

USO DE PROSTAGLANDINAS EN EL POST PARTO DE LA VACA

Jeff C. H. Ko¹
Borje K. Gustafsson²

RESUMEN

La prostaglandina F₂alfa o sus análogos son usados en el período post parto para evitar la retención de membranas fetales, para tratar la infección uterina post parto y para inducir a ciclar a la vaca post parto. Mientras que los beneficios asociados a los tratamientos han sido demostrados por numerosos investigadores, los mecanismos implicados para lograr estos resultados son todavía desconocidos. Las experiencias con supresión artificial de la producción endógena de PGF₂alfa y liberación en la vaca post parto fracasaron en confirmar el rol de la prostaglandina para la involución uterina.

La prostaglandina F₂alfa (PGF) o sus análogos sintéticos son generalmente usados en las vacas post parto para apresurar la involución del útero (1,2). Los mecanismos implicados no son totalmente conocidos pero pueden incluir la luteólisis, estimulación directa de las contracciones uterinas, u otros eventos hormonales. La retención de las membranas fetales (MFR) y las infecciones uterinas son problemas comunes en la vaca después del parto. Estos dos problemas pueden conducir a metritis (3) e incrementar los días abiertos y los servicios por concepción (4,6). La terapia se dirige generalmente hacia la aceleración de la expulsión - de las MFR, la administración de antimicrobianos y el acortamiento del intervalo para el ciclado ovárico normal.

Acelera la prostaglandina endógena la involución uterina y el ciclado ovárico?

El rol de la PGF para la involución uterina ha despertado un interés creciente - después del descubrimiento que la PGF permanece en alta concentración sanguínea durante la primera semana o más después del parto, especialmente en vacas con infección uterina (7,9). Una alta concentración de PGF asegura lógicamente una -

¹ Facultad de Medicina Veterinaria. Iowa State University.

² PhD. Decano de la Facultad de Veterinaria. Washington State University.

buenas contractilidades y tono del miometrio promoviendo la curación de infecciones. Sin embargo, la PGF administrada por vía exógena no parece ser muy efectiva en estimular la motilidad uterina en la vaca en post parto temprano (ver más adelante). Para dilucidar la significación de la PGF endógena para la involución uterina y el ciclado ovárico, Gustafsson et al. (10) condujeron un estudio en el cual la producción endógena de PGF fue suprimida por la administración de un inhibidor de la PGF sintetasa (Flunixin Meglumine). La Flumixin Meglumine (Banamine R) fue administrada en forma intramuscular a la dosis de 2.2. mg/kg de peso corporal dos veces por día durante 10 días a partir del día 1 post parto.

Este tratamiento suprimió la concentración de PGF en la sangre en más de un 80 %. No hubo diferencia en la longitud de tiempo en completar la involución uterina entre el grupo experimental y los controles. Tampoco hubo diferencia entre los grupos al respecto del comienzo del ciclado ovárico y todos los períodos del primer celo fueron seguidos por el desarrollo de un cuerpo lúteo funcional. Estos datos no permiten sustentar la teoría de que altas concentraciones de PGF serían necesarias para una involución uterina normal.

MOTILIDAD UTERINA TEMPRANA POST PARTO

Las contracciones uterinas juegan un papel importante durante el período de post parto temprano: 1) expulsión del contenido uterino, 2) reducción del tamaño uterino, y 3) facilita el cierre del cérvix. Ha sido informado que fuertes ondas de contracción uterina se producen desde el tubo uterino hacia el cérvix durante el primer día post parto (11). La mayor frecuencia y amplitud de las contracciones fue de 80 mmHg con una contracción por 6 minutos (11). La mayor frecuencia, amplitud y duración de las contracciones se encontró durante la primera hora luego del parto decreciendo gradualmente hasta las 48 hs. posteriores a éste (12). Durante los primeros 2 días post parto, el miometrio generalmente responde bien a los estimulantes uterinos. No obstante, la contractilidad del miometrio disminuye en respuesta a los estimulantes uterinos a medida que se distancia del parto (11).

El comportamiento de las contracciones uterinas espontáneas y su respuesta a la oxitocina 4 a 20 días postparto son similares a aquellas del período de diestro sugiriendo que el útero es relativamente insensible a los estímulos (11).

