

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK FARMAKOLOJİ-TOKSİKOLOJİSİ ANA BİLİM DALI



**OKSİTETRASİKLİN VE FLUNİKSİN MEGLUMİNİN GEBE
OLMAYAN SIĞIR MİYOMETRİUMU ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İZOLE ORGAN BANYOSU SİSTEMİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Doktora Tezi

Aylin PEHLİVAN ALKAN

Danışman

Doç. Dr. Enes ATMACA

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.VET.1904.22.017 proje numarası ile desteklenmiştir.

SAMSUN
2025

TEZ KABUL VE ONAYI

Aylin PEHLİVAN ALKAN tarafından, Doç. Dr. Enes ATMACA danışmanlığında hazırlanan “OKSİTETRASİKLİN VE FLUNİKSİN MEGLUMİNİN GEBE OLMAYAN SIĞIR MİYOMETRİUMU ÜZERİNE ETKİLERİNİN İZOLE ORGAN BANYOSU SİSTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 17.1.2025 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Ender YARSAN Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye	Doç. Dr. Enes ATMACA Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye	Prof. Dr. Yavuz Kürşad DAŞ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye	Prof. Dr. Hüsametdin EKİCİ Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye	Doç. Dr. Emre ÖZAN Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Laboratuvar Hayvanları Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof.Dr. Faik Ahmet SESLİ
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Doktora tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığımı taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi ?

Evet (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır

25 /12 /2024
Aylin PEHLİVAN ALKAN

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı : OKSİTETRASİKLİN VE FLUNİKSİN MEGLUMİNİN GEBE OLMAYAN SIĞIR MİYOMETRİUMU ÜZERİNE ETKİLERİNİN İZOLE ORGAN BANYOSU SİSTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 25 Aralık 2024 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 8

Tek kaynak oranı : % 1 çıkmıştır.

25 /12 /2024
Doç. Dr. Enes ATMACA

ÖZET

OKSİTETRASİKLİN VE FLUNİKSİN MEGLUMİNİN GEBE OLMAYAN SIĞIR MİYOMETRİYUMU ÜZERİNE ETKİLERİNİN İZOLE ORGAN BANYOSU SİSTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Aylin PEHLİVAN ALKAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Ana Bilim Dalı

Doktora, Ocak/2025

Danışman: Doç. Dr. Enes ATMACA

Bu çalışmanın amacı, özellikle süt sığırlarında postpartum dönemde sıkça görülen uterus hastalıklarının tedavisinde kullanılan oksitetrasiklin ve fluniksin megluminin, gebe olmayan sığır miyometriyumu üzerindeki etkilerini izole organ banyosu sistemi kullanarak değerlendirmektir. Bu farmakolojik ajanların uterus kasılmaları üzerindeki etkilerinin incelenmesi, tedavi protokollerinin etkinliğini artırmaya yönelik önemli bilgiler sunmayı ve postpartum uterus hastalıklarının tedavisinde daha etkin farmakoterapötik stratejiler geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

Çalışmada, oksitetrasiklin (1×10^{-6} - 9×10^{-4} M) ve fluniksin megluminin (1×10^{-6} - 2×10^{-4} M) farklı konsantrasyonları kullanılarak izole organ banyosu sistemi ile miyometriyal kasılmalar üzerindeki etkileri incelendi. Kasılmalar, 0.5 nM oksitosin ile uyarıldı ve miyometrium aktivitesi eğri altında kalan alan (AUC), dakika başına pik sayısı (BPM) ve ortalama pik yüksekliği (PMAKS) parametreleriyle değerlendirildi. Fluniksin megluminin AUC, BPM ve PMAKS parametreleri için IC50 değerleri sırasıyla 3.17×10^{-5} M, 1.74×10^{-5} ve 5.41×10^{-5} olarak, fluniksin meglumin ve oksitetrasiklin kombinasyon uygulamasında ise AUC, BPM ve PMAKS parametreleri için IC50 değerleri sırasıyla 3.60×10^{-5} , 2.03×10^{-5} ve 7.54×10^{-5} M olarak hesaplandı. Bu bulgulara göre, fluniksin meglumin miyometriyal kontraktileti tüm parametreler üzerinden anlamlı şekilde inhibe etti, oksitetrasiklin yüksek konsantrasyonlarda AUC değerinde artışa neden olurken BPM ve PMAKS değerlerinde doz bağımlı inhibisyon eğilimi gösterdi ancak bu etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapıldığında AUC (8×10^{-5} ve 1×10^{-4} M) ve PMAKS (6×10^{-5} , 8×10^{-5} ve 1×10^{-4} M) parametreleri için yüksek konsantrasyonlarda, BPM için ise (1×10^{-6} ve 1×10^{-5} M) düşük konsantrasyonlarda fluniksin megluminin tek başına miyometriyum aktivitesini daha güçlü bir şekilde inhibe ettiği, oksitetrasiklinle kombinasyon halinde uygulandığında ise inhibisyon etkisinin azaldığı belirlendi ($p < 0.05$). Bununla birlikte, bu üç parametreden elde edilen IC50 değerleri ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalar miyometriyal inhibisyon etkisi bakımından birbiriyle uyumlu bulundu.

Anahtar Sözcükler: Oksitetrasiklin, Fluniksin meglumin, İzole organ banyosu, Miyometriyal kontraktileti, IC50.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS OF OXYTETRACYCLINE AND FLUNIXIN MEGLUMINE ON THE NON-PREGNANT BOVINE MYOMETRIUM USING AN ISOLATED ORGAN BATH SYSTEM

Aylin PEHLIVAN ALKAN

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology

Ph.D., January/2025

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Enes ATMACA

The aim of this study was to evaluate the effects of oxytetracycline and flunixin meglumine on non-pregnant bovine myometrium using an isolated organ bath system. The investigation of the effects of these pharmacologic agents on uterine contractions aims to provide important information to improve the efficacy of treatment protocols and contribute to the development of more effective pharmacotherapeutic strategies for the treatment of postpartum uterine diseases.

In this study, the effects of oxytetracycline (1×10^{-6} - 9×10^{-4} M) and flunixin meglumine (1×10^{-6} - 2×10^{-4} M) at different concentrations were examined on myometrial contractions using an isolated organ bath system. Contractions were induced with 0.5 nM oxytocin and myometrial activity was evaluated by area under the curve (AUC), beats per minute (BPM) and maksimum peak amplitude (PMAKS) parameters. The IC₅₀ values of flunixin meglumine for AUC, BPM and PMAKS parameters were calculated as 3.17×10^{-5} , 1.74×10^{-5} and 5.41×10^{-5} M, respectively, and the IC₅₀ values of flunixin meglumine and oxytetracycline for AUC, BPM and PMAKS parameters were calculated as 3.60×10^{-5} , 2.03×10^{-5} and 7.54×10^{-5} M, respectively. According to these findings, flunixin meglumine significantly inhibited myometrial contractility over all parameters, oxytetracycline showed a dose-dependent inhibition pattern in BPM and PMAKS values while leading to an increase in AUC value at high concentrations, but this effect was not statistically significant. When a statistical comparison was made between the groups, it was determined that flunixin meglumine alone inhibited myometrium activity more strongly at higher concentrations for AUC (8×10^{-5} and 1×10^{-4} M) and PMAKS (6×10^{-5} , 8×10^{-5} and 1×10^{-4} M) parameters and at lower concentrations for BPM (1×10^{-6} and 1×10^{-5} M), while the inhibition effect decreased when applied in combination with oxytetracycline ($p < 0.05$). However, IC₅₀ values obtained from these three parameters and statistical comparisons between the groups were consistent with each other in terms of myometrial inhibition effect.

Keywords: Oxytetracycline, Flunixin meglumine, Isolated organ bath, Myometrial contractility, IC₅₀.

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Öncelikle doktora eğitimimin tüm aşamalarında bilgisi ve tecrübeleriyle bana her zaman yol gösteren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Enes ATMACA hocama teşekkürlerimi sunmak isterim. Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY'a kıymetli bilgileri ve tecrübeleri ile doktora sürecime yön verdikleri ve katkıda buldukları için teşekkürlerimi sunarım. Değerli hocalarım, Prof. Dr. Yavuz Kürşad DAŞ'a tüm doktora sürecimde ve özellikle tez aşamasında değerli bilgileri ile katkıda buldukları için, değerli hocam Prof. Dr. Dilek GÜVENÇ'e bilgisi, desteği ve teşvikleri ile hep yanımda olduğu için teşekkür ederim. Tez izleme komitemde yer alan değerli hocam Doç. Dr. Emre ÖZAN'a tezime olan katkıları için teşekkürlerimi sunarım. Sevgili meslektaşım Araş. Gör. Zeyno NUHOĞLU'ya tüm doktora ve tez sürecimdeki yardımları ve arkadaşlığı için teşekkür ederim.

Destekleri ve sevgileri ile her zaman arkamda duran ve bana olan güvenlerini hiç kaybetmeyen annem Ayşe PEHLİVAN ve babam Armağan PEHLİVAN'a çok teşekkür ederim. Hayat yolculuğumun her aşamasında olduğu gibi doktora sürecimde de sevgisi ve güveni ile yanımda durup bana sonsuz destek olan sevgili eşim Cihan ALKAN'a, varlığı ve sevgisi ile güç bulduğum güzel kızım Simay ALKAN'a çok teşekkür ederim.

Tez projeme PYO.VET.1904.22.017 proje numarası ile destek sağlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

Aylin PEHLİVAN ALKAN

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. İzole Organ Banyosu Sistemi	6
2.2. Uterus Kontraksiyonlarının Fizyolojisi	9
2.3. İlaçların Uterus Kontraksiyonları Üzerine Etkisi.....	10
2.3.1. NSAİİ'lerin Uterus Kontraksiyonları Üzerine Etkisi	12
2.3.2. Antibiyotiklerin Uterus Kontraksiyonları Üzerine Etkisi.....	13
2.4. Fluniksin Meglumin	14
2.5. Oksitetrasiklin	15
2.6. Oksitosin.....	16
3. MATERYAL VE YÖNTEM	17
3.1. Kimyasallar ve FTS Solüsyonunun Hazırlanması.....	17
3.2. Uterus Dokusunun Temini ve Hazırlanması	17
3.3. Deney Protokolü.....	19
3.4. İstatistiksel Analiz ve Sonuçların Değerlendirilmesi	20
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	21
4.1. Fluniksin meglumin uygulanan banyolarda PMAKS, AUC, BPM parametreleri için IC50 değerleri.....	21
4.2. Oksitetrasiklinin oksitosinle uyarılmış uterus kasılmaları üzerine etkisi	23
4.3. Fluniksin meglumin ve oksitetrasiklin uygulanan banyolarda PMAKS, AUC, BPM parametreleri için IC50 değerleri.....	25
4.4. IC50 değerleri.....	28
5. SONUÇ	39
KAYNAKLAR	41
ÖZ GEÇMİŞ.....	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

AUC	: Eğri altında kalan alan (Area under the curve)
BPM	: Dakikadaki pik sayısı (Beats per minutes)
BRD	: Sığır solunum yolu hastalığı (Bovine respiratory disease)
COX	: Siklooksijenaz (Cyclooxygenase)
CLM	: Güven aralığı (Confidence of limits)
DMSO	: Dimetil sülfoksit
EC50	: Yarım maksimal etkili konsantrasyon (Effective concentrations fifty)
FDA	: Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
FTS	: Fizyolojik tuz solüsyonu
IC50	: Yarım maksimal inhibitör konsantrasyon (Inhibitory concentrations fifty)
MLCK	: Miyozin hafif zincir kinaz (Myosin light chain kinase)
MLCP	: Miyozin hafif zincir fosfataz (Myosin light chain phosphatase)
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staph. aureus</i> (Methicillin resistant <i>Staph. aureus</i>)
NSAİİ	: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç
PG	: Prostaglandin
PGE	: Prostaglandin E
PGF2 α	: Prostaglandin F2 α
PMAKS	: Ortalama pik yüksekliği
PMN	: Polimorf nükleer lökosit
TBZ	: 4-hidroksi tiyobenzamidin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İzole organ banyosu sistemi (MAY IOBS 99, Commat, Türkiye), OMÜ Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Ana Bilim Dalı Laboratuvarı, 2023	7
Şekil 2.2. Çift çeperli (ısı ceketli) izole organ banyosunun şematik gösterimi (Jespersen vd., 2015).....	8
Şekil 3.1. Endometriyum tabakası temizlenmiş miyometriyum örneği.....	18
Şekil 3.2. İzole organ banyosuna asılmaya hazır miyometrial kas şeridi	18
Şekil 3.3. İzole organ banyolarına asılmış kas şeritleri.....	19
Şekil 4.1. Fluniksin megluminin oksitosin ile uyarılmış uterus kasılmaları üzerine etkisi	22
Şekil 4.2. Oksitetrasiklinin oksitosin ile uyarılmış uterus kasılmaları üzerine etkisi	24
Şekil 4.3. Fluniksin meglumin ve oksitetrasiklin kombinasyonunun oksitosin ile uyarılmış uterus kasılmaları üzerine etkisi.....	26
Şekil 4.4. Fluniksin megluminin tek başına ve oksitetrasiklinle birlikte uterus AUC değeri üzerindeki inhibitör etkisinin karşılaştırılması (ortalama \pm SEM).....	27
Şekil 4.5. Fluniksin megluminin tek başına ve oksitetrasiklinle birlikte uterus BPM değeri üzerindeki inhibitör etkisinin karşılaştırılması (ortalama \pm SEM).....	27
Şekil 4.6. Fluniksin megluminin tek başına ve oksitetrasiklinle birlikte uterus PMAKS değeri üzerindeki inhibitör etkisinin karşılaştırılması (ortalama \pm SEM)...	28

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Flunüksin meglumin ve kombinasyon grupları IC50 değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 4.2. Flunüksin meglumin ve kombinasyon (flunüksin meglumin ve oksitetrasiklin) grubunun istatistik değerlerinin karşılaştırılması	29



1. GİRİŞ

Doğum sonrası (Postpartum) dönem, uterus enfeksiyonlarına karşı hassasiyetin arttığı, birçok enfeksiyöz ve metabolik hastalığın görülebildiği kritik bir dönemdir (Credille ve Giguere, 2015). Bu dönemde uterus, doğal antibakteriyel mekanizmalar sayesinde kendini yenileyebilme özelliğine sahiptir. Bu mekanizmalar arasında lokal antikor üretimi, nötrofillerin ve makrofajların fagositik etkisi, salgıların mekanik etkisi ve miyometriyumun kasılma aktivitesi yer almaktadır. Bununla birlikte plasenta retensiyonu, hipokalsemi ve negatif enerji dengesi gibi sorunlar yaşayan sığırlarda uterus kendini temizleme işlevini yerine getirememekte ve metritis gibi döl verimini olumsuz etkileyen patolojiler gelişebilmektedir. Bu inflamatuvar süreçler uterusun doğum öncesi haline dönmesi anlamına gelen uterus involüsyon sürecinin uzamasına ve ovaryum aktivitesinin yeniden başlamasında gecikmeye yol açmaktadır (Credille ve Giguere, 2015; Piccinno vd., 2014).

