupları arasındaki istatistiksel farklılıkları (P<0.05) göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Newby ve ark. (2014) Holştayn ırkı süt ineklerine doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde meloksikam uygulamasının yavru zarlarının atılmaması insidensini ve periparturient dönemdeki insidensini arttırmadığını bildirmişlerdir. Swartz ve ark. (2018) ineklere doğum öncesi veya doğum sonrası meloksikam uyguladıkları bir çalışmada yavru zarlarının atılmaması insidensi bakımından kontrol grubuna göre bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Benzer olarak Stilwell ve ark. (2014) Holştayn ırkı süt ineklerinde doğumdan sonraki altı saat içerisinde yapılan karprofen uygulamasından sonra yavru zarlarının atılması için geçen süreler ve postpartum 3 gün boyunca klinik hastalık insidensi bakımından kontrol grubuna göre bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Antanaitis ve ark. (2018) doğumdan sonra karprofen uygulamasını takiben yavru zarlarının atılmaması insidensinin kontrol grubuna göre istatistiki olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca ineklerde doğumdan sonra ilk 12 saat içerisinde karprofen ve flunüksin meglumin yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre yavru zarlarının atılmaması insidensi bakımından gruplar arasında fark olmadığı ancak multipar ineklerde yavru zarlarının atılmaması insidensinin flunüksin meglumin uygulanan grupta istatistiki olarak daha düşük olduğu rapor edilmiştir. (Giammarco ve ark., 2016). Buna karşın buzağılamadan sonraki ilk bir saat içerisinde flunüksin meglumin uygulanan ineklerde yavru zarlarının atılmaması riskini arttırdığı bildirilmiştir. (Newby ve ark., 2017). Swartz ve ark. (2018) doğum sonrası farklı NSAID uygulamaları yapılan çalışmalarda farklı sonuçların ortaya çıkmasını farklı etkili NSAID ilaçların farklı zamanlarda uygulanması nedeniyle olabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir. Bu bağlamda Newby ve ark. (2017) ile Swartz ve ark. (2018) flunüksin meglumin uygulanan ineklerdeki yavru zarlarının atılmaması riskinin yüksek olmasını, Beretta ve ark. (2005) tarafından bildirildiği üzere flunüksin megluminin COX-1 enzimini daha güçlü baskılamasından dolayı olabileceği sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada da yavru zarlarının atılmaması insidensi bakımından doğum sonrası karprofen uygulamasının olumsuz bir etkisinin bulunamamış olması literatürdeki doğum sonrası karprofen uygulanan çalışmaları desteklemektedir.

Bu çalışmada doğum sonrası karprofen uygulamasını takiben metritis, klinik mastitis ve sütün elektrik iletkenliğine göre ilk 150 gün subklinik mastitis oranları arasında çalışma grupları arasında fark bulunamamasına benzer olarak Giammarco ve ark. (2016) ineklere doğum sonrası ilk 12 saat içerisinde karprofen ve flunüksin meglumin uyguladıkları çalışmada da kontrol grubuna göre ve gruplar arasında metritis, klinik mastitis ve sütteki somatik hücre sayıları bakımından farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Zıt olarak Antanaitis ve ark. (2018) doğumdan sonra karprofen uygulamasını takiben metritis ve klinik mastitis insidensleri ile sütteki somatik hücre sayılarının istatistiki olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Swartz ve ark. (2018) ineklere doğum öncesi veya doğum sonrası meloksikam uyguladıkları bir çalışmada ise metritis ve klinik mastitis insidensleri bakımından kontrol grubuna göre bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada karprofen uygulaması sonucu metritis ile klinik ve subklinik mastitis insidensleri bakımından fark bulunamaması çalışmadaki ineklerde güç doğum görülmemesine ve robotik sağım sisteminin sağım hijyenine olumlu etkisine bağlanabilir.