La revisión de la literatura revela hechos contradictorios cuando se examina la motilidad uterina relacionada con la retención de las membranas fetales (RMF). Ha sido postulado que la motilidad uterina anormal o reducida en el post parto puede contribuir a la RMF (13, 14). Otros estudios han mostrado que la motilidad uterina en vacas que han sufrido RMF tiene una frecuencia y una amplitud significativamente mayor de contracciones uterinas que aquella de vacas sin RMF (11, 12, 15).

EFFECTOS UTEROTONICOS DE LA PGF₂ ALFA EN VACAS EN POSTPARTO TEMPRANO

El efecto útero tónico de la PGF o sus análogos ha recibido gran interés. En el momento actual hay tres prostaglandinas diferentes usadas para promover la involución uterina en la vaca post parto: PGF₂ alfa, fenprostaleno y cloprostenol.

PGF₂ alfa (Lutalyse, The Upjohn Company, Kalamazoo, MI).

La PGF ha demostrado aumentar la actividad del miometrio en vacas ciclando (16, 18). Cuando una dosis luteolítica de PGF (25 mg) se administró intravenosamente a vacas ciclando, un aumento significativo de la motilidad uterina fue observado en todas las etapas del ciclo estral (18). Cuando se dio la misma dosis de PGF en forma intramuscular 2-3 días después del parto, no se obtuvo una respuesta útero tónica (19). Esta diferencia entre la vaca ciclando y en el post parto en respuesta a la PGF puede deberse a diferencias en el estado hormonal y la relativa refractariedad del útero a la PGF (19). En suma, se ha propuesto que en las vacas post parto, el nivel de PGF circulante para inducir motilidad uterina significativa es insuficiente (19).

Fenprostaleno (Bovilene, Diamond Lab.)

El fenprostaleno es un análogo de la PGF con una mayor vida media en el plasma - (la hemivida plasmática de una dosis luteolítica de PGF luego de la administración intramuscular es de 2.5 horas, (16). La vida media plasmática del fenprostaleno en un vehículo de polietilenglicol 400 luego de la administración subcutánea de una dosis luteolítica (1 mg) fue aproximadamente 24 horas (21). Se ha sugerido que el fenprostaleno puede usarse efectivamente para la evacuación de los contenidos uterinos en vacas no preñadas, ovariectomizadas e inyectadas con estradiol (22). En el mismo estudio (22), el fenprostaleno demostró su efectividad en hacer abortar vacas con 100 días de preñez causando contracciones uterinas persistentes que duraron aproximadamente 12 horas. La motilidad uterina sin embargo no comenzó hasta las 6 horas después de la administración, el período de tiempo requerido para la luteolisis (22). En vacas con 6-36 horas post parto, se demostró que la amplitud de las contracciones uterinas fue mayor después de recibir fenprostaleno cuando se comparó con los controles preinyección (23).

Cloprostenol (Estrumate, Haver, Shawnee, KS)

El cloprostenol ha demostrado ser un eficiente abortivo en vaquillonas de feedlot hasta con 150 días de preñez (24). La vida media en plasma de una dosis luteolítica (500 ug) de cloprostenol luego de la inyección intramuscular mostró ser de 3 horas (25). Ha sido reportado que una dosis intravenosa (10 % de la dosis luteolítica) de cloprostenol no cambió la motilidad uterina en la vaca ciñiendo (17); pero, en vacas no preñadas, ovariectomizadas, una dosis luteolítica de cloprostenol demostró estimular la motilidad uterina durante 8-9 horas luego de preparación con estrógenos (21).

El efecto útero tónico de las prostaglandinas y su significación clínica es aún debatible. Ha sido demostrado de que dos inyecciones diarias de una dosis luteolítica de PGF desde el día 3 al 13 post parto facilita la involución uterina (26). En otro estudio (27), dosis luteolíticas de fenprostalene administradas una vez entre las 11 y 56 horas post parto en vacas con retención de placenta aceleró la expulsión de la placenta resultando en la aparición de menos casos de metritis. Estos beneficios atribuidos a la estimulación directa del miometrio más que al efecto luteolítico (27). Por otro lado, Burton y colaboradores demostraron que la administración diaria de fenprostaleno a vacas entre los días 1 a 4 post parto no produjo cambios significativos sobre la motilidad uterina (15).

