

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ
ANABİLİM DALI

158231

DANIŞMAN
Prof. Dr. Huriye HOROZ

İNEKLERDE GÜÇ DOĞUMA BAĞLI ŞEKİLLENEN
RETENSİYO SEKUNDİNARYUM'UN
ENGELLENMESİNDE BETA BLOKÖRLERİN
(*Carazolol*) VE $\text{PGF}_2\alpha$ 'NİN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

Araş. Gör. Servet BADEMKIRAN

İSTANBUL – 2004

İÇİNDEKİLER

Sayfa

1 – GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 – GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi	3
2.2. İnek Plasentasının Özellikleri ve Plasentomların Histo-Anatomisi	3
2.3. Plasentanın Görevleri	5
2.4. Retensiyo Sekundinariyum	6
2.4.1. Retensiyo Sekundinariyum'un Etkileri	7
2.4.2. Retensiyo Sekundinariyum'un Sebepleri	10
2.4.2.1. Hormon-Reseptör İlişkisi	13
2.4.2.2. Adrenalin (Epinefrin) ve Noradrenalin (Norepinefrin)	15
2.4.2.3. Plasentomların Ayrılma Mekanizması ve Plasentanın Atılmasında Rol Oynayan Faktörler	17
2.4.3. Retensiyo Sekundinariyum'un Tedavisi	18
2.4.3.1. Sağtımsız Kendi Haline Bırakma	18
2.4.3.2. Yavru Zarlarının Elle Çıkarılması	19
2.4.3.3. Metritis ve Endometritis'e Yönelik Girişimler	19
2.4.3.4. Ekbolik İlaçların Kullanımı	20
2.4.4. Retensiyo Sekundinariyum'un Engellenmesi	21
2.4.4.1. Kollajenaz Uygulaması	21
2.4.4.2. Oksitosin Uygulaması	22
2.4.4.3. Prostaglandin F ₂ α ve Analogları	23
2.4.4.3.1. Prostaglandin F ₂ α ve Analoglarının Farmakoloji	23
2.4.4.3.2. Prostaglandin F ₂ α ve Analoglarının Kullanım Alanları	25
2.4.4.3.3. Prostaglandin F ₂ α ve Analoglarının Retensiyo Sekundinariyum'a Etkileri	25
2.4.4.4. β -Adrenoreseptör Blokörü ilaçlar	27
2.4.4.4.1. β -Adrenoreseptör Blokörü ilaçlar Farmakoloji	27
2.4.4.4.2. β -Adrenoreseptör Blokörü ilaçlar Kullanım Alanları	29
2.4.4.4.3. β -Adrenoreseptör Blokörü ilaçlar Retensiyo Sekundinariyum'a Etkileri	29
3 – GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Gereç	30
3.2. Yöntem	30
4 – BULGULAR	34
5 – TARTIŞMA	40
6 – ÖZET	46
7 – SUMMARY	48
8 – KAYNAKLAR	50
9 – ÖZGEÇMİŞ	58

TEŞEKKÜR

Dört yıl boyunca doktora çalışmamda bana destek olan, sıkılmadan beni dinleyip yönlendiren Doktora Danışmanım Prof. Dr. Huriye HOROZ'a , Doktora çalışmamın tüm aşamalarında beni her zaman aydınlatıp destekleyen Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Adem ŞENÜNVER'e, Prof. Dr. M. Ragıp KILIÇARSLAN'a, Doç. Dr. Hayri EKİCİ'ye, Doç. Dr. S. Cengiz KONUK'a, Doç. Dr. İsmail KIRŞAN'a, Doç. Dr. Çağatay TEK'e, Suni Tohumlama Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Serhat ALKAN'a, TİGEM Ceylanpınar Tarım İşletmesi Hayvancılık Şubesi Teknik Personel ve İşçilerine, Bayer Türk Veteriner İlaçları A.Ş'ne ve Anabilim Dalı'ndaki bana emeği geçen adını sayamadığım bütün Öğretim üyesi ile personeline içten duygularıyla teşekkür ederim.

Sadece Doktora süresince değil aynı zamanda bütün yaşıntım boyunca karşılıksız emek ve özverileriyle beni destekleyen değerli aileme içten duygularla teşekkür ederim.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İneklerin üreme fizyolojileri gereği yılın her mevsiminde doğum yaparak tekrardan gebe kalma yeteneğine sahiptirler.

Doğumla yeniden gebe kalma arasındaki ideal sürenin sağlanması yetiştirici açısından olduğu gibi veteriner hekimler açısından da arzulanan bir sonuçtur. İneklerde üreme ile ilgili bu ideal şartları sağlamak içinde hayvanın üreme fizyolojisini takip etmek suretiyle tedbirlerin alınması gerekir. Özellikle doğum anında veya doğumdan sonra alınacak önlemler hayvanın geleceği ve fertilitesi yönünden önemlidir.

İneklerinde dahil olduğu memelilerde doğumdan sonra yavru zarlarının bazı nedenlere bağlı olarak fizyolojik sürede atılamadığı görüldüğü gibi yavru zarlarının atılma süresi uzadıkça da ortaya çıkan sorunlarında çözülmesi zorlaşır. Bu sorunların bilinçli bir şekilde çözümlenmediği durumlarda ineğin veriminin düşeceği kaçınılmaz bir infertilite olayı olarak karşımıza çıkar.

Retensiyo sekundaryumda düşük ölüm oranı görülmesine rağmen büyük ekonomik kayıplarada sebep olmaktadır. Günümüzde sütçü inek işletmelerinde görülen en büyük sorunlardan biriside söz konusu hastalıktan dolayı meydana gelen süt kayıplarıdır. Bu tür işletmelerdeki kârlılığın temel göstergesi olan sütün kayıp olarak değerlendirilmesi iki sebepten ileri geldiği bildirilmekte olup buna bağlı olarak da bazı ülkelerde gerek tüketici bilincinin gereği gerekse yasal bazı zorunluluklardan dolayı retensiyo sekundaryum şekillenmiş ineklerin sütleri insan gıdası olarak tüketime sunulamamaktadır. Hatta bu tür yerlerde inekler zarlarını attıktan sonraki dönemde de uzun bir süre bu sütler tüketilmemektedir. Bunun yanında retensiyo sekundaryum görülen ineklerde özellikle septik metritisle komplike durumlarda iştahsızlığa bağlı şekillenen süt azalması belki de ekonomik kaybın gözle görülmeyen en büyük kısmını oluşturmaktadır.

Retensiyo sekundaryum sadece süt kayıplarına sebep olmakla kalmayıp aynı zamanda ineklerde buzağılama ile tekrar östrus gösterme aralığında ki süreyi uzatması, gebelik başına tohumlama sayısında artışa, oluşan infertilite problemlerinden dolayı sürüden çıkarılan inek sayısında ki tedavi masraflarının artışına neden olmaktadır. Bazen de başka hastalıklarla komplike olduğu durumlarda tüm müdahalelere rağmen hastanın kaybedilmesi için bir başka ekonomik boyutunu oluşturmaktadır.

Doğal sürecin beklenildiği şekilde gerçekleşmediği bu hastalıkta normalden daha uzun süre uterusu kalan yavru zarları bozulmaya bağlı olarak yaydığı koku ve ineğin arkasında sallanan zarların oluşturduğu fiziki görüntünün özellikle süt işletmelerinde ki hijyeni olumsuz etkileyen bazı sorunları da beraberinde getirmektedir.

Koruyucu hekimliğin ön planda tutulduğu günümüzde retensiyo sekundaryumun engellenmesi, tedavisine nazaran daha ekonomik ve daha sağlıklı olduğu bilinmektedir. Çünkü henüz hastalık şekillenmeden önlemlerin alınması özellikle yukarıda bahsedilen ekonomik kayıpların çoğunu telafi edebilmektedir ve reproduktif performansın devamlılığı sağlanabilmektedir. Böylece hastalıktan kaynaklanan kalıcı sorunlarında önüne geçilmiş olunur.

Normal doğuma bağlı görülen retensiyo sekundaryumlarda olduğu gibi g doğum sonucu şekillenen retensiyonlarda da birçok koruyucu önlem protokolü mevcuttur. Sunulan bu çalışmada ineklerde g doğum sonrası yüksek oranda karşılaşılan ve büyük ekonomik kayıplara neden olan retensiyo sekundaryum'un ilaçla engellenmesinde farklı iki uygulamanın etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Fertilize olmuş ovum (Embriyo) süratli bir şekilde bölünmeye uğrayarak ve fertilizasyondan yaklaşık olarak 72-96 saat sonra, morula aşamasında iken uterusu ulaşan embriyo gelişip büyüdükçe difüzyonla beslenmesi yetersiz kalmaya başlar (2,73). Embriyonun gittikçe artan besin ihtiyacını karşılamak amacıyla plasenta şekillenmesi ile embriyonun uterusu implante olmasından sonraki gebelik döneminde yaşanan önemli yaşamsal olaylarda plasenta karmaşık bir rol üstlenir (28,83,97,100). Memeli hayvanlarda gelişen embriyo, dışındaki zarlarla (korion, allantois ve amnion) sarılı olarak uterusu gelişimini sürdürür. Bu zarlar yavru keselerini, göbek kordonunu ve plasantanın yavruya ait olan tarafını şekillendirir (1,73,97). Hayvan türlerine göre değişmekle beraber inekte plasentasyon süreci gebeliğin tahminen 36-45. günlerinde tamamlanmakta olup Plasenta yalnız memelilerde bulunan, fötüs'a ait olan korion zarı ile uterus mukozasının birbiriyle kaynaşmasından oluşan ve anne ile yavru arasındaki ilişkiyi sağlayan geçici bir organdır (1,2,97).

2.2. İnek Plasentasının Özellikleri ve Plasentomların Histo-Anatomisi

İnek, morfolojik açıdan yapılan sınıflandırmaya göre lokal plasentaya dahildir. Bu tür plasentalarda villi korialisler (trofoblast) belirli bölgelerde lokalize olmuşlardır. Lokal plasenta villi korialislerin yerleşim yeri ve yerleşim şekline göre farklı üç alt grupta değerlendirilebilir. Ruminantlarda görülen kotiledoner tipte fötüs, plasentasyona korion zarı üzerindeki villi korialis'lerin şekillendirdiği kotiledonlar ile katılır ve plasantanın maternal kısmı ise endometriumdaki kriptlerin şekillendirdiği karunkulalardan meydana gelmektedir. Karunkula-kotiledon kompleksine plasentom adı verilir ve feto-maternal alış-veriş bu oluşumlardaki damarlar vasıtasıyla olmakta plasentom denilen ve söz konusu plasenta tipine ait özel oluşumların sayısı ise inekte 75 ile 120 adet arasında değiştiği bildirilmektedir (1,2,27,63,83,97).

Memelilerde plasenta gelişirken korionun dış yüzeyinde parmak biçimindeki villi korialislerin sayıları artar ve uterus mukozası içine uzanırlar. Bu uzantılar uterus mukozasına yapışırken, içerisinde kökenini embriyonun damar sisteminden alan kılcal damarlar gelişir ve kan dolaşımı başlar. Bu arada korion villusları uterus mukozasına doğru ilerledikçe kökenini uterus mukozasından alan üçgen şeklinde bölmelerden oluşan plasental septumlar gelişir. Plasenta septumları plasantanın fetal kısmını düzensiz ve dış bükey bölgelere ayırır. Plasenta septumları ile korion villusları arasında kalan boşluklara annenin spiral arterlerinden kan gelir. Anneden gelen kanla dolan bu boşluklar kan sinuslarını oluştururlar. Jinekolojik yönden plasentalar ise üç grup altında sınıflandırılmaktadır. Inek plasentası bu grup içinde plasenta intermedia alt grubuna dahildir. Bu tip plasentalarda anne ve yavru arasındaki bağlantılar çok kuvvetli olmadığından doğum esnasında uterus mukozasında çok az yıpranma şekillendiği bildirilmiştir (1,97).

Histolojik yönden plasentalar beş grupta incelenirken inek plasentası bu sınıflandırmada syndesmochorialis grubuna dahildir. Söz konusu plasenta tipinde anneye ait epitel kat villilerle temas eden kısımlarda kısmen yıkılmıştır, yavruya ait olan korion epitelinde ise hiçbir değişiklik görülmez iken fõtusa ait korion villuslarında bulunan bütün katmanlar genellikle her plasenta tipinde vardır. Fakat, anneye ait olanları plasenta çeşitleri geliştikçe ortadan kalkar. Bu duruma göre de korion villusları temas ettiği uterus mukozasının (endometrium) katmanına göre adlandırılır (1,63,97).

Plasenta maternalis; anne kan damarı endoteli, annenin uterus mukozasının bağdoku kısmı ve uterus mukozasının epitel kısmı olmak üzere üç kısımdan oluşur ve süngerimsi bir yapıdadır. Plasenta fetalis de korion villuslarının trofoblast katmanı, korion villuslarının bağdoku katmanı ve fõtusun damar endoteli olmak üzere üç katmandan meydana geldiği bildirilmektedir (1,97).

Kotiledoner plasentaya dahil olan inek ve diğer ruminantlarda plasantasyon şekillenirken fõto-maternal dokuları karşı karşıya getiren fetal kotiledon, maternal karunkul'u adeta içine çekercesine sarması ilk bağlantı şekli olarak kabul edilir.

Kotiledonlar cep benzeri bir oluşuma sahiptirler ve bu oluşumlar karunkulaların etrafını mükemmel şekilde sarıp anahtar-kilit gibi uyumlu bir yapı gösterirler. İkinci bağlantı ise kök benzeri bir şekilde karunkula kriptlerinin içine giren kotiledon villilerinin yaptığı bağlantıdır. Bu bağlantıda fetal ve maternal yüzeyleri bir arada tutan zincir benzeri üç halka mevcuttur. Birinci halka kotiledoner epitelyumu kollajeninin matriksine bağlar. İkinci halka feto-maternal kompleksi bir arada tutan jelimsi proteinöz tabakanın yapıştırıcı kısmını oluşturur. Üçüncü halka ise karunkul epitelini kendi kollajeninin matriksine bağlar. İşte bu üç halkadan birinin bir şekilde kopması fetal zarların atılmasına neden olabilirken buna karşın bu halkaların kopmaya karşı direnç göstermesi yavru zarlarının retensiyonuna neden olmaktadır (27). Korion villusları karunkula kriptlerinin içine girip plasentayı oluştururken aşırı dallanma göstererek anne ile yavru arasında metabolik değişimi sağlayan geniş bir yüzey alanı meydana getirdikleri görülmüştür (97). Bu şekilde karşılıklı yüz yüze gelen iki doku yapışkan bir müköz katmanla bağlanmış olup ikinci bağlanma şekliyle de anne ve yavrunun epitel katmanları karşı karşıya gelmiş olur ki buda fizyolojik değişimler için gereklidir. Aynı zamanda bu bağlanma ile feto-maternal ilişki gebelik boyunca devam eder ve bu anatomik düzenleme gebelik esnasında kotiledonların karunkullardan ayrılma riskini azaltırken bunun yanında doğum sonrası zarların elle çıkarılmasında güçleştirici faktörlerin başında geldiği tespit edilmiştir (27,73).

2.3. Plasentanın Görevleri

Bütün plasentaların fonksiyonları aynıdır. Bu fonksiyonların temel amacı anne ile yavru arasında gebelik dönemleriyle orantılı olarak artan metabolik değişimleri sağladığı gibi ayrıca plasenta gelişmiş canlılarda bir çok sistemin fonksiyonunu yerine getirir ve fetal gastro-intestinal sistem, karaciğer, böbrek ve endokrin bezlerin görevini tek başına yaptığı da görülmüştür (28,40,97).

Plasentaların en önemli fonksiyonu yavrunun beslenmesi için gerekli olan maddeleri annenin kanından fötüse, fötüsta metabolizma sonucunda oluşan artık ürünleri dışarı atmak üzere anne kanına taşır. Söz konusu maddelerin değişimi ozmoz ve basit diffüzyon yöntemiyle şekillenmektedir (1,97,100).

Gebeliğin ilk döneminde plasenta zarı henüz yeterince gelişmediğinden gebeliğin diğer dönemlerine göre daha kalındır. Bu nedenle geçirgenliği de oldukça düşüktür. Buna bağlı olarak diffüzyonla taşınımında başlangıçta azdır. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde zarın incilmesiyle orantılı olarak zarın geçirgenliği de giderek artar. Çünkü membrandaki diffüzyon katmanları incelik ve madde alış-verişini sağlayan yüzey alanı yeterince genişlemiş olur (97).

Proteinler, önce aminoasitlere ayrıldıktan sonra plasentayı etkin taşınım (aktif transport) yoluyla geçerler. Molekül ağırlıkları fazla olan yabancı proteinler, antikorlar ve bazı kompleks proteinler trofoblastlar tarafından ancak fagositoz ya da pinositozla alındıkları bildirilmiştir (97). Plasenta çeşitlerinde anne ile yavru katmanları arasındaki bağlantı kuvvetlendikçe antikorların anneden yavruya geçme kolaylığı ve miktarı artar. Syndesmochorial tipi plasentalarda antikorların plasentayı geçmeleri oldukça sınırlı olduğu ayrıca Plasenta, bakteri ve viruslar için iyi bir engel olmasına rağmen bazı hastalık etkenleri (*Brusella canis*, *Listeria v.b.*) feto-maternal kompleksi geçebilmekle beraber bir çok ilaç plasentayı basit diffüzyonla geçip yavruya olumsuz etkileyebilmekte, çeşitli tipteki plasentalar mineral, karbonhidrat, yağ ve proteinlere değişik derecelerde geçirgenlik gösterdiği gözlemlenmiş olup, plasentanın fonksiyonlarından ayrıca biriside şüphesiz anne ile fötüs kanı arasında oksijen ve karbondioksit alış-verişini sağlamaktır. Vücudun diğer kısımlarında (Akciğer v.b.) olduğu gibi diffüzyonla bu görev yerine getirilmektedir. Buradaki gaz alış-verişinde basınç farkının da önemli rolü olduğu bildirilmektedir (1,40,97).