Akut puerperal metritis ve klinik metritis, süt sığırlarında doğum sonrası dönemde meydana gelen en yaygın uterus enfeksiyonlarından (Jeremejeva vd., 2012). Klinik metritis, süt çiftliklerinde yaygın olarak karşılaşılan bir komplikasyondur ve gebe kalma süresinin uzaması ile süt veriminin azalması nedeniyle de ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Klinik metritis vakalarından genellikle *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes* gibi patojen bakteriler izole edilmektedir (Mileva vd., 2020). Akut puerperal metritis ise uterusun bakteriyel enfeksiyonu sonucu şekillenen, vücut sıcaklığının 39,5 °C'nin üstüne çıktığı, kötü kokulu sulu kırmızı-kahverengi uterus akıntısı ile karakterize sistemik bir hastalıktır ve doğumdan sonraki ilk 2 hafta (özellikle 4-10 gün) içerisinde meydana gelmektedir (Alkan ve Erdem, 2018). Hayvan refahını olumsuz yönde etkileyen bu enfeksiyonlar, döl ve süt veriminin azalması, doğum-yeniden gebe kalma arasındaki sürenin uzamasına neden olması gibi önemli ekonomik kayıplara neden olabilmektedir (Kaya vd., 2015).

Postpartum uterus enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotikler, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), hormonlar veya bunların kombinasyonları, intrauterin antibiyotik-antiseptik uygulamaları gibi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu ajanlar; patojenlerin uterusu elimine edilmesi ve uterusun savunma sisteminin uyarılmasına katkıda bulunmakta ve yangısal faktörlerin döl verimi üzerine olan olumsuz etkilerini ortadan kaldırmaktadır (Kaya vd., 2015).

Özellikle akut puerperal metritis vakalarının tedavisinde hayvanın yaşamını tehdit eden toksik durumu ortadan kaldırmak amacıyla; antibiyotikler, sıvı-elektrolit takviyesi ve NSAİİ yaygın olarak kullanılmaktadır (Alkan ve Erdem, 2018). *E.coli* gibi gram (-) bakteriler sistemik dolaşıma endotoksin salınımına neden olmakta ve endometriyum aracılığıyla da endotoksin rezorpsiyonu şekillenmektedir. Endotoksinlerden kaynaklanan bu toksisite, prostaglandinlerin (PG'lerin) oluşumunu etkili bir şekilde engelleyen siklooksijenaz (COX) enzim inhibitörleri ile tedavi edilerek önlenmektedir. Bu nedenle COX inhibitörlerinin plasenta retensiyonu ve endometritis gibi hastalık belirtilerinin tedavisinde yararlı araçlar olabileceği bildirilmiştir (Königsson vd., 2001).

COX enzimleri tarafından sentezlenen PG'ler birçok fizyolojik ve patolojik olayda görev almaktadırlar. İmmun yanıtın ve yangının düzenlenmesi, kalsiyum hareketi, damar düz kaslarının kasılması ve gevşemesi, trombositlerin toplanması ve ayrılması ile vücut sıcaklığının düzenlenmesi gibi birçok olayda PG'ler rol oynamaktadır. Aynı zamanda ovulasyon, luteal fonksiyon, gebeliğin maternal kabulü, implantasyon, doğum ve doğum sonrasında ovaryum aktivitesinin yeniden başlaması gibi çeşitli reproduktif olaylarda görev alırlar. PG'ler, doğum sırasında yavrunun dünyaya gelmesini sağlamak amacıyla uterus kasılmalarını indüklemek için oksitosin ile birlikte çalışırlar. PG'lerin bu önemli etkilerinin düzenlenmesinde NSAİİ'lar sıklıkla kullanılmaktadır. NSAİİ'dan biri olan flunixin meglumin, arazişonik asidin siklik endoperoksidadlara dönüştürülmesi için gereken COX enzimini inhibe ederek PG sentezini engeller ve uterus hastalıklarının sağaltımında da sıklıkla tercih edilmektedir (Alkan ve Erdem, 2018; Vivrette vd., 1995).

Akut puerperal metritis ve klinik metritis gibi uterus enfeksiyonlarında NSAİİ'a ek olarak geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilmektedir. Bu antibiyotik gruplarından biri olan tetrasiklinler, uterus enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Mileva vd., 2020). Uterus hastalıklarının tedavisinde antibiyotikler tek başına veya ekbolik maddelerle birlikte, lokal ya da sistemik olarak uygulanmaktadır. Parenteral (sistemik) uygulamada intrauterin tedavilere göre uterusun tüm katmanlarına ve ovaryumlara daha geniş bir ilaç dağılımı sağlanmakta ve intrauterin uygulamalarda görülebilen endometriyum hasarı riski azalmaktadır. Ayrıca akut puerperal metritis gibi uterusun derin katmanlarına nüfuz eden ve sistemik reaksiyonlara yol açan enfeksiyonlarda sistemik antibiyotik kullanımı önerilmektedir (Gohar vd., 2018; Jeremejeva vd., 2012; Kaya vd., 2015).

Veteriner sahada antibiyotik sağaltımının etkili bir şekilde yapılabilmesi için antibiyotik moleküllerinin temel kimyasal yapılarının, etki mekanizmalarının, antimikrobiyel etkinliklerinin, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin doğru bir şekilde anlaşılması büyük önem taşımaktadır (Şahin vd., 2020). Antibiyotikler, antibiyotik etkilerinin yanı sıra uterus üzerinde farmakolojik etkiler de gösterebilmektedirler. Yapılan çalışmalar, bazı antibiyotiklerin düz kasların kontraktilesini doğrudan modüle edebildiğini göstermiştir. Ancak bu etki incelenen tür, doku ve organa bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Örneğin; eritromisin sıçan miyometriyumunda kasılma sıklığı ve genliğinde bir artışa neden olurken, klaritromisin, neomisin, gentamisin, klindamisin ve seftriakson çeşitli türlerde (insan, sıçan ve inek) miyometrial kontraktilesinin azalmasına neden olmuştur. Uterus kasılması tüm memelilerde sperm ve embriyonun taşınması, gebelik ve doğum gibi pek çok reproduktif olayda önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda uterus enfeksiyonlarında mikroorganizma ve inflamatuvar ürünler içeren eksudatın dışarı atılmasına da yardımcı olmaktadır. Uterus düz kas aktivitesinin düzenlenmesinde hormonal, nöral ve metabolik aktiviteler, nöromediyatörler, iyon kanalları ve hücre içi sinyal sistemleri rol oynamaktadır. Miyometriyal kasılma ile ilgili mekanizmaları ve bunların olası farmakolojik modülasyonunu anlamak, doğum ve jinekoloji ile klinik farmakoloji alanları açısından büyük önem taşımaktadır. Miyometriyal kasılmaların kontrolü, yalnızca doğumun yönetimi ve anlaşılması için değil, aynı zamanda doğum sonrası uterus involüsyonuna hızlı ve doğru yanıt verilmesi açısından da kritik öneme sahiptir (Piccinno vd., 2014; Trak vd., 2019).

İlaçların biyolojik hedeflerle etkileşimi ve bu hedeflere ulaştırılması farmakoterapide büyük bir öneme sahiptir. İlaçlar, spesifik hedef moleküllerle etkileşime girerek istenen veya istenmeyen etkilerini oluştururlar. Bir ilacın uygulanması ile vücutta bu etkilerin ortaya çıkması arasındaki olay zinciri, ilaç etkilerindeki değişkenliğe sebep olan iki faktöre bağlıdır. İlki, ilacın moleküler hedeflere iletimini ve bu hedeflerden uzaklaştırılmasını belirleyen süreçleri içerir ve farmakokinetik olarak adlandırılır. Diğer faktör ise, ilaç molekülünün biyolojik hedefle etkileşimini inceleyen farmakodinamidir. Farmakodinami, ilacın etki yerindeki konsantrasyonu ile ortaya çıkan etki arasındaki ilişkiyi ifade eder; buna terapötik ve yan etkilerin zaman süreci ve yoğunluğu da dahildir. Klinik farmakoloji, farmakokinetik ve farmakodinamik verileri kullanarak ilaç etkilerinin canlılar arasında nasıl değişkenlik gösterdiğini ortaya koyar, bu değişkenliğin altında yatan

mekanizmaları belirler ve böylece mevcut ilaçlarla tedaviyi iyileştirmenin yanı sıra, hastalıkların tedavisinde etkili olabilecek yeni ilaçların da ortaya çıkmasına katkıda bulunur (Dipiro vd., 2002; Roden, 1995). Metritis ve endometritis gibi uterus hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçların uterus dokusuna yeterli konsantrasyonda ulaşım hedef bölgeyi etkileyebilmesi ve istenen terapötik etkinin elde edilmesi bu farmakolojik süreçlere bağlıdır. Sonuç olarak, farmakokinetik ve farmakodinamik süreçlerin anlaşılması, uterus hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçların terapötik etkinliğini artırmak için önemli bir yaklaşım sunmakta ve veteriner hekimlikte hem klinik başarıyı hem de hayvan refahını destekleyen stratejilerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

Reprodüktif performansın uterus sağlığı ile yakından ilişkili olması nedeniyle, ineklerde postpartum patolojilerin değerlendirilmesi, tedavisi ve önlenmesi, günümüzde veteriner hekimliği uygulamalarında önemli bir odak noktası haline gelmiştir. Bu bağlamda, kullanılan ilaçların uterus miyometriyumu üzerindeki farmakodinamik profillerinin ortaya konulması, tedavide kullanılacak ilaç veya ilaç kombinasyonlarının etkinliğinin değerlendirilmesi açısından önemli bir rol oynamaktadır. Dolayısıyla, uterus sağlığını hedefleyen tedavi protokollerinin geliştirilmesinde, bu ilaçların myometriyum üzerindeki etkilerinin detaylı bir şekilde incelenmesi, hem terapötik etkinliğin maksimize edilmesi hem de potansiyel yan etkilerin en aza indirilmesi ile farmakoterapide doğru ilaç seçimlerini yönlendirmek ve tedavi başarısını artırmak açısından kritik bir öneme sahiptir.

Oksitetrasikline duyarlı *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* ve *Pasteurella multocida* suşları tarafından meydana getirilen akut solunum sistemi enfeksiyonların tedavisinde antibakteriyel etkinin yanında antiinflamatuvar ve antipiretik etkinin de gerekli olduğu durumlarda bu iki grup ilaç birlikte kullanılmaktadır. Ülkemizde oksitetrasiklin ve fluniksin megluminin birlikte formüle edildiği 4 adet ruhsatlı müstahzar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar geniş spektrumlu bir antibiyotik olan oksitetrasiklin ve COX inhibitörü fluniksin megluminin birlikte parenteral olarak kullanımının uterus enfeksiyonlarının tedavisinde de etkili bir yöntem olduğunu göstermiştir (Geary vd., 2010; Tek vd., 2010). Alkan ve Erdem (2018) tarafından yapılan çalışmada, fluniksin meglumin ve oksitetrasiklin ile tedavi edilen subklinik endometritisi bulunan ineklerin gebe kalma oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuş, sonuç olarak bu kombinasyonun subklinik endometritisli ineklerde gebe kalma oranı üzerine olumlu bir etki oluşturabileceği

sonucuna varılmıştır. Ayrıca fluniksin uygulamasının uterus involüsyonu sürecine ve ovaryumun faaliyetlerine yeniden başlamasına herhangi bir yan etkisinin olmadığı ve buna ek olarak yangı reaksiyonunu azalttığı belirtilmiştir. Altaf vd. (2019), fluniksin meglumin ve oksitetrasiklinin birlikte kullanıldığında metisilin dirençli *Stafilococcus aureus* (MRSA) üzerinde sinerjistik aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Uterus hastalıklarının tedavisinde birlikte kullanılan bu iki ajanın, uterus kasılmaları üzerine stimüle veya inhibe edici etkilerinin değerlendirilmesi yapılan tedavinin etkinliği açısından önem arz etmektedir.