Es generalmente aceptado que el estrógeno sensibiliza el útero a las sustancias contráctiles (28). Durante el período de post parto temprano, los estrógenos plasmáticos disminuyen a niveles basales en la vaca (29). Se han empleado empíricamente pequeñas dosis de estrógenos exógenos para aumentar los mecanismos defensivos y sensibilizantes del miometrio hacia otros agentes uterotónicos en vacas post parto (30). El fenprostaleno ha demostrado aumentar significativamente la motilidad uterina luego de una preparación con estradiol en ovejas ovariectomizadas (31). En un reciente estudio, Ko et al. (32), comparó los efectos de tres tipos de PGF con y sin preparación con estrógenos sobre la motilidad uterina en vacas en el post parto temprano (48-72 horas). La dosis luteolítica recomendada en la etiqueta para cada prostaglandina fue administrada a vacas post parto y la motilidad uterina se midió antes y después de los tratamientos con prostaglandina. Una dosis luteolítica regular de PGF o sus análogos sintéticos, cloprostenol y fenprostaleno, falló en estimular la motilidad uterina en estas vacas en el post parto temprano tanto antes como 12 horas después de la administración de cipionato de estradiol (CPE). Más aún, la administración de CPE no produjo un cambio significativo en la motilidad uterina espontánea de vacas 48-72 horas post parto (32).

Los datos de este trabajo no apoyan el uso empírico de bajas dosis de estrógeno para aumentar el tono del útero en las vacas post parto. En efecto, un efecto inhibitorio del estrógeno sobre la motilidad uterina espontánea ha sido demostrado en vacas post parto (34) y otras especies (34,35).

USO DE PGF₂ ALFA O SUS ANALOGOS EN LA VACA PERIPARTURIENTA PARA PREVENCION DE LA RETENCION DE MEMBRANAS FETALES (RMF)

La PGF se usa antes o poco tiempo después del parto en un intento de prevenir la RMF. Se ha teorizado que un fallo del tejido placentario para convertir en serie PGE en PGF o la falta de PGF durante los períodos tempranos post parto sería la causa de la subsecuente RMF. Esto se basa en el hecho que: 1) el tejido placentario fetal de vacas que producen más PGE que series de PGF retendrán subsecuentemente sus membranas fetales (36), y 2) la inhibición de la prostaglandina por aspirina en vacas, resultará en RMF que puede ser revertida por la inyección de PGF (37).

Gross (38) demostró que vacas que recibieron una administración pre parto de 10 mg de PGF 36 horas después de un parto inducido por dexametazona presentaban una incidencia alta de distocia y RMF. Ulteriormente, Gross (38) demostró que la administración de 10 mg de PGF en el lapso de una hora post parto fue efectiva en reducir la incidencia de RMF en el parto inducido por dexametazona. En el mismo estudio (38), la administración de 10 mg PGF dentro de la hora post parto no fue efectiva en reducir la incidencia de RMF en partos espontáneos. En contradicción con Gross, Garcia et al (39) mostraron que la administración de los análogos de la PGF, cloprostenol y dinoprost, dentro de la hora consecutiva al parto inducido por dexametazona o cloprostenol-dexametazona no tuvo efecto en la reducción de la RMF.

Herschler y Lawrence (27) demostraron que inmediatamente después de que se diagnosticó la RMF en el post parto temprano (11 a 56 horas), una sola inyección de fenprostaleno resulta en un menor tiempo de expulsión de la placenta con menos vacas que desarrollaron metritis.