2.4. Retensiyo Sekundinariyum

İneklerde buzağılama sürecinin son aşamasında (üçüncü aşama), yavrunun doğumundan sonraki 2-4 saat gibi kısa bir süre içinde plasentanın yavruya ait olan kısımları (yavru zarları) spontan olarak ayrılarak atılırlar (2,58,63,100). Çoğunlukla yavru zarlarının tümü dışarı atılamadığı gibi bazen de zarların bir kısmı özellikle gebeliğin şekillendiği kornudaki plasentomların apikal kısmında kalan parçalar atılmayarak zarların retensiyonuna neden olabildiği görülmüştür (38). Doğumun

üçüncü aşaması olarak kabul edilen bu fizyolojik olayın söz konusu zaman dilimi içerisinde gerçekleşmemesi retensiyo sekundaryum olarak kabul edilebilir, ancak retensiyo sekundaryum için baz alınan süre araştırmacıdan araştırmacıya ve ülkeden ülkeye değiştiği bildirilmektedir (5,34,58,63,73,79,94). Peters ve Laven (79) bu süreyi 6 saat olarak belirtirken, Akar ve ark. (5) 2-8 saat olarak belirtmektedir. Oysa bilinen şu ki bir çok ülkede bu fizyolojik süre 6 saatten 72 saate kadar değişik zaman dilimleri içerisinde şekillenmekte olduğu, gerçek anlamda ise retensiyo sekundaryum'un tanımında ideal sürenin de 12 saat olduğu bir çok araştırmacı tarafından vurgulanmıştır (6,21,27,34,38,63,76,83).

Tanımlamada baz alınan süre büyüdükçe retensiyo sekundaryum'un insidenside o derece azalmakta olup kabul edilen süre 12 saat olarak baz alınırsa retensiyo sekundaryum görülme oranı %2 ile %39 arasında değişmekte ve bu süre 24 saate çıkarılırsa bu oranların %3.8 ile %15'e kadar indiği gözlemlenmiştir (1,6,63).

Retensiyo sekundaryum en çok inek ve mandalarda görülürken daha az olarak diğer türlerde görülebilmekte olup normal doğum yapan ineklerde %8, güç doğum yapan ineklerde %25-55 oranında retensiyo sekundaryum görülmekte, sezeryan operasyonu uygulanan ineklerde ise %60 civarında şekillendiği, sürüdeki tüm doğumlar dikkate alındığı zaman ise ineklerdeki sıklığı %6.6-11 civarında olup yapılan çalışmalardan anlaşıldığı gibi retensiyo sekundaryum'un görülme oranı sürüden sürüye büyük değişiklikler göstermekte ve bazı sürülerde ise insidensin ortalamanın oldukça üstünde seyrettiği bildirilmektedir (4,5,6,26,38,62,63,74,83).

2.4.1. Retensiyo Sekundaryum'un Etkileri

Retensiyo sekundaryum doğrudan ve dolaylı olarak çok büyük ekonomik kayıplara sebep olması nedeniyle, elde edilen sütün kaybı ayrıca hastalığın şekillenmesinden sonra sütün azalması iki şekilde gerçekleşmektedir. Bunlardan biri retensiyo sekundaryumlu ineklerin sütünün bazı ülkelerde insan tüketiminde kullanılmamakta olduğu ikincisinin ise hasta hayvanlardan elde edilen sütün yavru

zarlarının atılmasından sonraki 96. saate kadar yasal zorunluluklardan dolayı sütün tüketilemediği bildirilmektedir (4,6,26,27,42,48,62,63,80,96).

Yavru zarlarını atamayan ineklerin %55-65'inde iştahsızlığa bağlı süt veriminde azalma görülmekte olup hastalık orta ya da ileri derece septik metritislerle komplike olduğu durumlarda süt kaybının %20-25 daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (6,62,63,74). Eiler'e göre (27) retensiyon sekondaryum'un şekillendiği ineklerde total süt kaybı %40 civarında seyretmektedir.

Rajala ve Gröhn (80) yaptıkları çalışmada retensiyon sekondaryum şekillenen ineklerde ilk iki haftada günlük 1.4 kg. ondan sonraki iki haftada günlük 1.1 kg. takip eden iki haftada günlük 0.7 kg. ve devam eden sonraki günlerde de günlük 0.5 kg. süt kaybının şekillendiğini belirtmişlerdir.

Bilimsel çalışmalarda retensiyon sekondaryum görülen bir sürüde retensiyonlu ineklerde mastitis oranı %25.8 civarında iken retensiyon görülmeyen ineklerde bu oran sadece %8.2 olarak şekillendiği bildirilmektedir (63). Eiler'e (27) göre retensiyon sekondaryum şekillenen ineklerin yaklaşık olarak %5.8 ile %15'inde mastitis şekillenmektedir. Bu araştırmaların sonucunda retensiyon sekondaryum ile mastitis görülme oranı arasında pozitif bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Söz konusu araştırmacılar doğuma yakın mastitislerin görüldüğü hastalarda retensiyon sekondaryum oranında artış olduğu ve her iki hastalığında birbirinin insidensini artırdığı yönünde görüş bildirmişlerdir (27,63,89,98).

Göz önünde bulundurulması gereken önemli bir ekonomik kayıpta fertilitede görülen düşüştür. Fertilité düşüklüğü zincirleme gelişen ve birbirlerini olumsuz etkileyen bir dizi olayın sonucunda şekillendiği araştırmalarla ortaya konulmuştur. Retensiyon sekondaryum sonucu buzağılama-tekrar tohumlama aralığında artış, ilk tohumlamada gebe kalma oranında düşüş, gebelik başına düşen tohumlama sayısında artış ve iki buzağılama aralığında uzama gözlenmektedir. Retensiyon sekondaryumun bütün bu etkileri ya bilinmeyen bir mekanizmayla ya da metritislere bağlı olarak gerçekleşir (4,48,50,62,80,96). Söz konusu parametrelerde şekillenen olumsuz artışların esas sebebi oluşan endometritislerin zararlı etkileri olduğu bildirilmektedir. Çünkü

retensiyo sekundaryum şekillenen hayvanların yaklaşık yarısında doğum sonrası 32. güne kadar anormal akıntılarının mevcut olduğu ve toksik metritis semptomları gösterdikleri bildirilmiştir (21). Mollo ve ark. (67) yaptıkları bir çalışmada retensiyo sekundaryum görülen ve herhangi bir tedavi ya da koruyucu önlem uygulanmamış ineklerde endometritis oranı %51.6 iken zararlarını normal sürede atanlarda bu oran %10.4 olarak gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

Yine Eiler'in (27) yaptığı araştırmaya göre retensiyo sekundaryum'a bağlı olarak oluşan infertilite sonucu sürüden çıkarılan inek sayısında %19, iki buzağılama arasındaki sürede ise %9 kadar bir artış olduğu bildirilmiştir.

Bazı araştırmacılara göre doğumları erken başlatılan veya normal doğumdan sonra oluşan retensiyo sekundaryumun ineklerde tekrar gebe kalma konusunda olumsuz bir etkisi olmadığı bildirilmektedir. Bu görüşlere göre gebelik kompleks bir olgudur ve bir çok faktörün birbirini etkileyebilmesi sonucunda fertilite olumlu ya da olumsuz değişebileceği düşünülmektedir (21,63).

Halbuki bu görüşün aksine yapılan bazı saha çalışmalarında (62,63) retensiyo sekundaryum görülen sürülerde retensiyolu hayvanların %60 kadarı normal ineklerle aynı fertilite oranlarına sahipken geriye kalan %40 kadarının fertilitesi normal ineklere göre hayli düşük olarak kaydedilmiştir. Bununda retensiyo sekundaryum'un ekonomik zararları konusunda fikir veren önemli bir ipucu olduğu belirtilmiştir (37,62,63).

Retensiyo sekundaryum konusunda gözardı edilmeyecek ekonomik kayıplardan biriside tedaviye yönelik masraflardır. Veteriner hekim masrafı, ilaç giderleri ve sağıtım sonucu antibiyotikli sütlerin kullanılmamasından kaynaklanan kayıpların da bunlara dahil edildiği görülmüştür (6,62,63). Bu konuda yapılan bir araştırmada retensiyo sekundaryum görülen bir sürüde veteriner hekim masraflarında %32'lik bir artış olduğu kaydedilmiştir (27). Hastalığın mortalite oranı düşük olmasına rağmen özellikle metritisle komplike olduğu durumlarda veteriner hekimin müdahalesine rağmen toksik metritis'e bağlı görülen %4 civarındaki ölümler ekonomik kaybın bir diğer boyutunu oluşturmaktadır (4,5,6,19,62,63,79,80).

2.4.2. Retensiyo Sekundinaryum'un Sebepleri

Retensiyo sekundaryum, oluşumunda etkili pek çok faktör bulunan çok yönlü bir hastalıktır. Bu faktörlerden çoğunun etki mekanizması aynı temellere dayanmakta ve birbirlerini olumsuz şekilde etkiledikleri görülmüş olup, ölü doğum, erken doğum, abort'a sebep olan bazı enfeksiyonlar ile uterus atonisi, plasentitis-kotiledonitis, plasentomların olgunlaşmaması, villi korialislerin ödemi, normalden uzun süren gebelikler, yetersiz ve dengesiz beslenme, kuru dönemin kısa tutulması, yüksek süt verimi, hormonal dengesizlikler, kalıtım, mevsim (özellikle sıcak mevsimler), ikiz gebelik, aşırı büyük yavrular ve güç doğum olduğu bildirilmiştir (4,5,15,38,58,63,67).

Erken doğum ve abortlar; bu türden vakalarda yüksek oranda retensiyo sekundaryum olgusuna rastlanılmaktadır. Çünkü yavrunun normal süreden evvel atılması özellikle gebeliğin sonlarında gerçekleşen plasentomların olgunlaşma sürecini engeller ve doğal olarak retensiyo sekundaryuma neden olduğu görülür (38). Roberts (83) bildirdiğine göre genellikle gebeliğin 120. gününden evvel oluşan abortlarda retensiyo görülmezken 120. günden sonraki günlerde gittikçe artan oranlarda retensiyo sekundaryum görülmektedir.

Uterus atonisi veya inertia; uterus inertiası eskiden beri retensiyonun başlıca sebepleri arasında sayılmakta olup bu konuda değişik görüşlerin var olduğu gözlenmiştir (27,63,69,73,79). Noakes ve ark. göre (73) retensiyon sekundaryum ile inertia arasındaki ilişkinin %1'den az olduğunu ve bunun çoğunlukla hipokalsemi ile ilişkili olduğunu belirtirsede yapılan başka çalışmalarda özellikle bir doğumda birden çok yavru doğuran hayvanlarda bu gibi durumlarda beta reseptör blokörleri, oksitosin ve Prostaglandin $F_{2\alpha}$ uygulamalarına olumlu cevap aldıklarını belirtmişler ayrıca ekbolik uygulamaları sonucunda retensiyo sekundaryum oranının azalması uterus atonisi ile retensiyo sekundaryum arasındaki doğru orantılı ilişkiyi doğrulmuş olması, bu durumlarda oluşan inertia hormon dengesizliklerine bağlı olabileceği gibi uterusun aşırı gerilmesi (yavru suların hidropsu, aşırı büyük fötüs) ve bakteriyel toksinlerden

kaynaklanan myometriyal kasların dejenerasyonuna bağlı olarakta oluşabildiği belirtilmektedir (13,20,27,73,79).

Plasentitis ve kotiledonitis; sebebi çok açık olmamakla beraber aborta sebep olan ve plasentomlarda yangıya neden olan bazı hastalıklar plasentomların ayrılmasına engel olduğu grlmektedir (1). Yangıya bağlı şekillenen şişkinlik ile bakteriyel toksinler maternal karunkul ve ftal kotiledonların fiziksel birleşmesini etkileyerek ayrılmaya engel oldukları dşnlmekle beraber plasentitis; villi korialislerin ödemine, plasentomların genişlemesine, plasentomların hiperemisine ve prepartum villusların nekrozuna neden olduğu gibi şekillenen bu anormalliklerle birlikte ftal ve maternal villilerin mekanik ayrılmasının engellenmiş olduğu bildirilmiştir (73).

Plasentomların olgunlaşmaması; normal şartlarda gebeliğin sonlarına doğru hormon ve enzimlerle sağlanan plasentomların olgunlaşması bazı nedenlerle bu süreci tamamlamadan gerçekleşen doğumlarda retensiyona neden olduğu grlmektedir (38,83,100). Yapılan bir araştırmada (65) gebeliğin 270-274. günlerinde doğumları deksametazon+östradiol benzoatla uyarılmış ineklerde özel monitörlerle uterus kontraksiyonları izlenmiş ve söz konusu ineklerde uterus kontraksiyonlarının doğum sonrası 48 saate kadar devam ettiği gözlenmiştir. Bu araştırmanın sonucuna dayanarak doğumları uyarılmış hayvanlarda retensiyon sekundaryum'un erken postpartum dönemdeki uterus kontraksiyonlarının eksikliğinden çok plasentomların yeterince olgunlaşmamasından kaynaklandığı iddia edilmiştir.

Villi korialislerin ödemi, özellikle uterus torsiyonu, sezeryan ve g doğum sonucu şekillenir. Plasentomal olgunlaşma süreci için gerekli olan histolojik değişimlerin tam olarak gerçekleşmediği belirtilmektedir (38,63).

İkiz gebelikler; g doğumlar, l doğumlar, postpartum aralığı genişletme ve gebe kalma oranını azaltmanın yanında yüksek oranda retensiyon görülmesine neden olmaktadır. Retensiyon sekundaryum'un insidensi ikiz gebeliklerde önemli oranda artmış olduğu grlmştir (5,23,24,31,35). Yapılan çalışmalarda ikiz gebeliklerin %79.6'sında retensiyon gözlenmiştir. Bu hipoteze göre bu yüksek retensiyon oranı

gebeliğin kısa sürmesine bağlı olarak plasentomların olgunlaşmamasından kaynaklandığı gibi uterustaki toplam yavru hacminin fazla olması sonucu uterus kaslarının zayıflamasından da kaynaklanmaktadır (23). Bunun yanında ikiz gebeliklerin çoğunun (%79 kadarı) güç doğuma neden olması ve müdahaleye gerek duyulması diğer bir retensiyon sekondaryum sebebi olarak düşünülmektedir (24,35).

Retensiyon sekondaryumlu ineklerin çoğunda lökositlerin kemotaksisinde azalma olduğunu ve immun sistem ajanları ile retensiyon arasında yakın bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda retensiyon sekondaryuma lökopeni veya lökosit aktivitelerinde azalmanın eşlik ettiği ve bu tür vakaların %36'sında negatif kemotaksis görüldüğü bildirilmiştir (63).

Kimura ve ark. (58) araştırmalarına göre immun sistemin eksikliğinde ya da immun sistemin zayıfladığı durumlarda retensiyon sekondaryum oranının arttığı ve başta nötrofiller olmak üzere immun sistemle ilgili hücrelerde azalma olduğu bildirmişlerdir.

Güç doğum; fizyolojik koşullarda devam edemeyen ve şekillenebilmesi için yardıma gerek duyulan doğumlar olarak tanımlanabilir. Güç doğumun gerek anneden gerekse yavrudan kaynaklanan sebepleri vardır. Güç doğuma neden olan bir çok faktör aynı zamanda retensiyon sekondaryumda dolaylı olarak neden olabilmektedir (uterus inertiası, ikiz gebelikler, yavrunun aşırı büyük olması v.b.). Sütçü inek işletmelerinde %10 civarında güç doğumlara rastlanmaktadır. İneklerde güç doğuma neden olan etmenlerin %75'i fetal, %25'i maternal kökenli olarak gösterilmektedir (27,38,55,73,83).

Doğumun zor olması hayvanda hormonal savunma mekanizmalarının devreye girmesine neden olmaktadır. Uterus kontraksiyonlarının vejetatif sinir sistemi ve endokrin sisteme bağlı olarak oluştuğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Vejetatif sinir sisteminin simpatik sinir uçlarından salgılanan adrenal β_2 -Adrenoreseptörler üzerinde simpatomimetik etki oluşturarak uterus kontraksiyonlarını durdurabilmektedir. Ahır içerisindeki gürültü, kaba davranışlar ve zorlamalar karşısında organizma buna

adrenalin salgılanmasındaki artışla cevap verir. Böylelikle myometriumdaki β_2 -Adrenoreseptörlerin adrenalin ile stimülasyonu sonucu uterus kontraksiyonlarını sağlayan oksitosinin etkisi ortadan kalkar ve buna bağlı olarak uterus tonusunda zayıflama şekillendiği bildirilmektedir (17,54,86). Bu esnada oluşan retensiyon sekondaryum sonucunda plasentolarda işemi, anoksi ve beslenme yetersizliği şekillenir. Fakat buna rağmen birkaç günde olsa zarların büyüme ve metabolik aktiviteleri devam eder. Oluşan metabolik stres altında retensiyonlu zarlar uterusu yangısal biyokimyasal maddelerin salgılanmasına neden olur. Metritis ve fertilité düşüklüğü oluşturan bu olgular immunosupresyona neden olan PGE_2 salgılanması, damar permeabilite artışına neden olan histamin ve prostaglandin salgılanması, lizozom aktivitesinde artış, endometriyal hasara neden olan mast hücrelerinden heparin salgılanması ve lökosit migrasyonu ile lökosit kemotaksisinde azalma gibi gelişmelerdir. Retensiyondan kaynaklanan yangısal biyokimyasallar hipotalamik merkezi etkileme yoluyla hormonların kontrolü, uterus involüsyonun gecikmesi, iştahsızlık ve sütte azalma gibi sistemik etkilere de neden olurlar. Uterusta bakteriyel kolonizasyona neden olan zarlar aynı zamanda ağır sayılacak kütleleriyle involüsyonun gecikmesine, klinik komplikasyonlara ve reproduktif performansın düşmesine neden olduğu vurgulanmıştır (27).

2.4.2.1. Hormon-Reseptör İlişkisi

Hormonlar; kanda proteinlere bağlı ya da serbest olarak taşınırlar. Peptid ve protein yapısında olan hormonlar ile troit hormonları, hücrede oluştuktan sonra bez içinde depo edilirler. Ancak gereksinim olduğu zamanlarda kana verilir. Polipeptit, protein yapıdaki hormonlar ve kateşolaminler kanda plazma proteinlerine bağlanmaksızın serbest halde bulunur ve bu şekilde etki yapacağı hedef hücrelere taşınırlar. Bu nedenle plazmadaki yarılanma ömürlerinin oldukça kısa süreli olduğunu bildirilmektedir (97).