Literatürde fluniksin megluminin uterus kasılmalarını inhibe ettiğine yönelik bilgiler mevcut olsa da, oksitetrasiklinin uterus kasılmaları üzerine etkilerine dair çalışmalara rastlanmamıştır. Yine her iki etken maddeyi içeren preparatların uterus kasılmaları üzerine nasıl bir etki gösterdiği ile ilgili de çalışma bulunmamaktadır. Bu bağlamda çalışmanın hipotezi, oksitetrasiklin ve fluniksin megluminin tek başına ve kombinasyon halinde kullanımının uterus kasılmalarındaki farmakodinamik etkilerinin değerlendirilmesi üzerine kuruldu. Böylece, bahsedilen farmakolojik ajanların uterus kasılmaları üzerindeki etkilerinin incelenmesi ile tedavi protokollerinin etkinliğinin artırılmasına ve postpartum uterus hastalıklarının tedavisinde daha etkin farmakoterapötik stratejiler geliştirilmesine katkı sağlamak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İzole Organ Banyosu Sistemi

İzole organ banyosu, izole edilmiş bir doku parçasını *in vitro* ortamda koruyarak, farmakolojik, fizyolojik veya biyokimyasal bir yanıtın ölçülmesini kolaylaştırmak amacıyla kullanılan bir yöntemdir (Robinson, 2013). Bu yöntem ilk olarak 1904 yılında Rudolf Magnus tarafından ortaya konulmuştur. Daha sonra Otto Loewi tarafından endojen bir nörotransmitter olan asetilkolinin keşfinde kullanılmış ve Otto Loewi bu keşfinden dolayı 1936 yılında Sir Henry Dale ile birlikte Fizyoloji veya Tıp alanında Nobel ödülü almıştır (Upchurch ve Iaizzo, 2022).

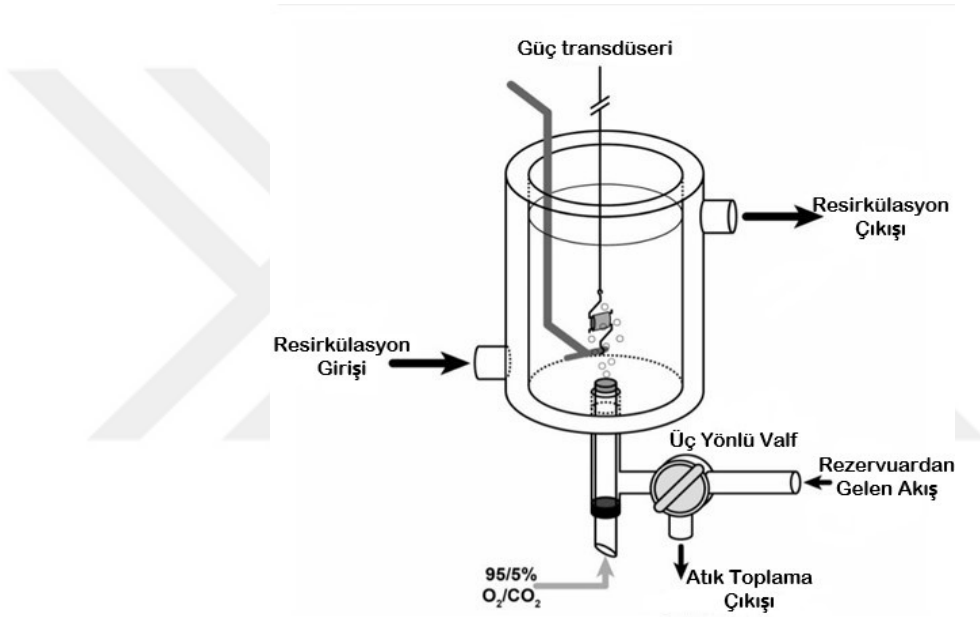
İzole organ banyosu sistemi, günümüzde de farmakoloji bilimi açısından ilaç geliştirme ve temel araştırmalarda önemli bir yöntem olarak kullanılmaya devam etmektedir. Bu sistemin temel avantajı, dokunun canlı olması ve vücut için önemli fizyolojik bir cevaba (kasılma veya gevşeme) sahip bütün bir doku olarak işlev görmesidir. Diğer teknikler ile ilaç-reseptör etkileşimi, sinyal iletimi, ikinci haberci üretimi, düz kas uyarılabilirliğinde değişiklik ve doku fonksiyonunda değişiklik gibi parametreler tek tek incelenebilirken izole organ banyosu sistemi hepsinin birlikte değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Bir diğer avantajı ise doku fonksiyonu korunarak, hücresel ortama kıyasla doku ortamında daha anlamlı olan önemli farmakolojik değişkenlerin hesaplanmasına olanak vermesidir; böylece incelenen ilaçların vücudun bütününde nasıl etki göstereceği hakkında daha yakın bir yorum yapılabilmektedir (Jespersen vd., 2015).



Şekil 2.1. İzole organ banyosu sistemi (MAY IOBS 99, Commat, Türkiye), OMÜ Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Ana Bilim Dalı Laboratuvarı, 2023

Organ banyosu genellikle içerisinde 5 ila 50 mL arasında fizyolojik tuz solüsyonu (FTS) konulabilen büyük, ısıtılmış bir cam haznedir. Bu büyük haznelere konulan doku şeritlerinin oksijen ve büyük hacimlerde FTS ile havalandırılması gerekir. Çoğu FTS'de enerji kaynağı olarak glikoz kullanılır. Bu glikoz konsantrasyonu, canlı organizmada normalde bulunan konsantrasyonların çok üzerindedir. FTS çözeltileri genellikle oksijen (%100), oksijen (%95) ve karbondioksit (%5) karışımı veya normal hava ile oksijenlendirilir. Karbondioksit seviyesi bazı FTS çözeltilerinde bikarbonat ile birlikte pH için temel tampon sistemini oluşturduğundan oldukça önemlidir. Çalışmada doku şeritleri hazırlanarak banyo haznesinin içindeki sabit kancaya asılır ve bir ucu gerilimdeki değişiklikleri ölçen bir güç transdüserine bağlanır. İstenilen yanıt, biyolojik sinyali bir bilgisayar tarafından sayısallaştırıp kaydedilebilen ve elektrik sinyaline dönüştüren veri toplama sistemi kullanılarak kaydedilir. Farmakolojik çalışmalarda, ilacın belirli konsantrasyonları tek başına veya başka bir ilaç kombinasyonu ile test edilir ve veriler analiz edilerek doz-cevap eğrileri oluşturulur. İzole organ banyosu sistemi, doku kasılma performansının değerlendirilmesine ve kasılma kuvveti, sıklığı ve süresi de dahil olmak üzere ölçülecek kasılma parametreleri üzerindeki farklı etkenlerin doğrudan etkisinin yanı sıra, bu değerlerin entegrasyonu, yapılan toplam işin endeksini (ortalama integral kuvvet veya eğri altında kalan alan, area under the

curve, AUC) oluşturmak için kullanılır. İzole doku şeridi preparatı birden fazla hücre tipinin bir modelini oluşturduğundan, tüm dokunun fizyolojik tepkisi ölçülebilir. Organ banyosu ve izole doku şeritleri bu nedenle hücre kültürü çalışmaları ile tüm hayvan/*in vivo* çalışmaları arasında köprü oluşturmada yararlı bir araçtır. Bu nedenle, farmakoloji alanında yeni ajanların uyarıcı (stimülatör) veya gevşetici (inhibitör) potansiyelleri açısından *in vivo* etkileri de daha yakından değerlendirilebilir (Arrowsmith vd., 2018; Robinson, 2013).



Şekil 2.2. Çift çeperli (ısı ceketli) izole organ banyosunun şematik gösterimi (Jespersen vd., 2015).

Uterus, farklı sinyal sistemleri arasındaki karmaşık ilişkilerin incelenmesi bakımından ideal bir preparattır. Deneysel bir araç olarak izole uterus dokusunun kullanımı nörohipofizer bir hormon olan oksitosin ile bağlantılı olup, 1900' lü yılların başından beri biyoloji, fizyoloji ve farmakoloji alanlarına önemli katkılar sağlamıştır. Sağlıklı kediler üzerinde yapılan çalışmalar sırasında, nörohipofizer ekstrelerin memeli uterusunu uyardığı tesadüfi bir şekilde ortaya çıkmıştır. Bu keşiften günümüze kadar ise insan, kobay, fare, sıçan, tavşan ve diğer birçok hayvandan elde edilen miyometriyum şeritleri, uterus fizyolojisi ve patolojisi ile ilgili birçok soruyu yanıtlamak veya tokolitik ajan olabilecek yeni ilaçlar geliştirmek amacıyla kullanılmıştır. Bu amaçla, miyometriyal şeritler miyojenik aktiviteyi düzenleyen ve değiştiren faktörleri tanımlamak, sarkoplazmik retikulum gibi organel

fonksiyonlarını belirlemek ve ayrıca iyon kanalları ve pompalarının modülatörlerini araştırarak bunların uterus kontraksiyonlarının fizyolojisindeki rollerini belirlemek için kullanılmıştır (Arrowsmith vd., 2018; Crankshaw, 2001).

2.2. Uterus Kontraksiyonlarının Fizyolojisi

Uterus, sinirsel veya hormonal bir etki olmaksızın kendiliğinden (spontan) kasılabilen miyojenik bir organdır (Wray vd., 2001). Uterus kasılması, miyometriyal hücrelerde meydana gelen spontan elektriksel aktiviteler sonucu gerçekleşir. Miyometriyumdan kaynaklanan ve kendiliğinden oluşan bu elektriksel aktiviteler, aniden yükselen aksiyon potansiyellerinin aralıklı patlamalarından oluşur. Tek bir aksiyon potansiyeli kasılmayı başlatabilir, ancak güçlü ve sürekli kasılmalar için birden fazla, koordineli aksiyon potansiyellerine ihtiyaç vardır (Maul vd., 2003).

Miyometriyumda meydana gelen aksiyon potansiyelleri, hücre membranındaki voltaj ve zamana bağlı iyonik geçirgenlik değişimlerinden kaynaklanır. Bu süreç kasılma ve gevşeme döngüsünün temel mekanizmasıdır. Dinlenme evresinde, potasyum (K^+) iyonları hücrenin içine ve dışına çift yönlü hareket ederlerken, sodyum (Na^+) iyonları büyük ölçüde hücre dışında bulunur. Hücre içi ve dışı iyon dengesi Na^+/K^+ pompaları tarafından enerji harcanarak korunur. Böylece dinlenme evresinde hücre içinde 40-50 kat daha fazla K^+ iyon konsantrasyonu oluşturulur ve bu durum hücre membranında dinlenme potansiyeli adı verilen bir difüzyon potansiyeline neden olur. Dinlenme potansiyelinin yoğunluğu hücre içi ve hücre dışı iyon konsantrasyonları arasındaki farka bağlıdır ve bu mekanizma miyometriyal kontraktilitenin toplam potansiyeline etki eder. Normal şartlarda dinlenme potansiyeli -60 ile -90 mV arasında değişirken, steroid hormonlar, oksitosin ve PG'ler gibi hormonal faktörlerle bu durum değişebilmektedir (Koutras vd., 2021).

Elektriksel bir uyarı sonrasında, dinlenme potansiyeli belirli bir sınır değer altına düşer, bu değere "limit potansiyel" denir ve hücre içine büyük miktarda Na^+ iyon akışına neden olur. Bunun sonucunda hücre zarının her iki tarafındaki iyon konsantrasyonu değişir. Böylece "aksiyon potansiyeli" adı verilen, hücrenin dinlenme potansiyelinin tam tersi başka bir potansiyel ortaya çıkar (Koutras vd., 2021). Miyometriyumda oluşan aksiyon potansiyelinin depolarizasyon evresinde, kalsiyum (Ca^{++}) ve Na^+ iyonları hücre içine taşınır. Hücre içi Ca^{++} düzeyi, voltaj kapılı L tipi kalsiyum kanalları aracılığıyla artırılır ve bu durum agonistler tarafından düzenlenir. Hücre içinde Ca^{++} artışı Ca-kalmodulin kompleksi oluşturarak

miyozin hafif zincir kinazını (myosin light chain kinase, MLCK) aktive eder. MLCK ise 20 kDa miyozin hafif zincirini fosforile eder, bunun sonucunda miyozin fosforile olur, aktin-miyozin etkileşimi gerçekleşir ve kasılma meydana gelir (Garfield ve Maner, 2007; Sanborn, 2001).

Gevşeme aşamasında ise, miyozin miyozin fosfataz (myosin light chain phosphatase, MLCP) tarafından defosforile edilir. Hücre içindeki Ca^{++} konsantrasyonu, Na^+-Ca^{++} değiştirici ve plazma membranındaki Ca-ATPaz ile hücreden atılarak ve sarkoplazmik retikulum tarafından geri alınarak azaltılır. K^+ iyonlarının hücre dışına doğru hareket etmesiyle repolarizasyon gerçekleşir ve miyometriyum bir sonraki spontan depolarizasyona kadar dinlenme fazına geçer. Hücre içine Ca^{++} giriş çıkışı, miyometriyal kasılma/gevşeme mekanizmaları için temel basamağı oluşturur. Agonist maddeler, hücre zarında bulunan reseptörler aracılığı ile bu süreçleri etkileyebilmektedir (Arrowsmith vd., 2010; Kleyenstuber, 2023).

2.3. İlaçların Uterus Kontraksiyonları Üzerine Etkisi

Gebelik ve doğum doğal süreçler olmakla birlikte bazı durumlarda cerrahi ya da ilaçla müdahale gerekebilmektedir. Genel olarak uterusu kullanan ilaçlar uterotonik ve tokolitik ilaçlar olmak üzere iki ana sınıfta toplanmaktadır. Uterotonik ilaçlar uterusu uyararak; doğumun başlatılması veya sonlandırılması için uterus aktivitesini başlatmak, yavaş ilerleyen doğumları hızlandırmak ve plasentanın atılmasını uyarmak ve doğum sonrası kanamayı önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Tokolitik ilaçlar ise uterusu gevşeterek, erken doğumu önlemek veya geciktirmek için kullanılırlar (Arrowsmith vd., 2010).