Bu çalışmada doğum sonrası karprofen uygulaması postpartum 25-32 günlerdeki patolojik vajinal akıntı oranı arttırmakla birlikte bu olumsuz durum metritis insidensine yansımamıştır. Doğum sonrası NSAID uygulaması sonucu endometriyumdan salgılanan erken postpartum dönemde PGF2 α 'nın baskılanması sonucu uterus involüsyonu kısmen baskılanmış olabileceğinden patolojik vajinal akıntı insidensi artmış olabilir. Ancak karprofenin yarı ömrü yaklaşık üç gün olduğundan daha sonra salgılanan PGF2 α uterusun involüsyonunu tekrar uyarılması sonucu metritis oluşumunu engellediği düşünülmektedir. Bu bağlamda, Meier ve ark. (2014) tarafından karprofen uygulamasının buzağılamadan 1, 3, 5 gün veya 19, 21, 23 gün sonra olarak daha geç yapıldığı çalışmada karprofen uygulamasının postpartum 13-24 ve 30-49 günlerdeki vajinal mukus skoru (Metricheck skoru) veya uterusun cytobrush tekniği ile sitolojik muayenesindeki polimorfonükleer lökosit yüzdesi üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir.

Doğumdan sonra pedometreye göre ilk defa kızgınlığın belirlendiği güne kadar geçen süre ve doğum ile ilk suni tohumlama arasındaki süre bakımından çalışma grupları arasında fark bulunamamış olması da doğum sonrası karprofen uygulamasının döl verimi üzerine olumsuz bir etkisi olmadığını göstermektedir. Benzer olarak

Giammarco ve ark. (2016) ineklere doğum sonrası ilk 12 saat içerisinde karprofen ve flunüksin meglumin uyguladıkları çalışmada da doğum ile ilk kızgınlık ve doğum ile ilk suni tohumlama arasındaki süreler bakımından uygulama grupları ve kontrol grubu arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca Priest ve ark. (2013) çayırdaki yayılan süt ineklerinde doğumdan sonraki 21 ile 31 günlük süre içerisinde üç gün arayla yapılan üç karprofen enjeksiyonundan sonra kontrol grubuna göre postpartum ilk ovulasyona (progesteron ≥ 1 ng/mL) kadar geçen süre bakımından fark olmadığını bildirmişlerdir. Ancak bu güncel çalışmada postpartum 70. güne kadar en az bir kızgınlık gösterme oranının karprofen uygulanan grupta daha düşük olması uterus involüsyonundaki gecikmenin olumsuz bir yansıması olarak düşünülebilir. Fakat patolojik vajinal akıntının varlığının kızgınlık ile ilişkisi analiz edildiğinde bir fark görülmemesi karprofen uygulamasının başka bir mekanizma üzerinden kızgınlık görülme oranını azalttığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada gruplar arasında postpartum ilk tohumlama sonrası gebelik oranları arasında da fark bulunamazken Giammarco ve ark. (2016) ineklere doğum sonrası ilk 12 saat içerisinde karprofen ve flunüksin meglumin uyguladıkları çalışmada postpartum ilk tohumlama sonrası gebelik oranlarının NSAID uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiki olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Benzer olarak Antanaitis ve ark. (2018) ilk doğumunu yapan Holştayn ırkı süt ineklerine doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde yapılan karprofen uygulamasından sonra kontrol grubuna göre gebelik oranlarında %8.5 artış olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalar arasındaki farklılık öncelikle denek sayısının yetersiz olmasına ve bu çalışmalarda postpartum reproduktif yarıya bağlanabilir. Bu nedenle NSAID uygulamasının dölvürimine etkisinin araştırılması için standart reproduktif yönetim altında daha çok sayıda hayvan içeren kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Sayısal olarak karprofen grubunda ilk gebelik oranlarının düşük olması postpartum dönemde karprofen grubunda daha az ineğin kızgınlıkta olduğu şeklinde yorumlanabilir. Bu çalışmanın yapıldığı işletmede çoğunlukla ovulasyon senkronizasyonu (Ovsynch) sonrasında sabit zamanlı suni tohumlama protokolü uygulanmaktadır. Çalışmadaki ineklerin seksüel siklus aktiviteleri belirlenmediğinden dolayı ovaryum faaliyetleri tam olarak bilinmemektedir. Fakat postpartum 70. güne kadar en az bir kızgınlık gösteren ineklerde ovaryum faaliyetleri olabileceği varsayılırsa karprofen grubundaki ineklerdeki geciken uterus involüsyonunun