Hormon reseptörlerinin vücuttaki dağılımı hormon çeşidine göre değişim göstermektedir. Belirli hormon reseptörleri genellikle belirli sayıda hücre türünde bulunur. Fakat bazı hormonların reseptörleri ise hemen hemen tüm hücrelerde

bulunurlar. Hormon reseptörleri, genellikle protein yapısında ve hormon moleküllerini tanıyan özel bağlanma yerleridir. Hormonların molekül büyüklükleri ile reseptörlerin dağılım yerleri arasında genel bir uyum mevcuttur. Reseptörlerde diğer hücre proteinleri gibi oluşur ve yıkımlanırlar. Oluşum ve yıkım hızı değiştiğinde buna bağlı olarak reseptör sayısı birkaç dakika gibi kısa bir sürede değişime uğrar. Ayrıca hücre yüzeyindeki hormon reseptörleri hormon depo görevi yapabilir ve kandaki hormon düzeyi azalınca buradaki hormonları salarak kandaki hormon düzeyini arttırabilirler. Bunun yanında hormon reseptörleri kendilerine bağlanan hormonların enzimler tarafından parçalanmasını kolaylaştırabileceği gibi hormonların kendine özgü reseptörlere gösterdiği ilgiyi diğer hormon reseptörlerine de göstererek onları da etkin hale getirdiği saptanmıştır (11,56,97).

Hormonların birden çok etki mekanizmaları mevcuttur. Plazma proteinlerine bağlı olmaksızın kanda serbest halde bulunan ve bu şekilde taşınan suda çözünen kateşolaminler gibi hidrofil hormonlar büyük moleküllu olduklarından (molekül ağırlıkları yaklaşık 10 000 dalton) hedef hücre zarını doğrudan geçemezler. Ancak uyarıcı hormon ilkin hedef hücre zarının dış yüzeyi üzerinde bulunan hormona özgü reseptöre bağlanır. Hormonun reseptöre bağlanması, hücre zarının iç yüzeyine sıkı şekilde bağlı bulunan adenilat siklazı (molekül ağırlığı 185 kilo dalton) doğrudan etkin hale getirmez. Ancak ikinci bir hücre içi habercisinde aktif hale getirilmesiyle gerekli uyarım sağlanabilmektedir. Adrenoreseptörlerde olduğu gibi bu ikinci haberci bazen kalsiyum iyonları olabilmektedir. Adrenal medulladan salınan epinefrin ve norepinefrin ile hücre zarı üzerindeki reseptörlerin uyarılması kalsiyum kanallarının açılması ve kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesine neden olur. Hücreye giren ve ikinci haberci olarak görev yapan kalsiyum iyonları, sitoplazmada bulunan ve kalmodülin denilen düzenleyici proteine bağlanır ve proteini etkin hale getirir. Böylece kalsiyum-kalmodülin bileşiği oluşur. Etkinleşen kalsiyum-kalmodülin bileşiği bazı enzimlere fosfat bağlanmasını sağlayarak enzim etkinliklerini düzenlerler (97). Reseptörler organizmadaki hormonların düzeyine göre dominant hale geçebilirler ya da adrenoreseptörlerde olduğu gibi bu reseptörlerden bir tipi sayıca ya da hormon bağlama kapasitesi açısından daha baskın duruma geçebilirler (20,78,86).

Uterus myometrium kontraksiyon ve durgunluğu myometriumun hücre membranlarına oturmuş adrenoreseptörlere neurotransmitter maddelerin etkimesi sonucu meydana geldiği bildirilmiştir. Uzun yıllar önce geliştirilmiş reseptör teorisi bugün de geçerliliğini korumaktadır. Bu teoriye göre iki değişik reseptör tipinin var olduğu ve bunların alfa ile beta reseptörler olup myometriumda ise her iki reseptör tipinin de bulunduğu saptanmıştır. Daha sonradan yapılan araştırmalarda myometriumda aslında daha fazla reseptör tipi olduğu kanıtlanmıştır. Bunlardan sadece dört tipi farmako-terapötik yönden öneme sahip olup bu önemli reseptör tipleri uterusun kontraksiyonlarını stimule eden oksitosin reseptörleri, prostaglandin reseptörleri, alfa-adrenerjik reseptörler ve uterus kontraksiyonlarını durduranlar ise beta-adrenerjik reseptörler olarak belirtilmiştir (56).

2.4.2.2. Adrenalin (Epinefrin) ve Noradrenalin (Norepinefrin)

Doğum ve östrus esnasında östrojen hormonu yüksek düzeyde olması uterustaki β_2 reseptörleri baskın duruma getirmektedir. Güç doğumlarda uygulanan travmalar hayvanda strese neden olarak endojen kateşolamin salgısını uyarır ve zaten sayıca artmış olan β_2 reseptörler uyarılarak uterus tonusunun azalmasına neden olurlar. Uterus kontraksiyonlarının azalması ilk zamanlarda doğumun durmasına ve yavru zarlarının retensiyonuna neden olurken sonraki süreçte ise involüsyonun gecikmesine bağlı olarak puerperal dönemin uzamasına dolayısıyla verim parametrelerinde olumsuzluklara neden olmaktadır (17,20,64,75,78,81).

Epinefrin ve norepinefrinin birçok ortak etkileri olmakla birlikte organlar üzerinde birbirinden değişik etkileride vardır. Bu etkilerinin en önemlisi düz ve çizgili kasların tonusu ve kasılmaları üzerine olan etkilerinin var olduğu ayrıca, düz kas üzerine de kateşolamin etkisinde kasılma α -reseptörleri aracılığı ile de gevşeme ise β -reseptörleri vasıtasıyla olur (56,75,86,97). Sistemin uyarılmasında çeşitli reseptörler işe karışır. Eğer vücut bir tehlike var ise stres reaksiyonunda vb. durumlarda hormonların salınması büyük oranlarda arttığı bildirilmektedir (17,56,75,90).

Güç doğum sırasında sadece kateşolaminler salgılanmazlar, aynı zamanda bu dönemde oluşan ağrıyı azaltmak amacıyla endojen opioit peptidleride salgılanmaktadır. Salgılanan bu peptidler nedeniyle doğum esnasında zayıf sancı ve doğum sonrası retensiyo sekundaryum olguları görülebileceği bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar 1975'li yıllarda yaptıkları araştırmada ilk kez domuz beyninden iki adet opioit tipi madde olan endorfin ve enkefalin izole etmişler ve bunlara endojen opioit maddeleri adını vermişlerdir. Sonraki yıllarda yapılan araştırmalarda yapısında üç lö-enkefalin kalıntısı bulunan prodinorfin adlı bir polipeptid daha tespit edilmiştir (20,46,70,97).

Hayvanlar strese maruz kaldıklarında (özellikle doğum, transport, östrus ve üşüme durumlarında) hipofizden adrenokortikotrop hormonu ile birlikte hipotalamus ve diğer yerlerden β lipotropinlerin oluşumu için bir seri moleküller sentezleyip salarlar ki bunların başında endorfinler gelmektedir. β lipotropinlerin parçalanması sonucu endorfinler oluşurlar. Oluşan endorfinler sinir ve bez hücrelerinde bulunan özel yapısal reseptörlerine bağlanıp morfin benzeri etki yaparak organizmada ağrı duyusunu azaltırlar. Bu reseptörlere opioit peptidleri bağlanarak uzun süreli bir etki oluştururlar. Endojen opioit peptidlerinin yapısı peptidaz enzimiyle oluşturulur. Zorlanım sırasında etkileşen sempatik sistemden yine kısmen endorfinler ve enkefalinler sorumludur ve adrenal medulla ile hipotalamus arasındaki bağlantıyı bunların sağladığı sanılmakta olup bu bileşikler doğum esnasında ağrı duyusunu azaltmanın yanında özellikle oksitosinin etkisini durdurucu yönde de fonksiyon gösterdikleri ve böylece uterus tonositesinin azalmasına neden olduğu saptanmıştır (20,97).

Araştırmacılar (20,97) endojen opioit peptidlerinin oksitosin etkisini azaltmanın yanında nörohipofizden oksitosin salınmasında engellediğini bildirmişlerdir. Çünkü oksitosin salan sinir uçlarından bu hormonla birlikte met-enkefalin de salınır ve açığa çıkan met enkefalin olumsuz geri etkiye (negatif feedback) mekanizmasıyla oksitosinin salınımını sınırlandırır. Araştırmalarda güç doğum sonrası zayıf sancılı ineklere bir opioit antagonisti olan Naltrexon uygulandığında uterus kontraksiyonlarının uyarıldığı ve kontraksiyonların güçlendiği saptanmıştır. Bu etkinin oksitosinin salınımından ziyade oksitosinin uterusu etkinliğini artırmayla oluştuğu belirtilmektedir. Opioit antagonistleri endojen opioit peptidlerin etkisini bloke edip, oksitosin reseptörlerinin

sayısında artışa neden olduğu gibi var olan reseptörlerin de etkinliğini artırdığı belirtilmektedir.

Güç doğuma bağlı olarak endojen travma sonucu doğum esnasında kotiledonların proteolizini durduran ve böylece retensiyonun oluşumuna katkıda bulunan heparin gibi bazı biyokimyasallarında salgılandığı bildirilmektedir (27).

2.4.2.3. Plasentomların Ayrılma Mekanizması ve Plasentanın Atılmasında Rol Oynayan Faktörler

Doğum sonrası yavru zarlarının atılabilmesi için plasentanın yapısına katılan feto-maternal dokuları bir arada tutan bağlantının zayıflaması gerekir. Bu bir dizi olayların etkileşmesine bağlı olarak gerçekleştiği bildirilmiştir (6,27,63,73):

- Plasentanın veya plasentomların olgunlaşması,
- Göbek kordonunun kopması sonucu fetal plasentaya ait dokulara giden kan oldukça azalır ve trofektodermal villilerin çekilip küçülmesine neden olur ve buda villilerin maternal kriptlerden fiziksel ayrılmasını sağlar,
- Bu sürede devam eden uterus kontraksiyonları plasentanın fetal kısmına giden kanın azalmasına yardım ederken aynı zamanda karunkul-kotiledoner yapıyıda, plasentomun şeklini bozarak ayırır ve fiziksel atılmaya neden olur .

Plasentanın atılmasında önemli rolü olan olgunlaşma sürecinde maternal kriptlerin epitel hücrelerin yassılaşması, total plasentomal kollajende hiçbir artış olmadan kollajenin molekül yapısında gebeliğin sonlarına doğru bir değişim (270. günden itibaren) görülür. Bu dönemde aynı zamanda Noakes ve ark. göre (73), Tip I kollajenden Tip II'ye diğer bazı araştırmacılara (27,63) görede Tip I kollajenden Tip III'e doğru bir değişim, gebeliğin son haftasında trofektoderimde binükleer hücrelerin sayısında %20'den %5'e kadar bir azalma, plasentomlardaki kan damarlarının duvarlarında hyalinizasyon, lökosit migrasyonu ve lökosit aktivitelerinde artış meydana geldiğini bildirmektedir (73).

Doğumdan hemen sonrasında karunkul-kotiledon kompleksini bir arada tutan katmanda da bazı değişiklikler şekillenir. Postpartum dönemde uterus biyokimyasında artan kollajenaz ve diğer proteolitik enzim aktiviteleri baskındır. Bu baskınlık gebeliğin farklı dönemleriyle orantılı değişimler göstermektedir. Kotiledon-karunkul kompleksini bir arada tutan yapışkan sıvı hatta artan proteoliz ve bağlantı azalması plasentanın atılmasında anahtar rol oynar. Bu katmandaki proteoliz olaylarını kollajenaz enziminin gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Çünkü kollajenaz enzimi kollajenin özel yapıştırıcı etkisini azaltma kabiliyetine sahip olduğu görülmüştür (25,27).

Doğuma yakın ve doğum sürecinde kotiledon villilerinde kollajenaz aktivitesi artarken buna karşın retensiyolu hayvanlarda bu aktivite azalmaktadır. İneklerdeki plasental ayrılmayı sağlayan kollajenaz ve diğer proteolitik enzimlerin hücresel kaynağı bilinmemektedir. Çalışmalarda laboratuvar hayvanları ve insan uterusunda myometriyal hücrelerde, fibroblastlarda ve leukositlerde kollajenaz kaynakları tesbit edilmiştir (25,27).

Görüldüğü gibi retensiyon sekondaryum'un etyolojisinde rol oynayan bir çok farklı faktör mevcuttur. Ancak bu faktörlerden hangisinin ne ölçüde retensiyonun oluşumuna katkıda bulunduğu konusunda kesin bir görüş bulunmamaktadır (63).

2.4.3. Retensiyon Sekondaryum'un Tedavisi

Retensiyon sekondaryumda tedavinin temel prensibi hastanın genel durumunu düzelterek zarların atılmasını sağlamak ve ileride ortaya çıkma ihtimali yüksek olan fertilité problemlerinin önüne geçmekte olup ve bilimsel çalışmalardan elde edilen verilerle ortaya çıkan fakat uygulamalarda bazı zorlukları olan çok çeşitli tedavi şekilleri mevcuttur (27,73,74,79,83).

2.4.3.1. Sağıtımsız Kendi Haline Bırakma: Retensiyon sekondaryumun etkilerinde olduğu gibi tedavisi konusunda da çok çelişkili görüşler mevcuttur. Bazı araştırmacılara göre sütçü ineklerde sağıtım uygulamaları faydalı iken etçi sığır ırklarında retensiyon sekondaryumun tedavisine dair fazla bir avantaj bulunmamaktadır

(27). Bu hipotezi savunanlar; son doğumlarında komplike olmayan retensiyon görülen ineklerin doğumlarından sonraki 60. gün civarında çiftleştirildiklerinde fertilitelerinin olumsuz etkilenmeyeceğini öne sürmektedirler (27). Halbuki bazı çalışmalarda (21,27) 12 saatten fazla sürede zarlarını atamayan ineklerin reproduktif performanslarının ve süt verimlerinin azaldığı görülmüştür. Aynı şekilde tedavisiz kendi haline bırakılan bu hastalarda endometritis ve repeat breeding oranı tedavi edilenlere göre oldukça fazla olduğu gözlemlenmiştir (21,27).

2.4.3.2. Yavru Zarlarının Elle Çıkartılması: Retensiyon sekundaryumunun tedavisinde çokça tartışmaya neden olan elle kurtarma en sık tedavi yöntemi olduğu görüşüne varılmış olup, teknik kısaca zarların kotiledonlardan kopmadan nazıkçe çekilerek karunküllerden kurtarılması olarak değerlendirilmektedir (21,79). Böylece kokuşmuş ve enfeksiyon kaynağı olan zarlar uterustan uzaklaştırılır. Bu uygulama karunkul-kotiledon bağlantısının zayıf olduğu ama uterus kontraksiyonlarıyla zarların atılamadığı durumlarda uygulanır. Zarların kolayca ayrılmadığı, ayırmanın zor ve riskli olduğu durumlarda yapılan girişimler toksikasyona neden olup endometriumda bazı bozukluklara neden olduğu görülmektedir (10,26,31,34,74,79). Endometriumda oluşan tahribatlar sonucunda uterusun savunma mekanizmaları baskı altında tutulmakta ve doğal korunma mekanizmalarının zarara uğradığı bildirilmekte olup retensiyon sekundaryum görülen hayvanlarda ise involüsyonun gecikmesinden dolayı çoğu zaman veteriner hekimi gebe kornunun apikal kısmına kadar uzanıp zarları ayırma girişiminde bulunması başarısızlıkla sonuçlanır. Fakat buna karşın yavru zarlarının elle çıkarılmasının ardından geniş etkili antibiyotiklerin intrauterin uygulanmasının tedavi şansını artıracaklarını savunanlar da mevcuttur (21,27).

2.4.3.3. Metritis ve Endometritis'e Yönelik Girişimler: Retensiyon sekundaryum sonucunda çoğunlukla septik metritis gelişeceğinden dolayı buna yönelik tedaviler daha çok ön plana çıkmaktadır. Bu amaçla çok çeşitli antibakteriyel ajanlar kullanılmaktaysa da bu tür ilaçların genellikle etkisiz kaldığı belirtilmekte olup bazen antibiyotiklerle doğal uterus ortamı arasında negatif etkileşimler şekillenmekte ve uterus savunma mekanizmasının baskılanmasına neden olmaktadır. Bu nedenle antibiyotiklerin yangılı uterus duvarına etki etmesi konusunda şüpheler bulunmakta

hatta bu nedenle lokal intrauterin tedaviler uygun bir tedavi şekli olarak görülmemektedir. Esas etkileri putrefikasyonu azaltmaya yönelik olduğundan, ilaçla tedavinin zarların uzun süre yerinde kalmasına neden olduğu belirtilmektedir. Bunun yanında antibiyotiklerin intrauterin uygulanması çoğu zaman fagositozu engellerken, bu dönemde uterusunda bulunan mikroorganizmalarda bazı antibiyotiklere karşı direnç oluşabildiği bildirilmiştir (2,19,21,73,74,79).

2.4.3.4. Ekbolik İlaçların Kullanımı: Ekbolik ajanlar retensiyo sekundaryumun hem tedavisinde hem de engellenmesinde sıkça kullanılan ilaçlardır. Söz konusu ilaçların kullanımındaki temel prensip myometrial kontraksiyonların uyarılıp zarların fiziksel olarak uterustan atılmasını sağlamaktır. Ancak tüm retensiyo sekundaryum vakalarına bakıldığında uterus atonisinden kaynaklanan retensiyo sekundaryum oranı konusunda farklı görüşler mevcut olup bazı araştırmalarda (6,79) bu sebep %10 olarak tespit edilirken bazı çalışmalarda ise (13,73) bu oran %1 olarak belirtilmektedir. Araştırmalarda öne çıkan hakim görüş bu dönemde ekbolik ilaçların kullanılması zaten var olan uterus aktivitesine herhangi bir ilave katkıda bulunmayacağı şeklindedir. Bu hipotezleri destekleyen bir görüşte in vivo şartlarda bu ilaçların retensiyo sekundaryumun tedavisi ve korunmasında gerekli olan uterotonik etkinliğinin düşük olduğudur (21,27,34,79).