Uterotonik ilaçlar arasında oksitosin, ergot alkaloidleri ve PG'ler sayılabilir. Bunlardan oksitosin, posterior hipofiz bezinden salgılanan bir nonapeptid hormondur ve yapısal olarak vazopressine benzer. Oksitosinin sentetik formu olan ilaç sintosinondur (Kleyenstuber, 2023). Oksitosin doğumun indüksiyonu ve üçüncü evresinde kullanılmaktadır. Vajinal veya sezaryen doğum sırasında kanamayı önlemek ve tedavi etmek için tercih edilmektedir (Vercauteren vd., 2009). Ergot alkaloidlerinden metilergonovin, uterus atonisine bağlı doğum sonrası hemoraji tedavisinde uzun bir kullanım geçmişine sahiptir. Çoğu vakada önemli bir sistemik vazokonstriksiyona neden olmadan uterusu tonik ve uzun süreli kasılma sağlayan yarı sentetik bir amid ergot türevidir (Vallera vd., 2017). PG'ler ise hem doğumu

başlatmak hem de doğum sonrası kanamayı önlemek veya tedavi etmek için kullanılır. En sık kullanılan PG'ler PGE1 (misoprostol), PGE2 (dinoproston, prostin) ve PGF2 α (karboprost) 'dır. PGF2 α yerine sıklıkla 15-metil PGF2 α da kullanılmaktadır. Uterus atonisi için en çok tercih edilen PG misoprostoldür ve vajinal, rektal veya dilaltı olarak uygulanabilmektedir (Vercauteren vd., 2009).

Tokolitik ajanlar; β -2 adrenerjik reseptör agonistleri, magnezyum sülfat (MgSO₄), kalsiyum kanal blokörleri, PG sentetaz inhibitörleri, nitrogliserin ve oksitosin antagonistleridir. β -2 agonistleri, düz kas hücrelerinde siklik adenzin monofosfatı artırmak için uterustaki reseptörlere etki ederek serbest kalsiyumu azaltır ve MLCK'yı fosforile eder, böylece kas kasılmasını inhibe eder. β -2 adrenerjik reseptör agonistleri olarak kullanılan ilaçlar; salbutamol, terbutalin, ritodrin ve isoksuprindir. Tokolitik amaçla kullanılan bir diğer ajan olan MgSO₄, erken doğumu engellemek amacıyla başarıyla kullanılmıştır. Magnezyum, hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarında doza bağlı bir azalmaya neden olur ve böylece hem kendiliğinden oluşan hem de oksitosin kaynaklı uterus kasılmalarının kuvvetini azaltır (Hearne ve Nagey, 2000; Kleyenstuber, 2023). Kalsiyum kanal blokörleri, Ca⁺⁺ iyonlarının hücre zarından içeri girmesini engeller ve miyometriyumun koordineli bir şekilde kasılması için gereken aksiyon potansiyelinin yayılmasını önler. Nifedipin ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokörleri, miyometriyumun kasılmasını *in vitro* olarak azaltıp ortadan kaldırmaktadır (Arrowsmith vd., 2010). PG sentetaz inhibitörleri, PG sentetazı ve araşidonik asidin PG üretimini sağlayan COX enzimlerini inhibe eder. Prostaglandin E ve F serileri uterus kasılmalarının mediyatörleri olduğundan, üretimlerinin azalması kasılma aktivitesinde de azalmaya neden olur (Hearne ve Nagey, 2000). Bu ilaç grubu, NSAİİ olarak da bilinir ve tokolitik amaçla en çok kullanılan ajan indometazindir (Kleyenstuber, 2023). Nitrogliserin, uterusun gevşetilmesi, plasentanın çıkarılması, sezaryen sırasında fetal ekstraksiyonun kolaylaştırılması ve uterus inversiyonunun düzeltilmesi gibi prosedürlerde kullanılan güçlü bir düz kas gevşeticidir. Doğrudan vazodilatasyon ve nitrik oksit üretimi yoluyla etki etmektedir (Vercauteren vd., 2009). Oksitosin antagonistleri; oksitosin reseptörlerine bağlanarak oksitosinin bağlanmasının engeller ve böylece uterus kasılmasını önler. Oksitosin türevi olan atosiban, oksitosin reseptörünün yanı sıra vazopressin reseptörünün de rekabetçi bir inhibitörüdür. Atosiban'ın *in vitro* ortamda insan ve hayvan miyometriyumunda oksitosinin

uterotonik aktivitesini ortadan kaldırdığı ve doğum yapan sıçanlarda oksitosin reseptörlerini etkilediği gösterilmiştir. Barusiban, atosiban'dan daha yüksek bir oksitosin reseptörü afinitesine ve daha yüksek bir potense sahiptir ve vazopressin reseptör antagonizmasından kaynaklanan yan etkileri bulunmamaktadır. İnsan miyometriyumunun kasılmasını *in vitro* ortamda atosiban kadar güçlü bir şekilde engellediği gösterilmiştir (Arrowsmith vd., 2010).

2.3.1. NSAİİ'lerin Uterus Kontraksiyonları Üzerine Etkisi

PG'ler, uterus kasılma sürecinin önemli modülatörleridir. Günümüzde mevcut tüm prostaglandin sentaz inhibitörleri, PG'lerin öncüleri olan araşidonik asitten üretilmesini sağlayan siklooksijenaz enzimi üzerine etki eder (Mijušković vd., 2024). Araşidonik asitten PG'lerin sentezinde anahtar bir enzim olan COX enzimlerinin COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformu tanımlanmıştır. Her ikisi de homodimerik, hem içeren ve glikozlanmış proteinlerdir. COX enzim inhibitörleri tüm PG'lerin sentezini azaltır ve NSAİİ olarak bilinirler. COX-1, tüm dokularda sürekli olarak ifade edilir ve bu yüzden "yapısal" enzim olarak bilinir. COX-2 ise dokularda değişken düzeylerde bulunur ve mitojenler, proinflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve tümör promotörleri gibi çeşitli uyarıların ardından bağışıklık hücrelerinde ve diğer dokularda indüklenir, bu nedenle "uyarılabilir" enzim olarak tanımlanır. COX-2 ayrıca birçok reproduktif süreçte önemli olan PG'leri düzenler (Norman ve Wu, 2004; Olson ve Ammann, 2007).

Erken doğumun tedavisinde NSAİİ'lerin kullanımı 1970'li yıllarda başlamıştır (Loudon vd., 2003). İndometazin, ibuprofen, ketoprofen veya diklofenak ile benzerlik gösteren, seçici olmayan bir COX inhibitörüdür (Tsatsaris vd., 2004). İndometazinin erken doğum tedavisinde tokolitik bir ajan olarak ilk klinik kullanımı 1974 yılında bildirilmiştir. İndometazin dışında naproksen ve fenoprofen de tokolitik etkili PG sentezi inhibitörleridir. Bu PG sentetaz inhibitörleri, izole miyometriyum şeritlerinde belirgin baskılayıcı aktivite göstermektedir (Besinger ve Niebyl, 1990). Başka bir NSAİİ ajan olan mefenamik asitin de rat uterusunda kasılmayı inhibe ettiği gösterilmiştir (Kacar vd., 2024).

COX inhibitörleri plasentayı serbestçe geçerek fetüste PG homeostazına etki edebilmektedir. Vaka çalışmaları fetüs ve yenidoğanlarda tokoliz sırasında indometazine maruz kalmanın bir dizi olumsuz etkiye neden olduğunu göstermiştir. Bildirilen bu olumsuz etkiler arasında oligohidramnios, böbrek yetmezliği, duktus

arteriosus'un erken kapanması ve buna bağı pulmoner hipertansiyon, patent duktus arteriosus, nekrotizan enterokolit ve intraventriküler hemoraji bulunmaktadır (King vd., 2005). Bu yan etkilerin çoğu COX-1 aracılı olarak gerçekleştiğinden COX-2 seçici bileşikler üzerinde araştırmalar yapılmıştır (Loudon vd., 2003).

NSAİİ grubundan olan COX-2 inhibitörleri, çeşitli hastalıklarda antiinflamatuvar ve analjezik olarak yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. COX-2 inhibitörlerinden nimesulid, meloksikam ve selekoksibinin önemli doku gevşemesine izin vererek gebe ve gebe olmayan insan miyometriyal dokusunda *in vitro* kasılma aktivitesini etkilediğı gösterilmiştir. COX-2 inhibitörlerinin bazıları etkili tokolitikler olarak kullanılmıştır (Norman ve Wu, 2004). COX-2 seçici inhibitörleri ailesi, COX-2'yi ne kadar seçici bir şekilde hedef aldığı konusunda farklılık göstermektedir. Nimesulid ve meloksikam, COX-1 aktivitesini de inhibe etmeleri nedeniyle COX-2 tercihi inhibitörler olarak tanımlanmaktadır. Nimesulid COX-2'ye karşı 5 ila 16 kat daha seçicidir. Yapılan çalışmalarda koyunlarda ve insanlarda uterus kasılmalarını inhibe ederek erken doğumu geciktirdiğı gösterilmiştir. Meloksikamın ise COX-2'ye 3 ila 77 kat daha seçici olduğı bildirilmiş ve hem gebe hem de gebe olmayan sıçanlarda uterus kasılmaları üzerinde doza bağı inhibitör etkiye sahip olduğı gösterilmiştir. COX-2 spesifik inhibitörleri olarak tanımlanan selekoksib gibi daha yeni bileşikler ise, COX-1 üzerinde çok az etki gösterirken COX-2'ye karşı 375 kata kadar seçicilik göstermektedir (Slattery vd., 2001).

2.3.2. Antibiyotiklerin Uterus Kontraksiyonları Üzerine Etkisi

Uterus enfeksiyonlarının tedavisinde lokal veya sistemik olarak kullanılan bazı antibiyotiklerin uterus kontraktilesi üzerinde değışikliklere neden olduğı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Csanyi vd. (2018), yedi gün boyunca oral yolla amoksisilin, fosfomisin veya doksisisiklin ile tedavi edilen ratlarda uterus kontraktilesi üzerine etkiyi değerlendirmişlerdir. Yedi gün sonunda alınan uterus örneklerinin oksitosine yanıtı izole organ banyosu sistemi ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak doksisisiklinin oksitosinle uyarılmış uterus kontraksiyonları üzerine etkisi olmadığı, fosfomisin ve amoksisilin ise yalnızca yüksek dozlarda kontraksiyonları arttırdığı gösterilmiştir. Amoksisilin, enrofloksasin ve rifaksiminin sığır miyometriyum kontraktilesi üzerine etkilerinin değerlendirildiğı başka bir çalışmada, foliküler ve luteal fazdaki sığır uterusunun oksitosinle indüklenmiş kontraktilesi üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Foliküler fazda rifaksimin ve

östrus siklusunun her iki fazında enrofloksasin, oksitosin tarafından indüklenen uterus dokusu kontraksiyonlarında sinerjistik bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (Piccinno vd., 2016). Ocal vd. (2004), KCl ile uyarılmış gebe ve gebe olmayan sığır uterusunda gentamisininin etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda gentamisininin potasyum klorürle uyarılmış hem gebe hem de gebe olmayan uterus kontraksiyonlarını inhibe ettiği görülmüştür. Yine başka bir çalışmada, gentamisininin spontan ve oksitosin veya PGF2 α ile uyarılmış gebe uterus miyometriyumunda kontraksiyonları inhibe ettiği gözlenmiştir. Çalışma sonucunda gentamisininin septik abort ve karyoamniyotis olgularında erken doğum, abort ve erken uterus kontraksiyonlarını önlemek amacıyla kullanılabileceği öne sürülmüştür (Yüksel vd., 2020). Paksoy vd. (2016), PGF2 α ile indüklenmiş köpek uterusu üzerinde enrofloksasinin etkilerini incelemişlerdir. Sonuçta yüksek doz (5 mM) enrofloksasinin kontrol grubuna kıyasla kasılma cevabını anlamlı bir şekilde azalttığı tespit edilmiştir. Seftriaksonun hem gebe hem de gebe olmayan rat uterusu kontraksiyonları üzerinde inhibitör etkisi olduğu (Elsayed vd., 2011), seftiofurun ise gebe olmayan sığır miyometriyumunun kendiliğinden kasılmalarının sıklığını azalttığı, büyüklüğünü etkilemediği, AUC'yi ise yüksek dozlarda arttırdığı bildirilmiştir (Saat ve Öcal, 2015).

2.4. Fluniksin Meglumin

Fluniksin meglumin, araşidonik asit kaskadındaki COX enzimini inhibe eden güçlü bir NSAİİ'dir. Bu inhibisyon, PG'lerin ve ilgili bileşiklerin oluşumunun azalmasına neden olmaktadır (Odensvik ve Fredriksson, 1993). Fluniksin meglumin, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir ve doku travması, sığır solunum yolu hastalığı (Bovine respiratory disease, BRD) ve endotoksemi ile ilişkili pireksiyi kontrol etmek ve endotoksemi sırasında inflamasyonu azaltmak için kullanılmaktadır (Giammarco vd., 2018). Fluniksin meglumin sığırlarda kas içi ya da damar içi yolla 2.2. mg/kg c.a. dozunda uygulanır ve uygulamadan sonra yarı ömrü 3 ila 8 saattir. Süt için 36 saat, et için ise 4 gün arınma süresi bulunmaktadır (Spencer vd., 2020).

Fluniksin meglumin son yıllarda reproduktif girişimlerde de en çok tercih edilen NSAİİ'dan biri olmuştur. Özellikle suni tohumlama sonrasında gebelik oranlarını artırmak amacıyla kullanılabileceği bildirilmiştir (Paksoy ve Akar, 2017). Fluniksin megluminin embriyo transferi sırasında ve sonrasında uygulanmasının

Angus ineklerde ve Holstein d vellerde gebelik oranlarına olumlu etki ettiği gösterilmiştir (Karasahin vd., 2021).