ovaryum siklisitesini olumsuz etkilediği ve gebelik oranlarındaki sayısal düşüklüğe neden olabileceği kanısına varılabilir. Benzer olarak Stilwell ve ark. (2014) ineklere doğumdan sonraki ilk altı saat içinde karprofen uyguladıkları çalışmada postpartum 220. güne kadar karprofen grubunda kontrol grubuna göre gebelik oranının daha düşük olduğunu ve doğum gebe kalma aralığının uzadığını bildirmişlerdir. Stilwell ve ark. (2014) ineklere doğumdan sonra karprofen uygulaması sonrası düşük gebelik oranı elde edilmesini karprofen grubundaki yüksek süt veriminin postpartum ovaryum siklisitesinin başlamasını geciktirmesine bağlamışlardır. Bu bağlamda Walsh ve ark (2007) postpartum ilk iki hafta süresince subklinik ketozis olan ineklerin postpartum 165. güne kadar gebe kalma olasılıklarının %50 azaldığını bildirmişlerdir.

Doğumdan 1-15 gün, 15-30 gün ve 1-30 gün arasındaki canlı ağırlık değişimi (kg) bakımından çalışma grupları arasında fark bulunamamış olması doğum sonrası tek bir NSAID uygulamasının ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisiyle iştahı ve dolayısıyla canlı ağırlık artışı sağlaması hipotezini desteklememektedir. Benzer olarak Giammarco ve ark. (2016) ineklere doğum sonrası ilk 12 saat içerisinde karprofen ve flunoksin meglumin uyguladıkları çalışmada da doğumdan 1, 7, 14, 21, 28, 35 ve 60 gün sonra yaptıkları ölçümlerde uygulama grupları ve kontrol grubu arasında canlı ağırlık (kg) bakımından fark olmadığını bildirmişlerdir. Bu güncel çalışmadaki ineklerde günlük yem tüketimleri ve kan metabolik profilleri takip edilmediğinden tek bir NSAID uygulamasının canlı ağırlık artışına neden olamayacağı çalışmadan elde edilen sonuçlarla da desteklenmektedir. Ayrıca çalışmadaki ineklerde güç doğum görülmemesinden dolayı doğum sonrası NSAID uygulamasından olumlu bir etki beklenmediğini düşündürmektedir.

Süt ineklerinde NSAID uygulamasının süt verimi üzerine etkisinin laktasyon piki süresince daha net gözlemlendiği bildirilmiştir. (Carpenter ve ark., 2016; Trevisi ve Bertoni, 2008). Bu nedenle süt veriminin günlük olarak ölçüldüğü ve 150 günlük toplam süt veriminin belirlendiği bu çalışmada NSAID uygulamasının süt verim üzerine olası etkilerinin rahatlıkla belirlenebileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada ilk 150 günlük toplam süt verimleri (kg) bakımından gruplar arasında fark bulunamamış, ayrıca 150 günlük süt verimleri bakımından tedavi ile doğum sayısı arasında da bir etkileşim belirlenememiş olup primipar ve multipar ineklerin süt verimlerinin farklı iki uygulama grubu arasındaki dağılımlarında istatistiki bir farklılık saptanamamıştır.