Retensiyo sekundaryum'un tedavisinde kullanılan ekbolikler oksitosin, ergot deriveleri, Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ve analogları ile β_2 -Adrenoreseptör antagonistleri olup bilimsel araştırmalara göre ekbolikler gecikmiş olan retensiyo sekundaryum olgularından ziyade doğumdan hemen sonra kullanılması daha tatminkar sonuçlar verdiği ve en rasyonel yaklaşım olduğu kabul edilmektedir (6,40,79,88).

Bu yöntemlere ek olarak retensiyo sekundaryum'un tedavisi amacıyla zarlara ağırlık bağlanması, uterus kontraksiyonlarını başlatmak için düşük düzeyde ritmik elektrik akımı verilmesi ve serviksin gevşemesi için akupunktur uygulaması gibi saha uygulaması az olan metotlarda kullanıldığı bildirilmektedir (27).

Tüm bu bilimsel araştırmaların ışığında görölmektedir ki retensiyo sekundaryumu engellemek için plasental ayrılmayı sağlayacak koruyucu önlemleri etkin kılmak gerekmektedir. Günümüzde hala plasental ayrılmanın nasıl gerçekleştiğı ve buna ne şekilde katkıda bulunulacağı konusundaki bilgiler yetersiz olup koruyucu tedavinin avantajları özellikle normal insidensin üzerinde retensiyo sekundaryum görölen sürülerde daha belirgin bir şekilde gözlenmektedir (67,79).

2.4.4. Retensiyo Sekundaryum'un Engellenmesi

2.4.4.1. Kollajenaz Uygulaması: Retensiyo sekundaryum'un engellenmesindeki yeni yaklaşımlardan birisi doğumdan sonraki 12. saate kadarki sürede umbilikal arterden uygulanan kollajenaz (ya da papain içeren diğer proteazlar) uygulamasıdır (25,26,79). Fecteau ve ark. (30) yaptıkları çalışmada umbilikal arterden kollajenaz uygulanmasının kısarak ve ineklerde plasental ayrışmayı sağladığı, feto-maternal bağlantısı daha kuvvetli olan insanlarda da aynı etkiyi gösterdiği bildirilmiştir.

Bu çalışmayı destekler yönde bir çalışmada (25) plasentomların in vitro şartlarda bakteriyel kollajenaz ile inkube edilmesi sonucu plasentomlarda proteolizis artmış ve plasentomun kollajenolizis'i 4 saat gibi bir sürede sağlamış olup aynı çalışmada kollajenazın umbilikal yolla enjeksiyonu karunkul-kotiledon arasındaki bağlantı kuvvetini ölçen manometre ile yapılan ölçümde 97 mm Hg basıncından 30 mm Hg basıncına indirgemiş bunun yanında plasentomal proteolizisinin %42'sini 8 saatte gerçekleştirmiştir. Hyaluronidaz ve kollajenazın karunkul-kotiledon bağlantısının koparılmasında sinerjik etkileri görülmediğı bildirilmiştir. Araştırmacılar araştırmanın sonucunda kollajenazın etkinliğini teyit ederken hyaluronidaz enziminin plasental ayrılma üzerine etkili olmadığını saptamışlardır.

Özellikle sezeryan operasyonu sonrası retensiyo sekundaryum olgularına %62 gibi oldukça yüksek oranda rastlanmakta ve plasenta içine uygulanan kollajenazın bu tür vakalarda iyi tolere edildiğı ve uterusun toparlanmasında olumsuz etki yapmadığı bildirilmiştir (25,26,27,30). Sezeryan operasyonu sonrası retensiyo sekundaryumun engellenmesi amacıyla kollajenaz uygulanan ineklerde %20 retensiyo sekundaryum

şekillenirken kontrol grubunda %60 gibi yüksek bir oranda retensiyon görüldüğü bildirilmiştir (26).

Ancak kollajenaz uygulamalarının görünen tüm faydalarına rağmen uygulama tekniğinin çok zaman alması, yorucu olması, ekonomik olmayışı ve bu konuda tatminkar çalışmaların azlığı nedeniyle sahada çok fazla tercih edilmediği bildirilmektedir (79).

2.4.4.2. Oksitosin Uygulaması: Oksitosin hormonu uzun yıllardan beri retensiyon sekondaryum'un engellenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Bu konudaki görüşlerin farklılığı ilacın etkinliğinin yanında birazda doz ayarlanmasından kaynaklanmaktadır. Genel kanı oksitosinin etkisinin şüpheli ya da zayıf olduğu ve yüksek dozların uterusu spazmlara neden olabileceği şeklindedir (27,31,66,73,74,79,91). Bu görüşün aksine Molloy ve ark. (67) yaptıkları çalışmada doğumdan hemen sonra ve 2-4 saat sonra tekrarlamak suretiyle 30 IU. oksitosin uygulanan ineklerde 24 saat sonraki retensiyon sekondaryum oranı tedavi grubunda %10.9 iken, kontrol grubu ineklerde bu oran %24.6 olarak saptamışlardır. Bunun yanında oksitosin uygulanan bu ineklerde buzağılama-tekrar gebe kalma arasındaki ortalama sürenin 124.4 günden 93.7 güne çekildiği bildirilmiş olup Stevens ve Dinsmore ise (91) yaptıkları bir çalışmada beş ayrı çiftlikteki 1400 holstein ineği doğumdan sonra dört ayrı gruba ayırmışlardır. Gruplara oksitosin, iki çeşit prostaglandin analogu veya plasebo uygulamışlar. Çalışmanın sonucunda grupların yavru zararını atma oranında bir fark olmadığı ve tüm gruplarda ortalama %12.1 civarında retensiyon sekondaryum görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda oksitosinin retensiyon sekondaryumun engellenmesinde etkili olmadığı kanısına varmışlardır.

Sezeryan operasyonu ya da güç doğum sonrası oluşan strese bağlı salgılanan adrenalinin etkisindeki inek uterusunun hem endojen hemde eksojen oksitosin uygulamalarına cevap vermediği bilimsel çalışmalarla ortaya konulmuştur (17).

2.4.4.3. Prostaglandin F₂α ile Analoglarının Farmakolojisi, Kullanım Alanı ve Retensiyo Sekundinariyum'a Etkileri

2.4.4.3.1. Farmakoloji: Prostaglandinler tam anlamıyla hormon olmamakla beraber, etkisini yerel hormonlar gibi salgılandıkları dokularda ya da bu dokuların yanında gösteren maddelerdir. Bu nedenle prostaglandinlere parahormon, Autocoid ya da yerel hormon da denir. İlk zamanlarda sadece prostattan salındığı sanılarak bu maddelere prostaglandin adı verilmiştir. Ancak sonraki araştırmalarda prostaglandinlerin çoğunun vezikula seminalislerden salındığı anlaşılmıştır. En çok insan ve koçların seminal sıvısında bulunur. Ayrıca uterus, beyin, deri, bağırsaklar, böbrekler, akciğerler timüs, iris, damar çeperi, pankreas olmak üzere memelilerin hemen hemen bütün dokularında oluşmaktadır (1,97).

Prostaglandinler, organizmada üç, dört ya da beş çift bağ içeren yirmi karbonlu doymamış yağ asitlerinden oluşurlar. Başka bir deyişle prostaglandinler prostanoik asit türevidirler. Prostanoik asit özellikle insan ve diğer memelilerde araşidonik asitten meydana gelir. Aynı zamanda araşidonik asit, alınan besinlerdeki linoleik asitten de türemektedir. Besinlerle alınan bu yağ asitlerinin büyük bir miktarı fosfolipitlerin yapısına girer. Prostaglandin oluşumunda kullanılan yağ asitlerinin başlıca kaynağı hücre zarı fosfolipitleri, daha az olarak da diğer lipid bileşikleridir. Yapılarındaki siklopentan halkasındaki farklılığa göre A, B, C, D, E, F ve İ gibi ana sınıflara ayrılarak, yapısal ve fonksiyonel olarak esas dört ana grupta toplanan Prostaglandinlerin varlığı bilinmektedir. Bunlar ise A, B ,E ve F grupları olup bunlardan en iyi bilinen ve muhtemelen dokulardan en çok salgılananlar E ve F serileridir (1,57,97).

Fakat yapısal ve fonksiyonel olarak dört ana grupta toplanan prostaglandinler A,B,E ve F gruplarını oluştururken, prostaglandinler oluştukları dokularda depo edilmez, oluşur oluşmaz hemen salınırlar (97).

Prostaglandinler bir dokuda adenilat siklazı uyarırken, diğer bir dokuda uyarıyı engelleme kabiliyetine sahip olduklarından bu etkiler hayvan türüne göre de değişebilmektedir. Prostaglandinlerin etkisinin hedef hücrenin zarında bulunan özel

prostaglandin reseptörlerin etkinleşmesine bağlı olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. Etkilerin çeşitliliği ve bazen zıt yönde olması nedeniyle prostaglandinler için iki tip reseptörün bulunduğu ileri sürülmekte ve buna bağlı olarak klinik sahada en çok kullanılan $\text{PGF}_2\alpha$ analogları ise Flupristol, Cloprostenol, Dinoprost, Tiaprost ve Luprostiol gibi analoglardır (57,97).

$\text{PGF}_2\alpha$ ve analogları enjekteabl solüsyonlar tarzında intramüsküler, intrauterin, intravenöz, intraovarian ve vulvadan submukozal olarak uygulanabilmektedir. En iyi sonuçların kas içi uygulamalarından elde edildiği bildirilmektedir (1).

İnekler üzerinde yapılan çalışmalarda (1) on gün ara ile iki defa 250 mg'a kadar çeşitli dozlar bir defada ve 25 mg. günlük doz on gün süre ile uygulanmış, uygulamalar sonucunda klinik gözlemler, kimyasal, hematolojik muayeneler, idrar analizleri ve mikroskopik analizler yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar $\text{PGF}_2\alpha$ 'nın hematolojik, klinik ve kimyasal parametreler üzerine zararlı bir etki yapmadığını göstermiştir. Buna karşın 250 mg. dozda uygulanan deneklerde kalp atımlarında hafif bir artma gözlenmiş, enjeksiyonu izleyen 6. saate doğru beden ısısında bir yükselme şekillenmiş fakat izleyen 24 saat içinde tüm denekler normale dönmüştür.

Prostaglandinler vücutta çok çabuk metabolize olurlar. Bu maddeler oluştuktan sonra organizmada depo edilmez, hemen yıkımlanırlar. Başta akciğerler olmak üzere, karaciğer, dalak, böbrekler, yağ doku, bağırsaklar ve testislerde prostaglandinleri yıkıma uğratan pek çok enzim mevcuttur. Prostaglandinlerin yıkıma uğradığı en önemli organ akciğerlerdir. Etkinliklerinin büyük bir kısmını bu organda hızla yitirirler. PGE_2 akciğer dolaşımına enfüzyon tarzında verildiğinde yaklaşık %95 oranında etkinliğini yitirdiği saptanmıştır. Prostaglandinlerden E ve F sınıfı akciğer damarlarında bulunan 15-hidroksi prostaglandin dehidrojenaz (PGDH) ile yıkıma uğrarlar. Aynı zamanda prostaglandinler, Prostaglandin redüktaz enzimi ile Dihidro prostaglandine indirgendiği bildirilmektedir (1,97).

2.4.4.3.2. PGF₂ α ve analoglarının Kullanım Alanları: Prostaglandinler organizmada bir çok sistem üzerine farklı etkilerde bulunurlar. Fakat PGF₂ α ve analogları özellikle veteriner reproduksiyon alanında sıkça kullanılırlar (37,52,69,91,93). Seksüel siklusların denetimi ve kontrollü tohumlama, suböstrus olguları, kısırta uzayan diöstrüs olguları, kronik purulent endometritisler (pyometra), metritis olguları, luteal kist olguları, aseptik abortuslar, patolojik gebelikler, doğumun uyarılması, fertilitiyi yükseltmeler, köpeklerin hayali gebelikleri, plasental bölgelerin subinvolüsyonları ve retensiyo sekundaryumun tedavisi başlıca kullanım alanlarıdır (3,33,45,53,76,91,92,93).

2.4.4.3.3. PGF₂ α ve analoglarının Retensiyo Sekundaryum'a Etkileri:

Günümüzde retensiyo sekundaryum'un tedavisinde en yaygın kullanılan ekbolik ajanların başında PGF₂ α ve analogları gelmektedir. Özellikle elle kurtarma girişimlerinin zahmetli oluşu, bu manuplasyon esnasında uterusu oluşturan travmatik zedelenmeler, toksemi şekillenmesi ve çoğu olguda olduğu gibi zaten duyarlı olan uterusun başka mikroorganizmalarla enfekte olması gibi nedenleri bertaraf etmek için tercih edilmektedir (6,13,42). Ayrıca bu hormonun uterus tonusunu artırıp plasental ayrışmayı kolaylaştırdığı düşünülmektedir (6). Herschler ve Lawrence (42) ile Burton ve ark. (13) yaptıkları çalışmalarda bir PGF₂ α analogu olan Fenprostalene uygulanan retensiyo sekundaryumlu ineklerdeki sonuçlar diğer klasik tedavi uygulamaları yapılmış ineklere göre buzağılama-yavru zarlarını atma süresinin daha kısa olduğu ve retensiyona bağlı şekillenen metritislerin insidensinin düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bu düşüncüyü doğrular nitelikteki bazı çalışmalar da koyunlarda elektromyografik tekniklerle PGF₂ α ve analoglarının myometriyum üzerine direk kontraktıl etkisinin mevcut olduğu belirtilmektedir (42,94).

Tüm bu olumlu görüşlerin yanında Stevens ve Dinsmore (91) yaptıkları bir çalışmada doğum sorası PGF₂ α analogları olan fenprostalene ve dinoprost uygulanan inek gruplarında retensiyo sekundaryum oranında bir azalma olmadığını gözlemişlerdir.

Her ne kadar doğal prostaglandinlerin plazma yarı ömürleri az olsada sentetik analogları ineklerde derialtı enjekte edildiğinde kanda yarılanma ömürlerinin yaklaşık 18-23 saat kadar devam ettiği belirtilmiştir. Bu hormonun uygulanmış olduğu koyunların uterusunda ritmik kontraksiyonların geliştiği ve bu kontraksiyonların tedavi sonrası yaklaşık 12 saat kadar devam ettiği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda retensiyon sekondaryum gelişen ineklerde fetal kotiledonlardan ve maternal karunkulalardan alınan örneklerde $PGF_2\alpha$ miktarının normal sürede zarlarını atmış ineklere göre %50 daha az olduğu tesbit edilmiştir (42,94). İn vitro çalışmalarda doğumundan 6 saat sonra plasentomlarından örnek alınmış ineklerde retensiyon sekondaryum gelişenlerin plasentomlarındaki $PGF_2\alpha$ miktarının daha düşük olduğu ve buna karşın PGE_2 miktarının ise daha yüksek olduğu bir çok araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur. Söz konusu araştırmacılar PGE_2 üretimindeki artışın retensiyon sekondaryumlu ineklerdeki binükleer hücrelerin doğumdan sonra muhafaza edilmesinden kaynaklandığını belirtmişlerdir. Ayrıca bu hücrelerin $PGF_2\alpha$ 'yı PGE_2 'ye dönüştürme yeteneğine sahip oldukları belirtilmektedir (63). Bu gerçekten yola çıkarak retensiyon sekondaryum'un tedavisinde uzun etkili prostaglandinlerin etkili olabileceği düşünülmüştür (42,94).

Bunun yanında $PGF_2\alpha$ ile analoglarının uygulanmasının özellikle feto-maternal dokuları bir arada tutan kollajeni parçalamayı sağladığı düşünülen kollajenaz enziminin salgılanmasını artırarak zarların atılmasında dolaylı yoldan katkıda bulunduğu belirtilmektedir (34). Prostaglandinlerin plasental ayrışmanın işleyiş mekanizmasında önemli katkılarda bulunduğu bir gerçektir. Fakat bu katkı her prostaglandin türü (özellikle $PGF_2\alpha$ ve PGE_2) için farklı olduğu sanılmaktadır. Retensiyon sekondaryum'un etyolojisinde postpartum uterustaki prostaglandinlerden ziyade araşidonik asit metabolizmasındaki düzensizliğin daha önemli olduğu düşünülmektedir. Prostaglandinlerin metabolizmasındaki düzensizliğin Prostaglandin E_2 9-keto redüktaz enziminin değişikliğinden kaynaklanmakta olduğu sanılmaktadır (6,51,94). Prostaglandinlerin bu olumlu etkilerine rağmen saha çalışmalarında bazen retensiyon sekondaryum üzerine istenen düzeyde olumlu katkıları olmadığı da belirtilmiştir (60).

2.4.4.4. β -Adrenoreseptör Blokörü İlaçların Farmakolojisi, Kullanım Alanı ve Retensiyo Sekundinariyum'a Etkileri

2.4.4.4.1. Farmakoloji: β -Adrenoreseptör Blokörü ilaçlar yıllardan beri insan hekimliğinde arteriyel hipertansiyon, koroner kalp rahatsızlığı ve supraventriküler ile ventriküler taşiaritmi gibi kardiovasküler hastalıklarda geniş bir şekilde kullanılmaktadır. Bu hastalıkların dışında faydalı olduğu bilinen diğer rahatsızlıklarda glaukoma, psikosomatik rahatsızlıklar, anxiete, migren, tremorlar, hipertroidizm ve hiper tansiyondur. Son yıllarda bazı kalp rahatsızlığı olan hastalar ilk başta düşük dozda β -Blokörü ilaçlar kullanılarak güvenle tedavi edilmişlerdir. Günümüzde piyasada klinik açıdan kullanılabilir bir çok β -reseptör blokörü ilaç mevcuttur. Söz konusu ilaçlar β -Adrenoreseptörlerle ilişkiye girerek ilaç reseptör kompleksini oluştururlar ve özellikle stres durumunda salgılanan endojen kateşolaminlerin β_2 reseptörlerle birleşmelerine engel oldukları ve bu birleşmenin kompetativ antagonizm şeklinde gerçekleştiği β -Adrenoreseptör ilaçlarla bloke edilmiş reseptörler yüksek dozda reseptör agonistleriyle tekrar reaktif hale getirilebildiği bildirilmekle beraber reseptör, β -Adrenoreseptör blokörü ilaçla geriye dönüşümlü bir etkileşim içine girdiğinden dolayı bu etki daima geri dönüşümlüdür. Bir çok çeşidi olan β -Adrenoreseptör blokörü ilaçların klinik kullanım önemi daha çok β reseptörlere olan ilgileri, kısmi agonist aktiviteleri ve fiziko-kimyasal özellikleriyle ilgilidir. Bu kriterlere sahip olan alt tipler daha çok klinik kullanım imkanı bulabilmektedir. Bunun yanında bu ilaçların emilimi, biyoyararlanımı, metabolize edilmeleri, dağılım hacimleri ve eliminasyonu gibi farmakokinetik özellikler çoğu hastalarda rehber bir tedavi şekli olarak görülmektedir (11).