Studer y Holtan (40) mostraron que vacas que recibieron una inyección de fenprostaleno 8-14 horas post parto requirieron menos tratamientos contra las metritis - que los controles. Los efectos benéficos de este tratamiento se postula que es mediado por mecanismos diferentes a los de los efectos útero tónicos (15). En un ensayo clínico reciente (41), fueron comparados los tratamientos con fenprostaleno e infusión intrauterina de oxitetraciclina en vacas con 24 horas de paridas. Los resultados mostraron que la media de expulsión placentaria fue de un día menos en el grupo tratado con fenprostaleno que en el grupo con tetraciclina. El número de vacas preñadas, días para concebir, servicios por concepción, tasa de concepción al primer servicio y número refugado por infertilidad, sin embargo, no fue significativamente diferente entre ambos grupos. Los investigadores (41) concluyeron que el fenprostaleno no tuvo ventajas sobre la infusión intrauterina de oxitetraciclina para la RMF en las vacas.

MEJORAMIENTO DEL RETORNO AL CICLaje OVARIICO

Aunque los estudios de campo han demostrado que el uso de la PGF o sus análogos - durante el período post parto son benéficos para la futura performance reproductiva, los mecanismos para su efecto terapéutico permanecen oscuros. La mayoría de los investigadores usando PGF o sus análogos durante o después de un período post parto de 2 semanas se basa en la teoría de que las vacas que experimentan más ciclos estrales antes de los 60 días post parto tienen tasas mayores de fertilidad (42). El recomienzo temprano de la actividad ovárica en la vaca post parto ha de mostrado ejercer una influencia significativa sobre el tiempo requerido para recuperarse de la metritis (43). En un ensayo de campo, las vacas ciclando se recuperaron 14 días antes de las metritis post parto y concibieron 34 días más temprano cuando se compararon con vacas en anestro (43). Por lo tanto, los tratamientos que inducen la actividad cíclica tanto a través de un efecto luteolítico y otros mecanismos desconocidos en la vaca post parto, se considera beneficioso para la performance reproductiva ulterior.

Es reconocido generalmente que un cuerpo lúteo funcional es un prerrequisito para resultados óptimos con tratamiento con PGF. En un estudio reciente, sin embargo, los beneficios de un tratamiento con PGF en vacas 14-28 días post parto sin evi-

dencia de un cuerpo lúteo fueron demostrados (44). Se ha hecho la sugerencia - que una pequeña cantidad de progesterona puede ser producida por los folículos luteinizados en las vacas post parto antes de la primera ovulación (45). Los beneficios que son inducidos por la PGF pueden ser debidos a los efectos luteolíticos y a la remoción subsiguiente de la progesterona producida por estos folículos luteinizados (2). Los estudios han mostrado que la PGF es un tratamiento de elección para vacas con piómetra (46). Se ha observado que un cuerpo lúteo está casi siempre presente en uno o ambos ovarios de la vaca que desarrolla piómetra (47).

Aunque la vaca con piómetra tiene un nivel basal más alto de secreción de PGF, - no permite la regresión del cuerpo lúteo debido a su patrón no pulsátil (48). El tratamiento con PGF maximiza la resistencia uterina a la infección bacteriana por disminución de los niveles de progesterona a través de la luteolisis y aumentando el estrógeno a través del crecimiento folicular (2).

El uso de PGF o sus análogos en vacas post parto para mejorar la performance reproductiva ulterior ha sido reportado en varios ensayos clínicos. Young et al. (44) mostraron que 64 vacas que recibieron PGF durante un período post parto de 14-28 días tuvieron una mejor tasa de concepción al primer servicio y concibieron 6 días antes en promedio comparadas con las 64 controladas no tratadas.

Etherington y colaboradores (49) demostraron que el tratamiento con cloprostenol en el día 24 de una vaca post parto resultó en una significativa disminución en los intervalos parto-concepción y parto primer celo observado. El mismo equipo demostró posteriormente (50) una reducción en la ocurrencia de piómetra en la vaca post parto que recibieron una terapia con cloprostenol en el día 26 y/o 40. Steffan y asociados (43) demostraron que vacas con metritis clínicas diagnosticadas a los 30 días post parto tratadas con 2 inyecciones de PGF separadas por 14 días de intervalo tuvieron un intervalo parto-concepción 24 días menor que los - controles no medicados.

SUMMARY

USE OF PROSTAGLANDINS IN THE POSTPARTUM COW. PGF₂ alpha or its analogues are used in the postparturient period - to prevent RFM, to treat postpartum uterine infection and to induce cyclicity of the postpartum cow. While the benefits associated with the treatments have been demonstrated by several investigators, the mechanisms involved to achieve these results are still unknown. Experiments -- with artificial suppression of the endogenous PGF production and release in the postpartum cow failed to confirm the role of prostaglandin for uterine involution.