Benzer olarak Giammarco ve ark. (2016) ineklere doğum sonrası ilk 12 saat içerisinde karprofen ve flunüksin meglumin uyguladıkları çalışmada da NSAID uygulamalarının ilk 60 gün süt verimi üzerine etkisinin olmadığını, uygulama grupları ile doğum sayısı arasında da etkileşim olmadığını bildirmişlerdir. Meier ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada da buzağılamadan 1, 3, 5 gün veya 19, 21, 23 gün sonra karprofen uygulamasının postpartum ilk altı hafta süresince süt veriminde değişikliğe neden olmadığını bildirmişlerdir. Zıt olarak Antanaitis ve ark. (2018) ilk doğumunu yapan Holştayn ırkı süt ineklerine doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde yapılan karprofen uygulamasından sonra kontrol grubuna göre 305 günlük süt veriminde 252 kg artış olduğunu göstermişlerdir. Stilwell ve ark. (2014) doğumdan sonraki ilk altı saat içerisinde yapılan karprofen uygulamasını takiben 305 günlük süt verimleri bakımından primipar ineklerde artış olduğunu buna karşın multipar ineklerde fark bulunamadığını bildirmişlerdir. Swartz ve ark. (2018) ineklere doğum sonrası meloksikam uygulamasının normal doğum yapanlarda kontrol grubuna göre istatistiki olarak önemliliğe yakın derecede ($P<0.07$) daha fazla süt verdiğini fakat güç doğum yapan ineklerde süt verimi bakımından farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Swartz ve ark. (2018) NSAID uygulaması sonrasında süt verimindeki artışa neden olarak meme epitel hücrelerindeki proliferasyonun veya meme bezindeki involüsyon ile apoptozis olaylarındaki azalmanın olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu bağlamda Bertoni ve ark. (2008) yüksek derecede yangılı olan ineklerin düşük derecede yangılı olan ineklere göre %20 daha az süt ürettiklerini bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada süt verimlerinde farklılık görülmemiş olması çalışmadaki ineklerin çoğunluğunun multipar olmasına ve çalışmadaki ineklerde güç doğum görülmemesine bağlanmıştır. Ayrıca güncel olan bu çalışmada doğum sonrası NSAID uygulamasını takiben süt veriminde artış olmamasının, ineklerin bir zorlama olmadan kendilerinin sağım robotuna girdiği ve 24 saat süreyle sağıldığı robotik sağım sisteminin hayvan refahı bakımından olumlu etkisinden kaynaklandığı kanısını uyandırmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmadan elde edilen veriler güç doğum geçirmeyen ineklerde doğumdan sonra rutin olarak NSAID uygulamasının süt verimi ve dölverimi üzerine olumlu bir etkisi olmadığını göstermiştir. Ancak, güç doğum geçirmeyen ineklere doğum sonrası NSAID uygulaması yavru zarlarının atılmaması riskini artırmamış, patolojik vajinal akıntı oranını arttırmış, fakat metritis insidensini arttırmamış olması, karprofenin süt ineklerinde doğumdan hemen sonra gerektiğinde tedavi amacıyla kullanılabileceğini göstermektedir. Çalışmadaki ineklerde güç doğum gerçekleşmediğinden dolayı bu çalışmada doğum sonrası NSAID uygulamasının koruyucu etkisi araştırılmış olup farklı yaş gruplarında güç doğum geçiren ineklerde NSAID uygulamasının süt verimi ile döl verimi üzerine etkisinin belirlenmesi için daha büyük ve yeni bir çalışma ihtiyacı bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Antanaitis, R., Januskauskas, A., Rutkauskas, A. and Zilinskas, H. (2018). The effect of post-calving pain management with carprofen on stress, reproduction, and milk yield in cattle. *Acta Veterinaria Brno*, 87, 115-118.
- Bekana, M., Odensvik K. and Kindahl H. (1996). Prostaglandin F_{2α} metabolite and progesterone profiles in post-partum cows with retained foetal membranes. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 37, 171-185.
- Beretta, C., Garavaglia, G. and Cavalli. M. (2005). COX-1 and COX-2 inhibition in horse blood by phenylbutazone, flunixin, Karprofen and meloxicam: An in vitro analysis. *Pharmacological Research*, 52, 302-306.
- Bertoni, G., Trevisi, E., Han, X. and Bionaz, M. (2008). Effects of inflammatory conditions on liver activity in puerperium period and consequences for performance in dairy cows. *Journal Dairy Science*, 91, 3300- 3310.
- Brentnall, C., Cheng Z, McKellar, Q.A. and Lees P. (2012). Potency and selectivity of carprofen enantiomers for inhibition of bovine cyclooxygenase in whole blood assays. *Research in Veterinary Science*, 93, 1387-1392.
- Carpenter, A. J., Ylioja, C.M., Vargas, C.F., Mamedova, L.K., Mendonca, L.G, Coetzee, J.F., ... Bradford. B.J. (2016). Hot topic: Early postpartum treatment of commercial dairy cows with nonsteroidal antiinflammatory drugs increases whole-lactation milk yield. *Journal Dairy Science*, 99, 672-679.
- Espinasse, J., Thouvenot J. P., Dalle S., Garcia J., Schelcher F., Salat O., ...Daval S. (1994). Comparative study of the action of flunixin meglumine and tolfenamic acid on prostaglandin E₂ synthesis in bovine inflammatory exudate. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 17, 271-274.
- Fredriksson, G, Kindahl H, Sandstedt K. and Edqvist L-E. (1985). Intrauterine bacterial findings and release of PGF₂, in the postpartum dairy cow. *Zentralbl Veterinarmed A*, 32, 368-380.
- Giammarco, M., Fusaro I., Vignola G., Manetta A.C., Gramenzi A., Fustini M., ... Formigoni A. (2016). Effects of a single injection of Flunixin meglumine or Carprofen postpartum on haematological parameters, productive performance and fertility of dairy cattle. *Animal Production Science*, 58(2), 322-331.
- Hasçelik, Z. (2001.01.01) Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*, 10(1), 25-27.
- Kaya, S., Pirinççi, İ., Ünsal, A., Traş, B., Bilgili, A. ve Akar, F. (2009). Merkezi Sinir Sistemi İlaçları. S. Kaya. *Veteriner Farmakoloji 5* içinde (ss. 319-346), Ankara: Medisan.
- Kindahl, H. (1980). Prostaglandin biosynthesis and metabolism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 176, 1173-1177.
- Kindahl, H., Odensvik K, Aiumlamai S, and Fredriksson G. (1992). Utero-ovarian relationships during the bovine postpartum period. *Animal Reproduction Science*, 28, 363- 369.
- Kindahl, H., Bekanal, M., Kask, K., Konigsson, K., Gustafsson H. and Odensvik, K. (1999). Endocrine Aspects of Uterine Involution in the Cow. *Reproduction in Domestic Animals*, 34, 261-268.
- Latta, G., Mück, H. and Schunk, C. (1996). *Questions and answers on acetylsalicylic acid for headache and migraine*. Bayer Leverkusen, 1-54.