2.5. Oksitetrasiklin

Oksitetrasiklin, gram pozitif ve negatif bakterilerin neden olduğu veya bunlarla ilişkili enfeksiyonların tedavisi ve kontrolünde endike olan, tetrasiklin türevi geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Endometritis gibi uterus enfeksiyonlarının tedavisinde hem sistemik hem de intrauterin yolla uygulanabilmektedir (Gohar vd., 2018). Gram pozitif ve gram negatif bakteriler dışında Riketsiya, Mikoplazma, Klamidya ve Balantidium, Anaplasma ve Amoeba gibi bazı protozoalara karşı da etkili olduğu bilinmektedir (Kumar ve Kumar Malik, 2001). Oksitetrasiklinin, pnömoni ve BRD, keratokonjonktivit, ayak  r kl ğ , bakteriyel enteritis, *Actinobacillosis lignieresii* enfeksiyonları (tahta dil), leptospirosis, yara enfeksiyonları ve akut metritisin tedavisinde kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanmıştır (Ohlheiser vd., 2020). Oksitetrasiklin HCl ve oksitetrasiklin dihidrat olmak üzere iki şekilde ruhsatlı müstahzarları bulunmaktadır ve oral, damar içi veya kas içi yolla uygulanabilmektedir. Oksitetrasiklin dihidratın *Staphylococcus* spp. ve *Streptococcus* spp.'nin duyarlı suşlarının neden olduğu akut metritis tedavisinde günde bir kez 11 mg/kg dozunda kullanılabileceği bildirilmiştir (Credille ve Giguere, 2015).

Plasentanın ayrılmasından ve atılmasından önce uygulanan intrauterin oksitetrasiklin uygulamasının plasentanın atılmasını geciktirmediği ve retensiyon olgularında endometritis gelişme oranını % 76'dan % 16'ya düşürdüğü bildirilmiştir (Goshen ve Shpigel, 2006). Ancak intrauterin oksitetrasiklin uygulaması, endometriyum üzerinde doğrudan tahriş edici etkiye neden olabilmektedir, ayrıca inflamatuvar yanıtı ve uterus savunma reaksiyonlarını uyarabilmekte ve polimorfonükleer lökosit hücrelerinin (PMN) uterus lümenine infiltrasyonunu teşvik edebilmektedir. Bunlara ek olarak uterus dokusunda rejenerasyona neden olabileceği de bildirilmiştir (Makki vd., 2016). Bu nedenle, özellikle toksik puerperal metritis gibi uterus lümeninde eksudat bulunan olgularda etkinliğin azalmaması için sistemik oksitetrasiklin tedavisi tercih edilmektedir (Gohar vd., 2018).

2.6. Oksitosin

Oksitosin, hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde üretilen ve arka hipofiz bezinden salgılanan bir nonapeptittir. Oksitosinin ayrıca plasenta, korpus luteum ve uterus gibi başka dokular tarafından da salgılandığı bildirilmiştir (Porta vd., 2023). İlk kez 1909 yılında Sir Henry Dale tarafından, gebe bir kedide hipofiz bezinden salgılanan bir hormonun rahim kasılmalarına neden olmasıyla keşfedilmiştir. 1953 yılında Amerikalı biyokimyacı Vincent Du Vigneaud tarafından sentezlenen ilk polipeptit hormondur (Vallera vd., 2017).

Oksitosin beyinde nöromodülatör etkiler gösterirken, kardiyovasküler sistem, pankreas, karaciğer ve kemikler gibi çeşitli periferal dokularda hormonal etkilerde bulunur. Uterusta ise uterotonik etki göstermesi sebebiyle doğum sırasında önemli rol oynamaktadır (Porta vd., 2023). Oksitosinin miyometriyal kontraktilite üzerindeki etkisi kısmen PGF2 α salınımı aracılığıyla gerçekleşir. Oksitosinin reseptörüne bağlanması araşidonik asit salınımına ve dolayısıyla PGF2 α oluşumuna neden olur (Risco vd., 2009). Oksitosin ayrıca hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırarak miyometriyal kontraktilite üzerinde uyarıcı etki gösterir. Bu süreç, sarkoplazmik retikulumda kalsiyumun serbest bırakılması ve hücre dışı kalsiyum girişinin artmasıyla gerçekleştirilir (Vallera vd., 2017).

Oksitosin doğumun başlatılması ve hızlandırılması ile doğum sonrası uterus atonisinin önlenmesi ve tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca vajinal veya sezaryen doğum sırasında kanamayı önlemek ve tedavi etmek için tercih edilen bir ilaçtır (Vercauteren vd., 2009).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

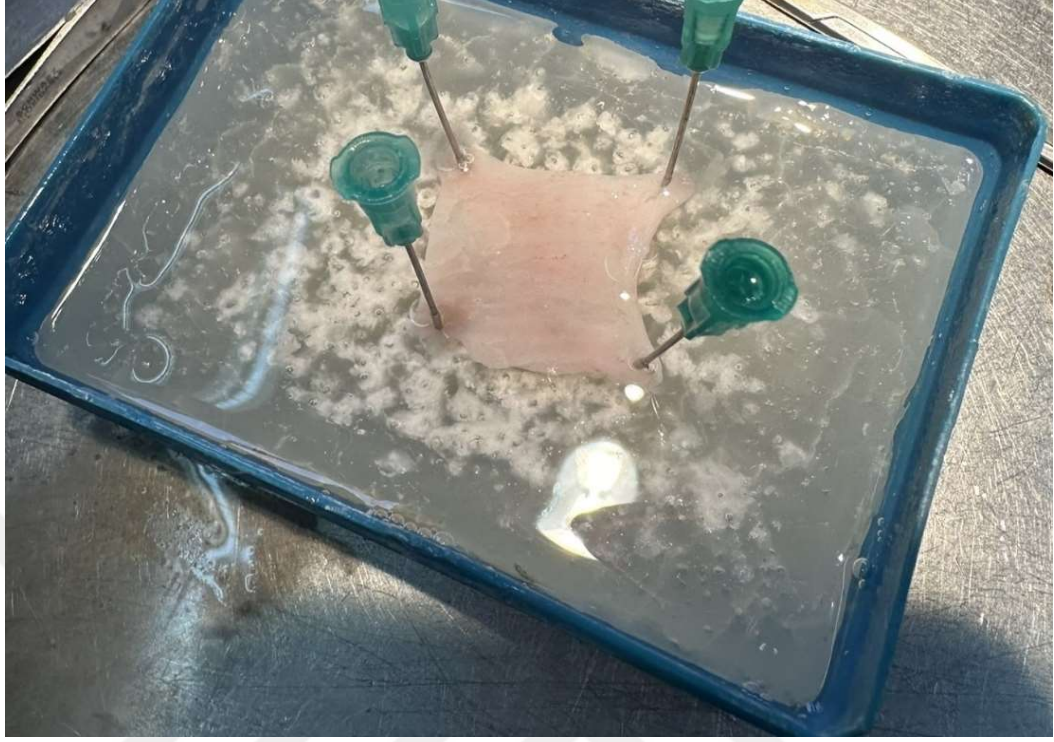
3.1. Kimyasallar ve FTS Solüsyonunun Hazırlanması

FTS çözeltisi Daş vd. (2012) ve Yüksel vd. (2020) tarafından belirtilen metotlara göre hazırlanmıştır. İlgili metotlara göre FTS içeriği bir litre için: 6.9 g Sodyum klorür (NaCl), 0.35 g Potasyum klorür (KCl), 0.16 g Mono potasyum fosfat (KH₂PO₄), 0.24 g Magnezyum klorür heksahidrat (MgCl₂ x 6H₂O), 0.368 g Kalsiyum klorür (CaCl₂ x 2H₂O), 1.99 g Sodyum bikarbonat (NaHCO₃), 0.99 g Dekstroz (C₆H₁₂O₆) olarak hazırlandı. Daha sonra çözelti pH'sı %85 orto-fosforik asit ile 7.4'e ayarlandı.

3.2. Uterus Dokusunun Temini ve Hazırlanması

Çalışmada kullanılan uterus doku örnekleri Samsun ilinde Florya Mezbahanesi ve Bafra Mezbahanesi olmak üzere iki farklı mezbahaneden taze olarak temin edildi. Dokular sağlıklı ve gebe olmayan hayvanlardan alındı. Kesim gerçekleştirildikten ve karın boşluğu açıldıktan sonra uterus serviks kaudalinden ovaryumları da içerecek şekilde alınmış, daha sonra makroskopik muayene yapılarak yalnızca herhangi bir patoloji bulunmayan sağlıklı doku örnekleri kullanıldı. Alınan uterus örnekleri içerisinde soğutulmuş FTS solüsyonu bulunan kaplara konulmuş ve soğuk zincir korunarak en kısa sürede laboratuvara getirildi. Laboratuvarda +4 °C'de muhafaza edilmiş ve 24 saat içerisinde işlendi.

Uterusun kurvatura mayor kısmından tüm katmanları içerecek şekilde doku parçası kesilerek içerisinde soğuk fts solüsyonu bulunan temizleme küvetine aktarıldı. Burada kanüllerle sabitlenerek dikkatli bir şekilde endometriyum temizlenmiş ve miyometriyum katmanı elde edildi. Daha sonra temizlenen kısımdan 4 adet uzunlamasına kas şeritleri (1 cm x 0.2 cm x 0.2 cm) hazırlandı. Kas şeritleri çengeller yardımıyla bir ucundan izole organ banyosuna tespit edilirken diğer ucu güç transdüserine asıldı.



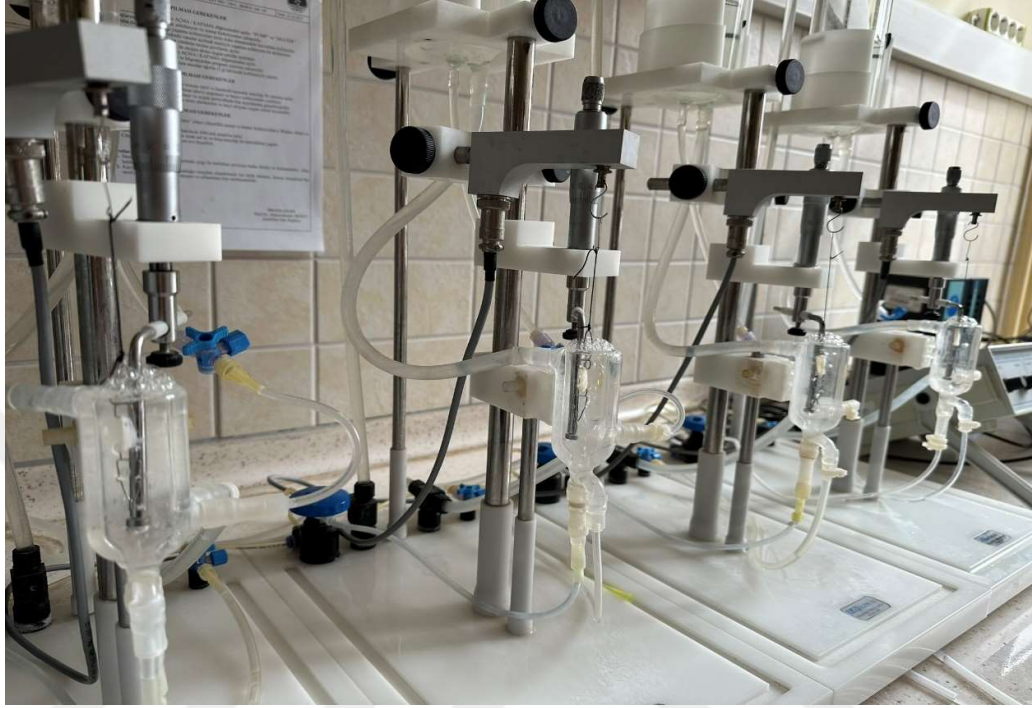
Şekil 3.1. Endometriyum tabakası temizlenmiş miyometriyum örneği



Şekil 3.2. İzole organ banyosuna asılmaya hazır miyometrial kas şeridi

Elde edilen şeritler izole doku banyosu sistemine yerleştirilip, 10 mL doku banyosunda ve 2 g bazal gerilim değeri altında en az 90 dk. inkübe edildi. İnkübasyon periyodu boyunca her 15-20 dakikada bir olmak üzere banyo solüsyonu yenilendi. İzole organ banyosu sıcaklık değeri ısıtıcı su banyosu sirkülatörü (MAY

WBC 3044, Commat, Türkiye) kullanılarak 38,5 °C olarak ayarlandı. Banyolar % 95 oksijen % 5 karbondioksit karışımı ile havalandırıldı.



Şekil 3.3. İzole organ banyolarına asılmış kas şeritleri

3.3. Deney Protokolü

Çalışmada her grup için 8 uterus (32 örnek), toplamda 24 uterustan 96 örnek çalışıldı. Oksitosin ile uyarılmış uterus myometriyum şeritleri üzerindeki etkileri değerlendirmek için dokulara önce 0.5 nM oksitosin (Sigma Chemicals Co, St. Louis, ABD). uygulandı. Oksitosin ile kasılmalar başladıktan sonra ortalama 30 dk. boyunca kasılmaların optimize olması beklenmiş ve ilaç uygulaması kasılmalar optimize olduktan sonra yapıldı. İlk grup olan Flunixin meglum (Merck, Darmstadt, Germany) banyolara 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 2×10^{-5} , 4×10^{-5} , 6×10^{-5} , 8×10^{-5} , 9×10^{-5} , 1×10^{-4} ve 2×10^{-4} M konsantrasyonlarında uygulandı. İkinci grup olan Oksitetrasiklin (Merck, Darmstadt, Germany) 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} , 3×10^{-4} , 5×10^{-4} , 7×10^{-4} , 9×10^{-4} M konsantrasyonlarında uygulandı. Oksitetrasiklin ve flunixin megluminin birlikte uygulanacağı 3. grupta ise her iki madde bireysel uygulandığı konsantrasyonlarda deney gruplarına uygulandı. Konsantrasyon aralıkları çalışmanın başlangıcında doku üzerinde etki gösteren konsantrasyonlara göre belirlendi. Her iki etkin madde de ultra saf su içerisinde çözünerek uygulandı.

