

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

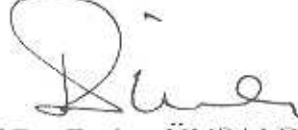
GEBE OLMAYAN İZOLE SIĞIR UTERUS
KONTRAKSİYONLARI ÜZERİNE
CEFTİOFUR ve *MELOXİCAM*'IN
ETKİLERİ

DOKTORA TEZİ

NEVZAT SAAT

ELAZIĞ-2009

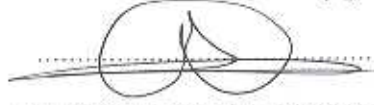
ONAY SAYFASI



Prof.Dr. Emine ÜNSALDI

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

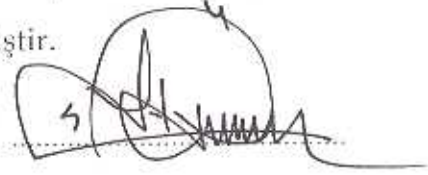


Prof.Dr. Hüseyin DEVECİ

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

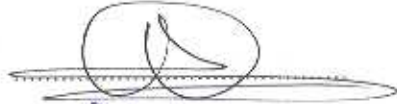
Prof.Dr. Halis ÖCAL



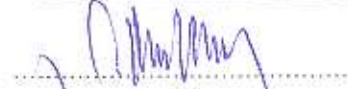
Danışman

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Hüseyin DEVECİ



Prof.Dr. Cahit KALKAN



Prof.Dr. Hayrettin ÇETİN



Prof.Dr. Ahmet AYAR



Prof.Dr. Halis ÖCAL



Aileme...

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmalarım süresince, yardımlarını esirgemeyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Halis ÖCAL başta olmak üzere, Doğum ve Jinekoloji AD. öğretim üyeleri ve elemanlarına; Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD. öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet AYAR'a şükranlarımı sunarım.

Tezin laboratuvar çalışmalarının yürütülmesinde, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD. öğretim üyelerinden Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR, Doç. Dr. Selim KUTLU ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD. öğretim elemanı Yard. Doç. Dr. Mete ÖZCAN'ın yardım ve katkılarından dolayı sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistikî analizleri sırasında, Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootečni AD. öğretim üyelerinden Prof. Dr. Metin BAYRAKTAR, Doç. Dr. İbrahim ŞEKER ve Araş. Gör. Dr. Ü. Gülcihan ŞİMŞEK'e yardım ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tezin deneysel kısmında yardımlarını esirgemeyen Veteriner Fakültesi öğrencileri ile ELKAS işletmesi personeline destekleri ve anlayışları açısından teşekkür ederim.

Progesteron ölçüm işlemleri sırasında yardımlarını esirgemeyen, Çevre ve Orman Bakanlığı Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müd. bünyesinde uzman yardımcısı olarak görev yapan Dr. Zahid PAKSOY'a teşekkür ederim.

Bu tezi, 1465 nolu proje ile destekleyen Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri yönetim birimine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Uterusun Anatomi ve Histolojisi Hakkında Kısa Bilgi.....	5
3.2. Miyometriyal Kontraktilitenin Fizyolojisi	6
3.3. Farklı Üreme Evrelerinde Uterusun Kontraktil Aktivitesi.....	9
3.3.1. Siklik ineklerde uterusun kontraktil aktivitesi	9
3.3.2. Gebelikte uterusun kontraktil aktivitesi.....	10
3.3.3. Doğum sürecinde uterusun kontraktil aktivitesi	11
3.3.4. Doğum sonrası süreçte uterusun kontraktil aktivitesi.....	12
3.4. Anormal Kasılmaların Klinik Anlamı ve Yansımaları.....	12
3.5. Miyometriyal Kontraktilite Üzerine Etkili Faktörler.....	14
3.5.1. Miyometriyal kontraktilite üzerine bazı reproduktif hormonların etkileri.....	15
3.5.2. Miyometriyal kontraktilite üzerine antibiyotiklerin etkisi.....	18
3.5.3. Miyometriyal kontraktilite üzerine nonsteroid antiinflamatuar ilaçların etkisi.....	21
3.6. Miyometriyal Kontraksiyonları Ölçme ve İzleme Yöntemleri	23
4. GEREÇ ve YÖNTEM	26
4.1. Hayvanların Seçimi ve Uterus Doku Örneklerinin Alınması.....	26
4.2. Siklus Evresinin Belirlenmesi	27
4.3. Miyometriyal Şeritlerin Hazırlanması ve İzole Organ Banyosuna Yerleştirilmesi.....	27
4.4. Spontan Miyometriyal Kasılmaların İzlenmesi, Deney Protokollerinin Uygulanması ve Verilerin Kaydedilmesi	30
4.5. Miyometriyumdaki Kontraktil Aktivitenin Analizi.....	33
4.6. Alınan Kan Örneklerinde Serumların Çıkarılması ve Progesteron Düzeylerinin Ölçülmesi.....	35
4.7. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar	35
4.8. Elde Edilen Verilerin İstatistikî Analizi	35
5.1. Ceftiofur'un Kasılmaların Sıklığına Etkisi	37
5.2. Ceftiofur'un Kasılmaların Büyüklüğüne Etkisi.....	38
5.3. Ceftiofur'un Eğri Altında Kalan Alana Etkisi.....	39
5.4. Ceftiofur İlavesi Sonrası Kasılmaların Frekans, Amplitüd ve Eğri Altında Kalan Alanları Arasındaki İlişki	39
5.5. Meloxicam'ın Kasılmaların Sıklığına Etkisi	40
5.6. Meloxicam'ın Kasılmaların Büyüklüğüne Etkisi.....	41
5.7. Meloxicam'ın Eğri Altında Kalan Alana Etkisi.....	42
5.8. Meloxicam İlavesi Sonrası Kasılmaların Frekans, Amplitüd ve Eğri Altında Kalan Alanları Arasındaki İlişki	43
5.9. Serum Progesteron Düzeyi	49
6. TARTIŞMA	50
7. KAYNAKLAR	62
8. ÖZGEÇMİŞ	76

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen <i>ceftiofur</i> 'un kasılmalarının sıklığı üzerine etkisi	38
Tablo 2. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen <i>ceftiofur</i> 'un kasılmalarının büyüklüğü üzerine etkisi	38
Tablo 3. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen <i>ceftiofur</i> 'un EAKA üzerine etkisi	39
Tablo 4. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen <i>ceftiofur</i> sonrası kasılmaların frekans, EAKA ve amplitüdüleri arasındaki ilişki	40
Tablo 5. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen <i>meloxicam</i> 'ın kasılmaların sıklığı üzerine etkisi.....	41
Tablo 6. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen <i>meloxicam</i> 'ın kasılmaların büyüklüğü üzerine etkisi.....	42
Tablo 7. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen <i>meloxicam</i> 'ın EAKA üzerine etkisi	42
Tablo 8. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen <i>meloxicam</i> sonrası kasılmaların frekans, EAKA ve amplitüdüleri arasındaki ilişki	44

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Kesim sonrası uterustan yaklaşık 25 X 5 mm boyutlarında doku örneklerinin alınması 27
- Şekil 2.** Uterustan alınan örneklerin laboratuvarında 15 X 2 mm boyutlarında şeritlere (strip) küçültülmesi 29
- Şekil 3.** Şeritlerin izole ortama asılmadan önce hazırlanması (proksimal ve distal uçlarına iplerin bağlanması) ve izole organ banyosuna asılması 29
- Şekil 4.** Miyometriyal şeritlerde kontraktıl aktivitenin izlendiği iki kanallı ısıtıcı (ceketli) izole organ banyo sistem seti 30
- Şekil 5.** Gebe olmayan inek ve düve uteruslarından hazırlanan miyometriyal şeritlere uygulanan *ceftiofur* protokolü 32
- Şekil 6.** Gebe olmayan inek ve düve uteruslarından hazırlanan miyometriyal şeritlere uygulanan *meloxicam* protokolü 32
- Şekil 7.** Kasılmaların frekanslarının trase üzerinde görünümü 33
- Şekil 8.** Kasılmaların amplitüdünün trase üzerinde görünümü 34
- Şekil 9.** Eğri altında kalan alanın trase üzerinde görünümü 34
- Şekil 10.** Çalışma sırasında takip edilen yol 36
- Şekil 11.** Spontan kasılmaların sıklığı üzerine *ceftiofur* (n=16) ve *meloxicam*'ın (n=17) doza bağlı etkileri 45
- Şekil 12.** Farklı dozlarda izole ortama ilave edilen *ceftiofur* (n=16) veya *meloxicam* (n=17) sonrası kasılmaların sıklığında şekillenen % değişim..... 45
- Şekil 13.** Spontan kasılmaların büyüklüğü üzerine *ceftiofur* (n=16) ve *meloxicam*'ın (n=17) doza bağlı etkileri..... 46
- Şekil 14.** Farklı dozlarda izole ortama ilave edilen *ceftiofur* (n=16) veya *meloxicam* (n=17) sonrası kasılmaların büyüklüğünde şekillenen % değişim 46
- Şekil 15.** Eğri altında kalan alan üzerine *ceftiofur* (n=16) ve *meloxicam*'ın (n=16) doza bağlı etkileri 47
- Şekil 16.** Farklı dozlarda izole ortam sıvısına ilave edilen *ceftiofur* (n=16) veya *meloxicam* (n=17) sonrası EAKA'da şekillenen % değişim .47
- Şekil 17.** Farklı dozlarda izole ortama eklenen *ceftiofur*'un spontan kasılmalara etkisi 48
- Şekil 18.** Farklı dozlarda izole ortama eklenen *meloxicam*'ın spontan kasılmalara etkisi 48

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

EAKA	: Eğri Altında Kalan Alan
mmHg	: Milimetre Civa
KCl	: Potasyum Klorür
PGE ₂	: Prostaglandin E ₂
PGF ₂ α	: Prostaglandin F ₂ alfa
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
LH	: Luteinleştirici Hormon
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
COX-1	: Siklo-oksijenaz-1
COX-2	: Siklo-oksijenaz-2
$\mu\text{g}/\text{kg}$: Mikrogram/kilogram
ng/ml	: Nanogram/mililitre
NaCl	: Sodyum Klorür
MgCl ₂ ·6H ₂ O	: Magnezyum Klorür 6 Hidrat
NaHCO ₃	: Sodyum Bikarbonat
KH ₂ PO ₄	: Potasyum Dihidrojen Fosfat
CaCl ₂ ·2H ₂ O	: Kalsiyum Klorür 2 Hidrat
μM	: Mikro Mol
ELISA	: Enzim İmmünosorbent Assay
Σ	: Kümülatif, Birikmeli, Toplamalı

1. ÖZET

Bu çalışmada üçüncü kuşak bir sefalosporin olan *ceftiofur* ve nonsteroit antiinflamatuvar olan *meloxicam*'ın izole gebe olmayan inek ve düve miyometriyumunun spontan kasılmaları üzerine etkileri araştırıldı.

Siklusun foliküler döneminde bulunan inek ve düvelerden alınan miyometriyal şeritler, % 95 oksijen % 5 karbondioksit içeren gaz ile sürekli gazlanan, 38°C'deki ve pH'sı 7.4 olan, 5 ml Krebs solusyonu bulunan izole organ banyosuna asıldı. Doksan dakikalık gerime uyum süresi sonunda, düzenli spontan kasılma gösteren şeritlerin kasılmaları, izometrik güç çevirgeci (transducer) kullanılarak 10 dakika süre ile kaydedildi ve bu veriler kontrol olarak kullanıldı. Daha sonra şeritlerin bulunduğu banyo sıvısına 500, kümülatif 1000 ve 2000 µM dozlarında *ceftiofur* (n=16); veya 0.5, kümülatif 1.0 ve 1.5 µM *meloxicam* (n=17) ilave edildi. Her doz eklemesinden sonra kasılmalar 10 dakika süreyle kaydedildi. *Ceftiofur* ve *meloxicam*'ın 10 dakikalık periyotta, spontan kasılmaların frekans (sıklık), amplitüd (büyüklük) ve eğri altında kalan alan (EAKA) değerleri üzerine etkisi değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizinde Wilcoxon Signed Ranks Testi ve Pearson Korelasyon Analiz Testi'nden yararlandı.

İzole organ banyosuna eklenen tüm dozlarda *ceftiofur*'un kasılmaların sıklığını azalttığı (P<0.05), büyüklüğünü etkilemediği (P>0.05) belirlendi. 500 ve kümülatif 1000 µM *ceftiofur* ilavesi sonrası

EAKA'daki artış istatistikî olarak önemsiz iken ($P>0.05$), kümülatif 2000 μM sonrası artışın önemli olduğu ($P<0.05$) tespit edildi.

Organ banyosuna eklenen 0.5 μM *meloxicam*'ın kasılmaların sıklığını artırdığı ($P<0.05$), kümülatif 1.0 μM 'lük dozun sıklığı etkilemediği ($P>0.05$), kümülatif 1.5 μM ilavenin ise kasılmaların sıklığını belirgin şekilde azalttığı ($P<0.05$) gözlemlendi. Ayrıca *meloxicam*'ın doza bağlı olarak kasılmaların büyüklük ve EAKA'ını da belirgin olarak azalttığı ($P<0.05$) belirlendi.

İn vitro nitelikli olan bu çalışmada, *ceftiofur*'un tüm dozlarda kasılmaların sıklığını azalttığı, büyüklüğünü etkilemediği, EAKA'ı ise yüksek dozlarda artırdığı; *meloxicam*'ın ise düşük dozlarda sıklığı artırırken orta dozlarda etkilemediği, yüksek dozlarda azalttığı, tüm dozlarda büyüklük ve EAKA'da belirgin olarak azalmaya yol açtığı söylenebilir. Sonuç olarak *ceftiofur* ve *meloxicam*'ın gebelik ve postpartum dönemde kullanılırken bu etkilerinin göz önünde bulundurulmasının klinik açıdan önemli olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: *Ceftiofur*, *meloxicam*, miyometriyum, kasılma, inek.

2. ABSTRACT

This study investigated the effects of third-generation cephalosporin *ceftiofur* and *meloxicam* on spontaneous contractility of the myometrium isolated from non-pregnant cow and heifer uterus.

Myometrial strips were isolated from cows and heifers in follicular phase and suspended in a 5-ml jacketed organ bath filled with Krebs solution at 38°C (pH 7.4) continuously bubbled with 95% oxygen and 5% carbon dioxide. After manifestation of the spontaneous contractions during equilibration period of 90 minutes, isometric contractions were recorded by using isometric force displacement transducer and initial 10 minute was considered as control period. Then, the test substances *ceftiofur* (500 µM, cumulative 1000 µM and 2000 µM, n=16) and *meloxicam* (0.5 µM, cumulative 1.0 µM and 2.0 µM, n=17) were added to the tissue bath and evaluated by 10-min intervals. The effects of *ceftiofur* and *meloxicam* on amplitude (mg), frequency and area under the contractile curve (AUC) of spontaneous contractions were evaluated by 10 min intervals. Data were statistically analyzed by using the Wilcoxon Signed Ranks Test and Pearson's Correlation Test.

It was determined that all tested doses of *ceftiofur* reduced the frequency of contractions ($P < 0.05$), did not affect the amplitude ($P > 0.05$). After 500 µM and cumulative 1000 µM *ceftiofur*, the increase in the AUC

found to be statistically insignificant ($P>0.05$). But after addition of cumulative 2000 μM *ceftiofur* the increase in the AUC found to be statistically significant ($P<0.05$).

It was determined that application of 0.5 μM *meloxicam* to the isolated organ bath increased the frequency of contractions ($P<0.05$), cumulative 1.0 μM doses did not affect the frequency ($P>0.05$), cumulative 1.5 μM dose significantly reduced the frequency of contractions ($P<0.05$). Furthermore *meloxicam* significantly reduced the amplitude and AUC values of the contractions in a dose-dependent manner ($P<0.05$).

In this in vitro study, it was found that all doses of *ceftiofur* reduced the frequency of contractions, did not affect the amplitude and increased AUC at high doses; low doses of *meloxicam* increased the frequency, did not affect at median doses, but reduced the frequency at high doses. All doses of *meloxicam* significantly reduced the amplitude and AUC. It was concluded that considering the effects of the agents observed in this study could be important during their clinical use at pregnancy and postpartum period.

Key words: *Ceftiofur, meloxicam, myometrium, contraction, cows.*

3. GİRİŞ

3.1. Uterusun Anatomi ve Histolojisi Hakkında Kısa Bilgi

Dölyatağı, buzağılık, kuzuluk, rahim gibi adlarla anılan uterus, embriyonun yerleştiği, aktif olarak doğum sürecine katılan, tubuler dışı genital kanalının bir bölümüdür. İnek uterusu anatomik olarak serviks, korpus ve kornu uteriler olmak üzere üç bölümden oluşur. Gebelik boyunca büyüyen, anatomik konumu, hacmi ve şekli değişen, gebelik ve gebelik dışı dönemlerde kasılıp gevşeme yeteneğine sahip olan bir organdır (33,54).

Uterus, embriyolojik olarak müller kanalından köken alarak gelişir (70,95). Histolojik olarak tunika mukoza (endometriyum), tunika muskularis (miyometriyum) ve tunika seroza (perimetriyum) olmak üzere üç kattan oluşmuştur. Endometriyal kat lamina epiteliyalis ve lamina propriya olmak üzere iki kat şeklindedir. Perimetriyum ise peritonun iç yaprağından ibarettir. Miyometriyum, asıcı ligamentten köken alan, aralarında paralel ve çapraz bağlantı bulunan, kuvvetli düz kas hücrelerinin oluşturduğu içte sirküler, dışta longitudinal seyreden uterusun en kalın tabakasıdır. Sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında organı besleyen damarların ve sinirlerin bulunduğu vasküler kat da mevcuttur. Organizmadaki en uzun düz kas hücreleri miyometriyumda bulunmaktadır (33,54,95).

Düz kaslarda, aktin ve miyozin iplikleri adı verilen kontraktil proteinler düzenli olarak bir araya gelmedikleri için, iskelet ve kalp kasından farklı olarak çizgisiz görülmektedir (53,101).

Gebelik süresince miyometriyumdaki düz kas hücrelerinin boyu sürekli artar ve gebelik sonunda bunların uzunlukları en ileri boyuta ulaşır. Doğumdan sonra düz kas hücrelerinin boyu küçülerek eski hallerine geri dönerler (33). Uterusta meydana gelen bu değişiklikler sırasında miyometriyumu oluşturan kas hücrelerinin sayı ve büyüklük olarak arttığı veya azaldığı belirtilmektedir (44).

3.2. Miyometriyal Kontraktilitenin Fizyolojisi

Uterus kasları spontan olarak kasılıp gevşeyebilme yeteneğine sahiptirler (160). Sinirsel veya hormonal bir uyarım olmaksızın, gebe veya gebe olmayan uterusu düzenli spontan kasılmalar şekillenir. Bu kasılmaların şekillenmesinde hücre içine kalsiyum girişi mutlaka gereklidir (92). Miyometriyumda yerleri kesin olarak bilinmeyen pacemaker hücreler, kasın kasılmasına sebep olabilecek elektrofizyolojik değişimlerin başladığı hücreler olarak kabul edilmektedir (30,36,48,113,161,162). Spontan kasılmalar, miyometriyumdaki pacemaker hücrelerin depolarizasyonu ve aksiyon potansiyelini izleyerek meydana gelir (92,127,139).

Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artmasıyla gerçekleşen kimyasal tepkimeler kasılmaya neden olur ve bu olaya aksiyon potansiyelinin depolarizasyon evresi eşlik eder. Hücre içi kalsiyum

konsantrasyonunun azalması sonucu gelişen gevşeme dönemine ise potasyumun hücre dışına çıkışıyla gerçekleşen hiperpolarizasyon denk gelir. Bu olaya da aksiyon potansiyelinin repolarizasyon dalgası denir. Repolarizasyon, kalsiyum kanallarının inaktivasyonu yani kalsiyumun girişinin engellenmesi ve potasyum çıkışı ile sağlanır. Böylece kasılma ve gevşeme olayı aralıksız devam eder (114,126).

Miyometriyumda hücre içi iyon giriş çıkışı selektif (sodyum, potasyum, klor iyon kanalları) ve nonselektif iyon kanalları aracılığıyla, aktif transport sayesinde gerçekleşir (160). Hücre dışındaki kalsiyum hücre içine voltaj bağımlı kalsiyum kanalları, reseptör-aracılı kalsiyum kanalları ve ikinci haberci bağımlı kalsiyum kanalları aracılığı ile ya da pasif olarak taşınır (126,160).