- Lindell, J-O., Kindahl, H., Jansson L., Edqvist, L-E. (1982). Post-partum release of prostaglandin F2a and uterine involution in the cow. *Theriogenology*, 17, 237-245.
- Meier, S., Priest, N.V., Burke, C.R., Kay, J.K., McDougall, S., Mitchell, M.D., ...Roche, J.R. (2014). Treatment with a nonsteroidal antiinflammatory drug after calving did not improve milk production, health, or reproduction parameters in pasture-grazed dairy cows. *Journal Dairy Science*, 97, 2932–2943.
- Meyer, C. L., Berger, P.J., Koehler, K.J., Thompson, J.R. and Sattler, C.G. (2001). Phenotypic trends in incidence of stillbirth for Holsteins in the United States. *Journal Dairy Science*, 84, 515–523.
- Newby, N.C., Renaud, D., Tremblay, R. and Duffield, T. F. (2014). Evaluation of the effects of treating dairy cows with meloxicam at calving on retained fetal membranes risk. *Canadian Veterinary Journal*, 55, 1196–1199.
- Newby, N. C., Leslie, K.E., Dingwell, H.D., Kelton, D.F., Weary, D.M., Neuder, L., ...Duffield, T.F. (2017). The effects of periparturient administration of flunixin meglumine on the health and production of dairy cattle. *Journal Dairy Science*, 100, 582–587.
- Paksoy, Z., & Daş, H. (2013). Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs to Improve Fertility in Cows. *Success in Artificial Insemination: Quality of Semen and Diagnostics Employed*, 73, 141.
- Priest, N. V., McLeod, K.L., McDougall, S., Burke, C.R., Roche, J.R., Mitchell, M.D., ... Meier, S. (2013). The responsiveness of subclinical endometritis to a nonsteroidal antiinflammatory drug in pasture-grazed dairy cows. *Journal Dairy Science*, 96, 4323–4332.
- Satılmış, M. ve Bilgili, A. (2013). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların yeni kullanım seçenekleri. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10, 63-71.
- Stilwell, G., Schubert, H. and Broom, D.M. (2014). Effects of analgesic use postcalving on cow welfare and production. *Journal Dairy Science*, 97, 888–891.
- Swartz, T.H., Schramm, H.H., Bewley, J.M., Wood, C.M., Leslie, K.E., and Petersson-Wolfe, C.S. (2018). Meloxicam administration either prior to or after parturition: Effects on behavior, health, and production in dairy cows. *Journal Dairy Science*, 101, 10151–10167.
- Thun, R., Eggenberger, E., Zerobin, K., Rehm, W.F. and Ludwig, B. (1989). Carprofen in veterinary medicine. II. Inhibitory effect on the release of PGF2 alpha in the early postpartum cow. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 131(4), 205-212.
- Trevisi, E., & Bertoni, G. (2008). Attenuation with acetylsalicylate treatments of inflammatory conditions in periparturient dairy cows. In *Aspirin and health research progress* (pp. 22-37). Nova Science Publishers, New York, NY.
- Vane, J. R. (1979). Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. *Nature*, 231, 232-235.
- Walsh, R. B., Walton, J.S., Kelton, D.F., LeBlanc, S.J., Leslie, K.E. and Duffield. T.F. (2007). The effect of subclinical ketosis in early lactation on reproductive performance of postpartum dairy cows. *Journal Dairy Science*, 90, 2788–2796.
- Williams, E.J., Fischer, D.P., England, G.C.W., Dobson, H., Pfeiffer, D.U. and Sheldon, I.M. (2005). Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the inflammatory response to endometritis in cattle. *Theriogenology*, 63, 102–117.
- Xie, W.L., Chipman, J.G., Robertson, D.L., Erikson, R.L. and Simmons, D.L. (1991). Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88, 2692-2696.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	İsmail DOĞRU
Eğitim	
Lise	Balıkesir Adnan Menderes Lisesi (1996)
Lisans	Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2011-2016)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	Az derecede.
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Balıkesir Veteriner Hekimler Odası