Normalde bir çok organda β_1 ve β_2 reseptörleri birlikte bulunmaktadır. Bunların oranları organ çeşidine göre değişebilmekte olduğu bildirilmektedir (11,43,59,99). Bazı durumlarda organdaki bu reseptör oranlarında değişimler sekillenebilmektedir veya bir başka reseptör tipi baskın hale geçebilmektedir. Örneğin ineklerde östrus döneminde östrojenin etkisiyle β_2 reseptörleri baskın duruma geçerken insanlarda da normal durumlarda kalp hücrelerindeki reseptörlerin %80'i β_1 tipi iken strese bağlı kalp rahatsızlığının sekillendiği durumlarda reseptör tahribatına bağlı olarak bu oran

düşmekte ve β_2 reseptör tipinin daha baskın duruma gelebildiği görülmüş olup β reseptör blokörü ilaçların fizyolojik ve terapötik etkinliklerinin β_1 ve/veya β_2 reseptörlerinin değişik organlardaki mutlak yoğunluklarına, afinitelerine ve lokal ilaç yoğunluğuna bağlı olduğu bildirilmektedir (11,20,61,86,87).

Kateşolaminlere maruz kalarak gevşemiş inek uterusunda beta reseptör blokörü ilaçların uyardığı kontraksiyonları kolayca izlemek mümkündür. Çünkü deneysel çalışmalarda damar içi uygulamalarından hemen sonra uterus kontraksiyonlarının sıklığı ve bu kontraksiyonların amplitütlerinin yükseldiği belirtilmektedir (32).

Günümüzde yaklaşık olarak 25 adet β -Adrenoreseptör blokörü ilaç mevcuttur. Bunlardan carazolol 1-(carbazol-4-yloxy)-3-isopropilamino-2-propanolol kimyasal yapısında ve yapısal olarak kateşolaminlerden adrenalın analogu olan β reseptör blokörü bir ilaç olup daha önce genel olarak β reseptör blokörü ilaçlarda belirtildiği gibi hayvanlara uygulandığında reseptörlerle geri dönüşümlü bir şekilde bağlanıp reseptör-ilâç kompleksini oluşturur ve strese maruz kalmış hayvanlarda kateşolaminlerin etkilerini durdurur. Bu ilaç genelde sahada, domuzlarda her tür stres durumlarında kasiçi, sığırlarda yeni sürü oluşturulmasındaki stresi önlemek için kasiçi, doğumu kolaylaştırmak için kasiçi veya damariçi yolla, plasentanın atılmasını kolaylaştırmak için kasiçi, fertilitite oranını artırmak için damariçi yolla ve mekanik olarak sütü indirmek için ard arda iki-üç kez kas içi yolla 0.01 mg/kg genel dozda kullanıldığı bildirilmektedir (11,43,44,47,61,95).

Kas içi enjekte edildiğinde hızla emilir ve renal klirens oranında oldukça yüksektir. β -Adrenoreseptörlere olan afinitesi diğer reseptör blokörü ilaçlara göre oldukça yüksektir ve reseptörleri yaklaşık olarak 12 saat kadar bloke etme yeteneğine sahiptir (16,44). Carazolol, β -Adrenoreseptörlerden özellikle β_2 reseptörlerine daha fazla etki etmektedir (16).

Yapılan bir araştırmada (11) rezorpsiyon oranının %85'ten fazla olduğu belirtilmektedir. Araştırmalarda üç erkek ve üç dişi sığira (canlı ağırlıkları 154-203 kg arasında) 0.02 mg/kg dozundaki uygulamalardan sonraki 5, 15, 30. dakikalarda ve 1, 2,

4, 8, 12 ile 24. saatlerde kan örnekleri alınmıştır. Aynı hayvanlardan 6, 12, 24, 48 ve 72. saatlerde de idrar örnekleri alınmış, HPLC metodu ile iki örnekte de carazolol asetat, carazolol laktat, carazolol diol, carazolol glukuronid ve 4-hydroxylcarbazole olmak üzere farmakolojik etkinliği olmayan beş adet carazolol metaboliti tesbit edilmiş olup başka bir çalışmada ise 6 erkek ve 6 sağmal dişi italyan frezien ırkı sığıra 0.01mg/kg dozunda carazolol uygulanmış. Dişilerde sadece uygulamadan sonraki ilk sağımda carazolol süt miktarı ölçülebilir düzeyde bulunmuştur ve 12 saatten hemen sonra carazolol düzeyi düşerek yaklaşık olarak 0.5 mikrogram/kg sınırının altına düşmüştür. Günümüzde tam geçerli olan, sığır doku ve süt numunelerinde carazolol rezidüelerini bildiren rutin analitik metodlar bulunmaktadır. Sığırlardaki carazolol et limiti 1.5 mikrogram/kg ve sütte ise 0.5 mikrogram/kg olarak bildirilmiştir (95).

2.4.4.4.2. β -Adrenoreseptör Blokörü İlaçların Kullanım Alanları:

Veteriner sahada söz konusu ilaçların kullanımına ilk kez 1980'li yılların başında başlanmıştır ve bu sahada en çok kullanılan β reseptör blokörü carazololdür (11,47). Carazolol başta domuzlar olmak üzere bir çok hayvan türünde strese bağlı şekillenen dolaşım bozukluklarında, ayrıca uterusun zayıf sancılarından kaynaklanan yavru ölümlerinde, birden çok yavru doğuranlarda doğum süresini kısaltarak yavru kayıplarını azaltmada, sütün indirilmesinde, erkeklerden sperma alma, dişilerde sun'i tohumlamada, sığırlarda başka ilaçlarla kombine halde endometritisin tedavisinde ve güç doğum stresine bağlı şekillenen retensiyon sekondaryumunun tedavi ve korunmasında kullanıldığı bildirilmektedir (7,8,9,12,29,36,39,49,59,68,82,84,85,88).

2.4.4.4.3. β -Adrenoreseptör Blokörü İlaçların Retensiyon

Sekondaryum'a Etkileri: β reseptör blokörü ilaçların retensiyon sekondaryum'a etkisi konusunda sınırlı sayıda araştırma yapılmasına rağmen araştırmaların genelinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda β reseptör blokörü ilaçlardan carazolol hem retensiyon sekondaryum'un tedavisinde hem de korunmasında başarılı olduğu gözlenmiş olup her ne kadar çoğunlukla normal doğumlar sonrası oluşan retensiyon sekondaryum vakalarında çalışmalar yapılmışsa da güç doğum sonrası oluşan retensiyon sekondaryumunun engellenmesinde daha başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (14,20,41,43,46,47,70,71,72,77,81,99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Araştırmanın materyalini Türkiye Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğü'ne (TİGEM) bağlı Ceylanpınar Tarım İşletmesi Gökçayır Sığırcılık Şubesi'nde bulunan gebe, aynı bakım-beslenme programı uygulanan 750 adet damızlık Holstein ineklerden güç doğum yapan 2.5-9 yaşları arasında 62 adet inek oluşturmuştur.

3.2. Yöntem

3.2.1. Hazırlık Aşaması: Çalışmanın materyalini, doğumları kendiliğinden gerçekleşmeyen, gerçekleşmesi için müdahale gerektiren inekler oluşturdu. Aynı özelliklere sahip inekler (ilk doğumunu yapanlar, ikiz doğum yapanlar, iri veya ikiz buzağı doğuranlar vb.) mümkün olduğunca gruplara eşit şekilde dağıtılmaya çalışıldı. Doğumu yaklaşan inekler muhtemel doğum tarihinden bir ay önce ileri gebe ineklerin bulunduğu padoklara alındı. Doğum sancıları sıklaşan inekler doğum bölgesine (doğum locası) alınarak ve doğum kanalı elle muayene edildikten sonra doğumun başlayıp başlamadığına ve serviksin açılmasına göre karar verildi. Allantochorion zarı yırtılıp yavru suları boşaldığı halde doğumun gerçekleşmediği vakalar güç doğum olarak nitelendirilip yavru doğum çekme aleti yardımı ile dışarı alındı. Yavru dışarı alındıktan sonra doğum kanalı ile uterus yırtık ve ikinci bir yavrunun varlığı yönünden kontrol edildi.

3.2.2. Araştırmanın 1. Aşaması: Doğumu gerçekleştirilen ineğe ilk 20 dakika içinde (mümkün olan en kısa sürede) ait olduğu deney grubunun ilacından uygulandı. Birinci deney grubuna (n= 21) carazolol (Suacron®,Bayer) 0.01 mg/kg İ.M., ikinci deney grubuna (n=21) cloprostenol (Estrumate®,DİF) 0.50 mg/inek İ.M. ve kontrol grubuna (n=20) 10 ml plasebo (Steril serum fizyolojik,Baxter) İ.M. uygulandı. Aşırı yırtık, kanama veya ezilme olanlara ise uygun cerrahi tedavisi uygulandı, derin mukozal

yırtıklar uygun kalınlıkta emilebilir dikiş materyaliyle dikildi. Daha sonra aşağıdaki medikal tedavi protokolü uygulandı:

Tablo-1. Güç doğuma bağlı şekillenen yırtıkların tedavi protokolü.

İlacın adı	Uygulama dozu	uygulama süresi	uygulama şekli
Amoksisilin (Amoksivet® Enj. İ.E. Ulagay)	5-10 mg/ kg c.a.	5 gün	İ.M
%5 lidokain (Anestol pomad® İlhan İlaç Sanayi)	5-8 gr.	5 gün	yırtık bölgeye
Oksitetrasiklin (Terramicin pomad.® Pfizer)	5-8 gr.	5 gün	yırtık bölgeye

3.2.3. Araştırmanın 2. Aşaması: İlaç uygulaması sonrası yavru zarlarının atılması gözlemlendi. Zarların atılma süresi her hasta için ayrı hazırlanan hasta bilgi formuna diğer bilgilerle birlikte kaydedildi.

3.2.4. Araştırmanın 3. Aşaması: İlk enjeksiyon uygulamasından sonra 24 saat geçtiği halde yavru zarlarını hala atamayan ineklere doz tekrarı yapıldı. Doz tekrarı en fazla 24 saat arayla üç kez uygulandı.

3.2.5. Araştırmanın 4. Aşaması: Doğumdan sonra 4.güne kadar zarlarını atamayan ineklerin zarları elle çıkarıldıktan sonra aşağıda belirtilen medikal tedavi protokolü uygulandı:

Tablo-2. Yavru zarları elle çıkarılan ineklere uygulanan tedavi protokolü.

İlacın adı	uygulama dozu	uygulama süresi	Uygulama şekli
Gentamisin sülfat (Gentamin enj.®, İ.E. Ulagay)	1ml / 25 kg	5 gün	İ.M.
Klavulanik asit+ Amoksisilin (Synulox enjektabl®, Pfizer)	8.75 mg / kg	5 gün	İ.M.
B komplk. Vit.+ AD ₃ E vit. (Bavitsole®, Bayer)	15 ml/inek	5 gün arayla iki kez	İ.M.
sülfadiazin+ Trimetoprim (Atavetrin oblet®, Atabay ilaç)	İnek başına 5 oblet	1 gün	intra uterin

3.2.6. Araştırmanın 5. Aşaması : Çalışmaya alınan inekler doğumdan sonra haftada bir kez östrus gösterinceye kadar vajinal ve rektal muayeneyle genital kanalları kontrol edildi. Vajinal muayenede vajinada ve serviksin girişinde patolojik akıntı varlığı, akıntının miktarı ve akıntının karakteri gibi fiziksel özelliklere bakıldı. Ayrıca doğum esnasında uygulanan Extraction force'e bağlı olarak oluşan yırtık, ezik vb. komplikasyonların prognozu gözlemlendi.

Rektal muayenede uterusun hacmi, uterusu varsa patolojik sıvı veya kitlenin miktarı, uterusun involüsyonu, ovaryumların büyüklüğü, ovaryumlardaki normal ve patolojik oluşumların varlığı kontrol edildi. Tarifler yapılırken anatomik oluşumlar (örneğin: uterus abdomen boşluğunda, pelvis boşluğunda veya simphisis pelvis hizasında gibi) baz alındı. Büyüklükler klasik benzetmelerle tarif edildi (uterus bir veya iki avuca sığar büyüklükte, uterus kavun kadar, ovaryum badem kadar, follikül veya korpus luteum fındık içi kadar vb.).

3.2.7. Araştırmanın 6. Aşaması: Klinik bulgulara göre metritis teşhisi konulan ineklere aşağıda belirtilen medikal tedavi protokolü uygulandı:

Tablo-3. Metritis şekillenen ineklere uygulanan tedavi protokolü.

İlacın adı	uygulama dozu	uygulama süresi	uygulama şekli
Tilozin (Tylan 200 Enj. ®, Elanco)	1ml./20kg.	5 gün	İ.M.
B kompleks vitamin (Berovit flk.®, DİF)	15-30 ml/inek	5 gün	İ.M.
Fosfor+vitamin B ₁₂ (Catosal flk.® Bayer)	20-30 ml/inek	3 gün ara ile 2 kez	İ.M.

3.2.8. Araştırmanın 7. Aşaması: Doğum sonrası ineğin gösterdiği ilk östrus tespit edildi. Östrus tespiti sürülerin geziciler tarafından gözetlenmesi sırasında östrusun fiziksel ve davranışsal belirtilerine göre (birbirine atlamalar, çara akıntısı, ineğin karın kısmının yan taraflarındaki ayak izleri ve/veya bel bölgesindeki atlamaya bağlı oluşan sıyrıkların görülmesiyle) yapıldı. Sürülerin izlenmesi gündüz 2 saat arayla 30’ar dakika şeklinde yapıldı. Aynı zamanda her ineğin tohumlamadan önce vaginal ve rektal muayenesi yapıp çara akıntısına, çaranın temizliğine ve ovaryum bulgularının yanında uterus tonusuna bakılarak değerlendirildi. Dış östrus belirtisi göstermediği halde rutin rektal muayenelerde ovaryumlarında olgun follikül bulunan inekler sakın östruslu olarak değerlendirildi.

3.2.9. Araştırmanın 8. Aşaması: Östrus gösteren ineklerden çaraları temiz olan ve uterusu patolojik bir durumu olmayanlar daha önceden yapılmış programla belirlenmiş boğaların spermalarıyla sun’i tohumlama yöntemiyle tohumlandılar.

3.2.10. Araştırmanın 9. Aşaması: İlk tohumlamadan sonraki 45.günde rektal muayene ile gebelik teşhisleri yapıldı. Gebelik teşhisinde kornular arasında asimetri, amniyon kesesi ve yavru zarlarının kayması gibi bulguların üçünü veya enaz ikisini gösterenler gebe kabul edildi. Gebelikleri şüpheli olan ineklere bir ay sonra tekrar rektal muayene yapıldı.

3.2.11. Araştırmanın 10. Aşaması: Tüm grupların doğumdan sonraki 4.aya kadar olan tekrar gebe kalma oranı ve gebelik sağlanıncaya kadar yapılan ortalama tohumlama sayısı tespit edildi.

3.2.12. Sonuçların Değerlendirilmesi

Gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmalarda Anova (Tek yönlü varyans analizi) kullanıldı. Gruplar arasındaki farkın önem kontrolleri ise Duncan testi ile belirlenmiştir. Ayrıca istatistiki açıdan deney ve kontrol grubu ineklerin retensiyon sekondaryum şekillenenler, elle kurtarma yapılanlar, metritis görülme oranı ve gebe kalmayanların oranları için khi-kare (X^2) testi uygulandı (22).

4. BULGULAR

Araştırmada kullanılan ilaçların (Carazolol ve Cloprostenol) etkisini 42 adet deney ve 20 adet kontrol grubu olmak üzere toplam 62 adet inekte (Doğumları müdahale ile gerçekleştirilen) klinik sonuçlara göre istatistiksel olarak değerlendirildi. Klinik olarak yavru zarlarını atma süresi, retensiyon sekondaryum gözlenme oranı, yavru zarları elle kurtarılanların oranı, involüsyonun tamamlanma süresi, doğum-ilk östrus gösterme aralığı, doğum-tekrar gebe kalma aralığı, gebe kalmayanların oranı, gebelik başına düşen tohumlama sayısı ve metritis görülme oranları değerlendirildi.

Yavru zarları elle kurtarılan inekler ortalamaya dahil edilmeyip ayrıca kendi aralarında değerlendirilmeye alındı. İkiz doğum yapıp yavru zarlarını farklı zamanlarda atan ineklerde son atılan yavru zarının atıldığı süre dikkate alındı. Carazolol grubu ineklerin (n=21) ortalama yavru zarlarını atma süresi 6.95 ± 1.38 saat olarak saptandı. Cloprostenol grubunun (n=21) ortalama yavru zarlarını atma süresi 9.18 ± 1.46 saat olarak saptanırken bu süre kontrol grubunda 15.82 ± 2.01 saat olarak tespit edildi (Tablo-4). Carazolol grubunun diğer iki gruba göre farkı istatistiki olarak önemli bulundu ($p<0.05$).