Ayrıca, hücre içi depolardan da sitoplazma içine kalsiyum iyonu salınmaktadır. Bu kanallar ve hücre içi depolar, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesinden sorumludur (114,126).

Düz kas hücrelerinde membran potansiyelinden sorumlu anyonik ve katyonik kanallar da bulunmaktadır. Bunlar arasında potasyum ve klorür kanallarının aktivasyonu, membran potansiyelini belirlemede önemlidir (126).

Klor kanallarının aktivasyonu ile hücre içine aktif transport ile taşınan klor, hücre duvarında repolarizasyona yol açarak, düz kasların gevşemesini sağlar. Repolarizasyonun oluşumunda cAMP aktivasyonu

gerekir. Adenozin trifosfataza bağlı potasyum kanallarının açılmasıyla hücre duvarının negatif yükü artmakta ve hücre içine kalsiyum girişi azalmaktadır. Buna bağlı olarak hücrelerde gevşeme görülür (140,160,161).

Miyometriyumu oluşturan düz kas hücrelerinin birlikte uyumlu fonksiyon yapmalarını gap junction olarak adlandırılan protein yapılı kanallar sağlar. Gap junctionlar düz kas hücre duvarlarının kaynaşma bölgelerinde bulunur ve miyometriyumun değişik noktalarına yerleşmiş bulunan pacemaker hücrelerde başlayan elektrofizyolojik değişimlerin bütün kas dokuya dağılmasını ve sonuçta uterusun bir bütün olarak kasılmasını sağlarlar (30,36,48,113,161,162).

Doğuma yakın günlerde gap junctionların sayısında artış şekillenmekte ve böylece doğumun gerçekleşmesini sağlayan senkronize güçlü kasılmalar meydana gelmektedir. Gap junction sayısı ve geçirgenliğinin östrojen, progesteron ve prostaglandin gibi hormonların kontrolü altında olduğu (157) ve uterusun gerilmesinin de bu kontrole sinerjik katkı sağladığı kabul edilmektedir (16,36).

Otonom sinir sistemi tarafından innerve edilen uterusun düz kas hücreleri ile postganglionik nöron uçları arasında sıkı bağlantı vardır. Viseral düz kaslar sinir aktivitesinden bağımsız olarak devamlı ve düzensiz kasılabilme yeteneğine sahiptir (114).

Genital kanalın vulva, vagina ve serviks uteri bölümleri sempatik (α_1 ve α_2 , β_1 ve β_2 adrenerjik); korpus ve kornu uteri bölümleri ise parasempatik (kolinerjik, muskarinik) sinirler vasıtasıyla innerve edilmektedir (76).

3.3. Farklı Üreme Evrelerinde Uterusun Kontraktıl Aktivitesi

3.3.1. Siklik ineklerde uterusun kontraktıl aktivitesi

İneklerde miyometriyumun kontraktıl aktivitesinin siklusun dönemleri arasında farklılık gösterdiği yapılan in vivo (39,58,59,91) ve in vitro (60,62,72) çalışmalarda ortaya konmuştur.

Hirsbrunner ve ark. (60), östrüs ve diöstrüs evresinde bulunan ineklerde longitudinal ve sirküler şeritlerde spontan miyometriyal kontraksiyonları izlemek amacıyla yaptıkları in vitro çalışmada, östrüste olan ineklerden elde edilen miyometriyal şeritlerdeki kasılmanın diöstrüsteki ineklerden elde edilenlerden daha güçlü olduğunu belirlemişlerdir. Yine aynı araştırmacılar yaptıkları farklı çalışmalarda (58,59,61) in vivo olarak siklusun diöstrüs evresindeki ineklere farklı dozlarda PGE₂, dinoprost, dl-cloprestenol, d-cloprestenol gibi uterus motilitesini uyarıcı ajanlar uygulandığında kasılmaların frekanslarında (sıklık) önemli farklılık oluşmamasıyla birlikte, eğri altında kalan alan (EAKA) ve intra uterin basınçta artışın şekillendiğini tespit etmişlerdir.

Transrektal ultrasonografi ile miyometriyum kontraktılitesi ve

gebeliklerin izlendiği bir çalışmada (17), siklusun perioovulator günlerinde miyometriyumun kontraksiyonlarında artış, 3–4. günlerde azalma, 4–10. günlerde tekrar artış şeklinde uterus aktivitesi belirlenmiştir. Aynı çalışmada tohumlamaları takip eden 16. günden sonra gebe olmayanlarda kontraktilitede artış, gebelik şekillenenlerde ise miyometriyal aktivitede değişiklik tespit edilemediği bildirilmektedir.

3.3.2. Gebelikte uterusun kontraktil aktivitesi

Gebelik süresince miyometriyal kasılmalar doğuma kadar birçok faktörün etkisiyle baskılanır. Bu faktörlerin bekli de en önemlisi progesteratif etkiye bağlı olarak miyometriyumda gap junction sayısı ve geçirgenliği ile oksitosin reseptör sayısının azalmasıdır (34,44). Ancak uterus gebelik sırasında tamamen hareketsiz, durgun da değildir. Gebelik süresince uterusu kontraktür olarak adlandırılan düşük sıklıkta (0.5 ile 2 saatte 1) uzun süreli (2–20 dak.) ve oldukça zayıf (10 mmHg ve daha az) intrauterin basınç oluşturan kasılmalar şekillenir. Ruminantlarda kontraktürler, doğum öncesi progesteron miktarının düştüğü birkaç saatte hemen hemen hiç oluşmaz. Bu geçici durmanın nedeni, bazı türlerde miyometriyal kasılmaları baskılayan relaksinden ileri gelebilir (34).

Gebe ve gebe olmayan ineklerden elde edilen potasyum klorür (KCl) ile uyarılmış miyometriyal şeritlerde gentamisin etkisinin araştırıldığı in vitro çalışmada (103) gebe inek miyometriyumunda da spontan kontraktil aktivitenin devam ettiği açıkça görülmektedir.

3.3.3. Doğum sürecinde uterusun kontraktıl aktivitesi

Gebelik süresince baskılanan uterus kasılmaları doğum sürecinin başlamasıyla birlikte belirginleşir ve özellikle doğumun ikinci aşamasında güçlü kontraksiyonlara dönüşür (5,109). Doğum sürecinin başlamasıyla feto-plasental birimin endokrin, parakrin ve otokrin faktörleri, miyometriyumda gebelik süresince de var olan kontraktıl aktivitenin güçlü ve düzenli kasılmalara dönüşmesini sağlarlar. Fötüs; bu dönüşümü plasental steroid yapımını etkilemek suretiyle, uterusun mekaniksel gerilimini, nörohipofiz hormonlarını ve diğer prostaglandin sentez stimulatörlerini salgılatması ile koordine edebilir. Gebelik süresince miyometriyumdaki gap junctionların sayısı ve geçirgenliği minimal düzeydedir. Doğuma yakın günlerde ve doğum sırasında gap junctionların sayısının artması sonucu, kasılmaya sebep olan uyarımlar hücreden hücreye iletilerek uterus kaslarının düzenli ve senkronize kasılmaları gerçekleşir (100,158).

Doğum, fizyolojik olarak, uterus kasılmasını uyaran faktörlerin etkili olduğu aktif bir olaydan ziyade, gebelik süresince miyometriyum üzerindeki baskılayıcı endojen faktörlerin etkisinden kurtulması sonucu gerçekleşen bir olay olarak da düşünülebilir (88). Doğum anında, uterustan alınan miyometriyum örneklerinin izole organ banyosunda güçlü spontan kasılmalar gösterdikleri bilinmektedir (100).

3.3.4. Doğum sonrası süreçte uterusun kontraktıl aktivitesi

İneklerde doğumun ikinci aşaması gerçekleşip kısa bir dinlenme döneminden sonra uterus kasılmaları yeniden başlar. Doğum sonrası devam eden bu kontraksiyonlar sayesinde yavru zarlarının atılması, uterus involusyonu ve intrauterin içeriğin uzaklaşması gerçekleşir (109).

Doğum sonrası ilk birkaç gün uterus kontraksiyonları güçlü ve frekansları sık, izleyen üçüncü, dördüncü günlerde kasılmaların şiddeti ve frekansı azalır. Sonraki günlerde kasılmalar daha azalarak düzensizleşir (109). Yapılan in vivo çalışmalarda (20,156) doğum sonrası ilk iki saat içinde 30–150 saniye aralıklarla uterusu spontan kasılmalar şekillendiği, ilerleyen saatlerde kasılma sıklığının azaldığı (14–19 kasılma/saat) bildirilmektedir. Yine yapılan çalışmalarda (82,91,146,156) doğum sonrası saatlerde uterus içi basıncın yüksek olduğu bildirilmektedir.

Erken puerperal süreçte uterus oksitosin ve oksitosin benzeri ilaçlara (depotocin, cabertocin), prostaglandin, östrojen ve ergot alkaloidleri gibi uterotonik ajanlara oldukça duyarlıdır (10).

3.4. Anormal Kasılmaların Klinik Anlamı ve Yansımaları

Gebe hayvanlarda gebelik süresi tamamlanmadığı halde uterus kontraksiyonlarının başlaması erken doğuma neden olabilir. Erken doğumlar genel olarak uterus hareketsizliğini sağlayan mekanizmalarda bir bozukluk sonucu oluşur. Plasentada bulunan ve prostaglandinlerin

parçalanmasından sorumlu olan 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase enzim aktivitesinde bir eksiklik sonucu, fetal membranların prostaglandinleri metabolize etme yetenekleri bozular. Böylece PGE₂ miyometriyuma ulaşır ve kasılmaya sebep olur. Bu enzimin eksikliği insanlarda, idiyopatik erken doğumların % 15 kadarından sorumlu olduğu bildirilmektedir (100).

Miyometriyal düz kas hücrelerinin kasılmalarını inhibe eden beta-adrenerjik agonistler, kalsiyum kanal blokörleri, oksitosin antagonistleri, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, magnezyum sülfat ve daha birçok ajanın tokolitik etkileri in vitro ve in vivo tek başlarına veya kombine kullanıldığı çalışmalarla kanıtlanmıştır. Clenbuterol, gebe koyunlarda ve doğumlarında, isoxsuprineden daha uzun süre tokolitik etki gösterir. Clenbuterol doğuma müdahalede ineklerde kullanıldığında puerperal sürece olumsuz etki göstermez (8,10,150).

Erken doğumları engelleme, koyunlarda doğumları senkronize etmek amacıyla ridotrin, atosiban, COX inhibitörleri ve nifedipin gibi tokolitik ajanlardan faydalanılabileceği bildirilmektedir (8,13,65,131).

Meloxicam uterusun kontraksiyonunda kilit rol oynayan otokoitlerin sentezini de engelleyerek kasılmaları baskılar (143). Bu nedenle insan ve koyunlarda erken doğumu geciktiren ajan olarak bilinmektedir. *Meloxicam*

ile aynı gruptan olan parecoxib'in rat miyometriyumunun spontan ve indüklenmiş kasılmalarını inhibe ettiği bildirilmektedir (6).

Doğum, fötal ve maternal kökenli hormonlar ile sinirsel uyarımların kontrolü altında gerçekleşir. Gebelik döneminde durgun olan uterus, doğum esnasında kasılma sayısı, şiddeti ve kuvveti artarak, koordineli ve düzenli kasılmalarla yavrunun çıkışını sağlar (34). Doğum sürecinde, özellikle doğumun ikinci aşamasında, uterus kontraksiyonlarındaki yetersizlik veya kasılmaların hiç şekillenmemesi uterus tembelliğine bağlı güç doğumlara; doğum sırasında uterus kontraksiyonlarının aşırı ve aniden çok şiddetli olması da servikal spazm veya serviks uterinin yetersiz açılması şeklinde ortaya çıkan güç doğumlara sebep olur (5,121).

Doğum sonrası dönemde kasılmalarındaki yetersizlik involusyonun ve uterus içeriğinin uzaklaştırılmasını olumsuz etkileyeceğinden, puerperal metritis, retensio sekundinarum gibi bozuklukların görülme sıklığını artırır (38).

3.5. Miyometriyal Kontraktilite Üzerine Etkili Faktörler

Miyometriyum spontan olarak kasılıp gevşeyebilme yeteneğine sahip bir doku olmakla birlikte, kontraktil aktivitesi dönüşümlü veya dönüşümsüz olarak bazı spesifik veya non spesifik ajanlar tarafından etkilenebilir. Oksitosin, PGF₂ alfa gibi bazı spesifik ajanlar miyometriyal kasılmaları stimüle ederken (31,57,61,96,97), ridotrin, clenbuterol,

isoxspurine, COX inhibitörleri gibi ajanlar da kontraktıl aktiviteyi baskırlarlar (8,10,13,131,150).

3.5.1. Miyometriyal kontraktılite üzerine bazı reprodüktif hormonların etkileri

Progesteron in vitro ve in vivo, miyometriyumun kasılmasını azaltır ve miyometriyal gap junction oluşumunu inhibe eder. Ayrıca prostaglandin sentezini, kalsiyum kanallarının ve oksitosin reseptörlerinin gelişmesini azaltmaktadır (49). Bu etkilere bağlı olarak gebelik süresince miyometriyumun sakin kalmasını sağlayarak gebeliğin devamında rol oynar (145). Gebelik süresince sadece progesteron tarafından değil, prostasiklin, relaksin, nitrik oksit, paratiroid hormon-related peptid, CRH, human placental lactogen, calcitonin gene-related peptid, adrenomedullin ve vasoaktif intestinal peptid gibi farklı inhibitörler tarafından da kasılmalar engellenir. Bu ajanların etkilerini siklik nükleotitlerin hücre içi konsantrasyonlarını artırmak suretiyle gösterdikleri bildirilmektedir (25).

Östrojenler, oksitosin reseptörleri ve α -adrenerjik ajanların etkili olduğu reseptör düzeyini ve miyometriyumda gap junction oluşumunu artırır (115). Ayrıca, PGF₂ alfa ve PGE₂ sentez ve salgılanmasını da uyarır. Tüm bu etkiler miyometriyal aktivite üzerine uyarıcı tesir yapar (23,107). Bu sebeple östrojen, gebeliğin sonlanmasında ve doğumun başlamasında önemli rol oynar (145). Yapılan in vivo (164,165) ve in vitro (77,163)

çalışmalarda östrojenik etki altındaki uterusun kontraktilite ve tonusunun belirgin olarak arttığı görölmüştür.

Oksitosin miyometriyal kasılmaların sıklığı, şiddeti ve süresini artırır. Gebelikte oksitosinin miyometriyal kontraktilite üzerine uyarıcı etkisi, miyometriyumdaki oksitosin reseptör sayısı ile ilişkilidir. Gebeliğin ilk dönemlerinde miyometriyumda oksitosin reseptör sayısı az iken ileri gebelik dönemlerinde östrojenik etkiye bağlı olarak oksitosin reseptör sayısında belirgin artış şekillenmektedir. Böylece ileri gebelik dönemlerinde miyometriyumun oksitosine duyarlılığı artmaktadır (1,46).

Doğum sırasında, sinirsel yolların uyarılması ile oksitosin hipofizden sürekli salgılanır. Oksitosin miyometriyal kontraksiyonların koordinasyonunu sağlayarak doğumun gerçekleşmesinde kritik bir rol oynar. Ayrıca plasental prostaglandinlerin salınımını artırır (4). Oksitosin membran fosfolipitlerinin hidrolizisini uyararak diasilgliserol ve araşidonik asit gibi yağ asitlerinin artışını ve buna bağlı prostaglandinlerin üretimini artırır. Üretilen prostaglandinler oksitosin reseptörlerinin tekrar düzenlenmesini sağlar. Oksitosin ve prostaglandinler arasındaki pozitif geri bildirim sayesinde doğum gerçekleşir (19,131).

Luteinleştirici hormon (LH), human koryonik gonadotropin (hCG) gibi polipeptid yapılı hormonların miyometriyum kasılmaları üzerine

baskılayıcı etki yaptığı çeşitli araştırmacılar (137,138) tarafından bildirilmiştir.

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)'un inek miyometriyumunun kontraktıl aktivitesi üzerine düzenleyici etki yaptığı (50), gebe olan ve olmayan rat uterusunun indüklenmiş kasılmalarını ise doza bağımlı olarak inhibe ettiği bildirilmektedir (93).

CRH, yalnız başına düz kas kasılması üzerinde etkili değilse de, CRH'ın varlığında miyometriyum oksitosinin (119) ve prostaglandinlerin (14) uterotonik etkilerine daha duyarlı hale gelmektedir.

Prostaglandinler doku hormonları olup otokoit olarak bilinirler. Klasik hormon işlevlerinin aksine, lokal bir hormon olarak salgılandıkları bölgeye veya yakınındaki dokulara etki eder ve çabuk metabolize olurlar. Mekanik, kimyasal, fiziksel veya travmatik her türlü uyarı prostaglandin yapımını hızlandırır (2).

Prostaglandinlerin temel yapı maddesi araşidonik asittir. Araşidonik asitin oluşması, fosfolipaz A₂ enziminin aktivasyonu ile olmaktadır. Bu sebeple fosfolipaz aktivitesini etkileyen faktörler doğumun başlamasında önemli bir etkiye sahiptir. Prostaglandin inhibitörleri, gebelik süresince uterusun hareketsizliğinden sorumludur (85).

Prostaglandin düzeyini, progesteron azaltırken östrojen artırmaktadır (107,141,144). Bazı interlökinler de, prostaglandin yapımını

artırmaktadır (18). Bu sebeple, inflamatorik sitokinler premature doğumdan sorumlu olabilirler. Aynı zamanda CRH da prostaglandin yapımını artırır (69,116,119).

Miyometriyumda kontraktıl aktiviteyi artıran prostaglandinler hücre dışından hücre içine kalsiyum girişini artırmak suretiyle etkili olurlar (29,99). Sirküler ve longitudinal kas tabakasında ve endometriyumda uterus aktivitesini düzenleyen prostaglandin reseptörleri bulunmaktadır. EP₁, EP₃ ve FP tipi reseptörler kasılma, EP₂ ve EP₄ tipi reseptörler ise gevşemeden sorumludur (89).

Prostasiklin, gebe uterus miyometriyumunda bulunan ve miyometriyum kasılmasını inhibe eden bir otokoittir (40).

3.5.2. Miyometriyal kontraktılite üzerine antibiyotiklerin etkisi

Değişik grup antibiyotikler ineklerde puerperal metritis, retensiyon sekundinarum (120), klinik mastitisler (87,98,111) ve solunum sistemi hastalıkları (43,66) gibi birçok bozukluğun tedavisinde lokal veya sistemik ya da her iki yolla; tek başlarına veya antiinflamatuvar ilaçlar ve hormonlarla birlikte (3,7,83,112) kullanılmaktadır.

Üçüncü kuşak bir sefaloporin olan *ceftiofur* bu amaçla veteriner doğum ve jinekolojide yaygın olarak kullanılan bir antibiyotiktir. Karışık bir metabolizması olan *ceftiofur*, enjeksiyon yerinden hızla emilerek *desfuroylceftiofura* metabolize olur. Oluşan bu metabolit mikrobiyolojik

olarak aktiftir ve betalaktam halkası da içerir. *Ceftiofur* aminotiazol grubu içeren, gram-pozitif ve negatif bakterilere karşı etkili ayrıca betalaktamaza dirençli sefalosporinlerden biridir (118).

Ceftiofur enjeksiyonundan 24 saat sonra % 95'i metabolitlerine dönüşür ve atılır. Uygulama sonrası vücutta iyi dağıldığı ve uterus dokusuna da ulaştığı bilinmektedir. *Ceftiofur*'un plazma, loşya, endometriyum ve karunkullarda değişik konsantrasyonlarda bulunduğu bildirilmiştir (12,67,106). Okker ve ark. (106) ineklerde *ceftiofur* enjeksiyonundan sonraki 24 saat içinde uterus dokusundaki konsantrasyonun 2.25 µg/g olduğunu bildirmektedirler.

Bakterilere ve betalaktamaz enzimine karşı direnci kanıtlanmış *ceftiofur*, akut puerperal metritiste lokal ve parantral tavsiye edilmektedir (28). Düve ve inekler üzerinde yapılan çalışmalarda (83,120) 3-5 günlük *ceftiofur* tedavisi ile metritislerin tedavi edilebildiği ve reproduktif performansa olumsuz etkisinin olmadığı vurgulanmaktadır. Akut puerperal metritisli ineklerde *ceftiofur* ve PGF₂ alfanın birlikte kullanılması şeklinde düzenlenen tedavi protokolü sonrasında uterus tonositesinin arttığı, uterus çapının hasta olmayan hayvanların uterus çaplarından 4 mm daha küçük olduğu belirlenmiştir (94).