3.4. İstatistiksel Analiz ve Sonuçların Değerlendirilmesi

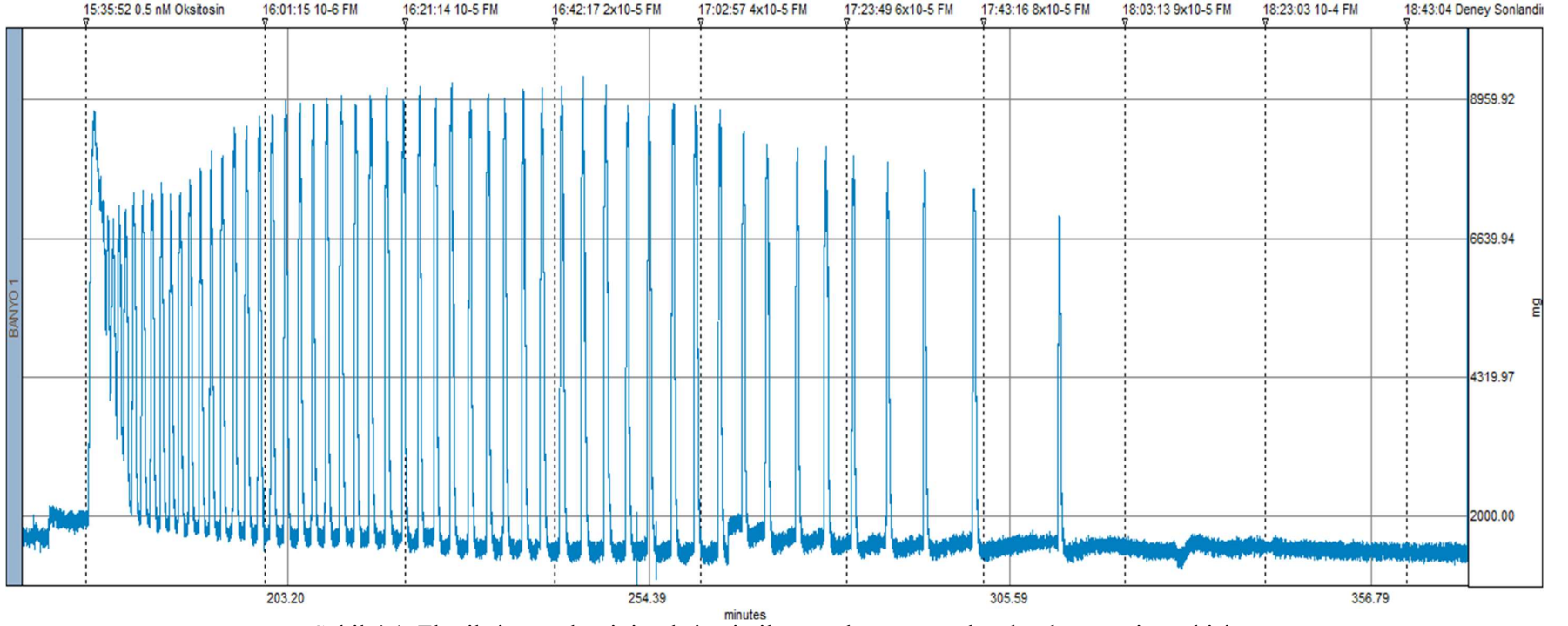
Örnek traselerinden kontrol ve ilaç deneme gruplarına (oksitetrasiklin, fluniksin meglumin, oksitetrasiklin+fluniksin meglumin) ait AUC, dakikadaki pik sayıları (beats per minutes, BPM) ve ortalama pik yükseklikleri (peak maksimum, PMAKS) parametreleri izole doku banyosu cihaz programı (Biopack, MP150, ABD) ile hesaplandı. Fluniksin meglumin ve oksitetrasiklinin doku üzerinde elde edilen AUC, BPM ve PMAKS parametreleri için inhibitör konsantrasyon 50 (IC50) değerleri GraphPad Prism 10.3.1 yazılımının doğrusal olmayan regresyon analizi kullanılarak hesaplandı. Analiz sonuçları ortalamalar (95% confidence of limits, CLM) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren veriler için bağımsız örneklem t-testi uygulandı ve sonuçlar ortalama \pm standart hata (SEM), normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi uygulandı ve sonuçlar ortanca \pm standart hata (SEM) olarak sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, oksitosinle uyarılmış sığır miyometriyumu üzerinde fluniksin meglumin ve oksitetrasiklinin etkileri değerlendirildi. Araştırmada kullanılan miyometriyum dokuları, izole organ banyosu sisteminde analiz edilerek ilaçların farmakodinamik etkileri detaylı şekilde incelendi.

4.1. Fluniksin meglumin uygulanan banyolarda PMAKS, AUC, BPM parametreleri için IC50 değerleri

Fluniksin meglumin, uygulanan doz aralığında AUC, BPM ve PMAKS değerleri üzerinde belirgin bir inhibitör etki gösterdi (Şekil 4.1). Fluniksin megluminin uterus kasılmalarının AUC, BPM ve PMAKS parametreleri üzerine inhibitör etkisi sırasıyla Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Fluniksin megluminin AUC, BPM ve PMAKS parametreleri için IC50 değerleri Tablo 4.1'de gösterildiği gibidir.

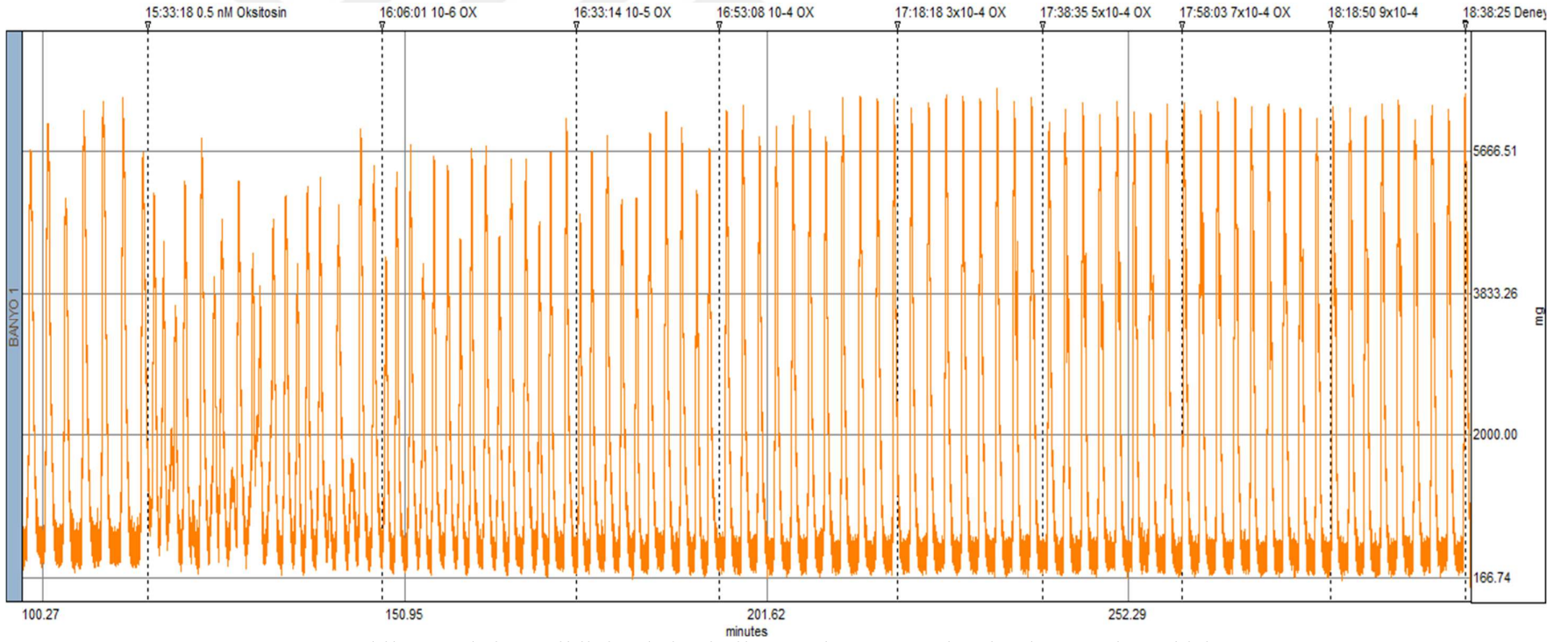


Şekil 4.1. Flunixin megluminin oksitosin ile uyarılmış uterus kasılmaları üzerine etkisi

4.2. Oksitetrasiklinin oksitosinle uyarılmış uterus kasılmaları üzerine etkisi

Oksitetrasiklin, uygulanan doz aralığında AUC değerlerinde genellikle sabit bir seyir izledi ancak 7×10^{-4} M konsantrasyonunda belirgin bir artış gözlemlendi. BPM ve PMAKS değerlerinde ise özellikle yüksek konsantrasyonlarda doz bağımlı bir inhibisyon eğilimi gözlemlendi. Ancak bu etkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Oksitetrasiklinin uterus kasılmaları üzerinde gösterdiği etki Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

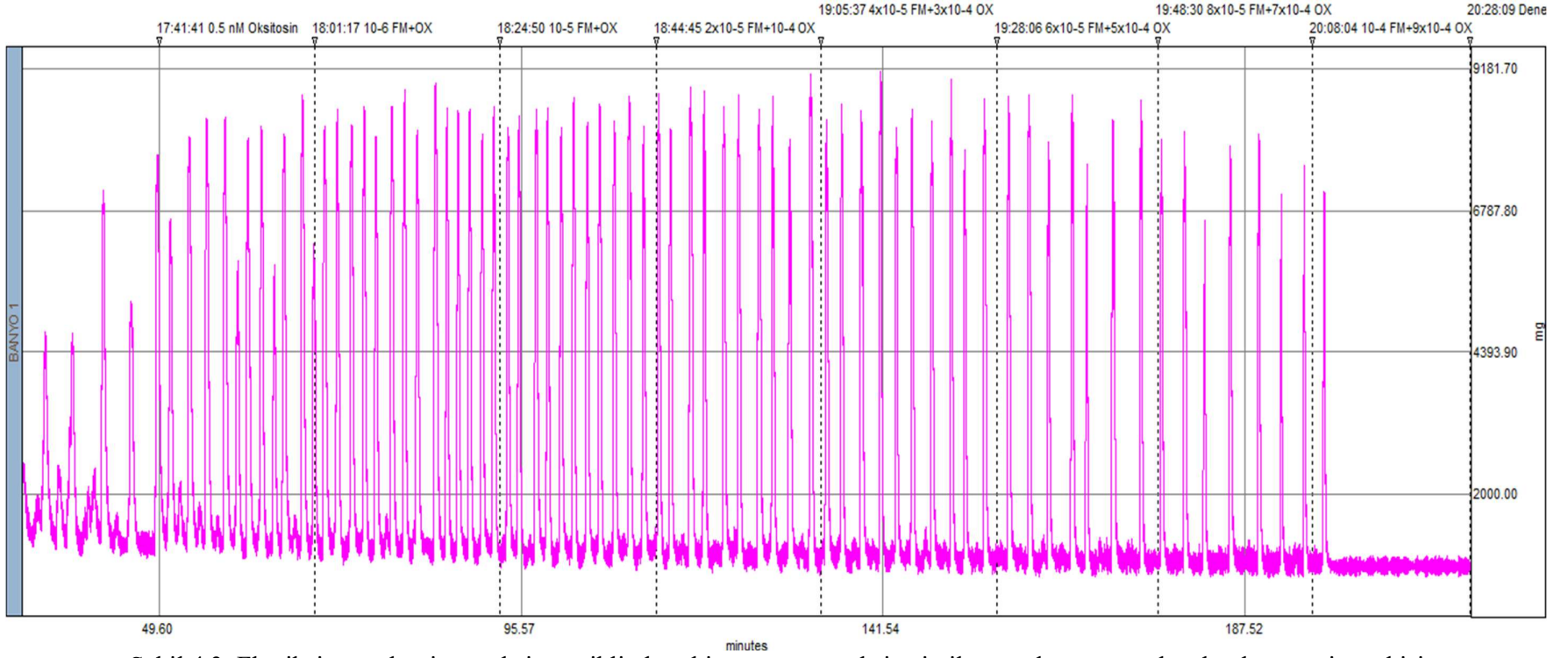




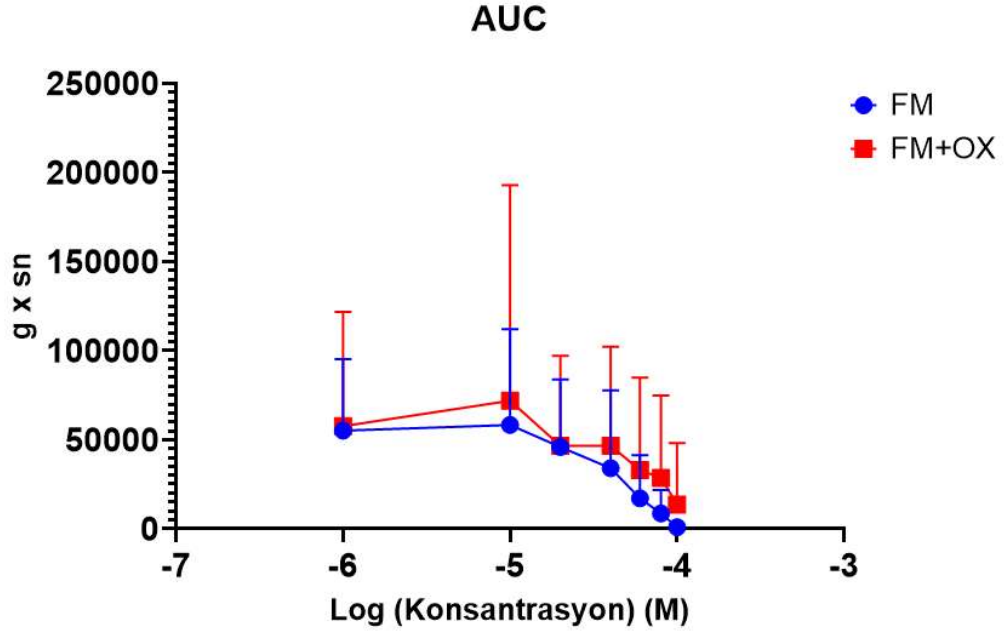
Şekil 4.2. Oksitetrasiklinin oksitosin ile uyarılmış uterus kasılmaları üzerine etkisi