Carazolol grubunda (n=21) 3 tane retensiyon sekondaryum vakası (%14.2) tespit edildi ve bunlardan bir tanesi ikiz doğum yaparak ve yavru zarlarından bir tanesini doğumdan sonra 6. saatte attığı halde ikinci yavru zarı doğumdan sonra 30. saatte atıldı. Cloprostenol grubunda (n=21) 8 tane retensiyon sekondaryum vakası (%38.0) tespit edildi. Kontrol grubunda (n=20) 11 adet retensiyon sekondaryum vakası (%55) tespit edildi (Tablo-5). Deney ve kontrol grupları arasındaki retensiyon sekondaryum oluşum oranı X^2 testine göre $p<0.05$ oranında önemli bulundu. Retensiyon sekondaryum için bir çok araştırmacı gibi bizim çalışmamızda da 12 saatlik zaman dilimini baz alındı. İkiz doğum yapıp yavru zarlarını farklı zamanlarda atan ineklerde son atılan yavru zarının atıldığı zaman dilimi dikkate alındı. Kontrol grubu ineklerinden bir tanesinde doğum esnasında hipokalsemi hastalığı görüldü ve yapılan kalsiyum uygulamaları sonucunda hayvan tedaviye yanıt verdi. Söz konusu inek yavru zarlarını 29 saat sonra attı.

Doğumdan sonra 72 saat geçtiği halde yavru zarlarının birini veya ikisini atamayan ineklerin zarları elle çıkarıldı. Zarları elle çıkarılan inekler ayrı bir grup olarak değerlendirmeye alındı. Carazolol grubunda (n=21) 2 adet (%9.5), cloprostenol grubunda (n=21) 4 adet (%19.0) ve kontrol grubunda (n=20) 3 adet (%15) inekte yavru zarları elle çıkartıldı (Tablo-6). Gruplara göre yavru zarları elle çıkarılanlar arasında istatistiki açıdan önem bulunmadı ($p>0.05$).

Metritis rektal muayene bulguları ile hayvanın genel klinik belirtileri doğrultusunda teşhis edildi. Carazolol grubunda (n=20) 4 adet (%20), cloprostenol grubunda (n=21) 6 adet (%28.5) ve kontrol grubunda (n=20) ise 9 adet (%45) metritis vakası saptandı (Tablo-7). Metritis görülme oranı gruplar arasında istatistiki açıdan önemli bulunmadı ($p>0.05$).

Doğum sonrası genital organların involüsyonu klinik ve rektal muayene bulgularına göre değerlendirildi. İnvolüsyonunu tamamlamadan çeşitli sebeplerle ölen veya deforme olduğu için kesime sevk edilenler ortalamaya dahil edilmedi. İnvolüsyonun süresi carazolol grubunda (n=18) 41.0 ± 3.26 gün olarak saptanırken cloprostenol grubunda (n=19) 47.5 ± 1.96 gün, kontrol grubunda ise (n=20) 58.9 ± 3.76

gün olarak bulundu (Tablo-8). Carazolol ve cloprostenol gruplarının involüsyonların tamamlanma süresi açısından kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$).

Doğumdan sonra gözlenen ilk östrus rutin gözlemler veya rektal muayene bulgularına göre tespit edildi. Dış östrus semptomları, rektal muayenede ovaryumda follikül veya folliküllerin tespitiyle teyit edildi. Östrus belirtisi göstermediği halde rektal muayene sırasında ovaryumunda 1.5-2 cm. çapında follikül tespit edilenler sakın östruslu olarak değerlendirildi. Doğum sonrası ilk östrus carazolol grubunda ($n=17$) 52.3 ± 5.24 , cloprostenol grubunda ($n=19$) 57.7 ± 4.37 ve kontrol grubunda ise 68.3 ± 6.17 gün olarak saptandı (Tablo-9). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0.05$).

İneklerin doğumdan sonra tekrar gebe kalma süreleri son tohumlamadan 45 gün sonra rektal muayene bulgularıyla saptandı. Şüpheli gebelikleri olanlar bir ay sonra tekrar muayene edilip gebelikleri teyit edildi. Gebeliklerinin ilerleyen dönemlerinde çeşitli sebeplerle yavru atanlar çalışma açısından gebe kalmış olarak kabul edildi. Doğum-tekrar gebe kalma arasında geçen süre carazolol grubunda ($n=16$) 93.3 ± 8.25 , cloprostenol grubunda ($n=17$) 94.7 ± 9.39 ve kontrol grubunda ($n=13$) 113.7 ± 17.15 gün olarak saptandı (Tablo-10). İstatistiki açıdan fark önemli bulunmamasına ($p>0.05$) karşın carazolol ve cloprostenol gruplarının tekrar gebe kalma aralığı kontrol grubuna göre daha kısa olduğu görüldü.

Rektal muayene ile gebelikleri teyit edilen tüm ineklere gebelik sağlanıncaya kadar yapılan sun'i tohumlamaların ortalaması belirlendi. Bu sayı carazolol grubu ($n=16$) için 1.7 ± 0.21 , cloprostenol grubu ($n=17$) için 1.9 ± 0.23 ve kontrol grubu ($n=13$) içinde 2.4 ± 0.41 olarak saptandı (Tablo-11). Elde edilen verilere göre gruplar arasında fark istatistiki açıdan önemli bulunmadı ($p>0.05$).

Doğumundan sonra 4 ay geçtiği ve her östrusta tohumlandığı halde gebelik sağlanamayanların sayısı ve oranı tespit edildi. Doğum sonrası genital organlarında

patolojik oluşumlar bulunan ve bu sebeple damızlıktan çıkarılan inekler bu gruba dahil edilmedi. Doğum sonrası gebe kalmayan hayvan sayısı carazolol grubunda (n=17) 1 adet (%5.8) iken cloprostenol grubunda (n=18) 1 adet (%5.5) ve kontrol grubunda (n=17) ise 4 adet (%23.5) olarak tespit edildi (Tablo-12). Gebe kalmayanların oranı gruplar arasında istatistiki açıdan önemli bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo-4. Grupların yavru zarlarını atma süresi (saat).

Gruplar Parametre	Carazolol grubu (n=21)	Cloprostenol grubu (n=21)	Kontrol grubu (n=20)	F
Yavru zarlarının atma süresi (saat)	6.95 ± 1.38^b	9.18 ± 1.46^a	15.82 ± 2.08^a	7.76

a,b: Aynı satırdaki farklı harflerle belirtilen değerler arasındaki fark önemlidir ($p<0.001$).

Tablo-5. Retensiyo sekundaryum görülme oranı.

Gruplar Parametre	Carazolol grubu (n=21)	Cloprostenol grubu (n=21)	Kontrol grubu (n=20)	X ²
Retensiyo sekundaryum şekillenenlerin sayısı	3 ^b	8 ^{ab}	11 ^a	7.51
Oran (%)	%14.2	%38.0	%55	

a,b: Retensiyo sekundaryum görülme oranı açısından gruplar arasındaki fark önemlidir ($p<0.05$).

Tablo-6. Elle kurtarma yapılan ineklerin oranı

Gruplar Parametre	Carazolol grubu (n=21)	Cloprostenol grubu (n=21)	Kontrol grubu (n=20)	X ²
Elle kurtarma yapılan ineklerin sayısı	2	4	3	0.77
Oran (%)	%9.5	%19.0	%15	

($p>0.05$)

Tablo-7. Gruplar arası metritis görülme oranı.

Gruplar Parametre	Carazolol grubu (n=20)	Cloprostenol grubu (n=21)	Kontrol grubu (n=20)	X ²
Metritis şekilenenlerin sayısı	4	6	9	3.01
Oran (%)	%20	%28.5	%45	

(p>0.05)

Tablo-8. Grupların İnvölüsyonun tamamlanma süresi (gün).

Gruplar Parametre	Carazolol grubu (n=18)	Cloprostenol grubu (n=19)	Kontrol grubu (n=20)	F
İnvölüsyonun tamamlanma süresi (gün)	41.0 ± 3.26 ^b	47.5 ± 1.96 ^b	58.9 ± 3.76 ^a	8.51

a,b:Aynı satırdaki farklı harflerle belirtilen değerler arasındaki fark önemlidir (p<0.001).

Tablo-9. Grupların Doğum –ilk östrus aralığı (gün).

Gruplar Parametre	Carazolol grubu (n=17)	Cloprostenol grubu (n=19)	Kontrol grubu (n=20)	F
Doğum –ilk östrus aralığı (gün)	52.3 ± 5.24	57.7 ± 4.37	68.3 ± 6.17	2.47

(p>0.05)

Tablo-10. Gruplar arası Doğum-Tekrar gebe kalma aralığı (gün).

Gruplar Parametre	Carazolol grubu (n=16)	Cloprostenol grubu (n=17)	Kontrol grubu (n=13)	F
Doğum-Tekrar gebe kalma aralığı (gün)	93.3 ± 8.25	94.7 ± 9.39	113.7 ± 17.15	0.96

(p>0.05).

Tablo-11. Gebelik başına düşen tohumlama sayısı.

Gruplar Parametre	Carazolol grubu (n=16)	Cloprostenol grubu (n=17)	Kontrol grubu (n=13)	F
Gebelik başına düşen tohumlama sayısı	1.7 ± 0.21	1.9 ± 0.23	2.4 ± 0.41	1.54

(p>0.05).

Tablo-12. Gebe kalmayanların oranı.

Gruplar Parametre	Carazolol grubu (n=17)	Cloprostenol grubu (n=18)	Kontrol grubu (n=17)	X ²
Gebe kalmayanların sayısı	1	1	4	3.56
Oran (%)	%5.8	%5.5	%23.5	

(p>0.05)

5. TARTIŞMA

Uzun yıllardan beri stresin hayvan organizması üzerine olumsuz etkilerinin olduğu ve bu etkinin bazen kısa bazen de uzun vadeli sorunlar ortaya çıkarttığı bilinmektedir (18). Uterus myometrium kontraksiyon ve durgunluğu myometriumun hücre membranlarına oturmuş adrenoreseptörlere neurotransmitter maddelerin etkimesi sonucu meydana geldiği bildirilmiştir (56). Dejneka ve ark. (17) özellikle güç doğum sonrası oluşan stresin 1. saatten 5. güne kadar uterus motilitesi üzerine olumsuz etki yaptığı belirgin olarak gözlemlendiği, deneysel amaçlarla doğum esnasında uterusu monitörize edilen ve strese tabii tutulan bir ineğe damar içi yolla adrenalın uygulandığında uterus kontraksiyonlarının uzun süre bozulduğu ve stres esnasında damar içi yolla uygulanan oksitosine rağmen uterus kontraksiyonlarının düzelmediği bildirilmektedir.

Gross ve ark. (37) 66 gebe ineğin doğumlarını beklenen doğumdan 5 gün önce dekzametazonla uyarmışlar ve doğumdan bir saat sonra bir gruba 2 ml. Serum fizyolojik bir grubada 10 mg. PGF₂α uygulamışlar, uygulama sonrasında kontrol grubunun 98.3 ± 0.93 saatte PGF₂α grubunun ise 7.4 ± 1.35 saatte yavru zarlarını attıklarını ve doğumu uyarılmış ineklere hemen doğum sonrası uygulanan PGF₂α'nın retensiyon sekondaryumunu engelleyebildiğini bildirmişlerdir. Herschler ve Lawrence (42) doğum sonrası 12. saate kadar yavru zarlarını atamamış 140 ineği iki gruba ayırarak bir gruba 2 ml. Fenprostalene uygularken diğer gruba ise herhangi bir uygulama yapmamışlar, iki grup karşılaştırıldığında doğum-yavru zarlarını atma süresi tedavi grubunda ortalama 54 saat iken kontrol grubunda ise 91 saat olarak tespit edildiğini bildirmişlerdir.

Januszewski (47), doğumlarına müdahale edilmiş (güç doğum) ineklerde yaptığı çalışmada carazolol uygulanmış grubun yavru zarlarını 3 saat 32 dakikada kontrol grubunun ise 4 saat 6 dakikada attığını ve bu farkın özellikle ikiz doğumlarda daha belirgin olduğunu bunun yanında carazolol grubundaki ineklerde %10 daha az retensiyon sekondaryum şekillendiğini, araştırmanın sonucuna dayanarak carazolol'ün doğumlarına müdahale edilmiş ineklerde retensiyon sekondaryum oranını azalttığını bildirmiştir.

Çalışmamızda carazolol uygulanan deney grubunda yavru zarlarını atma süresi 6.95 ± 1.38 , $\text{PGF}_2\alpha$ uygulanan grupta 9.18 ± 1.46 ve kontrol grubunda ise 15.76 ± 2.08 saat olarak gerçekleştiği tespit edildi. Carazolol ve cloprostenol gruplarının yavru zarlarını atma süresi açısından kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$). Söz konusu sürelerin Gross ve ark. (37) göre daha düşük olması muhtemelen araştırmacıların deney materyalini oluşturan hayvanların doğumlarının erken uyarılmasından ve plasentomların yeterince olgunlaşmamasından, bizim çalışmamızdaki ineklerin ise normal doğum süresini tamamlamış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bunun yanında çalışmamızda elde ettiğimiz sürelerin Herschler ve Lawrence'nin (42) tespit ettiği süreye göre kısa olması muhtemelen $\text{PGF}_2\alpha$ 'nın erken postpartum dönemdeki etkinliğine (6,79) bağlı olarak şekillenmektedir. Elde ettiğimiz veriler Januszewski'nin (47) elde ettiği verilerden yüksek olmasına rağmen gruplar arası belirgin farklardan dolayı onun öne sürdüğü düşünceyi destekler yöndedir.

Gross ve ark. (37) 66 gebe ineğin doğumlarını beklenen normal doğumdan 5 gün önce dekzametazonla uyarmışlar ve doğumdan bir saat sonra bir gruba 2 ml. serum fizyolojik bir grubada 10 mg. $\text{PGF}_2\alpha$ uygulamışlar, uygulama sonrasında kontrol grubunda %90.5 oranında retensiyon sekondaryum şekillendiği ve $\text{PGF}_2\alpha$ grubunda ise %8.8 oranında retensiyon sekondaryum şekillendiğini bildirmişlerdir.

Herschler ve Lawrence (42) yaptıkları araştırmada doğum sonrası 12 saat geçtiği halde yavru zarlarını atamamış ineklere tek doz fenprostalene uygulamış ve doğum sonrası 96.saaate kadar yavru zarlarını atma oranlarını tedavi grubunda %90 kontrol grubunda ise %53 olarak tespit edildiğini bildirmişlerdir. Noakes ve ark. (73) doğumdan 1 veya 12 saat sonra $\text{PGF}_2\alpha$ uygulanan ineklerdeki retensiyon sekondaryum oranının kontrol grubuna göre bazı çalışmalarda daha düşük olduğu bazı çalışmalarda ise önemli bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Yine Stevens ve Dinsmore (91) $\text{PGF}_2\alpha$ 'nın buzağılama anında uygulanmasının retensiyon sekondaryum oranını azaltmadığını bildirmişlerdir.

Msuya ve ark. (70) buzağılama sırasında 5 mg. carazolol uygulanan 107 adet inekte retensiyon sekondaryum oranını %12 ve kontrol grubunda ise %32 olarak bildirmişlerdir. Parmigiani ve ark. (77) ise doğumdan sonraki ilk 4 saat içinde carazolol uygulanan tek yavru doğurmuş ineklerde %6 retensiyon oluşumuna karşın kontrol grubunda retensiyon oranını %25.3 olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada ikiz doğum yapanlarda ise carazolol grubundaki ineklerden %27.5'inde retensiyon oluşumuna karşın kontrol grubunda %54.3 oranında retensiyon oluştuğunu bildirmişlerdir. Carluccio ve ark. (14) bir çiftlikte 157 inek ve 74 düveye doğumdan hemen sonra i.m. olarak 1.5 mg/100 kg. dozunda carazolol uygulamış ve uygulama sonrasında tedavi grubu ineklerde %9.6, düvelerde %2.7 oranında retensiyon sekondaryum tespit ederken kontrol grubu ineklerde %15.5, düvelerde ise %11.8 oranında retensiyon sekondaryum tespit etmişlerdir.

Hammerl ve ark. (41) 530 ineğin yarısına doğumdan hemen sonra carazolol diğer yarısına plasebo uygulamışlar, uygulamalar sonrası carazolol grubunda %9 plasebo grubunda ise %15 oranında retensiyon sekondaryum şekillendiğini bildirmişlerdir. Peters ve Laven'e (79) göre özellikle sezeryan uygulanmış ve güç doğum şekillenmiş ineklerde carazolol uygulanan tedavi grubunda %2.9 oranında retensiyon sekondaryum şekillenmesine karşın kontrol grubunda %27.1 oranında retensiyon sekondaryum şekillendiğini bildirmiştir.

Kırşan ve ark. (55) güç doğum görülen ineklerden herhangi bir tedavi uygulanmayan grupta retensiyon sekondaryum oranını %71.4 olarak tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda deney gruplarından carazolol uygulananlarda %14.2 (3 adet), PGF₂ α (cloprostenol) grubunda %38.0 (8 adet) ve kontrol grubunda ise %55 (11 adet) oranında retensiyon sekondaryum şekillendiği görüldü. Deney ve kontrol grupları arasındaki retensiyon sekondaryum oluşum oranı X² testine göre p<0.05 oranında önemli bulundu. Retensiyon sekondaryum görülen ineklerden carazolol grubunun %9.5'inin, PGF₂ α grubunun %19.0'unun ve kontrol grubunun %15'inin yavru zarları üç uygulamaya rağmen atılamadığından zarları elle çıkarıldı. Yavru zarları elle çıkarılanların oranı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamda bir fark bulunamadı.

($p>0.05$). Elde ettiğimiz verilerin diğer araştırmacıların verilerine göre yüksek olmasının sebebinin muhtemelen çalışmamızda kullandığımız tüm materyalin güç doğum yapan ineklerden oluşmasından kaynaklandığı düşünüldü (5,63).

Kurth (60) 229 retensiyo sekundaryumlu inekte yaptığı çalışmada $\text{PGF}_2\alpha$ (4mg. Etiproston) uygulamasının involüsyon süresi üzerine herhangi bir olumlu etkisinin olmadığını bildirmiştir.

Januszewski (47) doğumlarına müdahale edilmiş (güç doğum) ineklerde yaptığı çalışmada carazolol uygulanmış ineklerin uterus kontraksiyonlarının kontrol grubu ineklere göre daha belirgin olduğu ve involüsyonun daha hızlı şekillendiğini bildirmiştir. Dejneka ve ark. (17) göre strese ya da eksojen verilen adrenaline bağlı olarak doğum sonrası uterus involüsyonu ilk günlerde belirgin şekilde olumsuz etkilenmektedir.