BIBLIOGRAFIA

1. MOMONT, H.W., SEGUIN, B.E., Prostaglandin therapy and the postpartum cow. Proceedings 17th Ann. Conven. AABP 17:89-92 (1985).
2. BRETZLAFF K., Rationale for treatment of endometritis in the dairy cow. Vet. Clin. North. Am. Food Anim. 3: 593-607 (1987).
3. BRETZLAFF, K.N., Whitmore, H.L., Spahr, S.L., and Ott, R.S. incidence and - Ott, R.S. incidence and treatment of postpartum reproductive problems in a dairy herd. Theriogenology 17:527-535 (1982).
4. SLAMA, H., EELLS, M.E., ADAMS, G.D. and Morris, R.D. Factors affecting calving interval in Dairy Herds. J. Dairy Sci. 59:1334-1339 (1976).
5. SANDALS, W.C.D., CURTIS, R.A., COTE, J.F. and MARTIN, S.W. The effect of - retained placenta and complex on reproductive performance in dairy cattle. Can. Vet. J. 20:131-135 (1979).

6. MILLER, H.V., KIMSEY, P.B., KENDRICK, J.W. DARIEN, B., DOERING, L. and HORTON, J. Endometritis of dairy cattle, diagnosis, treatment and fertility. *Bovine Practitioner* 15:13-23 (1980).
7. KINDAHL, H., FREDRIKSSON, G., MADEJ, A. and Edqvist, L.E. : Role of prostaglandins in uterine involution. *Proc. 10th Int. Congr. Anim. Reprod.*, Vol. IV, 11:9, 1984.
8. KINDAHL, H., LINDELL, J.O. and EDQVIST, L.E.: Luteolysis in domestic animals: Control of PGF₂ alpha release. *Proc. 9th Int. Congr. Anim. Reprod.* - Madrid, 1980, II, 17-26.
9. LINDELL, J.O., KINDAHL, H., JANSSON, L. and EDQVIST, L.E.: Postpartum release of prostaglandin F₂ alpha and uterine involution in the cow. *Theriogenology*, 17, 237-245, 1982.
10. GUSTAFSSON, B., THUN, R., KINDAHL, H., ZEROBIN, K.: Suppression of prostaglandin production in the early postpartum cow. *Proceedings 67th Conf. of Res. Workers*, Chicago, 1986.
11. ZEROBIN, K. and SPORRI, H.: Motility of the bovine and porcine uterus and fallopian tube. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine* (C.A. Brandly and C.E. Cornelius, ed). Academic Press, New York, NY., 1972; Vol 16, pp
12. MARTIN, L.R., WILLIAMS, W.F., RUSSEK, E. and GROSS, T.S. Postpartum uterine motility measurements in dairy cows retaining their fetal membranes. *Theriogenology* 15:513-523 (1981).
13. JORDAN, W.J. The puerperium of the cow: A study of uterine motility. *J. Comp. Path.* 62:54-68 (1952).
14. VENABLE, J.H. and McDONALD, L.E. Postparturient bovine motility normal and - after experimentally induced retention of the fetal membranes. *Am. J. Vet. Res.* 19: 308-313 (1958).
15. BURTON, M.J., HERSCHLER, R.C., DZIUK, H.E. and FAHNING, M.L., Effect of -- fenprostalene on postpartum myometrial activity in dairy cows with - normal or delayed placental expulsion. *Br. Vet. J.* 143:459-554 (1987)
16. PATIL, R.K., SINHA, S.N., EINARSSON, S. and SETTERGREN, I., The effect of - prostaglandin F_{2a} and oxytocin on bovine myometrium in vitro. *Nord. Vet. Med.* 32:474-479 (1980).
17. EILER H., ODEN, J., SCHAUB, R. and SIMS, M., Refractoriness of both uterus and mammary gland of the cow to prostaglandin E_{2a} administration: clinical implication. *Am. J. Vet. Res.* 42:314-317 (1981).
18. RODRIGUEZ-MARTINEZ, H., Ko, J., McKENNA, D., WESTON, P.G., WHITMORE, H.L., GUSTAFSSON, B.K. and WAGNER, W.C., Uterine motility in the cow during the estrous cycle. II. Comparative effects of prostaglandins R_{2a}, E₂, and cloprostenol. *Theriogenology* 27:349-358 (1987).
19. EILER, H., HOPKINS, F.M., ARMSTRONG-BACHUS, C., and LYKE, W.A., Uterotonic effect of prostaglandin F_{2a} and oxytocin on the postpartum cow. *Am. J. Vet. Res.* 45:1011-1014 (1984).
20. NEFF, A.W., RUPPEL, cc., GASLINE, R.E., JAGLAN, P.S. and McGRATH, P.S. PGF_{2a} residue studies in beef and dairy cattle. *Acta Vet. Scand. Suppl.* 77:11-27 (1981).
21. HERSCHLER, R.C., KENT, J.S. and TOMLINSON, R.V. New prostaglandins: present studies and feature, IN: Ruckebush, U., Youtain, PL. and KORITZ, G.D. (eds.). *Veterinary Pharmacology and Toxicology*. MTP Press Ltd, United Kingdom, 1983, pp. 213-220.
22. GARCIA-VILLAR R., MARNET, P.G., LAURENTIE, M.P. and TOUTAIN, P.L., Fenprostalene in cattle: Evaluation of oxytocic effects in ovariectomized - cows and abortion potential in a 100-day pregnant cow. *Theriogenology* 228:467-480 (1987).