Kullanılan antibiyotiklerin tedavilerdeki etkinliği (71), et ve sütteki kalıntı miktarları (122), luteolizis, ovaryum aktivitesi ve reproduktif

performans üzerine etkisi (108,120) gibi konularda çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, inek miyometriyumunun kontraktıl aktivitesi üzerine antibiyotiklerin etkisinin araştırıldığı in vitro çalışma yok denecek kadar azdır. İneklerde daha çok değişik puerperal hastalıklarda uygulanan antibiyotik tedavilerinin involüsyon sürecine etkilerinin araştırıldığı klinik çalışmalar (37,79,120) bulunmaktadır.

Makrolit grubu bir antibiyotik olan eritromisinin gebe olmayan izole rat miyometriyumunun PGF₂ alfa ile uyarılmış kasılmalarını (23); klaritromisinin oksitosin, PGF₂ alfa ve KCl ile uyarılmış izole insan miyometriyumu kontraksiyonlarını (22,24) inhibe ettiğini bildirmektedir. Eritromisinin doza bağılı olarak insan miyometriyum kasılmalarının büyüklüğünü azaltmasına rağmen, sıklığını artırdığı belirlenmiştir (22–24).

Aminoglikozit grubu bir antibiyotik olan gentamisin sülfatın gebe olmayan izole inek miyometriyumunun spontan, oksitosin ve PGF₂ alfa ile uyarılmış uterusun kontraktıl aktivitesi üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada (102), gentamisin sülfatın doza bağılı olarak kasılmaların frekans ve amplitüdünü güçlü olarak inhibe ettiğı; aynı antibiyotiğın KCl ile uyarılmış gebe ve gebe olmayan ineklerden elde edilen miyometriyumun kontraksiyonlarını baskıladığı (103) gösterilmiştir.

3.5.3. Miyometriyal kontraktilite üzerine nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların etkisi

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar genellikle ineklerde koliform ve toksik mastitis, akut puerperal metritis ve solunum sistemi hastalıkları gibi bozuklukların klinik belirtilerini hafifletme, iyileşme sürecini hızlandırma ve hastalıkla ilgili yan etkileri azaltma amacıyla kullanılırlar (52,86,87,98). Yangısal durumlarda araşidonik asit aktivasyonu ve prostaglandinlerin sentezi artar. Aktivasyon basamağındaki kilit enzim fosfolipaz A₂'dir. Bu enzim fosfolipitlerden araşidonik asit oluşumunu hızlandırır. Fosfolipaz A₂'nin siklo-oksijenaz-1 (COX-1) ve siklo-oksijenaz-2 (COX-2) olmak üzere iki izomeri vardır. Bu izomerler prostaglandinlerin sentezini hızlandırır. Yangı bölgesinde üretilen prostaglandinler, bu bölgedeki ağrı reseptörlerinin duyarlılığını artırır. COX-1 pek çok dokuda bulunan; COX-2 ise yangı, luteolisiz, doğum gibi özel durumlarda açığa çıkan bir enzimdir (27,42,46,80,151,166).

Yangısal reaksiyonlarda prostaglandinler bölgesel ve merkezi düzeyde artış gösterirler. Lokal düzeyde; yerel yangılar, trombosit aktivasyonu, kanama, ağrı duyusu gibi olaylarda etkilidir. Merkezi düzeyde ise ağrı kontrol merkezinin uyarılması ve ateş yükselmesine yol açarlar. İştahsızlık ve depresyon gibi genel durumla ilgili bozukluğa da sebep olurlar (75,81,125,152).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, prostaglandinlerin sentezinde rol oynayan COX enzimini inhibe etmek suretiyle hastalıkla ilgili belirtileri azaltırlar (155). Pek çok nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, COX-1 ve COX-2 enzimini inhibe ederek, araziinodik asitin salınımını engeller ve böylece prostaglandinlerin sentezi durdurulur. İdeal bir nonsteroid antiinflamatuvar ilaçtan beklenen; inflamasyonda COX-2'nin artmasını engellemesi ancak COX-1'i etkilememesidir (154).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar karboksilik ve enolik asit türevleri olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Karboksilik asit türevlerinde; salisilatlar (*asetilsalisilik asit*), asetik asit, propionik asit (*ketoprofen*), antranilik asit, aminonikotirik asit (*flunixin meglumin*) ve fenametler (*tolfenamik asit*) bulunmaktadır. Enolik asit türevi olanlar ise; pirazolon (*fenilbutazon*), oksikam (*meloxicam, celecoxib*) dır (32,153).

Meloxicam, veteriner sahada yaygın olarak kullanılan, yapı olarak piroksikama benzeyen enolik asit grubundan nonopioid ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçtır. Yangı giderici, ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisini prostaglandin sentezini engell2erek yapar. *Meloxicam* düşük terapötik dozlarda etkilidir ve özellikle COX-2'yi inhibe eder. *Meloxicam*'ın yarılanma ömrü diğer antiinflamatuvar ajanlara göre daha uzundur (78,105,123,124). İnek kas dokusundaki rezidü miktarı (¹⁴C-*meloxicam*) 20 µg/kg olarak belirlenmiştir (105,153).

Gerek in vitro (130,143) gerekse in vivo (148) çalışmalarda genelde nonsteroit antiinflamatuvar ilaçların; özelde ise *meloxicam*'ın miyometriyum kontraksiyonlarını inhibe ettiği ortaya konmuştur. *Meloxicam*'ın gebe olmayan koyunlarda miyometriyum kontraktilitesini azalttığı (8) ve gebe koyunlarda erken doğumları geciktirdiği bildirilmektedir (117). İnsanlarda da erken doğumu başarılı bir şekilde engel olduğu gösterilmiştir (129). Bir başka araştırmada (167), gebe ve gebe olmayan rat miyometriyum kontraksiyonlarını doza bağımlı olarak inhibe ettiği belirlenmiştir.

3.6. Miyometriyal Kontraksiyonları Ölçme ve İzleme Yöntemleri

Uterustaki kontraktıl aktivite iv vivo, in situ ve in vitro teknikler kullanılarak izlenebilir (10).

İn vivo olarak uterusun mekanik aktivitesini belirlemede elle palpasyon, tokodinometri, gerim ölçme kaydı, intrauterin basınç kaydı (intraluminal tokografi), ultrasonografi gibi tekniklerden faydalanılır (10). Rektal palpasyonla siklik ineklerde uterustaki kontraktiliteye bağıllı şekillenen tonus artışını; postpartum dönemde bulunanlarda ise involüsyonu belirlemek mümkündür. Benzer şekilde transrektal ultrasonografi ile de postpartum dönemdeki ineklerde uterustaki involüsyon süreci takip edilebilir (35). Doğum sonrası dönemde bulunan ineklerde, uterus lümenine yerleştirilen çeşitli transduser veya

mikrotransduserler aracılığıyla uterustaki kontraktil aktivite izlenebilir (9,10). Ancak transduserin uzun süre uterusta tutulmasının ciddi zorlukları vardır.

Genel olarak miyometriyal aktiviteyi belirlemek ve izlemek amacıyla kullanılan in vivo yöntemlerle elde edilen sonuçlar gerçeğe en yakın ve en sağlıklıdır. Ancak canlı hayvan üzerinde uygulandığından titiz, dikkatli ve sabırlı bir çalışma zorunludur.

İn situ tekniklerin kullanımı çok yaygın değildir. Bu teknikte, anestezi altındaki hayvanın cerrahi bir girişimle karın boşluğuna girildikten sonra uterustaki kontraktil değişimler izlenebilir (10).

İn vitro teknikte ise, izole organ/doku banyo sistemi kullanılarak genelde, insanlarda sezaryen (11,41,147) ve histerektomi operasyonu (68,104,149), laboratuvar hayvanlarında hayvan dekapite edildikten sonra (6,15,90), inek ve düvelerde ise genelde kesim sonrası (59,72,102), kısıraklarda ötenazi edildikten sonra (62) uterustan alınan örneklerden hazırlanan miyometriyal şeritlerde izotonik veya izometrik teknikler kullanılarak kasın aktivitesi izlenebilmektedir. Genelde uterusun longitudinal kas tabakasından elde edilen miyometriyal şeritler kullanılmakla birlikte (102,103) sirküler kas tabakasında da miyometriyal aktivitenin izlendiği çalışmalar (60,72) mevcuttur.

Bu yöntemle izole ortama adapte edilen miyometriyal şeritteki spontan kasılma ve gevşemeler izlenebileceği gibi, değişik ajanların kontraksiyonlar üzerine etkilerini de belirlemek mümkün olmaktadır. Bu bağlamda rat (73,84,167), insan (14,22,26,41), kısırak (62), koyun (63), kuzu (51) ve inek (50,72,163) uterusundan elde edilen miyometriyal şeritler kullanılarak spontan ve indüklenmiş kontraksiyonlar ile bu kontraksiyonlara değişik ajanların etkisi üzerinde çalışılmıştır.

İn vitro teknikler, yeni ilaç geliştirme, yerleşik ilaçların hedeflenen veya yan tesir olarak uterus kasılabilirliğine etkisini araştırma, ayrıca klinik etkinliği bilinen ajanların etkisine aracılık eden hücresel mekanizmaların ortaya konması amacıyla uygulanması ve tasarlanması daha kolay olması ve elde edilen bulguların klinik çalışmalara öncülük etmesi bakımından oldukça önemli ve değerlidir.

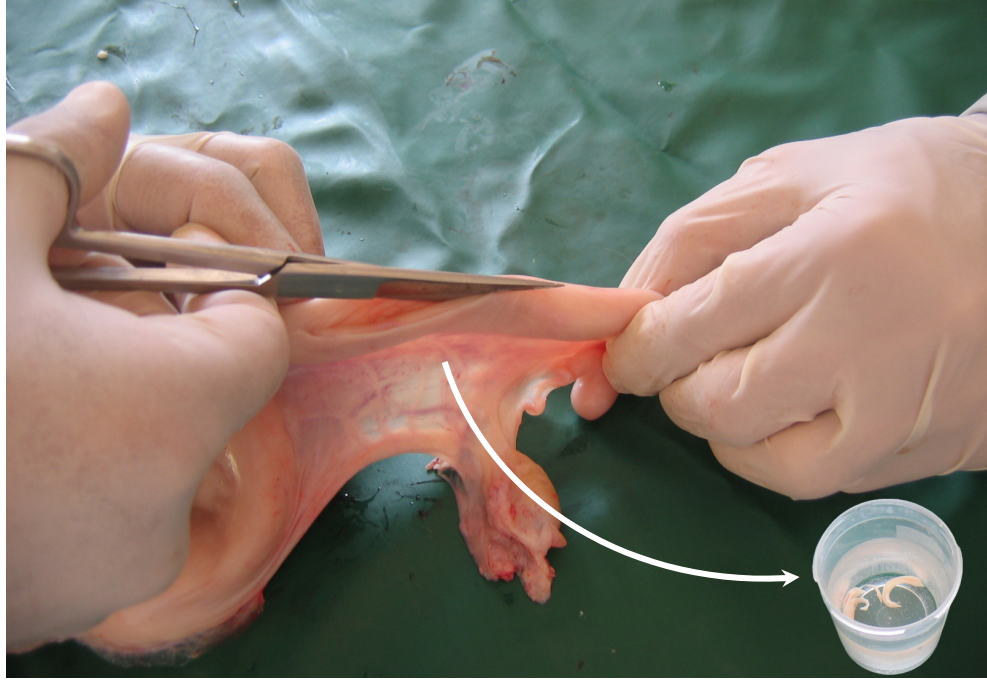
Bu çalışmada akut puerperal metritis, akut toksik mastitis, retensiyon sekundinarum gibi doğum sonrası dönem bozukluklarında yaygın olarak kullanılan üçüncü kuşak bir sefalosporin olan *ceftiofur* ile bu grup hastalıklarda, destekleyici tedavi niteliğinde antiinflamatuvar olarak kullanılan *meloxicam*'ın izole inek miyometriyumunun spontan kasılmaları üzerine etkilerini ortaya koyma amaçlandı.

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. Hayvanların Seçimi ve Uterus Doku Örneklerinin Alınması

Çalışmada kullanılan miyometriyal şeritler günlük kesim yapılan ELKAS işletmesinde kesilen sağlıklı, gebe olmayan inek ve düvelerden elde edildi. Uterus örnekleri sadece sağlıklı ve siklusun foliküler evresinde bulunan hayvanlardan alındı. Kesim öncesi hayvanların vena jugularislerinden vakumlu tüplere kan örnekleri alındı. Hayvan kesildikten sonra derinin tamamının yüzülmesi beklenilmeksizin, memelerin ön kısmından median hat boyunca yaklaşık 15 cm kadar kesi yapılarak karın boşluğuna girildi. Uterus ovaryumlarla birlikte serviks uterinin kaudalinden kesilerek dışarı alındı. Ovaryumlar üzerindeki yapılar (folikül ve korpus luteum); uterus ise tonusu yönüyle incelendi. Ayrıca uterusu makroskopik olarak gözle görülen bir bozukluğun (duvarında aşırı kalınlaşma, lumende değişik nitelikte içerik, hacim olarak büyük olması vb.) bulunmamasına dikkat edildi.

Kesim sonrası mümkün olan en kısa sürede içinde uterusun tüm katlarını içeren doku kesiti 25 X 5 mm boyutlarında cornu uterilerin dorsal kısmının orta bölümünden longitudinal eksene paralel olarak alındı ve içerisinde 50 ml serum fizyolojik bulunan kaba konarak hızlı bir şekilde laboratuvara ulaştırıldı (Şekil 1).



Şekil 1. Kesim sonrası uterustan yaklaşık 25 X 5 mm boyutlarında doku örneklerinin alınması

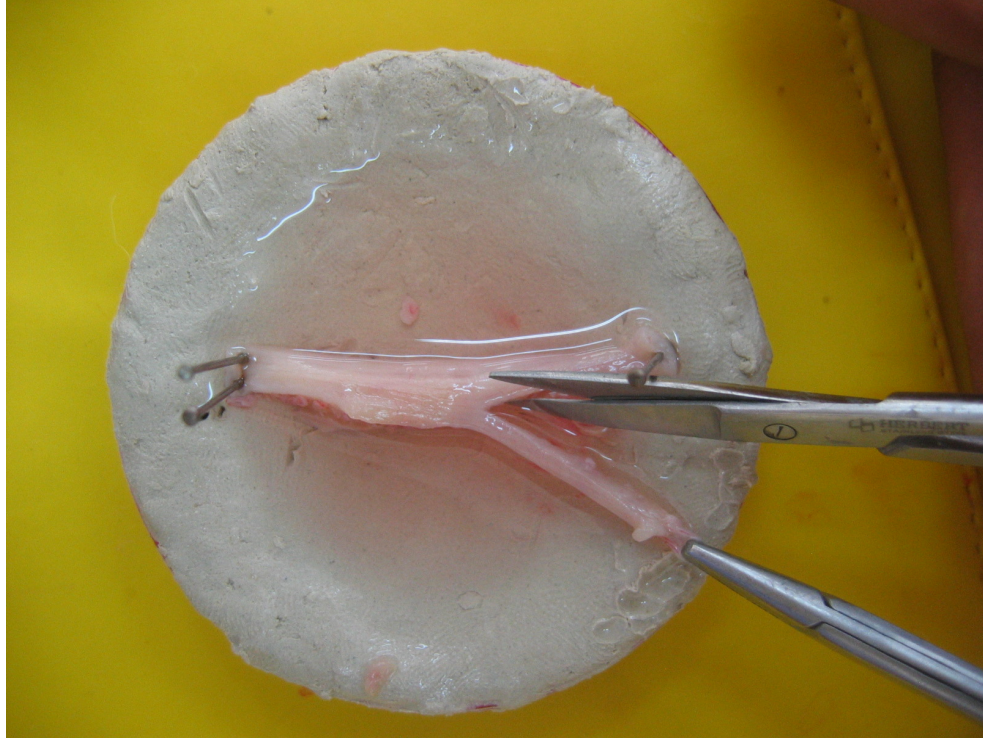
4.2. Siklus Evresinin Belirlenmesi

Uterusları alınan hayvanların siklus evresi Hanzen ve ark. (55), Cairolı ve ark. (21) ile Ireland ve arkadaşlarının (64) bildirdiği ölçütler esas alınarak yapıldı. Buna göre ovaryumlar üzerinde gelişmiş folikül, uterusta tonus artışı bulunan ve kan progesteron düzeyi 1 ng/ml'den az olanlar foliküler evrede olarak kabul edildi ve bu hayvanlara ait uteruslar çalışmada kullanıldı.

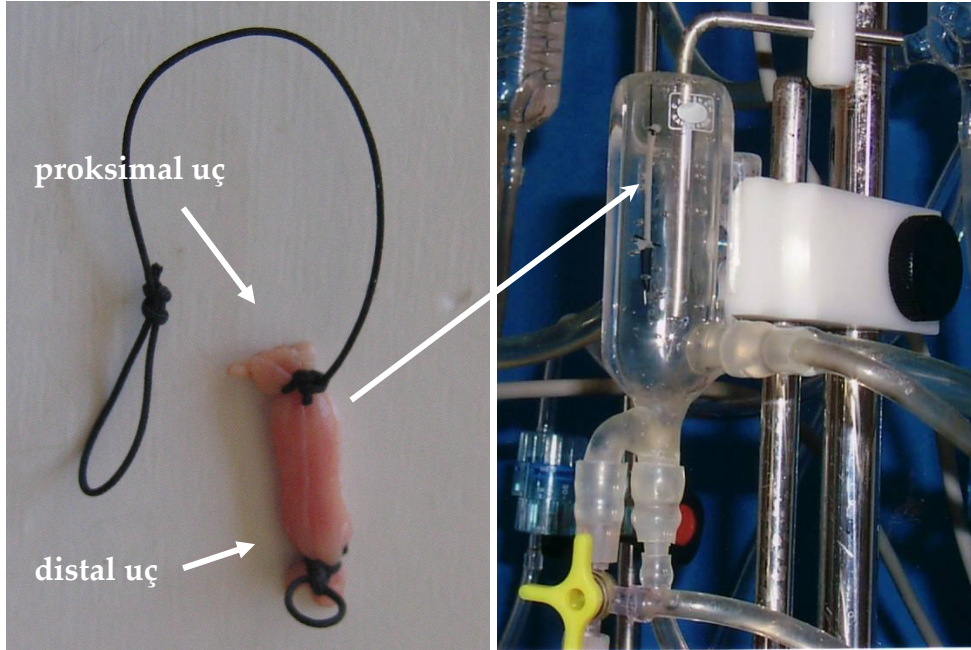
4.3. Miyometriyal Şeritlerin Hazırlanması ve İzole Organ Banyosuna Yerleştirilmesi

Miyometriyal şeritlerin hazırlanması ve izole organ banyosuna yerleştirilmesi Ocal ve arkadaşlarının (102) tarif ettiği şekilde yapıldı.

Laboratuvara getirilen uterus örnekleri taze Krebs solüsyonu (1 litresinde NaCl 6.9 g; KCl 0.35 g; MgCl₂·6H₂O 0.24 g; NaHCO₃ 1.99 g; KH₂PO₄ 0.16 g; dextrose 0.99 g ve CaCl₂·2H₂O 0.368 g) bulunan kaba aktarıldı. Daha sonra uterus doku örnekleri toplu iğne ile sabitlenerek 15 X 2 mm boyutlarında daha küçük şeritler haline getirildi ve endometriyum katı dikkatlice ayrılarak uzaklaştırıldı (Şekil 2). Miyometriyal şeritlerin her iki ucu 3/0 cerrahi ipek iplikle (STERİSİLK®, Silikonize, ipek sütün, iğnesiz, USP: 3/0, Steril Sağlık Malzemeleri Sanayi ve Ticaret AŞ. İstanbul-TÜRKİYE) bağlanarak izole organ banyosuna yerleştirilmek üzere hazırlandı (Şekil 3). Daha sonra miyometriyal şeritin distal ucunda ipele oluşturulan halka, içinde 5 ml Krebs solüsyonu bulunan izole organ banyosu kabı içindeki, çengele takıldı. Miyometriyal şeritin proksimal ucundaki ip ise izometrik güç çevirgecine (transducer) (FDT 10-A Force Displacement Transducer, COMMAT Ltd., Ankara-TÜRKİYE) bağlandı (Şekil 3). İzometrik güç çevirgecine gelen cevap sinyalleri amplifikatör (TDA-97 Transducer Data Acquisition System, COMMAT Ltd., Ankara-TÜRKİYE) aracılığı ile yükseltilerek bilgisayara aktarıldı. Aktarılan sinyaller özel yazılım programı (PW 97 Polwin 97 Software, COMMAT Ltd., Ankara-TÜRKİYE) yardımıyla sayısal ve grafiksel olarak izlendi ve traseleri bilgisayar belleğine kaydedildi. Hayvan kesildikten sonra miyometriyal şeritlerin hazırlanıp izole ortama yerleştirilmesine kadar geçen süre 30-90 dakika idi.