Rektal muayene bulgularımıza dayanarak elde ettiğimiz verilere göre carazolol grubundaki ineklerin ortalama involüsyon süresi 41 ± 3.26 gün, $\text{PGF}_2\alpha$ grubunda 47.5 ± 1.96 gün ve kontrol grubunda 58.9 ± 3.76 gün olarak gerçekleşti. Carazolol ve cloprostenol gruplarının involüsyonların tamamlanma süresi açısından kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$). Elde ettiğimiz verilere göre Kurth'un (60) tespitlerin aksine $\text{PGF}_2\alpha$ 'nın involüsyon üzerine olumlu etkisi olduğu ve carazolol'ün involüsyon üzerine olan etkisiyle ilgili veriler Januszewski'nin (47) belirttiği gibi olumlu yöndedir.

Dorr (20) bir çalışmada retensiyo sekundaryum şekillenmiş inekleri 4 gruba ayırarak farklı tedavi yöntemleri uygulamış, tedaviler sonucunda carazolol grubu ineklerin diğer elle kurtarma gruplarına göre daha az masraflı olduğunu, bu grubun hiçbir hayvanında infertilite sorunun yaşanmadığını ve doğum-tekrar tohumlanma aralığının daha kısa olduğunu bildirmiştir. Kurth (60) 229 retensiyo sekundaryumlu inekte yaptığı çalışmada $\text{PGF}_2\alpha$ (4mg. Etiproston) uygulamasının östrus'a gelme oranı ve süresi üzerine olumlu bir katkısı olmadığını belirtmiştir. Dobson ve ark. (18) ise güç

doğum yapmış ineklerin ovarium aktivitelerinin ortalama 32.2 ± 3.7 gün normal doğum yapanların ise 24.3 ± 1.7 gün sonra başladığını vurgulamışlardır.

Çalışmamızda elde edilen verilere göre doğum sonrası tekrar östrus gösterme ortalaması carazolol grubunda 52.3 ± 5.24 gün, $\text{PGF}_2\alpha$ grubunda 57.7 ± 4.37 gün ve kontrol grubunda 68.3 ± 6.17 gün olarak gerçekleşti. Bu verilere göre gruplar arasındaki fark istatistiki açıdan önemsiz bulundu ($p>0.05$)

İngarden ve Balcerek (46) yaşları 3-14 arasında değişen 153 retensiyo sekundaryumlu ineği üç gruba ayırarak bir gruba yavru zarları elle alınmadan önce diğer gruba yavru zarları elle alındıktan sonra inek başına 5 mg. carazolol ve üçüncü gruba da plasebo uygulamış uygulama sonrasında carazolol gruplarında fertilitite parametrelerinin (doğum-tekrar gebe kalma ve gebelik başına düşen tohumlama sayısı) daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir.

Kurth (60) 229 retensiyo sekundaryumlu inekte yaptığı çalışmada $\text{PGF}_2\alpha$ (4mg. Etiproston) uygulamasının erken gebelik sağlanması üzerine önemli bir etkisinin olmadığını saptamıştır. Yine Stevens ve Dinsmore (91) buzağılama anında $\text{PGF}_2\alpha$ uygulanmasının fertilitenin gelişimini olumlu yönde etkilemediğini, Dobson ve ark. (18) güç doğum yapan ineklerin ancak 107 ± 7.3 günde normal doğum yapanların ise 84 ± 5 günde tekrar gebe kalabildiklerini bildirmişlerdir. Alan (6) ise erken postpartum dönemde $\text{PGF}_2\alpha$ ve GnRH kullanılmasının buzağılama-tekrar gebe kalma aralığında kısaltmaya neden olduğunu belirtmiştir. Januszewski (47) doğumlarına müdahale edilmiş (güç doğum) ineklerde yaptığı çalışmada carazolol uygulanmış grubun kontrol grubuna göre ilk tohumlamadan sonra %8 daha az repeat breeding gösterdiğini tespit etmiştir.

Yaptığımız çalışmada doğum-tekrar gebe kalma süresinin carazolol grubu ineklerde 93.3 ± 8.25 gün, $\text{PGF}_2\alpha$ grubunda 94.7 ± 9.39 gün ve kontrol grubunda ise 113.7 ± 17.15 gün olduğu tespit edildi. İstatistiki açıdan fark önemsiz bulunmasına ($p>0.05$) karşın carazolol ve cloprostenol gruplarının doğum sonrası tekrar gebe kalma aralığının kontrol grubuna göre daha kısa olduğu görüldü. Bunun yanında gebelik

başına düşen tohumlama sayısı carazolol ve PGF₂α grupları arasında belirgin bir fark olmamasına ve istatistiki açıdan önemsiz bulunmasına karşın carazolol grubunda 1.7 ± 0.21 , PGF₂α grubunda 1.9 ± 0.23 ve kontrol grubunda ise 2.4 ± 0.41 olarak gerçekleştiği tespit edildi. Fakat semptomları belirgin her östrusta tohumlama yapıldığı halde carazolol grubunda 1 adet (%5.8), PGF₂α grubunda 1 adet (%5.5) ve kontrol grubunda 4 adet (%23.5) ineğin gebe kalmadığı tespit edildi. Gebe kalmayan ineklerin oranı carazolol ve cloprostenol gruplarının düşük olmasına karşın bu oran X² testine göre önemsiz çıktı ($p>0.05$). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler Mollo ve arkadaşları (67) ile Januszewski'yi (47) destekler yöndedir.

Herschler ve Lawrence (42) fenprostalene uyguladığı doğum sonu 12 saate kadar yavru zarlarını atamamış hayvanlarda postpartum metritis oluşum oranları tedavi grubunda %41 iken kontrol grubunda %75 olarak bildirmişlerdir

Kırşan ve ark. (55) güç doğum görülen ineklerden herhangi bir tedavi uygulanmayan grupta metritis oranını %71.4 olarak bildirmiştir.

Yaptığımız çalışmada carazolol grubunda %20, PGF₂α grubunda %28.5 ve kontrol grubunda %45 oranında metritis gözlemlendi ve aralarındaki fark önemsiz bulundu ($p>0.05$). Yukarıda belirtilen araştırmacıların verileri ile bizim veriler arasındaki fark muhtemelen hayvanların bakım ve beslenme şartlarından kaynaklanmaktadır. Bakım ve beslenme faktörlerinin fertilité üzerine olan etkisi öteden beri bilinmektedir.

Sonuç olarak; beta reseptör blokör etkili carazolol'ün güç doğum yapmış ineklere doğumdan hemen sonra uygulanması yavru zarlarını atma sürecini hızlandırdığı, retensiyon sekondaryum oranını azalttığı, involüsyon süresini ve doğum sonrası ilk östrusun gösterme zamanını kısalttığı, metritis görülme oranını azalttığı ve gebelik başına düşen tohumlama sayısını azalttığı kanısına varıldı. Üreme parametreleri üzerine olan bu olumlu etkilerinden dolayı söz konusu ilacın güç doğumdan hemen sonra kullanılmasının fertilité açısından faydalı olacağı söylenebilir.

6- ÖZET

Araştırmanın materyalini Türkiye Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğü'ne (TİGEM) bağlı Ceylanpınar Tarım İşletmesi Gökçayır Sığırcılık Şubesi'nde bulunan 2.5-9 yaşları arasında güç doğum yapmış toplam 62 adet inek oluşturmuştur. Bu çalışmada ekbolik etkili Beta-reseptör blokörü carazolol ile PGF₂ α analoglarından cloprostenol'ün güç doğuma bağlı şekillenen retensiyo sekundaryum ve fertilité üzerine olan etkisi araştırıldı.

Hayvanlara doğumdan hemen sonra ait olduğu gruba göre 5mg. Carazolol (Suacron®) (n=21) veya 0.50 mg. Cloprostenol (Estrumat®) (n=21) ve kontrol grubuna (n=20) 10ml. serum fizyolojik yavru zarları atılınca kadar yirmi dört saat arayla (en fazla üç gün) uygulandı.

İlaç uygulamalarından hemen sonra klinik muayenelerle yavru zarlarını atma süresi, retensiyo sekundaryum oranı, metritis oranı, involüsyonun tamamlanma süresi, doğum sonrası ilk östrusun görülme süresi, doğum sonrası tekrar gebe kalma süresi ve gebelik başına düşen tohumlama sayısı değerlendirildi.

Çalışma sonunda carazolol grubunda yavru zarları ortalama 6.95 ± 1.38 saat, cloprostenol grubunda 9.18 ± 1.46 saat ve kontrol grubunda da 15.82 ± 2.08 saatte atıldı. Carazolol grubunda %14.2, cloprostenol grubunda %38.0 ve kontrol grubunda %55 oranında retensiyo sekundaryum şekillendi. Yavru zarlarının atılma süresi ve Retensiyo sekundaryum şekillenenlerin oranı açısından gruplar arasındaki fark önemli bulundu ($p < 0.05$). Retensiyo sekundaryum gözlenen ineklerde elle kurtarma oranı carazolol grubunda %9.5, cloprostenol grubunda %19.0 ve kontrol grubunda %15 olarak gözlemlendi. Metritis gözlenme oranı ise sırasıyla %20, %28.5 ve %45 olarak şekillendi. Bu iki özelliğe göre gruplar arasındaki fark önemli bulunmadı ($p > 0.05$).

Haftada bir yapılan rektal muayene bulgularına göre carazolol grubunda 41.0 ± 3.26 gün, cloprostenol grubunda 47.5 ± 1.96 gün ve kontrol grubunda 58.9 ± 3.76 günde

involüsyonlar tamamlandı. Gündüz 2 saat arayla 30'ar dakika süreyle yapılan gözlemlerde klinik bulgulara göre östrus tespiti yapıldı. Bu gözlemlere göre carazolol grubu 52.3 ± 5.24 günde, cloprostenol grubu 57.7 ± 4.37 günde ve kontrol grubu ineklerinde 68.3 ± 6.17 günde doğum sonrası ilk östruslarını gösterdikleri tespit edildi. İnvolüsyonun tamamlanma süresi açısından carazolol ile cloprostenol gruplarının kontrol grubuna göre farkı istatistiki olarak önemli olmasına ($p < 0.05$) karşın doğum sonrası ilk östrus görülme süresi açısından gruplar arası fark önemli bulunmadı ($p > 0.05$).

İlk tohumlamadan sonraki 45. günde rektal muayene ile gebelik teşhisleri yapıldı. Doğum sonrası tekrar gebe kalma süresi carazolol grubunda 93.3 ± 8.25 gün, cloprostenol grubunda 94.7 ± 9.39 gün ve kontrol grubunda 113.7 ± 17.15 gün olarak tespit edildi. Söz konusu gebelikler sağlanıncaya kadar ortalama olarak carazolol grubunda 1.7 ± 0.21 , cloprostenol grubunda 1.9 ± 0.23 ve kontrol grubunda ise 2.4 ± 0.41 tohumlama yapıldı ve bu parametreler açısından gruplar arasındaki fark önemli bulunmadı ($p > 0.05$).

Klinik ve rektal muayene bulgularına göre östrusa gelip ancak tohumlamalara rağmen gebe kalmayanların oranı carazolol grubunda %5.8, cloprostenol grubunda %5.5 ve kontrol grubunda %23.5 olarak tespit edildi. Elde edilen verilere göre gruplar arasındaki istatistiki fark önemli bulunmadı ($p > 0.05$).

7- SUMMARY

The study was conducted at the Gökçayır dairy farm branch of Ceylanpınar Tarım İşletmesi affiliated to Turkish Agriculture Ministry (TİGEM). Sixty-two cows with dystocia, aged between 2.5-7 years were used. In this study the effects of beta receptor blockers (carazolol) and an analogue of PGF2 α (cloprostenol) on the prevention of retained placenta and the fertility in cows with dystocia were investigated.

Just after parturition, according to the group in which the animal is belonging to 5 mg carazolol (Suacron®, Bayer) (n=21) or 0.50 mg cloprostenol (Estrumate®, DİF) (n=21) and to the control group (n=20) 10 ml. placebo is administrated by 24 hours interval until the expulsion of the fetal membranes (at most 3 days).

After the drug administrations, the time of the expulsion of fetal membranes, the retained placenta rate, metritis rate, the time of completing of involution, the time of first estrus seeing after parturition, the time of becoming pregnancy again after parturition and the insemination number per each pregnancy is evaluated by clinical examinations.

At the end of the study, the expulsion of the fetal membranes occurred in carazolol group about 6.95 ± 1.38 hours, in cloprostenol group about 9.18 ± 1.46 hours and about 15.82 ± 2.08 hours in control group.

The retained placenta is occurred by the rate of %14.2 in carazolol group, %38.0 in cloprostenol group and %55 in control group. From the point of view the time of the expulsion of fetal membranes and the rate of occurrence of retained placenta of all groups have important differences ($p < 0.05$). The rate of saving by hand in the cows which retained placenta observed is found %9.5 in carazolol group, %19.0 in cloprostenol group and %15 in placebo group. Observation of the metritis rate occurred %20 in carazolol group, %28.5 in cloprostenol group and %45 in control groups. From the point of view of two this property the difference of between the groups is found unimportant ($p > 0.05$).

According to the finding by the rectal examinations that had been made once in a week in carazolol group 41.0 ± 3.26 days, in cloprostenol group 47.5 ± 1.96 days and in control group 58.9 ± 3.76 days involutions had been completed. Oestrus detection was made by the clinical findings and the observations it had been made at 2 hours interval and each controls continued 30 minutes. Conclusion of the observations it has been established that; carazolol group in 52.3 ± 5.24 days, that cloprostenol group 57.7 ± 4.37 days and that control group 68.3 ± 6.17 days had shown the first estrus after parturition. Although the carazolol and cloprostenol groups have differences with the control group according to the time of involution completing ($p < 0.05$) according to the time of showing first estrus after parturition groups have no important difference ($p > 0.05$).

Forty-five days after first inseminations, pregnancy determination was made by the rectal examinations. The average length of getting cows pregnant following parturition in groups received carazolol, cloprostenol and control group were 93.3 ± 825 , 94.7 and 113.7 days respectively.

During this time period 1.7, 1.9 and 2.4 times, cows in groups received carazolol, cloprostenol and control group were inseminated in order to get them pregnant following parturition. Statistically no significant difference was found amongst groups with respect to these parameters. ($p > 0.05$).

Although the cows displayed the estrous signs according to the clinical and rectal examination were inseminated, the rate of cows failed to become pregnant in groups received carazolol, cloprostenol and control group were 5.8%, 5.5% and 23.5% respectively. There was no statistically significant difference between groups according to results ($p > 0.05$).

8- KAYNAKLAR

1. Alaçam E. Edit: Alaçam E. Gebelik fizyolojisi, Hormonların klinik kullanım alanları. Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite Medisan, Ankara. 1997; 31-44, 87-92
2. Alaçam E. Edit.: Alaçam E, Şahal M. Sığırlarda döl verimi sorunu. Sığır Hastalıkları, Medisan, Ankara. 1997; 325-385.
3. Ak K, İleri İK, Horoz H, Şenünver A, Alkan S, Rahimi H, Kaşıkçı G. Kıvrıkcık koyunlarda mevsim içi östrus senkronizasyonu. İstan. Üniv. Vet. Fak. Derg. 1994; 20 (2-3): 261-266.
4. Akar Y, Yıldız H, Keçeci H, Aydın M. Retensiyo sekundaryumlu ineklerde kan kalsiyum, serumu fosfor ve alkaline phosphatase düzeyleri üzerine çalışma. Türk J. Vet. Anim. Sci. 2002; 26: 41-45.
5. Akar Y, Yıldız H, Öcal H, Apaydın AM. İneklerde retensiyo sekundaryum'un yaş, buzağılama mevsimi, doğum sayısı, doğum şekli ve yavrunun cinsiyeti ile ilişkisinin araştırılması. Vet. Bil. Derg. 2001; 17 (2): 13-17.
6. Alan M. Edit: Alaçam E. Puerperal enfeksiyonlar. Evcil hayvanlarda Doğum ve infertilite, Medisan, Ankara. 1999; 239-245.
7. Ballarini G, Guizzardi F. Wirkung des beta-blockers carazolol bei transportkrankheit oder stress-syndrom des schweines. Tierarztliche-Umschau. 1981; 36 (3): 171-180
8. Blanchart JM, Rioux JC. Utilisation en medecine veterinaire porcine d'un beta-bloquant, le carazolol. Bulletin Mensuel de la Societe Veterinaire Pratique de France. 1984; 68 (10): 661-685.
9. Blanchart JM. Carazolol, oxytocine, prostaglandin et induction de la parturition chez la truie. Bulletin des GTV. 1994; 1: 51-55
10. Bolinder A, Seguin B, Kindahl H, Bouley D, Otterby D. Retained fetal membranes in cows: manuel removal versus nonremoval and its effect on reproductive performance. Theriogenology. 1988; (30): 45-56.
11. Borchard U. Pharmacological properties of β -adrenoceptor blocking drugs. J. Clin. Bas. Cardiol. 1998; 1-9.
12. Bosted H, Sellinger M, Schuler G, Failing K. Ovulations und graviditatsresultat nach anwendung eines GnRH oder/beta/-blocker-preparates prae inseminationem beim Milchrind. Tierarztliche-Umschau. 1995; 50 (5): 311-316.