23. HOPKINS, F.M., Prostaglandins and the postpartum bovine uterus. Proceeding of the Annual Meeting, Society for Theriogenology, 1983, pp 124-128.
24. BARTH, A.D., Induced abortion in cattle. In: Morrow, D.A., (ed) Current - Therapy in Theriogenology. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1986, pp. 205-209.
25. REEVES, P.R. Distribution, elimination and residue studies in the cow with - the synthetic prostaglandin estrumate. J. Agric. Food. Chem. 26:152-155 (1978).
26. LINDELL, J.O. and KINDAHL, H. Exogenous prostaglandin F_{2a} promotes uterine involution in the cow. Acta. Vet. Scand. 24:269-274 (1983).
27. HERSCHLER, R.C. and LAWRENCE, J.R., A prostaglandin analogue for therapy of retained placentae. Vet. Med./Small An. Clin. 79:822-826 (1984).
28. SOLOFF, M.S., Uterine receptor for oxytocin: effects of estrogen. Biochem. Biophys. Res. Commun. 65:205-212 (1975).
29. KNICKERBOCKER, J.J., DROST, M. and Thatcher, W.W., Endocrine patterns during the initiation of puberty, the estrous cycle, pregnancy and parturition in cattle. In: Morrow, D.A., (ed). Current Therapy in Theriogenology, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1986, pp. 117-125.
30. HEMEIDA, N.A., GUSTAFSSON, B.K. and WHITMORE, H.L., Therapy of uterine infections: alternatives to antibiotics. In: Morrow, D.A., (ed) Current Therapy in Theriogenology. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1986, pp. 45-47.
31. GARCIA-VILLAR R., MARNET, P.G., LAURENTIE, M.P. and TOUTAIN, PL., Relative oxytocic properties of fenprostalene compared with cloprostenol, prostaglandin F_{2a}, and oxytocin in the ovariectomized ewe. Am. J. Vet. Res. 46:841-844 (1985).
32. KO, J.C.H., MCKENNA, D.J., WHITMORE, H.L., CHEN, C.Y., GUSTAFSSON, B.K., and SMITH, R.P., Effects of estradiol cypionate, natural and synthetic prostaglandins on myometrial activity in early postpartum cows. Submitted for publication in Theriogenology, 1989.
33. BURTON, M.J., DZUIK, H.E., and ZEMJANIS, R., Effects of estradiol cypionate (ECP) on spontaneous and oxytocin-induced myometrial contractility in the postpartum cow. 66th Annual Meeting of the Confere. Res. Work. in Anim. Dis., 1985, pp.8.
34. DOWNING S.J., PORTER, D.G., Evidence that inhibition of myometrial activity by estradiol in the rat is mediated by an RNA-synthetic pathway. J. Endocrinol. 78:119-124, (1978).
35. WHEATON, L.G., RODRIGUEZ-MARTINEZ, H., WESTON, P.G., Ko, C.H., and GUSTAFSSON, B.K., Recording uterine motility in the nonanesthetized bitch. Am. J. Vet. Res. 47:2205-2207 (1986).
36. GROSS, T.S., Williams, W.F. and Lewis, G.S., Bovine placental prostaglandin synthesis in vitro as it relates to placental separation. Prostaglandins 34:903 (1987).
37. HORTA, A.E.M., PGF_{2a} effects upon lysine-acetyl-salicylate induced retained placenta in dairy cows: uterine motility study. Zootechnia. Cited from the reference of Gross, T.S., Retained fetal membrane in cattle: subsequent reproductive performance and prostaglandin therapy. Proceeding of the Annual Meeting, Society for Theriogenology, 1988, pp 226-233.
38. GROSS, T.S., Retained fetal membrane in cattle: subsequent reproductive performance and prostaglandin therapy. Proceeding of the Annual Meeting. Society for Theriogenology, 1988, pp 226-233.
39. GARCIA, A., BARTH, A.D., and MAPLETOFT, R.J., Induction of parturition in the cow: the effects of cloprostenol or dinoprost treatment within one hour of parturition on the incidence of retained placenta. Proceeding of the annual Meeting, Society for Theriogenology, 1988, pp 135-153.