4.3. Fluniksin meglumin ve oksitetrasiklin uygulanan banyolarda PMAKS, AUC, BPM parametreleri için IC50 değerleri

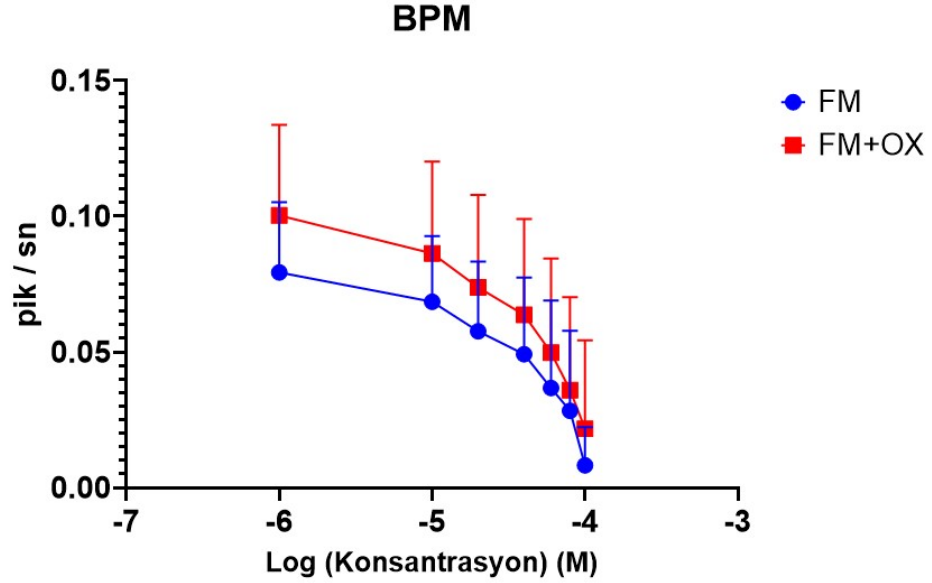
Fluniksin meglumin ve oksitetrasiklin kombinasyonu uygulanan doz aralığında AUC, BPM ve PMAKS değerleri üzerinde belirgin bir inhibitör etki gösterdi (Şekil 4.3). Fluniksin meglumin ve oksitetrasiklin kombinasyonunun uterus kasılmalarının AUC, BPM ve PMAKS parametreleri üzerine inhibitör etkisi Şekil 4.4, Şekil 4.5. ve Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapıldığında AUC (8×10^{-5} ve 1×10^{-4} M) ve PMAKS (6×10^{-5} , 8×10^{-5} ve 1×10^{-4} M) parametreleri için yüksek konsantrasyonlarda, BPM için ise (1×10^{-6} ve 1×10^{-5} M) düşük konsantrasyonlarda fluniksin megluminin tek başına miyometriyum aktivitesini daha güçlü bir şekilde inhibe ettiği, oksitetrasiklinle kombinasyon halinde uygulandığında ise inhibisyon etkisinin azaldığı belirlendi ($p < 0.05$). Bununla birlikte, bu üç parametreden elde edilen IC50 değerleri (Tablo 4.1.) ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalar (Tablo 4.2.) miyometriyal inhibisyon etkisi bakımından birbiriyle uyumlu bulundu.



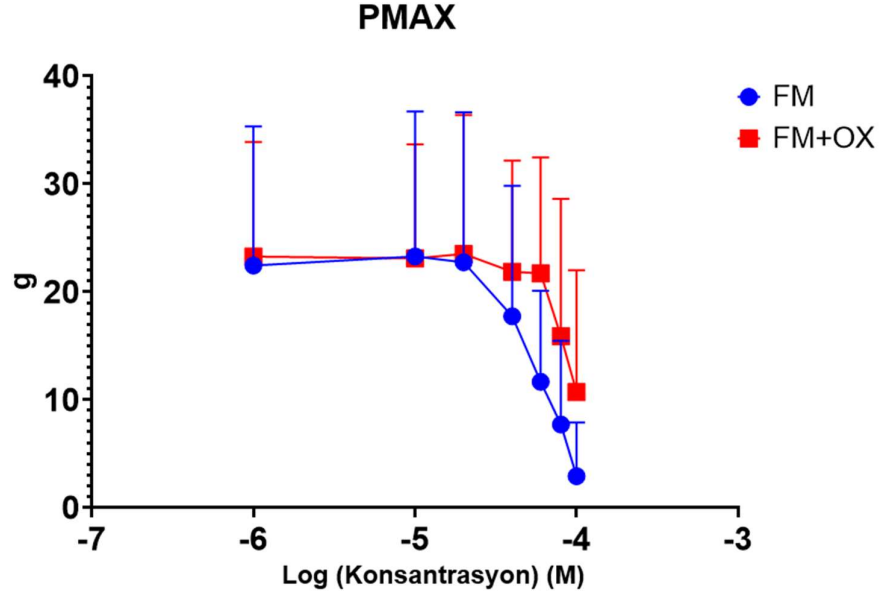
Şekil 4.3. Flunixin meglumin ve oksitetrasiklin kombinasyonunun oksitosin ile uyarılmış uterus kasılmaları üzerine etkisi



Şekil 4.4. Flunüksin megluminin tek başına ve oksitetrasiklinle birlikte uterus AUC değeri üzerindeki inhibitör etkisinin karşılaştırılması (ortalama \pm SEM)



Şekil 4.5. Flunüksin megluminin tek başına ve oksitetrasiklinle birlikte uterus BPM değeri üzerindeki inhibitör etkisinin karşılaştırılması (ortalama \pm SEM)



Şekil 4.6. Fluniksin megluminin tek başına ve oksitetrasiklinle birlikte uterus PMAKS değeri üzerindeki inhibitör etkisinin karşılaştırılması (ortalama \pm SEM)

4.4. IC50 değerleri

Tablo 4.1. Fluniksin meglumin ve kombinasyon grupları IC50 değerlerinin karşılaştırılması

FM ve FM_OX Karşılaştırma	AUC		BPM		PMAKS	
	FM	FM+OX	FM	FM+OX	FM	FM+OX
IC50	3.17×10^{-5}	3.60×10^{-5}	1.74×10^{-5}	2.03×10^{-5}	5.41×10^{-5}	7.54×10^{-5}
95% IC50	2.254×10^{-5}	1.305×10^{-5}	1.111×10^{-5}	1.297×10^{-5}	4.461×10^{-5}	6.163×10^{-5}
	4.208×10^{-5}	6.534×10^{-5}	2.443×10^{-5}	2.774×10^{-5}	6.363×10^{-5}	8.676×10^{-5}

Tablo 4.2. Flunüksin meglumin ve kombinasyon (flunüksin meglumin ve oksitetrasiklin) grubunun istatistik değerlerinin karşılaştırılması

Kons. (M)	AUC (g × sn)					BPM (pik / sn)					PMAKS (g)				
	FM (Ortanca/Ortalama±SEM) (n=24)		FM+OX (Ortanca/Ortalama±SEM) (n=24)		P değeri	FM (Ortanca/Ortalama±SEM) (n=24)		FM+OX (Ortanca/Ortalama±SEM)		P değeri	FM (Ortanca/Ortalama±SEM) (n=24)		FM+OX (Ortanca/Ortalama±SEM) (n=24)		P değeri
1×10 ⁻⁶	45216 (Ortanca) (Min.2072- Maks.150126)	8201 (SEM)	39485 (Ortanca) (Min.141.7- Maks.280312)	13094 (SEM)	0.646	0.074 (Ortanca) (Min.0.027- Maks.0.130)	0.005 (SEM)	0.099 (Ortanca) (Min.0.035- Maks.0.162)	0.007 (SEM)	0.024	18.29 (Ortanca) (Min.8.751- Maks.55.06)	2.631 (SEM)	21.26 (Ortanca) (Min.7.835- Maks.49.49)	2.169 (SEM)	0.480
1×10 ⁻⁵	45101 (Ortanca) (Min.1994- Maks.201347)	10982 (SEM)	32090 (Ortanca) (Min.147.3- Maks.573662)	24698 (SEM)	0.574	0.069 (Ortalama) (Min.0.183- Maks.0.112)	0.005 (SEM)	0.086 (Ortalama) (Min.0.035- Maks.0.154)	0.007 (SEM)	0.041	19.56 (Ortanca) (Min.8.319- Maks.61.06)	2.743 (SEM)	21.43 (Ortanca) (Min.7.615- Maks.50.02)	2.155 (SEM)	0.721
2×10 ⁻⁵	35813 (Ortanca) (Min.625.6- Maks.132717)	7735 (SEM)	29162 (Ortanca) (Min.165.9- Maks.211867)	10333 (SEM)	0.660	0.058 (Ortalama) (Min.0.018- Maks.0.110)	0.005 (SEM)	0.074 (Ortalama) (Min.0.021- Maks.0.150)	0.007 (SEM)	0.070	17.95 (Ortanca) (Min.6.488- Maks.52.25)	2.838 (SEM)	20.34 (Ortanca) (Min.7.364- Maks.63.72)	2.627 (SEM)	0.588
4×10 ⁻⁵	17774 (Ortanca) (Min.0- Maks.156453)	8910 (SEM)	21438 (Ortanca) (Min.187.1- Maks.204242)	11373 (SEM)	0.328	0.049 (Ortalama) (Min.0.009- Maks.0.102)	0.006 (SEM)	0.064 (Ortalama) (Min.0.007- Maks.0.140)	0.007 (SEM)	0.122	14.98 (Ortanca) (Min.0- Maks.62.28)	2.466 (SEM)	19.44 (Ortanca) (Min.6.404- Maks.50.03)	2.105 (SEM)	0.081
6×10 ⁻⁵	5787 (Ortanca) (Min.0- Maks.82392)	4942 (SEM)	14999 (Ortanca) (Min.161.6- Maks.222399)	10574 (SEM)	0.084	0.034 (Ortanca) (Min.0- Maks.0.102)	0.007 (SEM)	0.043 (Ortanca) (Min.0.007- Maks.0.129)	0.007 (SEM)	0.227	11.60 (Ortanca) (Min.0- Maks.26.94)	1.723 (SEM)	19.73 (Ortanca) (Min.7.926- Maks.50.12)	2.187 (SEM)	0.001
8×10 ⁻⁵	2091 (Ortanca) (Min.0- Maks.40980)	2669 (SEM)	9729 (Ortanca) (Min.0- Maks.191521)	9453 (SEM)	0.034	0.019 (Ortanca) (Min.0- Maks.0.084)	0.007 (SEM)	0.027 (Ortanca) (Min.0- Maks.0.109)	0.007 (SEM)	0.379	7.833 (Ortanca) (Min.0- Maks.22.64)	1.587 (SEM)	15.31 (Ortanca) (Min.0- Maks.49.31)	2.598 (SEM)	0.012
1×10 ⁻⁴	0 (Ortanca) (Min.0- Maks.5211)	371.6 (SEM)	1503 (Ortanca) (Min.0- Maks.164413)	7030 (SEM)	0.012	0 (Ortanca) (Min.0- Maks.0.042)	0.003 (SEM)	0.007 (Ortanca) (Min.0- Maks.0.109)	0.007 (SEM)	0.055	0 (Ortanca) (Min.0- Maks.15.90)	1.016 (SEM)	11.22 (Ortanca) (Min.-1.826- Maks.45.11)	2.309 (SEM)	0.007

Bu çalışmada ineklerde postpartum enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan oksitetrasiklin ve fluniksin megluminin ayrı ayrı ve birlikte hazırlanan çeşitli konsantrasyonlarının uterus dokusunun oksitosin ile uyarılmış kasılmaları üzerine etkileri değerlendirilmiştir. NSAİİ'lerin uterus kasılmaları üzerinde inhibe edici etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Çalışmamızda bu bulgularla uyumlu olarak, fluniksin meglumin uterus kasılmalarını anlamlı şekilde inhibe etmiştir. Doza bağlı olarak şekillenen inhibisyon sonucunda AUC, PMAKS ve BPM değerlerinde azalma meydana gelmiştir.

Vallina vd. (1995), asetilsalisilik asit, metamizol, fenilbutazon, indometazin, piroksikam, naproksen, tolmetin, diklofenak ve mefenamik asidin metakolin (10 µM/L), PGF2α (1 µM/L) ve KCl (60 mM/L) ile uyarılan izole sıçan uterus kontraksiyonları üzerindeki etkilerini incelemiştir. Asetilsalisilik asit ve metamizol, gebe insan miyometriyumu üzerindeki inhibitör etkilerinin aksine test edilen konsantrasyonlarda sıçan miyometriyumunda metakolin, PGF2α ya da KCl ile uyarılan kasımlara etki göstermemiştir. Diğer tüm NSAİİ'ler ise bu ajanlarla uyarılmış kasılmaları inhibe etmiştir. Çalışmamızda fluniksin meglumin oksitosin ile uyarılmış sığır miyometriyumu üzerinde doza bağlı inhibisyon göstermiştir. Bu bulgular NSAİİ'lerin uterus kasılmaları üzerinde inhibitör etki gösterdiği bilgisiyle uyumlu olmakla birlikte, kullanılan tür ve ilaç mekanizmalarındaki değişiklikler çalışma sonuçlarında farklılıklara yol açabilmektedir.

Kacar vd. (2024), başka bir NSAİİ olan mefenamik asitin rat uterusunda kontraksiyonlara olan etkisini incelemiştir. Diöstrustaki sıçanlardan alınan uterus örneklerinde 300 µM mefenamik asit konsantrasyonları spontan uterus kontraksiyonlarının zirveden zirveye (peak-to-peak, p-p) ve AUC parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olmuştur (p <0.001). Fluniksin megluminin oksitosin ile uyarılmış kontraksiyonların AUC, BPM ve PMAKS parametreleri üzerindeki inhibitör etkisi, mefenamik asitin gösterdiği inhibisyon etkisi ile uyumludur.