Şekil 2. Uterustan alınan örneklerin laboratuvarda 15 X 2 mm boyutlarında şeritlere (strip) küçültülmesi



Şekil 3. Şeritlerin izole ortama asılmadan önce hazırlanması (proksimal ve distal uçlarına iplerin bağlanması) ve izole organ banyosuna asılması

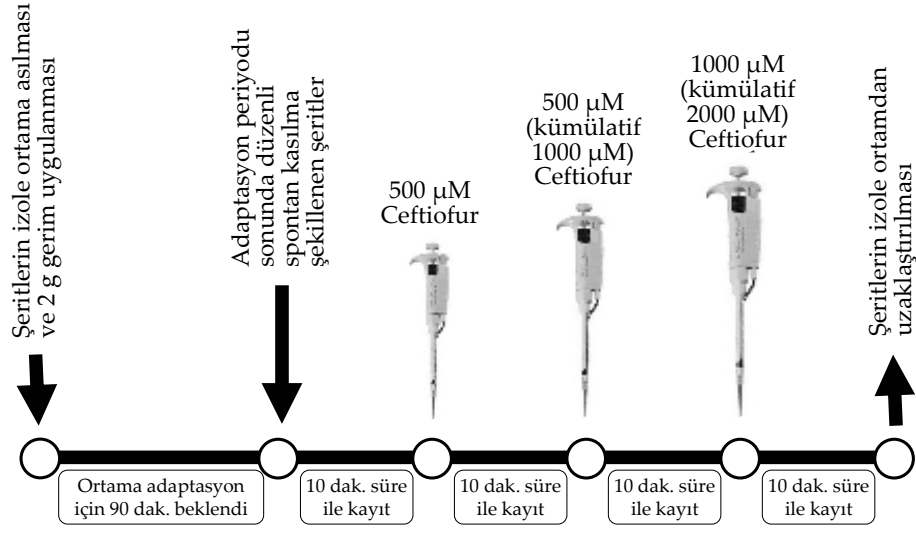
4.4. Spontan Miyometriyal Kasılmaların İzlenmesi, Deney Protokollerinin Uygulanması ve Verilerin Kaydedilmesi

Miyometriyal şeritlerdeki kontraktıl aktiviteyi izlemede iki kanallı ısıtıcılı (ceketli) izole organ banyo sistemi (MAY IOBS 99 Isolated Organ Bath Stand Set, Commat Ltd., Ankara-TÜRKİYE) kullanıldı (Şekil 4). İzole organ banyo sistemindeki ısıyı sabit tutmak için ısıtıcılı su banyosu sirkülatöründen (MAY WBC 3044 Water Bath and Circulator, COMMAT Ltd., Ankara-TÜRKİYE) faydalanıldı.

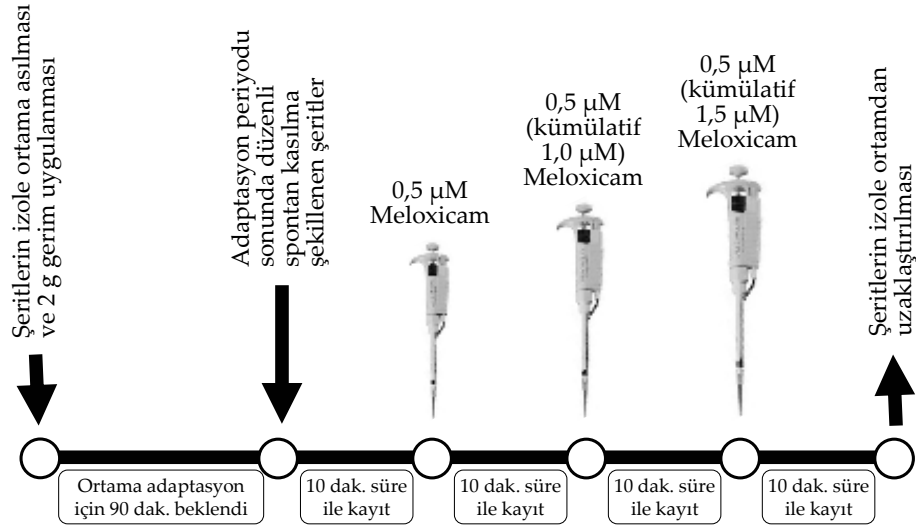


Şekil 4. Miyometriyal şeritlerde kontraktıl aktivitenin izlendiği iki kanallı ısıtıcılı (ceketli) izole organ banyo sistem seti

Miyometriyal şeritler izole ortama yerleştirildikten sonra 2 g gerim uygulandı ve izole ortama uyum sağlaması için yaklaşık 90 dakika beklendi. Bu süre içinde izole organ banyosu kabındaki Krebs solüsyonu her 30 dakikada bir değiştirildi. Doksan dakikalık uyum süresi içinde düzenli spontan kasılmalara başlamayan miyometriyal şeritler izole ortamdan uzaklaştırılırken, düzenli spontan kasılmalara başlayanlarda ise kasılmalar 10 dakika süre ile kaydedildi ve bu veriler kontrol olarak kullanıldı. Daha sonra izole organ banyosu kabında bulunan Krebs solüsyonu içine miyometriyal kasılmalar üzerine etkisi test edilecek ajanlardan *ceftiofur* (Sefakim, TOPKİM – Topkapı İlaç Premiks Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul–TÜRKİYE) 500 µM, 500 µM (kümülatif 1000 µM) ve 1000 µM (kümülatif 2000 µM) ilave edildi ve her doz eklemesinden sonra kasılmalar 10 dakika süresince kaydedildi (Şekil 5). Aynı işlemler *meloxicam* (Melox Ampul, Nobel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul–TÜRKİYE) için de izole ortama 0.5 µM, 0.5 µM (kümülatif 1.0 µM) ve 0.5 µM (kümülatif 1.5 µM) ilave edilip, her doz sonrasında kasılmalar 10’ar dakika süre ile kaydedilmek suretiyle tekrarlandı (Şekil 6).



Şekil 5. Gebe olmayan inek ve düve uteruslarından hazırlanan miyometriyal şeritlere uygulanan *ceftiofur* protokolü



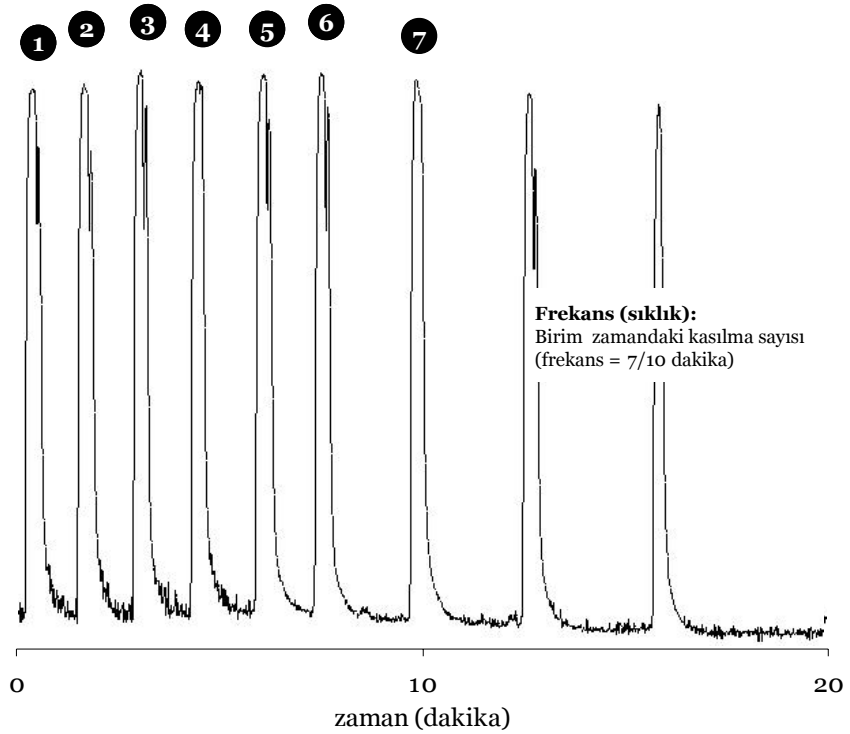
Şekil 6. Gebe olmayan inek ve düve uteruslarından hazırlanan miyometriyal şeritlere uygulanan *meloxicam* protokolü

Deney protokolleri süresince izole organ banyosu kabındaki Krebs solusyonunun 38°C sabit ısıda kalması, pH'sının 7.4 olması ve % 95 oksijen % 5 karbon dioksit içeren gaz ile sürekli gazlanması sağlandı.

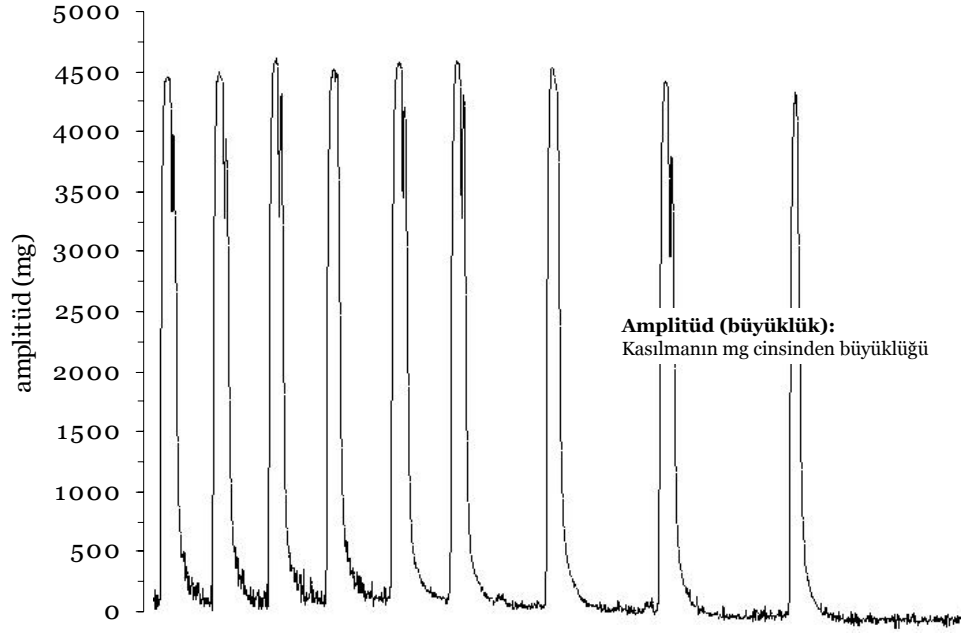
Çalışmada kullanılan *ceftiofur* ve *meloxicam*'ın banyo sıvısına eklenecek dozları, molekül ağırlıklarına bakılarak, ön çalışmalarla belirlendi. Doz belirleme işlemi *ceftiofur* veya *meloxicam*'ın 1 mol'lük düşük konsantrasyonlarından başlanarak, banyo sıvısına kümülatif doz şeklinde eklenerek yapıldı.

4.5. Miyometriyumdaki Kontraktıl Aktivitenin Analizi

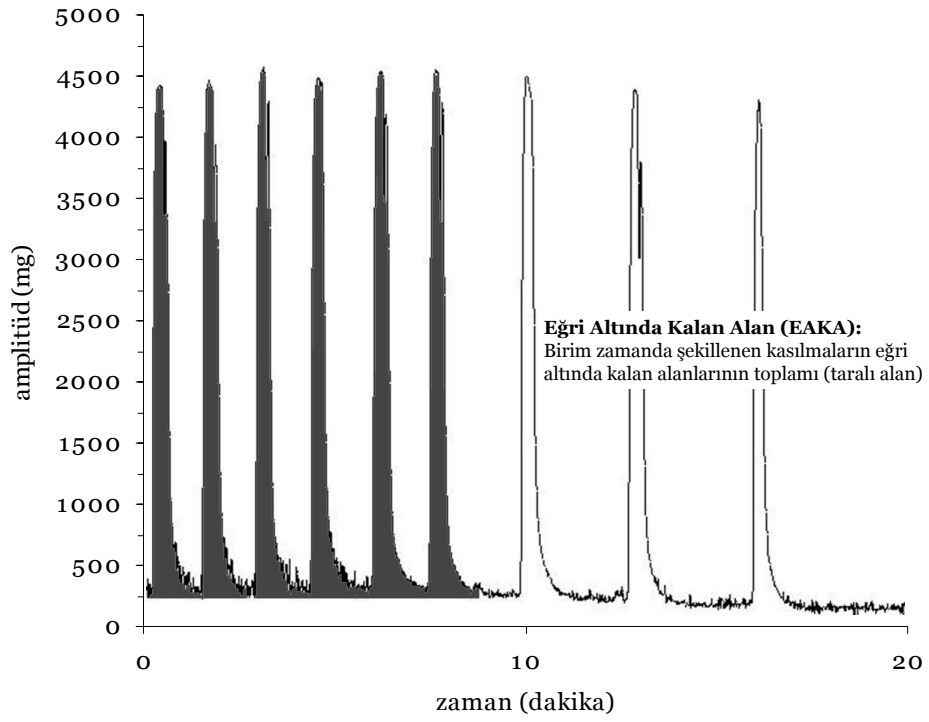
Kasılmanın büyüklüğü (amplitüd) miligram (mg); sıklığı (frekans) 10 dakikalık sürede kasılma sayısı; EAKA ise % olarak ifade edildi (Şekil 7-9).



Şekil 7. Kasılmaların frekanslarının trase üzerinde görünümü



Şekil 8. Kasılmaların amplitüdünün trase üzerinde görünümü



Şekil 9. Eğri altında kalan alanın trase üzerinde görünümü

4.6. Alınan Kan Örneklerinde Serumların Çıkarılması ve Progesteron Düzeylerinin Ölçülmesi

Alınan kan örnekleri oda ısısında iki saat bekletildikten sonra çizilerek soğutmalı santrifüjde +4°C'de 3500 devir/dakikada 20 dakika süre ile santrifüje edilerek serumları çıkarıldı. Elde edilen serumlar 2 ml'lik serum saklama tüplerine aktarılarak ölçüm yapıncaya kadar -20°C'de muhafaza edildi.

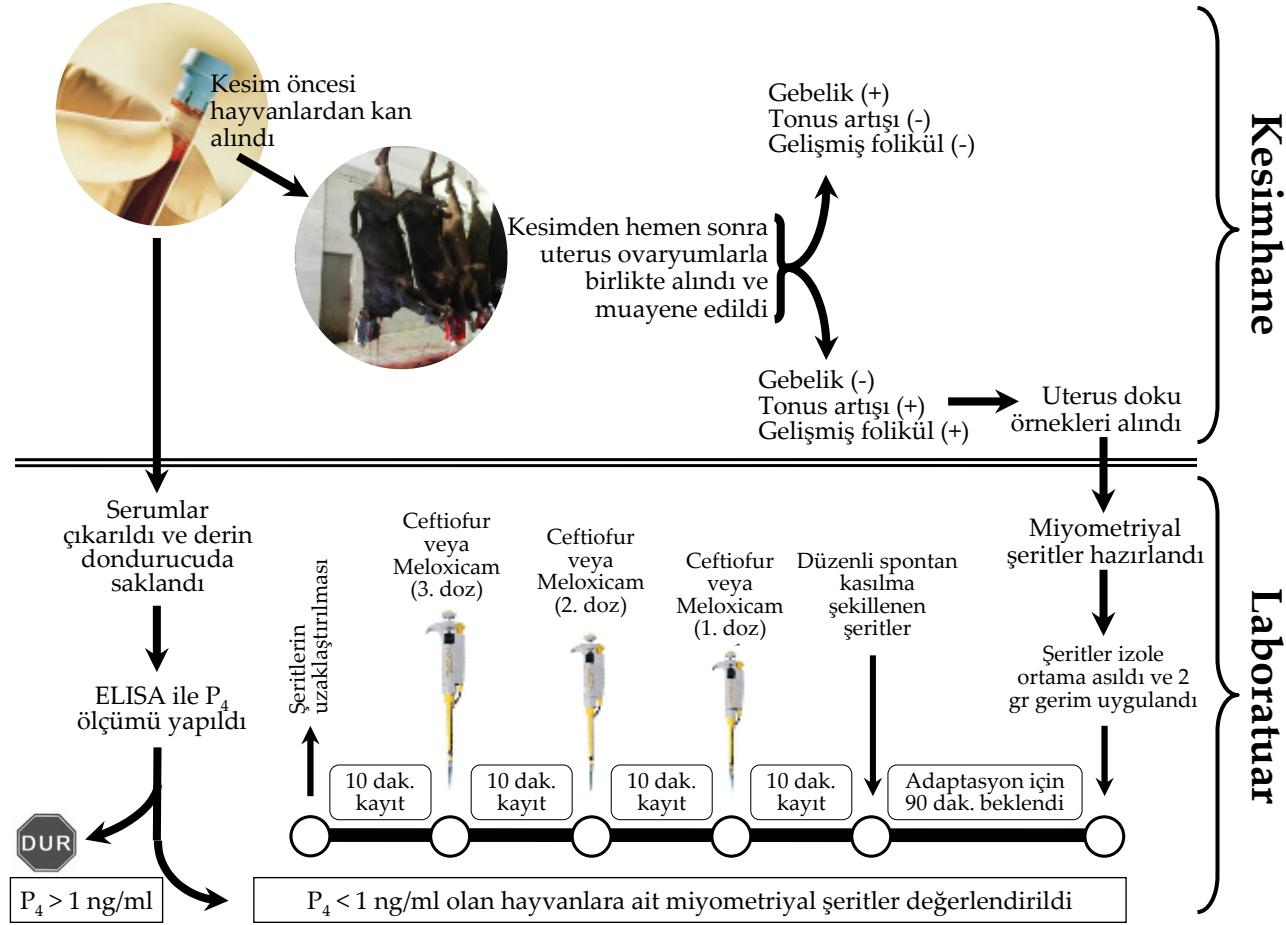
İzole ortama asılıp 2 g gerim uygulandıktan sonra 90 dakikalık adaptasyon dönemi içinde düzenli spontan kasılma gösteren şeritlerin alındığı hayvanlara ait serumlarda progesteron düzeyleri ELISA yöntemiyle, ticari ELISA kiti (Diametra Co., Foligno-İTALYA) kullanılarak Wisdom'un (159) tarif ettiği şekilde belirlendi.

4.7. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar

Krebs solüsyonu hazırlamada kullanılan kimyasallar Sigma'dan (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) temin edildi.

4.8. Elde Edilen Verilerin İstatistikî Analizi

Verilerin istatistiksel analizinde Wilcoxon Signed Ranks Testi ve Pearson Korelasyon Analizinden faydalanıldı. İstatistikî analizlerde SPSS for Windows version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanıldı. Grafikler Microsoft® Office Excel 2007 (Microsoft Office Program 2007. USA) programı ile çizildi.



Şekil 10. Çalışma sırasında takip edilen yol

5. BULGULAR

İzole ortama asılan ve 2 g gerim uygulanan toplam 51 miyometriyal şeritten 40'ında düzenli spontan kasılmalar şekillendiği; geri kalan 11 şeritten 4'ünde 90 dakikalık uyum periyodu süresince spontan kasılmaların başlamadığı, 7'sinde kasılmaların düzensiz olduğu görüldü. Kesim öncesi alınan kan örneklerinde ELISA ile yapılan progesteron ölçümlerinde, düzenli spontan kasılma şekillenen toplam 40 şerittin alındığı hayvanlardan 33'ünde progesteron düzeyinin <1 ng/ml olduğu, geri kalan 7 hayvana ait serumlarda ise progesteron düzeyinin >1 ng/ml olduğu belirlendi.