13. Burton MJ, Herschler RC, Dziuk HE, Fahning ML, Zemjanis R. Effect of fenprostalene on postpartum myometrial activity in dairy cows with normal or delayed placental expulsion. *Br. Vet. J.* 1987; 143: 549-554.
14. Carluccio A, Belluzzi S, Mari G, Molinari A, Bernardini D, Matteuzzi A. Impiego di un farmaco beta bloccante nella prevenzione della ritenzione degli invogli nella bovina. *Atti della Societa Italiana di Buiatria.* 1995; 27: 215-221.
15. Chassagne M, Barnouin J, Faye B. Épidémiologie descriptive de la rétention placentaire en système intensif laitier en Bretagne. *Vet. Res.* 1996; 27: 491-501.
16. Costin B, O'donnell SR, Wanstall JC. A comparison of the selectivity of carazolol with that of other β_2 -adrenoceptor antagonists. *J. Pharm. Pharmacol.* 1983; 35: 590-592.
17. Dejneka J, Samborski Z, Rauluszkiewicz S, Marcinkowski K. Effect of stress on uterine contraction in cows. *Pol. Arch Weter.* 1981; 23 (1) (abst): 71-78.
18. Dobson H, Tebble JE, Smith RF, Ward WR. Is stress really all that important?. *Theriogenology.* 2001; 55: 65-73.
19. Dohmen MJW, Joop K, Sturk A, Bols PEJ, Lohuis JAC.M. Relationship between intra-uterin bacterial contamination, endotoxin levels and the development of endometritis in postpartum cows with dystocia or retained placenta. *Theriogenology.* 2000; 54: 1019-1032.
20. Dorr W. Der therapeutische einsatz des β blockers carazolol und des endomorphinantagonisten Naltrexon bei der nachge-burstsverhaltung beim rind. *Vet. Med. Diss. Muenchen.* 1987.
21. Drillich M, Pfützner A, Sabin HJ, Sabin M, Heuwieser W. Comparison of two protocols for the treatment of retained fetal membranes in dairy cattle. *Theriogenology.* 2003; 59: 951-960.
22. Duncan DB. Multiple range and multiple F-tests. *Biometrics.* 1955; 11: 1-42
23. Echernkamp SE, Gregory KE. Effect of twinning on gestation length, retained placenta and dystocia. *J. Anim. Sci.* 1999; 77: 39-47.
24. Echernkamp SE, Gregory KE. Effect of twinning postpartum reproductive performance in cattle selected for twin births. *J. Anim. Sci.* 1999; 77: 48-60.
25. Eiler H, Hopkins FM. Bovine retained placenta: Effect of collagenase and hyaluronidase on detachment of placenta. *Biology of Reproduction.* 1992; 46 (4) (abst) : 580-585.

26. Eiler H, Wan PY, Valk N, Fecteau KA. Prevention of retained placenta by injection of collagenase into umbilical arteries of calves delivered by cesarean section: a tolerance study. *Theriogenology*. 1997; 48: 1147-1152.
27. Eiler H., Edit: Youngquist RS. Retained placenta. In: *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. W.B. Saunders Company. 1997; 297, 340-347.
28. Enders AC, Blankenship TN. Comparative placental structure. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1999; 38: 3-15.
29. Eulenberger K, Schulz J, Gutjhar S, Strohbach U, Strohbach C, Randt A. Beeinflussung der geburt bei schwein und rind mit oxytocin, carbetocin und carazolol. *Wiener Tierarztliche Monatsschrift*. 1993; 80 (9) (abst): 276-279.
30. Fecteau KA, Haffner JC, Eiler H. The potential of collagenase as a new therapy for separation of human retained placenta: hydrolytic potency on human, equine and bovine placentae. *Placenta*. 1998; 19: 379-383.
31. Garverick HA, Youngquist RS. Getting problem cows pregnant. *Universty of Missouri Cooperative Extension Service, Columbia*. 1993; 8-16.
32. Gazis D, Gonzalez G, Mendlowitz M. Adrenergic ineractions uterus and vascular smooth muscle in rats in vivo. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 1989; 67 (12) (abst): 1586-1590.
33. Glanvill SF, Dobson H. Effect of prostaglandin treatment on the fertility of problem cows. *The Veterinary Record*. 1991; 128: 374-376.
34. Graves WM, Mclean AK. Solving Postpartum Breeding Problems. *The Universty of Georgia's Cdooperativ Extension Service*. 2002; (121): 31-37.
35. Gregory KE, Echernkamp SE, Dickerson GE, Cundiff LV, Koch RM, Van Vleck LD. Twinning in cattle: III. Effects of twinning on dystocia, reproductive traits, calf survival, calf growth and cow productivity. *J. Anim. Sci*. 1990; 68: 3133-3144.
36. Gregory NG, Wilkins LJ. The effect of carazolol on the cardiovascular responses to adrenaline in stress sensitive pigs. *Vet. Res. Commun*. 1982; 5 (3): 277-283.
37. Gross TS, Williams WF, Moreland TW. Prevention of the retained fetal membrane syndrome (retained placenta) during induced calving in dairy cattle. *Theriogenology*. 1986; 26 (3): 365-370.
38. Grunert E. Edit: Morrow DA. Etiology and pathogenesis of retained bovine placenta In: *Current Therapy in Theriogenology*. W.B. Saunders Company Philadelphia. 1986; 237-242.

39. Guthrie HD. Control of time of parturition in pigs. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1985; 33: 229-244.
40. Güler M. Edit: Alaçam E. Gebelik fizyolojisi. Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. Medisan, Ankara. 2001; 99-108.
41. Hammerl J, Schmid G, Rudloff PR, Russe M. Zur prophylaxe der nachgeburtsverhaltung beim rind. *Tierärztliche-Umschau*. 1984; 39 (10) (abst): 743-744,746.
42. Herschler RC, Lawrence J R. A prostaglandin analogue for therapy of retained placentae. *Veterinary Medicine*. 1984; 823-826.
43. Hilgert L. Die medikamentelle Behandlung der wehenschwache mit dem β blockers. *Vet. Med. Diss. Muenchen*. 1988.
44. Holtz W, Schmidt-Baulain R, Meyer H, Welp C. Control of prostaglandin-induced parturition in sows by injection of the beta-adrenergic blocking agent carazolol or carazolol and oxytocin. *J. Anim. Sci*. 1990; 68: 3967-3971.
45. Horoz H, Ak K, Kaşıkçı G, Baran A, Sönmez C, Şenünver A, İleri İK. Üreme mevsiminde farklı östrus senkronizasyon yöntemleri uygulanan kıvrıcık koyunlarında serum progesteron, östradiol 17 β ve LH seviyeleri. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.* 1997; 3 (1): 85-92.
46. Ingarden J, Balcerek RS. Die anwendung von carazolol bei der behandlung von retentio secundinarum bei kuhen. *Klinische beobachtungen. Praktische-Tierarzt*. 1995; 76 (12): 1078,1080-1081.
47. Januszewski T. Zur wirkung des beta-adrenozeptorenblockers carazolol nach tierärztlicher geburtshilfe beimrind auf den abgang der nachgeburt. *Vet. Med. Diss. Muenchen*. 1985.
48. Joosten I, Stelwagen J, Dijkhuizen A.A. Economic and reproductive consequences of retained placenta in dairy cattle. *The Veterinary Record*. 1988; (123): 53-57.
49. Kadir F, Zuidema J, Pijpers A, Melendez R, Vulto A, Verheijden JHM. Pharmacokinetics of intravenously, intramuscularly and intra-adiposely administered carazolol in pigs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1990; (13): 350-355.
50. Kaneene JB, Miller R. Epidemiological study of metritis in Michigan dairy cattle. *Veterinary Research*. 1994; 25 (2-3): 253-257.
51. Kankofer M, Wiercinski J, Zerbe H. Prostaglandin E_2 9-keto reductase activity in bovine retained and not retained placenta. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2002; 66 (4): 413-417.

52. Kayacık V, Salmanoğlu R. Diöstrustaki sütçü ineklerde farklı PGF₂ α uygulamalarından sonra ovülasyonun ultrasonografi ile izlenmesi. Türk Vet. Jin. Kong. Kitb. Konya 2003; 124-125.
53. Kılıçarslan MR, Ekici H, Konuk SC, Kırşan İ, Gürbulak K, Şenünver A. Cloprostenol ile senkronize edilen ineklerde ovülasyonların B-mode ultrasonografi ile saptanması. Kafkas Üniv. Vet. Fak. 1997; 3 (1): 25-31.
54. Kırşan İ, Alkan S, Baran A, Öztürkler Y, Şenünver A, İleri İK. Sığırlarda suni tohumlama anında uygulanan β_2 blokeri carazolol'ün uterus tonusu ve gebe kalma oranına etkisi. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Der. 1998; 24 (1): 89-95.
55. Kırşan İ, Şenünver A, Çolak A, Gürbulak K. Sığırlarda güç doğuma müdahalenin denaverinhydrochlorid ile kolaylaştırılması. Kafkas Üniversitesi Vet. Fak. Dergisi. 1999; 5 (1): 47-53.
56. Kırşan İ. Domuzların myometrium kontraksiyonlarına in vitro koşullar altında denaverinhydrochloridin etkisi. İstanbul Üniv. Sağlık Bilimleri Doktora Tezi; 1993.
57. Kırşan İ, Şenünver A. Veteriner jinekolojik endokrinolojide temel ilkeler. Veteriner Jinekolojik Endokrinoloji. İ.Ü. Vet. Fak. Masaüstü Yayımcılık Ünitesi, İstanbul. 1997; 2-24.
58. Kimura K, Goff JP, Kehrlı JrM, Reinhardt TA. Decreased neutrophil function as a cause of retained placenta in dairy cattle. Tektran U.S. Departman of Agrct. Resc. Serv. 2002; (abst) 12-14.
59. Kraus J. Der Einflub der dosis des β blockers carazolol auf die Trachtigkeitsrate des rindes in rahmen der künstlichen besanung (Feldversuch). Vet. Med. Diss. Muenchen. 1988.
60. Kurth A. Feldstudie zur überprüfung der klinischen wirksamkeit von PGF₂ α als Ergänzungzu einer konventionellen Therapie der Retentio secundinarum bei Milchkühen. Vet. Med. Diss. Berlin. 2001
61. Larsen JJ. Beta-adrenoceptors in the pregnant and non-pregnant myometrium of the goat and cow. Acta Pharmacol Toxicol (Abstr.). 1979; 44 (abst): 132-138.
62. Laven RA, Peters AR. Retained placenta. Nebraska Veterinary Newsletter. 1997; 26 (4): 2-4.
63. Laven RA, Peters AR. Bovine retained placenta: aetiology, pathogenesis and economic loss. The Veterinary Record. 1996; 139: 465-471.
64. Mahrla S. Zum einsatz des β blockers carazolol in problembetrieben einer rinderbesamungspraxis im allgau. Vet. Med. Diss. Muenchen. 1989.

65. Martin LR, Williams F, Russek E, Gross TS. Postpartum uterine motility measurements in dairy cows retaining their fetal membranes. *Theriogenology*. 1981; (15) (abst) : 513-524.
66. Miller BJ, Lodge JR. Postpartum oxytocin treatment for prevention of retained placenta. *Theriogenology* 1984; 22 (4): 385-388.
67. Mollo A, Veronesi MC, Cairoli F, Soldano F. The use of oxytocin for the reduction of cow placental retention and subsequent endometritis. *Animal Reproduction Science*. 1997; 48: 47-51.
68. Morales T, Shapiro E, Mena F. Beta-adrenergic mechanisms modulate central nervous system effects of prolactin on milk ejection. *Physiology & Behavior*. 2001; 74 (1-2): 119-126.
69. Morton JM, Allen JD, Harris DJ, Miller GT. Failure of single postpartum prostaglandin treatment to improve the reproductive performance of dairy cows. *Australian Veterinary Journal*. 1992; 69: 158-160.
70. Msuya E, Busch W, Hammerl S, Leopold T, Richter F. Untersuchungen zur steuerung des geburtablaufes und des abganges der plazenta beim rind. *Tierärztliche-Umschau*. 1996; 51 (2) (abst): 74-78.
71. Nasr MT, Abdel-Ghaffar AE, Agag MA. Effect of β -receptor blocker carazolol on the dropping and retention of placenta in she Camel (c. dromedarius). *Annals of Agricultural Science Moshtohor*. 1994; 32 (4): 2227-2232.
72. Nasr MT, Abdel-Ghaffar AE, Agag MA. Wirkung des Betarezeptoren-Blockers carazolol auf Abgang und verhaltung der plazenta beim kamel. *Tierärztliche-Praxis*. 1996; 24 (3): 319-321.
73. Noakes DE, Parkinson TJ, England GCW. *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics*. W. B. Saunders, London. 2001; 167-168, 173- 174, 355, 408-415.
74. Noakes DE. *Fertility and obstetrics in cattle*. Blackwell Science Ltd. Cambridge. 1997; 40-41, 99-101
75. Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. Meteksan Anonim Şirketi, Ankara. 1996; 1088-1094, 1135-1138, 1143-1146.
76. Özlüer A, Salmanoğlu R. İneklerde farklı dozlarda $\text{PGF}_{2\alpha}$ uygulamalarının ve östrus belirleme yöntemlerinin gebelik oranlarına etkisi. *A. Ü. Vet. Fak. Derg*. 2003; 50 (2): 91-96.
77. Parmigiani E, De Rensis F, Rubini S, Niro V, Viola R, De Rensis F. Uso del carazololo per la profilassi della ritenzione placentare nella bovina. *Atti della Societa Italiana di Buiatria*. 1995; 27: 531-537.

78. Pesta M, Muszynska A, Kucharski J, Superata J, Kotwica J. Beta-adrenergic receptors in corpora lutea from different parts of the estrous cycle in conscious and slaughtered cattle. *Biol. Reprod. (Abstr.)*. 1994; 50 (1): 215-221.
79. Peters AR, Laven RA. Treatment of bovine retained placenta and its effects. *The Veterinary Record*. 1996; (139): 535-539.
80. Rajala PJ, Gröhn YT. Effect of dystocia, retained placenta and metritis on milk yield in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 1998; 81: 3172-3181.
81. Randt A, Ahlers D, Grunert E. Der einfluss eines beta-Adrenozeptoren-Antagonisten auf den abgang der nachgeburt beim rind. *Tierärztliche-Umschau*. 1995; 50 (2): 75-76, 79-80.
82. Retzer R. Zur medikamentellen behandlung der wehenschwache bei der geburt des rindes. *Vet. Med. Diss. Muenchen*. 1987.
83. Roberts SJ. *Veterinary obstetrics and genital disease (Theratology)*. Author Woodstock, Vermont. 1991; 255-256, 373-382.
84. Rojem I. Der einfluss der beta-blocker bunitrolol und carazolol auf biologische und biochemische samenteneigenschaften des gesunden pferdes unter berucksichtigung der herz-kreislaufreaktion. *Vet. Med. Diss. Hannover*. 1983.
85. Rudloff PR, Bosdedt H. Effect of the beta blockader carazolol on parturition in sows. *Tierärztliche Praxis*. 1984; 12(abst): 443-449.
86. Sauer JJ, Van Orden DE, Farley DB, Ford SP. Changing adrenergic sensitivity of the caruncular arterial vasculature supplying the bovine placentome. *J. Anim. Sci.* 1989; 67: 3003-3010.
87. Schmitz W. Pharmacology of beta-receptor blockers. *Zeitschrift für Kardiologie (Abstr.)*. 1996; 85 (7): 5-9.
88. Schnellbach K. Vergleichende untersuchungen zur prophylaxe und therapie puerperaler endometritiden beim rind. *Tierärztliche-Umschau*. 1991; 46 (12): 741-742, 747-749
89. Schukken YH, Erb HN, Scarlett J.M. A hospital-based study of the relationship between retained placenta and mastitis in dairy cows. *The Cornell Veterinarian*. 1989; 79 (4): 319-326.
90. Steinmann C, Perez E, Scholl E. The effect of preventative carazolol treatment on stress reaction in boars during semen collection. *Tierärztliche Praxis*. 1988; 3: 101-106.

91. Stevens RD, Dinsmore RP. Treatment of dairy cows at parturition with PGF₂ α or oxytocin for prevention of retained fetal membranes. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1997; 211 (10) (abst) : 1280-1284.
92. Şenünver A, Horoz H, Kılıçarslan MR, Konuk SC, Tek Ç, Alkan S. Kısıraklarda östrus ve ovulasyonun PGF₂ α ile uyarılması. BültenDif. 1995; 5: 11-13.
93. Şenünver A, Horoz H, Kılıçarslan R. Ankara keçilerinde bir prostaglandin analogu olan Cloprostenol (estrumate) ile östrus senkronizasyonu. Türk Veteriner Hekimliği Dergisi. 1991; 13: 5-9.
94. Takagi M, Fujimoto S, Ohtani M, Miyamoto A, Wijagunawardane PB, Acosta TJ, Miyazawa K, Sato K. Bovine retained placenta: hormonal concentrations in fetal and maternal placenta. Placenta. 2002; 23: 429-437.
95. The European Agency for the Evaluation of Medical Products Veterinary Medicines Evaluation Unit Committee for veterinary medicinal products: carazolol (Summary Report). EMEA/MRL. 1999; 592-599.
96. Wischral A, Verreschi ITN, Lima SB, Hayashi LF, Barnabe RC. Pre-parturition profile of steroids and prostaglandin in cows with or without foetal membrane retention. Animal Reproduction Science. 2001; 67: 181-188.
97. Yılmaz B. Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi. Feryal Matbaacılık, Ankara. 1999; 1: 11, 13, 19, 22, 25, 57, 59, 228-241, 306, 313-317, 326-327, 480-491.
98. Zdunczkyk S, Ahlers D, Grunert E. The relationship between bovine clinical mastitis at the time of parturition and retained placenta. DTW: Deutsche Tierärztliche Wochenschrift. 1992; 99 (9) (abst) : 386-389.
99. Zencominierski K. Die wirkung einer β_2 rezeptoren-blockade auf den nachgeburtsabgang beim rind. Vet. Med. Diss. Muenchen. 1985.
100. Zhang WC, Nakao T, Moriyoshi M, Nakada K, Ohtaki T, Ribadu AY, Tanaka Y. The relationship between plasma oestrone sulphate concentrations in pregnant dairy cattle and calf birth weight, calf viability, placental weight and placental expulsion. Animal Reproduction Science. 1999; 54: 169-178.

9- ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında Diyarbakır'ın Hazro ilçesinde doğdum. İlk okulu merkeze bağlı Karaçimen köyünde, Ortaokul ve Liseyi Hazro Lisesinde bitirdim. 1988 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazanarak, 1993 yılında mezun oldum. 1993-1998 yılları arasında Diyarbakır'da Özel Veteriner Hekim olarak çalıştım. 1996 yılında kısa dönem olarak askerlik görevimi tamamladım. 1998 yılında Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Aynı Anabilim Dalında iki yıl görev yaptıktan sonra 2000 yılında İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı'nda Doktora Programına başladım. Halen aynı Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.