40. STUDER, E. and HOLTAN S., Treatment of retained placentas in dairy cattle with prostaglandin. *Bov. Practitioner* 21:159-160 (1986).
41. CALLAHAN, C.J., Horstman, L.A. and Frank, D.J., A comparison of fenprostale-ne and oxytetracycline as treatment for retained fetal membranes in dairy cows. *Bov. Practitioner* 23:21-23 (1988).
42. THATCHER, W.W. and WILCOW, C.J., Postpartum estrus as an indicator of reproductive status in the dairy cows. *J. Dairy Sci.* 56:608-610 (1973).
43. STEFFAN, J., ADRIAMANGA, S., and THIBIER, M., Treatment of metritis with antibiotics or prostaglandin F_{2a} and influence of ovarian cyclicity in dairy cows. *Am. J. Vet. Res.* 45:1090-1094 (1984).
44. YOUNG, I.M. ANDERSON? D.B., and PLENDERLEITH, R.W., Increased conception rate in dairy cows after early postpartum administration of prostaglandin F_{2a}. *THAM. Vet. Rec.* 115:429-431 (1984).
45. PAISLY, L.G., MICKESEN, W.D., and ANDERSON, P.B., Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections of cow: a review. *Theriogenology* 25:353-381 (1986).
46. FETROW, J., BLANCHARD T., Prostaglandin in dairy cattle: An economic perspective. In proceeding of the Society for Theriogenology Annual Meeting, Rochester, 1986, pp 139-163.
47. BALL, L., OLSON, J., MORTIMER? R.G., and Cesar. P., Treatment of postpartum metritis in the cow. In proceeding of the Society for Theriogenology Annual Meeting, Orlando, 1988, pp 234-242.
48. THATCHER, W.W., Role of prostaglandins during the periparturient period in the cow. In proceeding of the Society for Theriogenology Annual Meeting, Orlando, 1988, pp 55-68.
49. EITHERINGTON, W.G., BOSU, W.T.K., MARTIN, J.F., COTE, P.A. and LESLIE, K.E., Reproductive performance in dairy cows following postpartum treatment with gonadotrophin releasing hormone and/or prostaglandin: A filed trial. *Can. J. Comp. Med.* 48:245-250 (1984).
50. EITHERINGTON? W.G., MARTIN, S.W., BONNETT, B., JOHNSON, W.H., Miller, R.B., SAVAGE, N.C., WALTON? J.S., MONTGOMERY, M.E., Reproductive performance of dairy cows following treatment with cloprostenol 26 and/or 40 days postpartum: A filed trial. *Theriogenology* 29:565-575 (1988).