5.1. *Ceftiofur*'un Kasılmaların Sıklığına Etkisi

Spontan ve izole ortama 500, kümülatif 1000 ve 2000 μ M *ceftiofur* ilavesi sonrası kasılmaların sıklıklarının sırasıyla 7.94 ± 0.80 , 7.38 ± 0.86 , 6.81 ± 0.80 ve 6.63 ± 0.87 olduğu; kontrol dönemi frekansına göre 500 μ M *ceftiofur* ilavesinin kasılma sıklığını % 7.06 ($P < 0.05$), kümülatif 1000 μ M ilavenin % 14.24 ($P < 0.01$), 2000 μ M'lük ilavenin ise % 16.50 ($P < 0.01$) azalttığı belirlendi. Ayrıca 500 μ M *ceftiofur* ilavesi sonrası tespit edilen frekansla kümülatif 1000 ($P < 0.05$) ve 2000 μ M ($P < 0.01$) *ceftiofur* eklenmesi sonrası 10 dakikalık sürede kaydedilen kasılma sayısı arasında farklılık olduğu; kümülatif 1000 ve 2000 μ M'lük dozlarda farklılığın olmadığı ($P > 0.05$) tespit edildi (Şekil 11, 12, 17, Tablo 1).

Tablo 1. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen *ceftiofur*'un kasılmalarının sıklığı üzerine etkisi

	500 μ M	Σ 1000 μ M	Σ 2000 μ M
Kontrol	↓ P<0.05	↓ P<0.01	↓ P<0.01
500 μ M		↓ P<0.05	↓ P<0.01
Σ 1000 μ M			↓ P>0.05

↓: Frekansta azalma

5.2. *Ceftiofur*'un Kasılmaların Büyüklüğüne Etkisi

Kontrol olarak değerlendirilen spontan ve banyo sıvısına eklenen 500, kümülatif 1000 ve 2000 μ M *ceftiofur* sonrası kasılmaların büyüklüğünün sırasıyla 3137.24 ± 533.49 , 3169.79 ± 553.58 , 3273.11 ± 574.99 ve 3272.23 ± 578.68 mg olduğu; *ceftiofur*'un doza bağlı olarak kasılmaların büyüklüğünü % 1.03, % 4.33 ve % 4.30 artırmasına rağmen istatistiki olarak bu artışın önemli olmadığı ($P>0.05$) tespit edildi (Şekil 13, 14, 17, Tablo 2).

Tablo 2. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen *ceftiofur*'un kasılmalarının büyüklüğü üzerine etkisi

	500 μ M	Σ 1000 μ M	Σ 2000 μ M
Kontrol	↑ P>0.05	↑ P>0.05	↑ P>0.05
500 μ M		↑ P>0.05	↑ P>0.05
Σ 1000 μ M			↑ P>0.05

↑: Amplitüde artma

5.3. *Ceftiofur*'un Eğri Altında Kalan Alana Etkisi

İzole ortama 500, kümülatif 1000 ve 2000 μM *ceftiofur* ilavesi sonrası EAKA'nın kontrol değerlerine göre sırasıyla % 2.25, % 13.76 ve % 18.06 arttığı görüldü. Kontrol verisiyle karşılaştırıldığında 500 ve kümülatif 1000 μM *ceftiofur* ilavesi sonrası EAKA'daki artış istatistikî olarak önemsiz iken ($P>0.05$), kümülatif 2000 μM sonrası artışın önemli olduğu ($P<0.05$) belirlendi. Ayrıca kümülatif 1000 ve 2000 μM *ceftiofur* ilavesi sonrası EAKA'nın 500 μM sonrasına göre daha büyük olduğu ($P<0.05$); fakat kümülatif 1000 μM ile kümülatif 2000 μM arasında farklılığın olmadığı ($P>0.05$) tespit edildi (Şekil 15, 16, 17, Tablo 3).

Tablo 3. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen *ceftiofur*'un EAKA üzerine etkisi

	500 μM	Σ 1000 μM	Σ 2000 μM
Kontrol	$\uparrow P>0.05$	$\uparrow P>0.05$	$\uparrow P<0.05$
500 μM		$\uparrow P<0.05$	$\uparrow P<0.05$
Σ 1000 μM			$\uparrow P>0.05$

\uparrow : Eğri altında kalan alanda artma

5.4. *Ceftiofur* İlavesi Sonrası Kasılmaların Frekans, Amplitüd ve Eğri Altında Kalan Alanları Arasındaki İlişki

İzole ortama farklı dozlarda (500 kümülatif 1000 ve 2000 μM) *ceftiofur* ilavesi sonrası frekans, amplitüd ve EAKA ile ilgili değişimler arasındaki

ilişki Pearson korelasyon katsayısı (r) ile belirlendi. İzole ortama 500, kümülatif 1000 veya 2000 μM *ceftiofur* ilavesi sonrası frekans–amplitüd arasında istatistiki olarak önemli olmayan ($P>0.05$) düşük düzeyli negatif bir ilişkinin olduğu ($r:-0.30$); frekans–EAKA arasında istatistiki olarak önemli ($P<0.01$) orta düzeyli negatif bir korelasyonun varlığı ($r=-0.60$); amplitüd–EAKA arasında ise istatistiki olarak oldukça önemli ($P<0.001$) yüksek düzeyli pozitif bir korelasyonun mevcut olduğu ($r=0.80$) gözlemlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen *ceftiofur* sonrası kasılmaların frekans, EAKA ve amplitüdüleri arasındaki ilişki

n=16	500 μM		Σ 1000 μM		Σ 2000 μM	
	r	P	r	P	r	P
Frekans-Amplitüd	-0.325	0.219	-0.353	0.180	-0.336	0.203
Frekans-EAKA	-0.632	0.009	-0.641	0.007	-0.634	0.008
Amplitüd-EAKA	0.863	0.001	0.824	0.001	0.788	0.001

5.5. *Meloxicam*'ın Kasılmaların Sıklığına Etkisi

Spontan kasılmaları izleyerek izole ortama 0.5, kümülatif 1.0 ve 1.5 μM *meloxicam* ilavesi sonrası ortalama frekansların sırasıyla 9.00 ± 0.80 , 10.64 ± 0.83 , 7.82 ± 1.18 ve 1.23 ± 0.42 olduğu; 0.5 μM dozda uygulanan *meloxicam*'ın kasılmaların sıklığında % 18.22'lik artışa neden olduğu ($P<0.01$), kümülatif 1.0 μM *meloxicam* ilavesinin kasılmaların sıklığını % 13.12 ($P>0.05$), kümülatif 1.5 μM *meloxicam* ilavesinin ise % 86.34 azalttığı

(P<0.01) belirlendi. Ayrıca 0.5 μM *meloxicam* ile kümülatif 1.0 μM *meloxicam* uygulaması sonrası şekillenen kasılmaların sıklıkları arasında farklılığın olmadığı (P>0.05); 0.5 μM *meloxicam* eklenmesi sonrası 10 dakikalık sürede şekillenen kasılma sayısına göre kümülatif 1.5 μM *meloxicam* ilavesinin kasılmaların sayısını belirgin olarak azalttığı (P<0.01), kümülatif 1.0 μM *meloxicam* ilavesi sonrası şekillenen frekansa göre kümülatif 1.5 μM *meloxicam* sonrası frekansı belirgin olarak azaldığı (P<0.01) görüldü (Şekil 11, 12, 18, Tablo 5).

Tablo 5. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen *meloxicam*'ın kasılmaların sıklığı üzerine etkisi

	0.5 μM	Σ 1.0 μM	Σ 1.5 μM
Kontrol	\uparrow P<0.01	\downarrow P>0.05	\downarrow P<0.001
0.5 μM		\downarrow P>0.05	\downarrow P<0.001
Σ 1.0 μM			\downarrow P<0.001

\downarrow : Frekansta azalma

\uparrow : Frekansta artma

5.6. *Meloxicam*'ın Kasılmaların Büyüklüğüne Etkisi

On dakikalık sürede spontan kasılmaları kaydettikten sonra izole ortama 0.5, kümülatif 1.0 ve 1.5 μM *meloxicam* ilavesi sonrası kasılmaların büyüklüğünün sırasıyla 4089.34 ± 651.51 , 3200.11 ± 538.10 , 2102.00 ± 416.69 ve 118.10 ± 33.86 mg olduğu; *meloxicam*'ın doza bağlı olarak kasılmaların büyüklüğünde % 21.75, % 48.60 ve % 97.12 azalmaya sebep olduğu (P<0.01) gözlemlendi (Şekil 13, 14, 18, Tablo 6).

Tablo 6. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen *meloxicam*'ın kasılmaların büyüklüğü üzerine etkisi

	0.5 μ M	Σ 1.0 μ M	Σ 1.5 μ M
Kontrol	↓ P<0.01	↓ P<0.01	↓ P<0.001
0.5 μ M		↓ P<0.01	↓ P<0.001
Σ 1.0 μ M			↓ P<0.001

↓: Amplitütde azalma

5.7. *Meloxicam*'ın Eğri Altında Kalan Alana Etkisi

İzole ortama 0.5, kümülatif 1.0 ve 1.5 μ M *meloxicam* ilavesi sonrası kontrol dönemi verilerine göre EAKA'da sırasıyla % 35.57, % 65.25 ve % 90.79 azalma olduğu; *meloxicam*'ın doza bağlı olarak kasılmaların EAKA'ını belirgin olarak azalttığı (P<0.01) belirlendi (Şekil 15, 16, 18, Tablo 7).

Tablo 7. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen *meloxicam*'ın EAKA üzerine etkisi

	0.5 μ M	Σ 1.0 μ M	Σ 1.5 μ M
Kontrol	↓ P<0.01	↓ P<0.01	↓ P<0.001
0.5 μ M		↓ P<0.01	↓ P<0.001
Σ 1.0 μ M			↓ P<0.001

↓: Eğri altında kalan alanda azalma

5.8. *Meloxicam* İlavesi Sonrası Kasılmaların Frekans, Amplitüd ve Eğri Altında Kalan Alanları Arasındaki İlişki

Ceftiofurla ilgili verilerde olduğu gibi, izole organ banyo sıvısı içine farklı dozlarda *meloxicam* ilavesi sonrası tespit edilen frekans, amplitüd ve EAKA'la ilgili değişimler arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı (r) ile belirlendi. İzole ortama $0.5 \mu\text{M}$ *meloxicam* ilavesi sonrası kasılmaların frekansının belirgin olarak arttığı, amplitüdün ise azaldığı; bu iki değişken arasında istatistiki olarak çok önemli ($P < 0.01$) yüksek düzeyli negatif bir ilişkinin ($r = -0.62$) olduğu belirlendi. Doku banyosuna kümülatif $1.0 \mu\text{M}$ *meloxicam* eklendiğinde, frekans–amplitüd arasında istatistiksel olarak önemli olmayan ($P > 0.05$) düşük düzeyli negatif bir ilişkinin ($r = -0.15$) olduğu görüldü. $1.5 \mu\text{M}$ *meloxicam* ilavesi sonrası ise kasılmaların sıklık ve büyüklüğünün belirgin olarak azaldığı; bu değişkenler (frekans–amplitüd) arasında yüksek düzeyli pozitif bir korelasyonun ($r = 0.83$) varlığı belirlendi ($P < 0.001$), (Tablo 8).

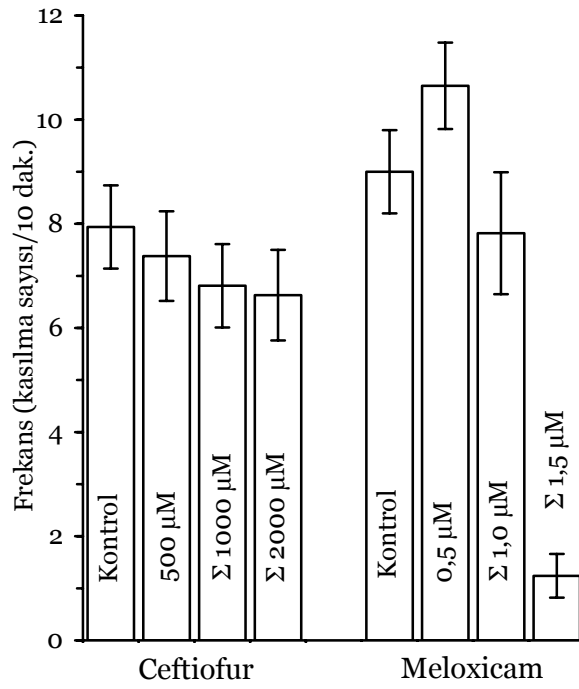
İzole organ banyosuna $0.5 \mu\text{M}$ *meloxicam* ilavesi sonrası kasılmanın sıklığında artış EAKA'da azalış şeklinde belirlenen korelasyon, negatif yönlü yüksek düzeyli ($r = -0.79$) ve çok önemli ($P < 0.001$) bulundu. Kümülatif $1.0 \mu\text{M}$ 'lük dozda frekans–EAKA arasında önemli olmayan ($P > 0.05$) orta düzeyli negatif bir korelasyon ($r = -0.32$); kümülatif $1.5 \mu\text{M}$ dozda ise, kasılmaların sıklığı ve EAKA'ın belirgin olarak azaldığı bu iki

değişken (frekans–EAKA) arasında istatistiksel olarak önemsiz ($P>0.05$), orta düzeyli pozitif yönlü bir korelasyonun ($r=0.450$) olduğu görüldü (Tablo 8).

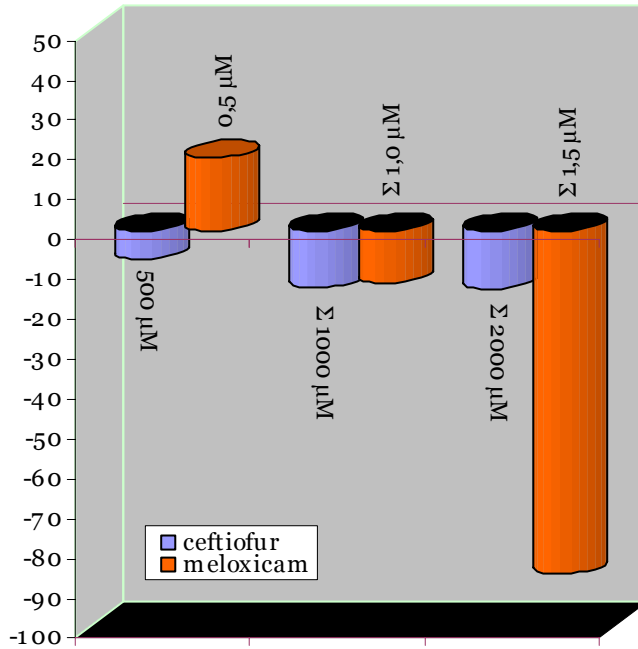
İzole ortama eklenen *meloxicam*'ın bütün dozlarında, amplitüd–EAKA arasında yüksek düzeyli pozitif yönlü ($r=0.80$) ve istatistikî olarak önemli ($P<0.01$) bir korelasyonun olduğu tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen *meloxicam* sonrası kasılmaların frekans, EAKA ve amplitüdüleri arasındaki ilişki

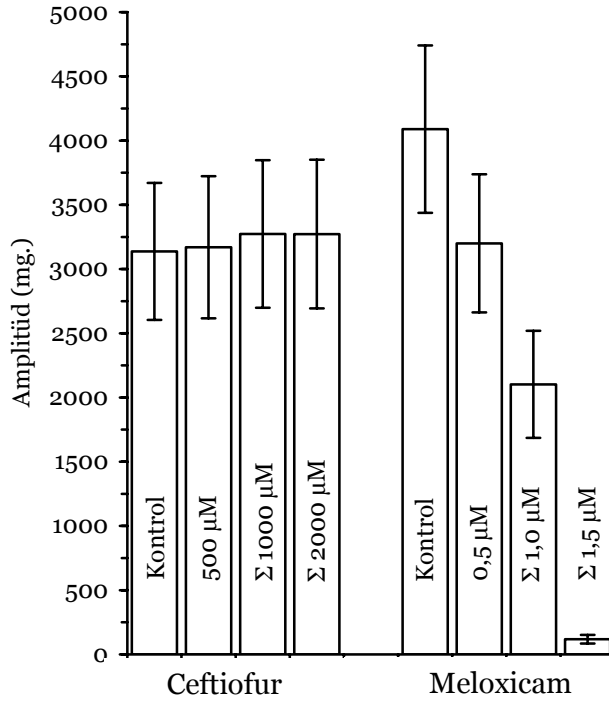
n=17	0.5 μ M		Σ 1.0 μ M		Σ 1.5 μ M	
	r	P	r	P	r	P
Frekans-Amplitüd	-0.622	0.008	-0.155	0.553	0.837	0.001
Frekans-EAKA	-0.798	0.001	-0.321	0.209	0.450	0.070
Amplitüd-EAKA	0.829	0.001	0.857	0.001	0.700	0.002



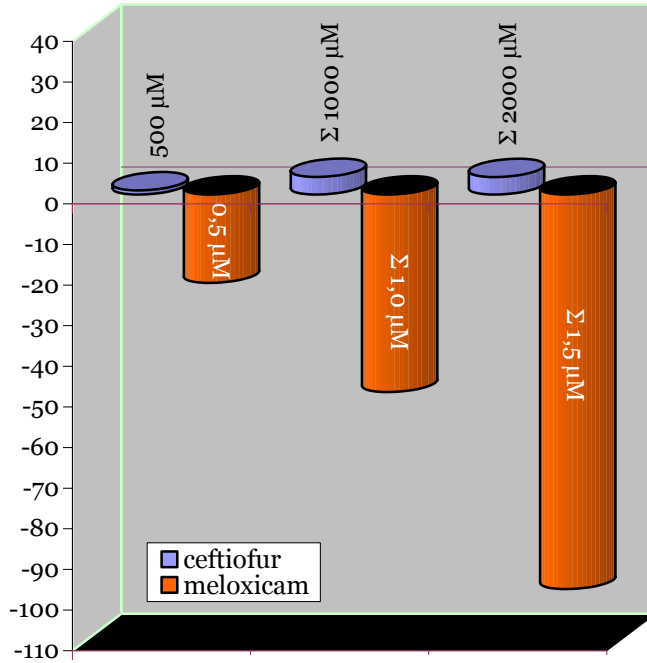
Şekil 11. Spontan kasılmaların sıklığı üzerine *ceftiofur* (n=16) ve *meloxicam*'ın (n=17) doza bağlı etkileri



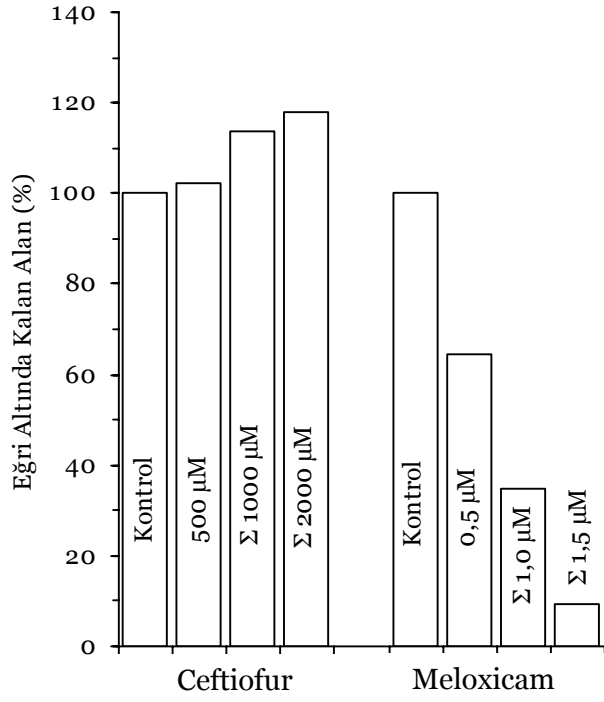
Şekil 12. Farklı dozlarda izole ortama ilave edilen *ceftiofur* (n=16) veya *meloxicam* (n=17) sonrası kasılmaların sıklığında şekillenen % değişim



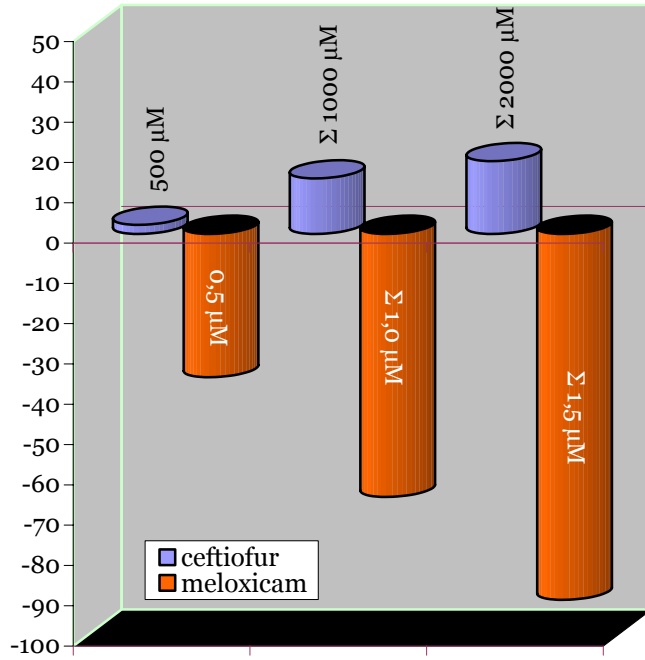
Şekil 13. Spontan kasılmaların büyüklüğü üzerine *ceftiofur* (n=16) ve *meloxicam*'ın (n=17) doza bağlı etkileri