EKLER

EK-1. Proje Etik Kurul Belgesi



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Çağış Yerleşkesi, (Bigadiç yolu üzeri 17. km) 10145, BALIKESİR-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU DEĞERLENDİRME FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"Sağmal İneklerde Doğumdan Sonra NSAID Uygulamasının Süt Verimi ile Postpartum Dönem Reprodüktif Parametreler Üzerine Etkileri"
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI BAÜN Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji A.D.
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Vet. Hek. İsmail DOĞRU Yüksek Lisans Öğrencisi
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Yüksek Lisans
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	03/07/2020 – 01/06/2021
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	Sığır – 100 Adet

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	HADYEK BAŞVURU FORMU	06.04.2020

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2020/4-11	Tarih : 25.06.2020
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Görüşme Sonunda; proje dosyasının Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul Ve Esaslarına Dair Yönetmeliğin 8.Maddesi, 8. Fıkrası'nın (k) bendi kapsamında HADYEK iznine tabi olmadığına oy birliği ile karar verildi.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ				
ÜYELER				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ Başkan	Tıbbi-Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Gülten ERKEN Başkan Yardımcısı	Tıbbi- Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Ziya İLHAN Üye	Veteriner - Mikrobiyoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Hatice YILDIRIM Üye	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatih UĞUN Üye	Tıp-Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Dr. Öğr. Üyesi Muharrem EROL Üye	Veteriner Cerrahi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Hacer ERDEN Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ev Hanımı	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Mehmet UÇAR Üye	Sivil Üye	Emekli	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Vet. Hek. Mustafa H. YARANOĞLU Üye	Veteriner Hekim	BAUNDEHAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	

(*) Başvurulan Projelerde Proje Sahibi veya Yardımcı Araştırmacılardan birinin Yerel Etik Kurul Üyesi veya 1. Derece Akrabası olması halinde ilgili üye proje kurul görüşmesine katılmaz.



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası
Çağış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62
sagbilen@balikesir.edu.tr
<http://www.balikesir.edu.tr>