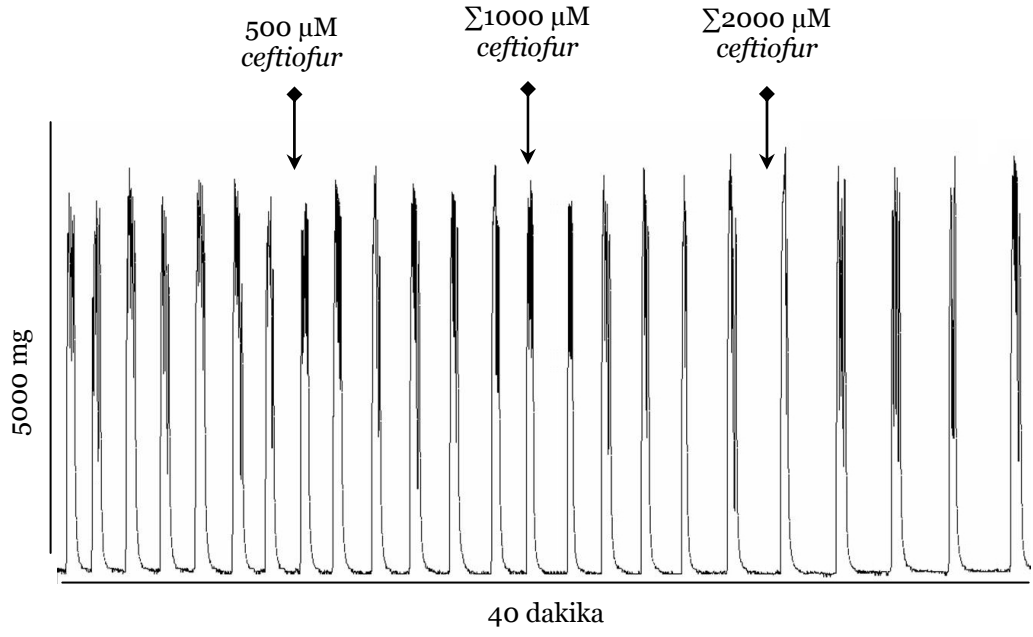
Şekil 14. Farklı dozlarda izole ortama ilave edilen *ceftiofur* (n=16) veya *meloxicam* (n=17) sonrası kasılmaların büyüklüğünde şekillenen % değişim



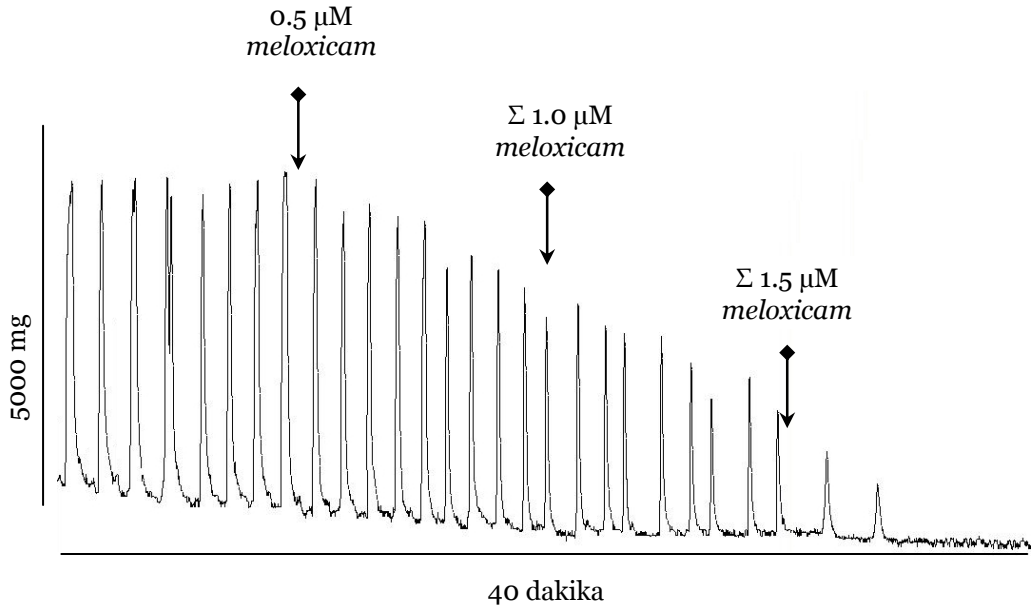
Şekil 15. Eğri altında kalan alan üzerine *ceftiofur* (n=16) ve *meloxicam*'ın (n=16) doza bağlı etkileri



Şekil 16. Farklı dozlarda izole ortam sıvısına ilave edilen *ceftiofur* (n=16) veya *meloxicam* (n=17) sonrası EAKA'da şekillenen % değişim



Şekil 17. Farklı dozlarda izole ortama eklenen *ceftiofur*'un spontan kasılmalara etkisi



Şekil 18. Farklı dozlarda izole ortama eklenen *meloxicam*'ın spontan kasılmalara etkisi

5.9. Serum Progesteron Düzeyi

Çalışmada sadece düzenli spontan kasılma şekillenen toplam 40 şerittin alındığı hayvanlara ait serumlarda progesteron düzeyi ölçüldü. Kırk örnekten 33'ünde ise progesteron düzeyinin 0.2–0.8 ng/ml, geri kalan 7 örnekte ise 1.7–3.2 ng/ml arasında değiştiği belirlendi.

6. TARTIŞMA

İnek miyometriyumunun kasılma kalıpları hakkında bilgi sahibi olmak fizyolojik süreçleri anlayabilmek, metritis ve endometritis gibi bozuklukların tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirmek, etkisi bilinmeyen ajanların etkisini öğrenmek, etkisi bilinen ajanların ikincil etkisini ortaya koymak için gereklidir.

Uterusun kasılması, uterusu gelişimini tamamlamış yavrunun uterus dışı ortama geçiş süreci "doğum" için mutlaka gereklidir. Doğum olayı belli sıklıkta ve kuvvet düzeyinde gerçekleşen koordineli kasılmalar gerektirir. Aslında bu kasılmalar, hücrelerin her birinin kasılma güçleri toplamı tarafından belirlenir. Bu çalışmada uterus dokusundan uygun büyüklükte düz kas kesitleri alınarak kasılma özellikleri irdelendi. Kasılmanın gücü ve tezde test edilen ajanların etkisi, kasılmaların pik amplitüd, birim zaman aralığındaki kasılma sayıları (frekans) ve kasılmanın gücünü kasılma süresi ile ilgili olarak daha net yansıtmak üzere kasılma eğrisi altında kalan alan (EAKA) olarak değerlendirildi.

Akut puerperal metritislerin tedavisinde değişik birçok antibiyotiğin yanısıra, geniş spektrumlu penisilin–sefalosporin türevi ajanlar da kullanılmaktadır. Bu ajanların ucuz olması, antiinflamatuvar ve hormonlarla birlikte kullanılabilmesi, iritan olmaması, sütte kalıntı bırakmaması gibi avantajları bulunmaktadır (94,120).

Yapılan literatür taramasında, *ceftiofur*'un miyometriyum kasılmaları üzerine etkisinin araştırıldığı in vitro çalışmaya rastlanılmamakla birlikte, insan ve değişik hayvan türlerinde spontan ve uyarılmış kasılmalar üzerine aminoglikozit (103,134-136) ve makrolit grubu (22,136) antibiyotiklerin etkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur.

Yapılan bazı in vitro çalışmalarda inek (135), kedi (134) ve sığanda (136) miyometriyumun kendiliğinden ve uyarılmış kasılmalarına gentamisin etkileri araştırılmıştır. Ocal ve ark. (102), gentamisin spontan, oksitosin ve PGF₂ alfa ile uyarılmış kasılmaların; Servi ve Kara (135), oksitosin ile uyarılmış kasılmaların sıklık ve büyüklüğünü doza bağlı olarak azalttığını; yine Ocal ve ark. (103) gentamisin, gebe ve gebe olmayan izole sığır miyometriyumunun spontan ve KCl ile uyarılmış kasılmalarını doza bağımlı olarak baskıladığını tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada, *ceftiofur*'un tüm dozlarda kasılmaların sıklığını azalttığı, büyüklüğünü etkilemediği ancak EAKA'da doza bağlı olarak artışa sebep olduğu görüldü. Kasılmaların sıklığı ile ilgili bulgular Ocal ve ark. (102,103) ile Servi ve Kara'nın (135) yaptıkları çalışmalarla benzerlik gösterirken, amplitüdle ilgili bulgular ise örtüşmemektedir Bunun olası çeşitli sebepleri arasında farklı grup antibiyotiklerin kullanılıyor olması, çalışmalarda kullanılan antibiyotik konsantrasyonlarının değişik olması ilk göz önünde bulundurulması gereken farklılıklardır.

In vitro kedi ve rat miyometriyumu üzerine, gentamisinin etkisinin araştırıldığı başka çalışmalarda (134,136), gentamisin uygulamaları ile kasılma sayısında ve gücünde doza bağlı olarak azalmalar tespit edildiği bildirilmektedir. In vitro bulgulara bağlı kalarak gentamisin, farklı hayvan türlerine ait miyometriyal kasılmalarına benzer etkiler gösterdiği bildirilmektedir (102,134–136). *Ceftiofur* ile ilgili olarak, mevcut çalışma ilk olma özelliği ile literatüre katkı potansiyeli arz etmektedir.

Oksitosinle uyarılmış in vitro sığır (132) ve kedi (133) miyometriyumu üzerine eritromisin etkileri araştırılmış ve eritromisinin düşük dozlarının, miyometriyal kasılmaların sıklığını artırırken, büyüklüğünü azalttığı, yüksek yoğunluklarda ise sıklık ve büyüklüğü azalttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre; kasılmaların sıklığı baskılanmakta, büyüklüğü etkilenmemekte ve kümülatif 2000 µM dozunda EAKA artmaktadır. *Ceftiofur*'un kasılmaların sıklığını baskılayıcı etkisi eritromisin ile ilgili çalışmaların (132,133) bulgularına benzerlik gösterirken, amplitüde olan etkisi ise farklılık göstermektedir.

Sıçanlarda yapılan in vitro araştırmalarda eritromisinin miyometriyum kasılmalarına olan etkisini; Servi ve Kara (136), düşük dozlarda kasılmaların sıklığında artış, büyüklüğünde ise azalma şeklinde bulurken, Celik ve ark. (23), düşük dozlarda kasılma sıklığını ve

büyükliğini etkilenmediğini bildirmektedirler. Her iki araştırmada, eritromisinin yüksek dozlarında kasılma sıklığı ve büyüklüğü baskılanmaktadır.

Sunulan çalışmada, *ceftiofur*'un bütün dozlarında frekansı baskıladığı belirlendi. Elde edilen bu bulgu eritromisin ile yapılan çalışmaların frekans ile ilgili bulgularıyla tam olarak örtüşmemektedir. *Ceftiofur*, düşük ve yüksek konsantrasyonlarda kasılmanın büyüklüğünü etkilememesine karşın; eritromisinin, yüksek konsantrasyonlarda amplitüdü güçlü olarak (% 83) baskıladığı bildirilmektedir (23). Bulgulardaki bu farklılığın muhtemel sebepleri arasında; farklı hayvan türlerine ait miyometriyum örneklerinin kullanılmış olması, değişik grup antibiyotiklerin farklı yoğunluklarının test edilmiş olması gibi sebepler değerlendirilecek ilk etmenler olabilir.

Miyometriyal kontraksiyonları baskılayan gentamisin ve eritromisin gibi antibiyotiklerden herhangi birisi ile yapılan tedavi sürecinde, uterus içeriğinin atılması engellenebilir. Bu durum ise tedaviden beklenen neticeyi olumsuz etkileyebilir. *Ceftiofur*, miyometriyal kontraksiyonların sıklığını nispeten azaltmakla birlikte daha güçlü kasılmaların oluşmasını uyardığından, uterus içeriğinin mekanik olarak uzaklaştırılmasına katkı sağlayabilir.

Retensiyon sekondinerumlu ineklerde *ceftiofur* hidroklorit, estradiol

sipiyonat ve kontrol gruplarının oluşturulduğu bir çalışmada (120), gruplar arasında involüsyon parametreleri açısından önemli bir farklılık bulunmadığı bildirilmektedir.

Metritisli ineklerin tedavisi amacıyla PGF₂ alfa ile senkronize edilen 547 ineğe, intrauterin infuzyon şeklinde 125 mg *ceftiofur* hidroklorit tedavisi uygulanmış ve uterusun sağlık durumları ile fertilité parametreleri incelenmiş; subklinik endometritis ve fertilité parametrelerinin etkilenmediği, klinik endometritis oranının ise azaldığı ifade edilmiştir (47).

Bakterilere ve beta-laktamaz enzimine karşı direnci kanıtlanmış *ceftiofur*, akut puerperal metritisli ineklerde lokal ve paranteral tavsiye edilmektedir (28). Düveler ve inekler üzerinde yapılan çalışmalarda (83,120) 3–5 günlük *ceftiofur* tedavisi ile metritislerin tedavi edilebildiği ve reproduktif performans üzerine olumsuz etkisinin olmadığı vurgulanmaktadır.

Akut puerperal metritisli ineklerin tedavisinde, *ceftiofur* ile PGF₂ alfa hormonunun kombine kullanıldığı bir başka çalışmada (94); tedavi edilen hayvanlarda uterus tonositesinin arttığı, uterus çaplarının küçük olduğu, akut faz proteinleri yoğunluğunun azaldığı ve ilk tohumlamada gebe kalma oranlarının yükseldiği bildirilmiştir.

Yukarıda aktarılan literatür bilgilerinde de görüleceği gibi, ineklerde

ceftiofur ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda (28,83,94,120), ajanın doğrudan uterus kasılabilirliğine yönelik etkilerine ilişkin bulguya rastlanılmamakla birlikte, involusyon süreci ve fertilité parametrelerini olumsuz etkilemediği konusuna vurgu yapılmaktadır. İnvolusyon sürecinin doğum sonrası uterusun devam eden kasılmalarıyla direk ilişkili olduğu gözönüne alındığında, süreci olumsuz etkilenmediği söylenebilir. Bu da yapılan in vitro çalışmada elde edilen, *ceftiofur*'un kasılmanın gücünü artırdığı sonucunu desteklemektedir.

Sunulan çalışmada, *ceftiofur* uygulamalarının EAKA'ı artırarak kasılmanın gücüne olumlu katkı yapması, retensiyo sekundinarum, akut puerperal metritis gibi doğum sonrası süreçle ilgili hastalıklarda, antibakteriyel etkinin yanında, uterus içeriğinin mekanik olarak uzaklaştırılmasına katkı sağlayabilir.

Yangı giderici, ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisini, prostaglandin sentezini engelleyerek yapan, *meloxicam* düşük terapotik dozlarda etkilidir ve özellikle COX-2 inhibitörüdür. Yarılanma ömrünün uzun olması, *oxicam* ailesine ait ilaçların genel özelliği olmakla birlikte, *meloxicam*'ın yarılanma ömrü diğer antiinflamatuvar ilaçlara göre oldukça iyidir (78,105,123,124). İnek kas dokusundaki rezidü miktarı (¹⁴C-*meloxicam*) 20 µg/kg olarak belirlenmiştir (105,153).

Meloxicam ile ilgili in vivo ve in vitro miyometriyum kontraktilitesi üzerine etkilerinin araştırıldığı pek çok çalışma mevcuttur. *Meloxicam*'ın gebe olmayan koyunlarda miyometriyum kontraktilitesini azalttığı (8) ve gebe koyunlarda erken doğumları geciktirdiği bildirilmektedir (117). Yayımlanmış bir vaka raporunda (129) insanlarda da erken doğumu başarıyla durdurduğu ileri sürülmektedir. Yine *meloxicam* ile ilgili bir başka araştırmada (167), gebe ve gebe olmayan rat miyometriyumunun, spontan kontraksiyonlarının sıklık ve büyüklüğünü, doza bağımlı olarak baskıladığı bildirilmektedir.

Ayrıca Yousif ve Thulesius (167), yaptıkları in vitro çalışmada *meloxicam*'ın gebe ve gebe olmayan rat miyometriyumunun, spontan kasılmalarının sıklık ve büyüklüğünü doza bağımlı olarak baskıladığını, *meloxicam*'ın COX-1 inhibitörlerinden daha az yan etkiye sahip olduğunu ve erken doğumların tedavisinde kullanılabilir potansiyel tokolitik bir ajan olduğunu bildirmektedirler. Sawdy ve ark. (128), fetal membranlarda prostaglandin sentezini engelleyen, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, diğer siklooksijenaz inhibitörlerine göre, *meloxicam*'ın fötusa daha az yan etkileri olduğunu bildirmektedirler. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde COX-1 üretiminin değişmeden kaldığı, miyometriyal COX-2'nin ise anlamlı derecede arttığı daha önce kanıtlanmış bir gerçektir. Böylece, doğumun başlatılmasında görevli olan

prostaglandinlerin sentezi gerçekleşir. Selektif ajanlarla COX-2 inhibisyonuna sebep olmak, selektif olmayan ajanlarla eşit derecede tokolitik etki sağlayacağından daha güvenli olacağı bildirilmektedir (56,74,142,168).

Araştırmacılar tarafından parecoxib (6), flunixin meglumin (102), indometasin, nimesulide ve celecoxib (130) gibi nonsteroidal antiinflamatuvar ajanların in vitro ortamda spontan ve uyarılmış miyometriyal kontraksiyonları baskılayıcı etkilerine paralel olarak, bu çalışmada da *meloxicam*'a ait benzer bulgular elde edilmiştir. Bütün bu bulgular *meloxicam*'ın izole sığır miyometriyum kasılmalarının bütün parametrelerini etkilediğini açıkça ortaya koymaktadır. Zira izole doku banyo sistemlerinde test edilen ajanların kasılma üzerine etkileri irdelenirken, sadece kasılmaların sıklığı ya da sadece büyüklüğü yönünden değerlendirmeler istatistiksel olarak düşük anlamlılık düzeyleri daha belirgin olmak üzere, etkilerin yorumlama hatasına yol açma riski taşımaktadır. Bu tez çalışmasında kasılmaların gücünün en doğru yansıtıcısı olan kasılma eğrisi altında kalan alan hesaplaması yapılmış, bu durum benzer kontraktilite çalışmalarında standart olarak değerlendirilen amplitüd ve frekans verileri ile birlikte değerlendirilmiştir. Son 10-30 yıldır kullanımda olan izole organ banyo sistemlerinde kasılmaların büyüklüğünü değerlendirmede EAKA hesaplaması digital sistemlerin ve

özel yazılım programlarının sağladığı önemli avantaj olup, kimograf veya poligraf sistemlerine önemli üstünlük sağlamaktadır.

Kasılma eğrisi altında kalan alan hesaplamasında klinik olarak daha alakalı bir veri olan kasılma döneminin süresi de dikkate alınmakta ve fizik kuralı olarak en belirleyici yön hesaplamaya dâhil edilmektedir. Yoksa pik amplitüdü aynı ama çok daha kısa süreli bir kasılma aynı gibi yanlış olarak değerlendirilebilir ve bir test ajanı için gerçek olmayan çıkarımlara yol açabilir. Bu yönüyle mevcut çalışmanın bulguları yüksek güvenilirlik arz ederek spekülatif olmayan bilimsel dayanaklı yorumlar yapmaya daha müsaittir.

Gebe olmayan izole inek ve düve miyometriyumunun spontan kasılmalarına, *meloxicam*'ın 0.5 μM 'lük dozunun kasılmaların sıklığını artırdığı, kümülatif 1 μM 'lük dozun etkilemediği ve kümülatif 1.5 μM 'lük dozda ise kasılmaların sıklığını belirgin şekilde azalttığı belirlendi. Bütün dozlarda kasılmanın büyüklüğü ve EAKA üzerine, doza bağlı olarak baskılayıcı etki yaptığı tespit edildi.

Sawdy ve ark.'nın (130), sezaryen operasyonu sırasında elde ettikleri 4 x 0.3 cm ebatlarındaki hamile kadın miyometriyumu ve 15 ml'lik doku banyosu kullanarak yaptığı antiinflamatuvarlarla ilgili bir çalışmada, *meloxicam*'ın kümülatif 110 μM 'lük dozdan sonra baskılayıcı etkinin şekillendiğini belirlemişlerdir. Bu çalışmada ise foliküler fazdaki ineklerden elde edilen 15 x 25 mm ebatlarında miyometriyum ve 5 ml'lik

doku banyosu kullanılarak kümülatif 1 μM 'lük doz uygulamasından sonra baskılayıcı etki ortaya çıkmıştır. Dozlar arasındaki bu farklılık; doku büyüklüğü, doku banyosunun kapasitesi, doğum anındaki ve foliküler fazdaki miyometriyumun kullanılmış olması ve bunlara ek olarak tür farklılığından kaynaklanabileceği düşünülebilir.

Miyometriyumun spontan kontraksiyonları ile prostaglandin üretiminin baskılanması arasında direkt bir ilişki bulunmamaktadır. Miyometriyal siklooksijenaz aktivitesi ve prostaglandin sentezi olmadan spontan kontraktilite mevcuttur (130). *Meloxicam*, doku banyosuna eklendikten kısa bir süre sonra etki göstermektedir. Bu durum, prostaglandin üretimini azaltmak ile ilgili olabileceği gibi, kasılmaya ve inhibisyona neden olan reseptör düzeyindeki hassasiyet ile ilgili olabilir. Sunulan çalışmada, *meloxicam*'ın 0.5 μM dozu, doku banyosuna ilave edildiğinde, kasılmaların sıklığında artış meydana gelmiştir. Doku banyosuna eklenen kümülatif 1.5 μM 'lük dozda amplitüd ve EAKA'da ciddi azalmalar tespit edilmiştir. *Meloxicam* düşük dozlarda kasılmaların frekansı üzerine uyarıcı, yüksek dozlarda baskılayıcı etkisine ilişkin fizyolojik mekanizmaların ortaya konması gereklidir.

Ayar (6) yaptığı bir *in vitro* çalışmada, gebe olmayan sıçan uterusunda, COX-2 inhibitörü olan parekoksibin, spontan ve PGF₂ alfa tarafından indüklenen uterus kasılmalarını baskıladığını bildirmektedir.

Parekoksibin, diğer nonsteroit antiinflamatuvar ilaçların fetusa olan yan etkileri olmaksızın, erken doğumun engellenmesinde kullanılabilecek etkin bir tokolitik ilaç olabileceği vurgulanmaktadır. *Meloxicam* ile ilgili in vivo ve in vitro araştırmalarda (117,129,130,167), erken doğumun engellenmesine yönelik bulgular ve öneriler bulunmaktadır. Bu çalışmadan edinilen bulgulara göre de, *meloxicam*'ın etkin bir tokolitik ajan olarak kullanılabileceği söylenebilir.

Öcal ve ark. (110), yaptıkları in vitro çalışmada, miyometriyumun spontan kasılmaları üzerine, fluniksin megluminin farklı dozlarının frekans, amplitüd ve EAKA'ı inhibe ettiğini belirtmektedirler. Puerperal hastalıkların tedavisinde, destekleyici olarak fluniksin megluminden yararlanıldığı takdirde, involusyonun gecikebileceği, bu sebeple kullanımı ile ilgili olarak, bu baskılayıcı etkinin dikkate alınması gerektiğini bildirmektedirler. Bu çalışmada *meloxicam* ile ilgili elde edilen bulgular fluniksin megluminin in vitro inek miyometriyum kontraktilitesi üzerine olan etkilerine benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak, *ceftiofur*'un bütün dozlarda kasılmaların sıklığını azalttığı, büyüklüğü etkilemediği; 500 ve kümülatif 1000 μM 'luk dozlarda EAKA'da istatistiksel olarak önemsiz artışa sebep olurken, kümülatif 2000 μM sonrası artışın istatistiki olarak önemli olduğu tespit edildi. *Meloxicam*'ın ise, 0.5 μM 'luk dozunun kasılmaların sıklığını artırdığı,

kümülatif 1.0 μM 'lük miktarının frekansı etkilemediği, kümülatif 1.5 μM ilavenin ise kasılmaların sıklığını belirgin şekilde baskıladığı gözlenirken; bütün dozlarda amplitüd ve EAKA'nı da belirgin olarak azalttığı belirlendi.

İn vitro nitelikli olan bu çalışmadan elde edilen bütün bu veriler sonucunda, *ceftiofur*'un gebe olmayan izole inek ve düve miyometriyumunun kontraktil aktivitesinin gücünü artırıcı yönde; *meloxicam*'ın ise, baskılayıcı yönde etki yaptığı söylenebilir. Benzer etkilerin in vivo şartlarda da oluşabileceği varsayıldığında, *ceftiofur* ve *meloxicam*'ın gebelik ve postpartum dönemde kullanılırken bu etkilerinin göz önünde bulundurulması tavsiye edilir.

7. KAYNAKLAR

1. Adachi S., Oku M. (1995). The regulation of human myometrial oxytocin receptor expression by oxytocin. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 47(2): 87–93.
2. Alaçam E. (2007), Hormonların Klinik Kullanımı, “Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite” (Editor) Alaçam E., Altıncı Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, Sayfa: 43-56.
3. Amiridis GS., Leontides L., Tassos E., Kostoulas P., Fthenakis GC. (2001). Flunixin meglumine accelerates uterine involution and shortens the calving-to-first-oestrus interval in cows with puerperal metritis. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 24(5): 365–7.
4. Anderson LF., Lyndrup J., Akerlund M., Melin P. (1989). Oxytocin receptor blockage: A new principle in the treatment of preterm labour? *Am. J. Perinat.* 6: 196–9.
5. Apaydın AM. (2007). Güç Doğumlar, “Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite” (Editor) Alaçam E., Altıncı Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, Sayfa: 195-212.
6. Ayar A. (2007). Tocolytic effect of parecoxib, a new parenteral cyclo-oxygenase-2 specific inhibitor, on the spontaneous and prostaglandin-induced contractions of rat isolated myometrium. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 34(8): 737–41.
7. Azawi OI. (2008). Postpartum uterine infection in cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 105(3–4): 187–208.
8. Baguma-Nibasheka M., Nathanielsz PW. (1998). In vivo administration of nimesulide, a selective PGHS-2 inhibitor, increases in vitro myometrial sensitivity to prostaglandins while lowering sensitivity to oxytocin. *J. Soc. Gynecol. Invest.* 5(6): 296–9.
9. Bajcsy AC., Szenci O., Doornenbal A., van der Weijden GC., Csorba C., Kocsis L., Szucs I., Ostgard S., Taverne MA. (2005). Characteristics of bovine early puerperal uterine contractility recorded under farm conditions. *Theriogenology*. 64(1): 99–111.
10. Bajcsy AC., van der Weijden GC., Szenci O., Taverne MAM. A review on measurements of uterine contractility, with emphasis on spontaneous and drug-induced changes during the early postpartum period in cows., Chapter 2.
11. Baston-Büst DM., Hess AP., Hirchenhain J., Krücken J., Wunderlich F., Krüssel JS., Friebe-Hoffmann UK. (2009). A possible ambivalent role for relaxin in human myometrial and decidual cells in vitro. *Arch. Gynecol. Obstet.*[Epub. ahead of print].
12. Beconi-Barker MG., Davison KL., Hornish RE., Arnold TS., Craigmill AL., Gilbertson TJ., Smith EB., Vidmar TJ., Hoffman GA., Gatchell CL. (1995). [14C]Ceftiofur sodium

- absorption, distribution, metabolism, and excretion in sheep following intramuscular injections. *J. Agric. Food Chem.* 43(6): 1589–97.
13. Bekyürek T. (1989). Koyunlarda kuzulamanın kontrolü üzerinde çalışmalar. Doktora Tezi. T.C. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara.
 14. Benedetto C., Petraglia F., Marozio L., Chiarolini L., Florio P., Genazzani AR., Massobrio M. (1994). Corticotropin-releasing hormone increases prostaglandin F₂ alpha activity on human myometrium in vitro. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 171(1): 126–31.
 15. Benkusky NA., Fergus DJ., Zucchero TM., England SK. (2000). Regulation of the Ca²⁺-sensitive domains of the maxi-K channel in the mouse myometrium during gestation. *J. Biol. Chem.* 275(36): 27712–9.
 16. Blennerhassett MG., Garfield RE. (1991). Effect of gap junction number and permeability on intercellular coupling in rat myometrium. *Am. J. Physiol.* 261(6–1): 1001–9.
 17. Bonafos LD., Kot K., Ginther OJ. (1995). Physical characteristics of the uterus during the bovine estrous cycle and early pregnancy. *Theriogenology.* 43(4): 713–21.
 18. Bradley KK., Buxton IL., Barber JE., McGaw T., Bradley ME. (1998). Nitric oxide relaxes human myometrium by a cGMP-independent mechanism. *Am. J. Physiol.* 275(6): 1668–73.
 19. Burgess KM., Ralph MM., Jenkin G., Thorburn GD. (1990). Effect of oxytocin and estradiol on uterine prostaglandin release in non-pregnant and early pregnant ewes. *Biol. Reprod.* 42: 822–33.
 20. Burton MJ., Dziuk HE., Fahning ML., Zemjanis R. (1987). Myometrial activity during natural and dexamethasone-induced parturition in the cow. *Am. J. Vet. Res.* 48: 37–44.
 21. Cairoli F., Mollo A., Veronesi MC., Renaville B., Faustini M. and Battocchio M. (2006). Comparison between cloprostenol-induced and spontaneous oestrus fertility in dairy cows. *Reprod. Domest. Anim.* 41(2): 175–9.
 22. Celik H., Ayar A. (2002). Clarithromycin inhibits myometrial contractions in isolated human myometrium independent of stimulus. *Physiol. Res.* 51(3): 239–45.
 23. Celik H., Ayar A., Baltaci A., Tug N. (2002). Erythromycin inhibits prostaglandin F₂ alpha-induced contractions of myometrium isolated from non-pregnant rats. *BJOG.* 109(9): 1036–40.

24. Celik H., Ayar A., Sapmaz E. (2001). Effects of erythromycin on stretch-induced contractile activity of isolated myometrium from pregnant women. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 80(8): 697–701.
25. Challis JRG., Lye SJ. (1994). Parturition. In: Knobil E., Neil JD. (eds) "The Physiology of Reproduction". Raven Press, New York, Sayfa: 985–1031.
26. Chanrachakul B., Pipkin FB., Warren AY., Arulkumaran S., Khan RN. (2005). Progesterone enhances the tocolytic effect of ritodrine in isolated pregnant human myometrium. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 192(2): 458–63.
27. Charpigny G., Reinaud P., Tamby JP., Créminon C., Martal J., Maclouf J., Guillomot M. (1997). Expression of cyclooxygenase-1 and-2 in ovine endometrium during estrous cycle and early pregnancy. *Endocrinology.* 138: 2163–71.
28. Chastant-Maillard S., Aguer D. (1998) Pharmacologie de l'utérus infecté: facteur de choix d'une thérapeutique. "In Le Nouveau Peripartum." (Eds). Navetat, H. & Schelcher, F. Société Française de Buiatrie, Toulouse, France. Sayfa: 167–87.
29. Coleman HA., McShane PG., Parkington HC. (1988). Gestational changes in the utilization of intracellularly stored calcium in the myometrium of guinea-pigs. *J. Physiol.* 399: 13–32.
30. Coleman HA., Parkington HC. (1990). Hyperpolarization-activated channels in myometrium: a patch clamp study. *Prog. Clin. Biol. Res.* 327: 665–72.
31. Cooper MD., Foote RH. (1986). Effect of oxytocin, prostaglandin F₂{alpha} and reproductive tract manipulations on uterine contractility in holstein cows on days 0 and 7 of the estrous cycle. *J. Anim. Sci.* 63: 151–61.
32. Daeseleire E., Mortier L., De Ruyck H., Geerts N. (2003). Determination of flunixin and ketoprofen in milk by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta.* 488: 25.
33. Deveci H. (2007). Üreme organlarının anatomisi, "Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite" (Editor) Alaçam E., Altıncı Baskı, Ankara, Medisan Yayınevi, Sayfa: 1-14.
34. Dinç DA. (2007). Doğum, "Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite" (Editor) Alaçam E., Altıncı Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, Sayfa: 143-54.
35. Dinç DA. (2008). Postpartum uterusun ultrasonografisi. "Ultrason Fiziği ve İneklerde Reprodüktif Ultrasonografi" Birinci Baskı, Pozitif Matbaacılık Ltd. Şti. Selçuklu/Konya. Sayfa: 149.

36. Doualla-Bell F., Lye SJ., Labrie F., Fortier MA. (1995). Differential expression and regulation of connexin-43 and cell-cell coupling in myocytes from the circular and longitudinal layers of bovine myometrium. *Endocrinology*. 136 (12): 5322–8.
37. Drillich M., Arlt S., Kersting S., Bergwerff AA., Scherpenisse P., Heuwieser W. (2006). *Ceftiofur* derivatives in serum, uterine tissues, cotyledons, and lochia after fetal membrane retention. *J Dairy Sci*. 89(9): 3431–8.
38. Eiler H. (1997). Retained placenta. In: Youngquist, R.S. (Ed.). "Current Therapy in Large Animal Theriogenology". W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA., Sayfa: 340–48.
39. Eiler H., Hopkins FM., Armstrong-Backus CS., Lyke WA. (1984). Uterotonic effect of prostaglandin F₂ α and oxytocin on the postpartum cow. *Am. J. Vet. Res.* 45: 1011–4.
40. el Tahir KE., al-Kharji AM., Ageel AM. (1991). Influence of diethylcarbamazine and mefloquine on PGI₂ synthesis by the rat thoracic aorta and myometrial tissues. *Gen. Pharmacol.* 22(5): 837–46.
41. Fanning RA., Campion DP., Collins CB., Keely S., Briggs LP., O'Connor JJ., Carey MF. (2008). A comparison of the inhibitory effects of bupivacaine and levobupivacaine on isolated human pregnant myometrium contractility. *Anesth. Analg.* 107(4): 1303–7.
42. Fredriksson G. (1984). Some reproductive and clinical aspects of endotoxins in cows with special emphasis on the role of prostaglandins. *Acta. Vet. Scand.* 25: 365–77.
43. Friton GM., Cajal C., Ramirez Romero R., Kleemann R. (2004). Clinical efficacy of *meloxicam* (Metacam) and flunixin (Finadyne) as adjuncts to antibacterial treatment of respiratory disease in fattening cattle. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 117(7–8): 304–9.
44. Fuchs AR., Fuchs F. (1996). Physiology and endocrinology of parturition. "Obstetrics Normal and Problem Pregnancies" 3rd edition. Churchill Livingstone Inc., New York, Sayfa: 111–36.
45. Fuchs AR., Fuchs F., Husslein P., Soloff MS. (1984). Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 150(6): 734–41.
46. Fuchs AR., Rust W., Fields MJ. (1999). Accumulation of cyclooxygenase-2 gene transcripts in uterine tissues of pregnant and parturient cows: stimulation by oxytocin. *Biol. Reprod.* 60(2): 341–8.
47. Galvão KN., Greco LF., Vilela JM., Sá Filho MF., Santos JE. (2009). Effect of intrauterine infusion of *ceftiofur* on uterine health and fertility in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 92(4): 1532–42.

48. Garfield RE., Maner WL. (2007). Physiology and electrical activity of uterine contractions. Review. *Semin. Cell Dev. Biol.* 18(3): 289–95.
49. Garfield RE., Saade G., Buhimschi C., Buhimschi I., Shi L., Shi SQ., Chwalisz K. (1998). Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum. Reprod. Update.* 4(5): 673–95.
50. Giammarino A., Manera M., Robbe D., Perugini M., Amorena M. (2009). The effect of GnRH on in vitro bovine myometrial activity. *Anim. Reprod. Sci.* 112(3–4): 325–33.
51. Giammarino A., Manera M., Robbe D., Perugini M., Minervini F., Amorena M. (2008). Influence of mycotoxins on spontaneous contraction in myometrial strips of prepubertal lamb. *Res. Vet. Sci.* 84(3): 471–6.
52. Green MJ., Green LE., Cripps PJ. (1997). Comparison of fluid and flunixin meglumine therapy in combination and individually in the treatment of toxic mastitis. *Vet. Rec.* 140(6): 149–52.
53. Guyton AC., Hall JE. (2000). *Textbook of medical physiology.* WB. Saunders Co. Phl.
54. Hafez B., Hafez ESE. (2000). *Anatomy of female reproduction. Functional anatomy of reproduction. "Reproduction in Farm Animals" 7th edition.* Wiley-Blackwell. Sayfa: 21–27.
55. Hanzen CH., Pietrose M., Scenzi O., Drost M. (2000). Relative accuracy of the identification of ovarian structures in the cow by ultrasonography and palpation Per Rectum, *Vet. J.* 159: 161–70.
56. Hayes EC., Rock JA. (2002). COX-2 Inhibitors and their role in gynecology. *Obstet. Gynecol. Surv.* 57: 768–80.
57. Hertelendy F., Zakár T. (2004). Prostaglandins and the myometrium and cervix. Review. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 70(2): 207–22.
58. Hirsbrunner G., Eicher R., Küpfer U., Burkhardt H., Steiner A., (2000). Effect of different doses of prostaglandin E2 on intrauterine pressure and uterine motility during diestrus in experimental cows. *Theriogenology* 54: 291–303.
59. Hirsbrunner G., Knutti B., Burkhardt H., Küpfer U., Steiner A., (1999). Effect of two dosages of d-cloprostenol on intrauterine pressure and uterine motility during dioestrus in experimental cows. *J. Vet. Med.* 46: 345–52.
60. Hirsbrunner G., Knutti B., Liu I., Küpfer U., Scholtysik G., Steiner A. (2002). An in vitro study on spontaneous myometrial contractility in the cow during estrus and diestrus. *Anim. Reprod. Sci.* 70(3–4): 171–80.

61. Hirsbrunner G., Küpfer U., Burkhardt H., Steiner A., (1998). Effect of different prostaglandins on intrauterine pressure and uterine motility during diestrus in experimental cows. *Theriogenology* 50: 445–55.
62. Hirsbrunner G., Reist M., Couto SS., Steiner A., Snyder J., Vanleeuwen E., Liu I. (2006). An in vitro study on spontaneous myometrial contractility in the mare during estrus and diestrus. *Theriogenology*. 65(3): 517–27.
63. Hirst JJ., Parkington HC., Young IR., Palliser HK., Peri KG., Olson DM. (2005). Delay of preterm birth in sheep by THG113.31, a prostaglandin F₂alpha receptor antagonist. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 193(1): 256–66.
64. Ireland JJ., Murphee RL. and Coulson PB. (1980). Accuracy of predicting stages of bovine estrous cycle by gross appearance of the corpus luteum. *J. Dairy Sci.* 63: 155–60.
65. İvit H., Köksal A., Yavuzşen HT., Çukurova K., Keklik A., Yıldız A., Zeybek Y. (2003). Erken doğum tehdidinde nifedipin ve ridotrin tedavilerinin karşılaştırılması. *T. Klin. Jineköl. Obst.* 13: 26–30.
66. Jacobson GA., Martinod S., Cunningham CP. (2006). Determination of *ceftiofur* in bovine plasma by HPLC-DAD. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 40(5): 1249–52.
67. Jaglan PS., Kubicek MF., Arnold TS., Cox BL., Robins RH., Johnson DB., Gilbertson TJ. (1989). Metabolism of *ceftiofur*. nature of urinary and plasma metabolites in rats and cattle. *J. Agric. Food Chem.* 37(4): 1112-8.
68. Janicek F., Franova S., Nosalova G., Visnovsky J. (2007). In vitro contractile response of human myometrium to oxytocin, PGF₂alpha, bradykinin and ET-1. *Bratisl. Lek. Listy.* 108(4–5): 174–8.
69. Jones SA., Brooks AN., Challis JRG. (1989). Steroids modulate corticotrophin-releasing factor production in human fetal membranes and placenta. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 68: 825–30.
70. Jordan HE. (1920). A Text book of histology. From University of California libraries. Sayfa: 525–38.
71. Kasimanickam R., Duffield TF., Foster RA., Gartley CJ., Leslie KE., Walton JS., Johnson WH. (2004). Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*. 62(1–2): 9–23.
72. Kaufmann C., Keller C., Oevermann A., Steiner A., Hirsbrunner G. (2008). Spontaneous contractility of bovine myometrium in vitro depending on topography and cycle phase. *Theriogenology*. 70(6): 880–6.

73. Kayacan N., Ertugrul F., Arici G., Karsli B., Akar M., Erman M. (2007). In vitro effects of opioids on pregnant uterine muscle. *Adv. Ther.* 24(2): 368–75.
74. Kniss DA. (1999). Cyclooxygenases in reproductive medicine and biology. *J. Soc. Gynecol. Invest.* 6: 285–92.
75. Kobayashi H., Hizaki K., Tuboi M., Katsuyama A., Ichikawa T., Tanaka N., Yoshida S., Narumiya, (1998). Impaired febrile response in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP3. *Nature.* 395: 281–84.
76. Kotwica G., Kurowicka B., Franczak A., Grzegorzewski W., Wrobel M., Mlynarczyk J., Kotwica J. (2003). The concentrations of catecholamines and oxytocin receptors in the oviduct and its contractile activity in cows during the estrous cycle. *Theriogenology.* 15; 60(5): 953–64.
77. Kotwica J., Wróbel M., Mlynarczyk J. (2006). The influence of polychlorinated biphenyls (PCBs) and phytoestrogens in vitro on functioning of reproductive tract in cow. *Review. Reprod. Biol.* 6(1): 189–94.
78. Königsson K. (2001). Induced Parturition and Retained Placenta in the Cow. Inhibition of prostaglandin F₂alpha synthesis and antibiotic therapy. Doctoral thesis. Department of Obstetrics and Gynaecology. Swedish University of Agricultural Sciences. Uppsala.
79. Königsson K., Gustafsson H., Gunnarsson A., Kindahl H. (2001). Clinical and Bacteriological Aspects on the Use of Oxytetracycline and Flunixin in Primiparous Cows with Induced Retained Placenta and Post-partal Endometritis. *Reprod. Dom. Anim.* 36: 247–56.
80. Königsson K., Odensvik K., Kindahl H. (2002). Endocrine, Metabolic and Clinical Effects of Intravenous Endotoxin Injection after Pre-Treatment with *Meloxicam* in Heifers. *Journal of Veterinary Medicine A.* 49(8): 408–14.
81. Kushner I., Rzewnicki DL. (1994). Acute phase response: General aspects. *Baillieres Clin. Rheumatol.* 8(3): 513–30.
82. Kündig H., Thun R., Zerobin K., Bachmann B. (1990). Die uterusmotorik des rindes während Spätgravidität, Geburt und Puerperium. I. Die Spontanmotorik. *Schweiz Arch. Tierheilkd.* 132: 77–84.
83. LeBlanc SJ. (2008). Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: A review., *The Veterinary Journal.* 176: 102–14.

84. Li ZG., Zhou L., Tang HF. (2006). Effects of levobupivacaine and bupivacaine on rat myometrium. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 7(9): 757–62.
85. Liggins GC. (1989). Can the benefits of antepartum corticosteroid treatment be improved? Review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 33(1): 25–30.
86. Lockwood PW., Johnson JC., Katz TL. (2003). Clinical efficacy of flunixin, carprofen and ketoprofen as adjuncts to the antibacterial treatment of bovine respiratory disease. *The Veterinary Record.* 152(13): 392–4.
87. Lohuis JA., Van Leeuwen W., Verheijden JH., Brand A., Van Miert AS. (1989). Flunixin meglumine and flurbiprofen in cows with experimental *Escherichia coli* mastitis. *Vet. Rec.* 124(12): 305–8.
88. Lopez BA., Rivera J., Europe-Finner GN., Phaneuf S., Asboth G. (1995). Parturition: activation of stimulatory pathways or loss of uterine quiescence? *Adv. Exp. Med. Biol.* 395: 435–51.
89. Ma XH., Wu WX., Nathanielsz PW. (1999). Differential regulation of prostaglandin EP and FP receptors in pregnant sheep myometrium and endometrium during spontaneous term labor. *Biol. Reprod.* 61: 1281–6.
90. MacKenzie LW., Cole WC., Garfield RE. (1985). Structural and functional studies of myometrial gap junctions. *Acta. Physiol. Hung.* 65(4): 461–72.
91. Martin LR., Williams WF., Russek E., Gross TS. (1981). Postpartum uterine motility measurements in dairy cows retaining their fetal membranes. *Theriogenology* 15: 513–24.
92. McKillen K., Thornton S., Taylor CW., (1999). Oxytocin increases the $[Ca^{2+}]_i$ sensitivity of human myometrium during the falling phase of phasic contractions. *Am. J. Physiol.* 276(2–1): 345–51.
93. Medeiros YS., Calixto JB., Ballejo G. (1988). Inhibitory effect of GnRH on isolated rat uterine muscle contractility. *Life Sci.* 42(21): 2055–62.
94. Melendez P., McHale J., Bartolome J., Archbald LF., Donovan GA. (2004). Uterine involution and fertility of holstein cows subsequent to early postpartum $PGF_{2\alpha}$ treatment for acute puerperal metritis. *J. Dairy Sci.* 87(10): 3238–46.
95. Miller A., Hong MK., Hutson JM. (2004). The broad ligament: a review of its anatomy and development in different species and hormonal environments, *Clin. Anat.* 17: 244–51.
96. Mitchell BF., Fang X., Wong S. (1998). Oxytocin: a paracrine hormone in the regulation of parturition? Review. *Rev. Reprod.* 3(2): 113–22.

97. Mitchell BF., Schmid B. (2001). Oxytocin and its receptor in the process of parturition. Review. J. Soc. Gynecol. Investig. 8(3): 122–33.
98. Morin DE., Shanks RD., McCoy GC. (1998). Comparison of antibiotic administration in conjunction with supportive measures versus supportive measures alone for treatment of dairy cows with clinical mastitis. J. Am. Vet. Med. Assoc. 213(5): 676–84.
99. Negishi M., Sugimoto Y., Ichikawa A. (1995). Molecular mechanisms of diverse actions of prostanoid receptors. Review. Biochim. Biophys Acta.1259(1): 109–19.
100. Norwitz ER., Robinson JN., Challis JRN. (1999). The control of labor. Engl. J. Med. 341(9): 660–6.
101. Noyan A. (1998). Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. Meteksan A.Ş. Ankara.
102. Ocal H., Yuksel M., Ayar A. (2004). Effects of gentamicin sulfate on the contractility of myometrium isolated from non-pregnant cows. Anim. Reprod. Sci. 84(3–4): 269–77.
103. Ocal H., Yuksel M., Ayar A. (2004). Gentamycin inhibition of KCl-induced contractions of myometrium isolated from non-pregnant and pregnant cows. VET. MED-CZECH. 49(11): 401–5.
104. Occhiuto F., Pino A., Palumbo DR., Samperi S., De Pasquale R., Sturlese E., Circosta C. (2009). Relaxing effects of Valeriana officinalis extracts on isolated human non-pregnant uterine muscle. J Pharm Pharmacol. 61(2): 251–6.
105. Odensvik K., Johansson IM. (1995). High-performance liquid chromatography method for determination of flunixin in bovine plasma and pharmacokinetics after single and repeated doses of the drug. Am. J. Vet. Res. 56(4): 489–95.
106. Okker H., Schmitt EJ., Vos PL., Scherpenisse P., Bergwerff AA., Jonker FH. (2002). Pharmacokinetics of *ceftiofur* in plasma and uterine secretions and tissues after subcutaneous postpartum administration in lactating dairy cows. J. Vet. Pharmacol. Ther. 25(1): 33–8.
107. Olson DM., Skinner K., Challis JR. (1983). Estradiol–17 beta and 2-hydroxyestradiol–17 beta-induced differential production of prostaglandins by cells dispersed from human intrauterine tissues at parturition. Prostaglandins 25(5): 639–51.
108. Öcal H. (1991). İneklerde intrauterin ilaç uygulamasının ovaryum faaliyetleri ve uterus üzerine etkisi., Doktora Tezi, T.C. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Elazığ.
109. Öcal H. (2007). Puerperal dönem ve sorunları, “Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite” (Editor) Alaçam E. Altıncı Baskı. Medisan Yayınevi. Sayfa: 213–31.

110. Öcal H., Ayar A., Yüksel M., Saat N. (2006). Gebe olmayan izole inek myometriyumunun spontan kasılmaları üzerine fluniksin megluminin etkisi, II. Türk Veteriner Jinekoloji Kongresi (Uluslar Arası Katılımlı). 2-5 Kasım. Belek/ANTALYA.
111. Öcal H., Yıldız H., Aydın M., Akar Y. (1999). İneklerde subklinik mastitisin danofloxacin ile tedavisi, F.Ü. Sağlık Bil. Enst. Dergisi, 13: 399-404.
112. Palmer C. (2003). Postpartum metritis in cattle: A review of the condition and the treatment. Large Animal Veterinary Rounds. 3(8): 1-6.
113. Parkington HC., Coleman HA. (1988). Ionic mechanisms underlying action potentials in myometrium. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 15(9): 657-65.
114. Parkington HC., Tonta MA., Brennecke SP., Coleman HA. (1999). Contractile activity, membrane potential, and cytoplasmic calcium in human uterine smooth muscle in the third trimester of pregnancy and during labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 181(6): 1445-51.
115. Petrocelli T., Lye SJ. (1993). Regulation of transcripts encoding the myometrial gap junction protein, connexin-43, by estrogen and progesterone. Endocrinology. 133(1): 284-90.
116. Pomini F., Caruso A., Challis JRG. (1999). Interleukin-10 modifies the effects of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α on the activity and expression of prostaglandin H synthase-2 and the NAD⁺-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in cultured term human villous trophoblast and chorion trophoblast cells. J. Clin. Endocrinol. Metab. 84: 4645-51.
117. Poore KR., Young IR., Hirst JJ. (1999). Efficacy of the selective prostaglandin synthase type 2 inhibitor nimesulide in blocking basal prostaglandin production and delaying glucocorticoid-induced premature labor in sheep. Am. J. Obstet. Gynecol. 180: 1244-53.
118. Prescott J., Baggot D. (1993). Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Iowa University State Press, Iowa. Sayfa: 110-3.
119. Quartero HW., Noort WA., Fry CH., Keirse MJ. (1991). Role of prostaglandins and leukotrienes in the synergistic effect of oxytocin and corticotropin-releasing hormone (CRH) on the contraction force in human gestational myometrium. Prostaglandins 42(2): 137-50.

120. Risco CA., Hernandez J. (2003). Comparison of *ceftiofur* hydrochloride and estradiol cypionate for metritis prevention and reproductive performance in dairy cows affected with retained fetal membranes. *Theriogenology*. 60(1): 47–58.
121. Roberts SJ. (1986). *Veterinary obstetrics and genital diseases*. *Theriogenology*. 3rd ed., Published by the author, Woodstock, VT.
122. Roncada P., Ermini L., Schleuning A., Stracciari GL., Strocchia A. (2000). Pharmacokinetics and residual behaviour in milk of oxytetracycline in cows following administration of uterine pessaries. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 23(5): 281–5.
123. Salamon E., Okkinga K., Philipp H., Justus C. (1998). Placebo-controlled dose titration study of *meloxicam* (Metacam) in calves with febrile respiratory disease. *Proceedings of the 20th Congress of the World Association for Buiatrics*. Sydney. 1132 Abstract 103.
124. Salamon E., Schmidt H., Henderson A., Okkinga K. (2000). Effects of *meloxicam* on tromboxane levels in calves with experimentally induced endotoxaemia. *BCVA* 8: 37–38.
125. Samad TA., Moore KA., Sapirstein A., Billet S., Allchorne A., Poole S., Bonventre JV., Woolf CJ. (2001). Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*. 410(6827): 425–7.
126. Sanborn BM. (2000). Relationship of ion channel activity to control of myometrial calcium. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 7(1): 4–11.
127. Sanders KM., Tamás Ö., Sang DK., Sean MW. (2000). A Novel pacemaker mechanism drives gastrointestinal rhythmicity news in *Physiological Sciences*. 15: 291–8.
128. Sawdy R., Pan H., Sullivan M., Bennett P. (2003). Effect of selective vs. non-selective cyclo-oxygenase inhibitors on fetal membrane prostaglandin synthesis. *J. Obstet. Gynaecol.* 23(3): 239–43.
129. Sawdy R., Slater D., Fisk N., Edmonds DK., Bennett P. (1997). Use of a cyclo-oxygenase type-2-selective non-steroidal antiinflammatory agent to prevent preterm labour. *Lancet*. 350: 265–7.
130. Sawdy RJ., Sullivan MHF., Bennett PR. (2003). The effects of non-steroidal anti-inflammatory compounds on human myometrial contractility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 109: 33–40.
131. Scott JE., Grigsby PL., Hirst JJ., Jenkin G. (2001). Inhibition of prostaglandin synthesis and its effect on uterine activity during established premature labor in sheep. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 8(5): 266–76.

132. Servi K., H. Kara (2001). Oksitoksinle uyarılan in vitro sığır myometriumu üzerine eritromisin farklı dozlarının etkileri. F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi. 15(1): 179–184.
133. Servi K., H. Kara (2001). Oksitosinle kontraktile edilen in vitro kedi myometriumu üzerine eritromisin etkisinin araştırılması. F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi. 15(2): 375–80.
134. Servi K., Kara H. (2001). İn vitro kedi myometriumu üzerine gentamisin farklı dozlarının etkisi. F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi, 15(2): 381–6.
135. Servi K., Kara H. (2001). Oksitosinle kontraktile edilen in vitro sığır myometriumu üzerine gentamisin farklı dozlarının etkileri. F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi. 15(1): 189–94.
136. Servi K., Kara H. (2001). Spontan ve oksitosinle indüklenen rat uterus kontraksiyonları üzerine farklı dozlarda gentamisin ve eritromisin etkilerinin in vitro araştırılması. F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi. 15(1): 199–206.
137. Shemesh M. (2001) Actions of gonadotrophins on the uterus. *Reproduction*. 121(6): 835–42.
138. Shemesh M., Mizrachi D., Gurevich M., Stram Y., Shore LS., Fields MJ. (2000). Direct Involvement of Luteinizing Hormone in Uterine Function. *Reproduction in Domestic Animals*. 35(3–4): 163–6.
139. Shmygol A., Gullam J., Blanks A., Thornton S.(2006). Multiple mechanisms involved in oxytocin-induced modulation of myometrial contractility. *Acta. Pharmacol. Sin.* 27(7): 827–32.
140. Shmygol A., Wray S. (2004). Functional architecture of the SR calcium store in uterine smooth muscle. *Cell Calcium*. 35(6): 501–8.
141. Siler-Khodr TM., Kang IS., Koong MK. (1996). Dose-related action of estradiol on placental prostanoid production. *Prostaglandins*. 51(6): 387–401.
142. Slater DM., Dennes WJ., Campa JS., Poston L., Bennett PR. (1999). Expression of cyclo-oxygenase types-1 and -2 in human myometrium throughout pregnancy. *Mol. Hum. Reprod*. 5: 880–4.
143. Slattery MM., Friel AM., Healy DG., Morrison JJ. (2001). Uterine relaxant effects of cyclooxygenase-2 inhibitors in vitro. *Obstet. Gynecol*. 98(4): 563–9.
144. Smith SK., Kelly RW. (1987). Glucocorticoids do not share with progesterone the potent inhibitory action on prostaglandin synthesis in human proliferative phase endometrium. *Prostaglandins*. 33(6): 919–29.
145. Sultatos LG. (1997). Mechanisms of drugs that affect uterine motility. *Review. J. Nurse Midwifery*. 42(4): 367–70.

146. Taverne MAM., van der Weyden GC., Fontijne P. (1979). Preliminary observations on myometrial electrical activity before, during and after parturition in the cow. In: Hoffmann B., Mason IL., Schmidt J. (eds): "Calving Problems and Early Viability of the Calf". The Hague: Martinus Nijhoff. 4: 297–311.
147. Thind AS., Turner RJ. (2008). In vitro effects of propofol on gravid human myometrium. *Anaesth. Intensive Care.* 36(6): 802–6.
148. Thun R., Kündig H., Zerobin K., Kindahl H., Gustafsson BK., Ziegler W. (1993). Uterine motility of cattle during late pregnancy, labor and puerperium. III. Use of flunixin meglumine and endocrine changes. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 135(11–12): 333–44.
149. Tica VI., Tica AA., Carlig V., Banica OS. (2007). Magnesium ion inhibits spontaneous and induced contractions of isolated uterine muscle. *Gynecol. Endocrinol.* 23(7): 368–72.
150. Tsatsaris V., Cabrol D., Carbonne B.(2004). Pharmacokinetics of tocolytic agents. Review. *Clin. Pharmacokinet.* 43(13): 833–44.
151. Uozumi N., Kume K., Nagase T., Nakatani N., Ishii S., Tashiro F., Komagata Y., Maki K., Ikuta K., Ouchi Y., Miyazaki J., Shimizu T. (1997). Role of cytosolic phospholipase A₂ in allergic response and parturition. *Nature.* 390(6660): 618–22.
152. Ushikubi F., Segi E., Sugimoto Y., Murata T., Matsuoka T., Kobayashi T., Hizaki H., Tuboi K., Katsuyama M., Ichikawa A., Tanaka T., Yoshida N., Narumiya S. (1998). Impaired febrile response in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP₃. *Nature.* 395(6699): 281–4.
153. Van Hoof N., De Wasch K., Poelmans S., Noppe H., De Brabander H. (2004). Multi-residue liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the detection of non-steroidal anti-inflammatory drugs in bovine muscle: optimisation of ion trap parameters. *Rapid Communications in Mass Spectrometry.* 18: 2823–9.
154. Vane JR., Botting JR. (1996). The history of anti-inflammatory drugs and their mechanism of action In: Bazan N., Botting J. and Vane J. (Editors). "New targets of inflammation: Inhibitors of COX-2 or adhesion molecules". Kluwer Academic, Dordrecht. Sayfa: 1–12.
155. Vane JR., Botting RM. (1998). Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm. Res.* 47(2): 78–87.

156. Venable JH., McDonald LE. (1958). Postparturient bovine uterine motility—normal and after experimentally produced retention of the fetal membranes. *Am. J. Vet. Res.* 19: 308–13.
157. Wathes DC., Porter DG. (1982). Effect of uterine distension and oestrogen treatment on gap junction formation in the myometrium of the rat. *J. Reprod. Fertil.* 65(2): 497–505.
158. Weiss G. (2000). Endocrinology of parturition 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 85(12): 4421–5.
159. Wisdom GB. (1976). Enzyme-immunoassay. *Clinical Chemistry.* 22 (8): 1243–55.
160. Wray S. (1993). Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. *Am. J. Physiol.* 264(1-1): 1–18.
161. Wray S., Jones K., Kupittayanant S., Li Y., Matthew A., Monir-Bishty E., Noble K., Pierce SJ., Quenby S., Shmygol AV. (2003). Calcium signaling and uterine contractility. Review. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 10(5): 252–64.
162. Wray S., Kupittayanant S., Shmygol A., Smith RD., Burdyga T. (2001). The physiological basis of uterine contractility: a short review. *Exp. Physiol.* 86(2): 239–46.
163. Wróbel M., Kamiński K., Kotwica J. (2005). In vitro effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) on the contractility of bovine myometrium from the periovulatory stage of the estrous cycle. *Reprod. Biol.* 5(3): 303–19.
164. Wu WX., Derks JB., Nathanielsz PW. (1996). Effects of glucocorticoids on estrogen receptor messenger ribonucleic acid in the pregnant ovine myometrium in vivo and in vitro. *Biol. Reprod.* 54(1): 230–41.
165. Wu WX., Ma XH., Coksaygan T., Chakrabarty K., Collins V., Rose J., Nathanielsz PW. (2004). Prostaglandin mediates premature delivery in pregnant sheep induced by estradiol at 121 days of gestational age. *Endocrinology.* 145(3): 1444–52.
166. Xie WL., Chipman JG., Robertson DL., Erikson RL., Simmons DL. (1991). Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 88(7): 2692–6.
167. Yousif MH., Thulesius O. (1998). Tocolytic effect of the cyclooxygenase–2 inhibitor, *meloxicam*: Studies on uterine contractions in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* (50): 681–5.
168. Zuo J., Lei ZM., Rao CV., Pietrantoni M., Cook VD. (1994). Differential cyclooxygenase–1 and –2 gene expression in human myometria from preterm and term deliveries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79: 894–9.

8. ÖZGEÇMİŞ

Afyonkarahisar'ın Bolvadin ilçesinde 1981 yılında doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Bolvadin'de tamamladıktan sonra, 1998 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne yerleştirildim. Aynı fakülteden 2003 yılında mezun oldum. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Programı Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalında 2003 güz döneminde eğitime başladım ve 2004 Mayıs ayında 50/d kadrosuna atandım. Anadolu Üniversitesi İşletme Fakültesi İşletme Bölümünden 2008 yılında mezun oldum. Evli ve 2 çocuk babasıyım.