Sawdy vd. (1998), NSAİİ ilaçlardan hem COX-1 hem COX-2'yi inhibe eden indometazin ile COX-2 selektif inhibitörü olan nimesulidin insan miyometriyumu üzerinde kontraktilite ve voltaj kapılı Ca⁺⁺ akımına etkisini değerlendirmiştir. Nimesulid ve indometazin sırasıyla 100 ve 300 µM konsantrasyonlarında spontan kasılmaları büyük ölçüde inhibe etmiştir. Ca⁺⁺ kanal akımı da her iki ilaç tarafından da doza bağlı şekilde inhibe edilmiştir. Ayrıca Ca⁺⁺ akımında meydana gelen

inhibisyon PGF2 α ve PGE2 (30 μ M) varlığından da etkilenmemiştir ve 10 mM Ba⁺⁺ ve 1.5 mM Ca⁺⁺ gibi yük taşıyıcıları kullanıldığında da büyüklüğü değişmemiştir. Sonuçta nimesulid ve indometazin miyometriyal kontraktiletiyi COX inhibisyonunun yanında Ca⁺⁺ kanal akımını inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmüştür. Fluniksin megluminin de benzer şekilde uterus kasılmalarını inhibe etmesi PG sentezini baskılamasıyla ilişkili olduğu kadar Ca⁺⁺ kanal akımı üzerindeki etkilerle de uyumlu olabilir. Ancak bu çalışmada fluniksin megluminin Ca⁺⁺ kanal akımı üzerindeki doğrudan etkisi incelenmediğinden bu mekanizma ileri çalışmalarda değerlendirilmeyi gerektirmektedir.

Başka bir çalışmada, seçici COX-2 inhibitörleri nimesulid, meloksikam ve selekoksibin gebe ve gebe olmayan insan miyometriyumunda etkisi incelenmiştir. Nimesulid, meloksikam ve selekoksib 1 nM/L ile 100 μ M/L dozları arasında kümülatif olarak uygulanmıştır. Log EC50 değerleri nimesulid (gebe olmayan) için 5.14 ± 0.93 M (n=6), (gebe ve doğum yapmamış) için 4.91 ± 0.75 M (n=6), ve (doğum yapmış) için 5.84 ± 0.35 M (n=6); meloksikam (gebe olmayan) için 6.53 ± 0.57 M (n=6), (gebe ve doğum yapmamış) için 4.80 ± 0.71 M (n=6), ve (doğum yapmış) için 5.62 ± 0.21 M (n=6); selekoksib (gebe olmayan) için 6.15 ± 0.99 M (n=6), (gebe ve doğum yapmamış) için 7.08 ± 0.98 M (n=6), ve (doğum yapmış) için 7.25 ± 0.99 M (n=3) olarak bulunmuştur. COX-2 spesifik inhibitörü olan selekoksib, nimesulid ve meloksikama kıyasla daha güçlü bir etkinlik göstermiştir (Slattery vd., 2001). Çalışmamızda fluniksin megluminin Log IC50 değeri AUC için 4.492 M olarak bulunmuştur. Bu bulgular fluniksin megluminin, selekoksib gibi güçlü bir COX-2 inhibitörü olmamasına rağmen düşük konsantrasyonlarda uterus kasılmalarını güçlü bir şekilde inhibe ettiğini göstermektedir.

Meloksikamın oksitosinle uyarılmış gebe olmayan sığır miyometriyumu üzerine etkisi izole organ banyosu sistemi ile değerlendirilmiştir. Oksitosin uygulamasını takiben banyolara kümülatif olarak 1×10^{-7} ile 7×10^{-4} M arasında değişen 10 farklı konsantrasyonda meloksikam uygulanmıştır. Meloksikam için IC50 değerleri BPM için 4.22×10^{-4} M, AUC için 3.61×10^{-4} M ve PMAKS için 2.31×10^{-4} M olarak hesaplanmıştır. Sonuçta meloksikamın oksitosinle uyarılmış kasılmalar üzerinde inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir (Das vd., 2012). Çalışmamızda fluniksin megluminin IC50 değerleri AUC için 3.22×10^{-5} M, BPM için 2.24×10^{-5} M ve PMAKS için 5.87×10^{-5} M olarak bulunmuştur. Bu değerler fluniksin megluminin uterin kasılmalar üzerinde meloksikamdan daha güçlü bir inhibitör etkiye sahip

olduğunu, daha düşük konsantrasyonlarda etkili olduğu ve elde edilen IC50 değerlerinin bu etki farklılıklarını desteklediği anlaşılmaktadır.

Ercan vd. (2022), parasetamolün sıçanlarda *in vitro* uterus spontan kasılmaları üzerinde etkisini değerlendirmişlerdir. Diöstrustaki sıçanlardan alınan uterus örneklerinde 1 ve 2 mM parasetamol konsantrasyonları spontan uterus kontraksiyonlarının p-p ve AUC parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olmuştur (p <0.001). Çalışmamızda parasetamole benzer şekilde flunixin megluminin de AUC ve PMAKS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir.

Selektif bir COX-2 inhibitörü olan parekoksibin sıçan miyometriyumunda hem spontan hem de PG ile uyarılmış rat miyometriyum kasılmalarında AUC, BPM ve PMAKS değerlerinde doza bağlı olarak anlamlı şekilde inhibisyona sebep olmuştur (Ayar, 2007). Başka bir spesifik COX-2 inhibitörü valdekoksibin izole insan miyometriyumunda oksitosinle uyarılmış kasılmalara etkisini değerlendirilmiştir. Sonuçta 0.3 mM ve 1 mM valdekoksib uygulamasının kasılmalar üzerinde inhibitör etkiye sebep olduğu bildirilmiştir (Çelik vd., 2005). Bu bulgular çalışmamızda flunixin megluminin gösterdiği inhibitör etki ile uyumludur.

Sonuç olarak bu çalışmada flunixin megluminin uterus kasılmaları üzerindeki inhibitör etkileri literatür bilgileri ile uyumludur. Flunixin megluminin yalnızca COX inhibisyonu yoluyla değil, aynı zamanda Ca⁺⁺ kanal akımı gibi diğer mekanizmalar üzerinden de etkilerinin araştırılmasına yönelik ileri çalışmalar, ilacın uterus kontraktilitesini düzenleme potansiyelinin daha ayrıntılı bir şekilde anlaşmasını sağlayacaktır.

Kuč vd. (2011), atosiban, nifedipin ve selekoksibin ikili kombinasyonlarının insan miyometriyumu üzerinde oksitosinle uyarılmış kontraksiyonlara etkisini değerlendirmişlerdir. Bu amaçla 24-34. haftalar arasında erken doğum yapan ve zamanında doğum yapan kadınlardan miyometriyum örnekleri alınmıştır. Kasılma aktivitesi her ilaç kombinasyonu için (atosiban/nifedipin; atosiban/selekoksib; nifedipin/selekoksib) kaydedilmiştir. Sonuçta atosiban/nifedipin kombinasyonu miyometriyal kasılmalar üzerinde additif tokolitik etkiler gösterirken, atosiban/selekoksib ve nifedipin selekoksib kombinasyonları her iki grupta da antagonistik etkiler göstermiştir. Buna karşılık çalışmamızda flunixin meglumin ve oksitetrasiklin kombinasyonu sığır miyometriyumunda anlamlı bir inhibitör etkiye yol açmıştır. Bu fark kullanılan türlerin fizyolojisi ve ilaçların farmakolojisindeki

farklılıklar ile açıklanabilir. Benzer şekilde Doret vd. (2002), rofekoksibin tokolitik etkilerini indometazin, ritodrin, nikardipin ve atosiban ile karşılaştırmalı olarak incelemiş ve ayrıca rofekoksibin her bir ajan ile kombinasyonları da araştırılmıştır. Çalışmada gebe sıçan miyometriyumu kullanılmıştır. Sonuçta rofekoksibin etkili konsantrasyonlarının, indometazin, ritodrin ve atosibandan anlamlı şekilde daha düşük olduğu, ayrıca rofekoksib ve ritodrin kombinasyonunun sinerjik bir etki gösterdiği, diğer kombinasyonlarda ise additif bir etki gözlemlendiği bildirilmiştir. Çalışmamızda fluniksin meglumin ve oksitetrasiklin kombinasyonunun belirgin inhibitör etkisi fluniksin megluminin uterus üzerinde gösterdiği inhibitör etkiden kaynaklanmakta olup oksitetrasiklin eklenmesi fluniksin megluminin inhibisyon etkisini azaltmıştır.

Çalışmamıza benzer şekilde Ortiz vd. (2011), parasetamol (100-3200 µM), pirilamin (3.2-100 µM) veya parasetamol-pirilamin kombinasyonlarını KCI ile uyarılmış insan miyometriyumu kasılmaları üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Parasetamol, pirilamin ve kombinasyonları KCI ile uyarılmış kontraksiyonlar üzerinde anlamlı bir inhibisyona sebep olmuştur. EC30 değerleri parasetamol için 2391.3 ± 595.3 µM, pirilamin için 14.7 ± 1.7 µM olarak bulunmuştur. PPC için türetilen deneysel EC30 değeri ise 401.8 ± 129.8 mM olup, bu değer, tamamen aditif bir etkileşim için beklenen teorik EC30 değerinden (1203.0 ± 297.7 mM) anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Kombinasyon grubu için etkileşim indeksi (γ) 0.33 ± 0.14 olarak hesaplanmış ve birlik değerinden istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Veriler parasetamol ve pirilamin kombinasyonunun sinerjistik şekilde etkileşime girebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda fluniksin meglumin ve oksitetrasiklin kombinasyonu da benzer şekilde bir inhibisyona yol açmıştır. Ancak fluniksin megluminin tek başına uygulandığında oluşan inhibisyon etkisi kombinasyon grubuna göre daha etkili bulunmuştur. Parasetamol ve pirilamin arasındaki sinerjizma fluniksin ile oksitetrasiklin kombinasyonunda görülmemiş olup aksine oksitetrasiklin fluniksin megluminin inhibisyon etkisini azaltmıştır.

NSAİİ olan naproksenin H₂S salan bir türevi olan ATB-346'nın tokolitik özellikleri değerlendirilmiştir. İzole organ banyosu sistemi kullanılarak, insan miyometriyumundan elde edilen şeritler ATB-346 konsantrasyonlarına ve ana molekül olan naproksenin veya H₂S salan kısım olan 4-hidroksi tiyobenzamidin (TBZ) ekimolar konsantrasyonlarına (10µM ve 30µM) tek başına maruz

birakılmıştır. Spontan kasılmalar üzerinde tek başına naproksen veya TBZ uygulanması, PMAKS ve AUC üzerinde küçük ve anlamlı olmayan etkilere yol açmıştır. ATB-346 uygulanan şeritlerde ise 10 µM dozda kasılma aktivitesinde önemli bir azalma meydana gelmiştir. 30 µM dozda ise inhibisyonun derecesi daha da artmıştır. ATB-346, izole olarak uygulandığında ana NSAİİ naproksen veya H₂S donörü TBZ'nin eşdeğer konsantrasyonundan da daha güçlü bulunmuştur. ATB-346'nın, tek başına naproksen veya TBZ veya H₂S'ye kıyasla daha derin etkisinin, COX inhibisyonundan (naproksen kısmından kaynaklanan) ve uyarılabilirliği ve dolayısıyla kasılmayı azaltan TBZ kısmı yoluyla H₂S salınımından kaynaklanan kombinasyon etkilerinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Mijušković vd., 2024). Çalışmamızda flunixin meglumin ve oksitetrasiklin kombinasyonu, ATB-346 gibi miyometriyal kontraktileteyi baskılamıştır. Ancak bu inhibisyon etkisi flunixinin inhibisyonundan ileri gelmekle birlikte oksitetrasiklinin uterus kasılmaları üzerinde anlamlı bir etkiye yol açmadığı görülmüştür.

Oksitetrasiklinin uterus kasılmaları üzerindeki etkileri, çalışmamızdaki AUC, BPM ve PMAKS parametreleri ile değerlendirilmiştir. Oksitetrasiklin, uygulanan doz aralığında AUC değerlerinde genellikle sabit bir seyir izlemiş ancak 7×10^{-4} M konsantrasyonunda belirgin bir artış gözlenmiştir. BPM ve PMAKS değerlerinde ise özellikle yüksek konsantrasyonlarda doz bağımlı bir inhibisyon eğilimi gözlenmiştir. Ancak bu etkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde farklı antibiyotiklerin uterus kasılmaları üzerinde farklı etkileri ortaya konulmuştur ve bu durum tür farklılıklarına, kullanılan antibiyotiğin çeşidine ve dozuna bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir.

Özellikle makrolid grubu antibiyotiklerin (eritromisin, klaritromisin vb.) uterus kasılmaları üzerine etkileri ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Eritromisin miyometriyal düz kas üzerinde doğrudan etkisini bildiren ilk çalışmada gebe ratlardan alınan uterus şeritleri organ banyosu kullanılarak incelenmiştir. Karbakol veya oksitosin ile indüklenen kasılmalarda eritromisin 0.01 mM/L'den başlayan dozlarda kasılmaları inhibe etmiştir (Granovsky-Grisaru vd., 1998). Celik vd. (2002), gebe olmayan rat uterusunda eritromisin PGF₂α ile uyarılmış kasılmalar üzerinde etkisini incelemiştir. 0.01 mM eritromisin uygulamasının kasılmalar üzerinde bir etkisi olmazken 0.1, 0.2, 0.5 ve 1 mM eritromisin PGF₂α kaynaklı kasılmaların frekansını ve amplitütünü anlamlı şekilde azaltmıştır. Liu vd. (2003), ise eritromisin, *in vitro* sıçan miyometriyumunda kasılma sıklığını doza

bağlı olarak artırdığını ve bu artışın histamin (H1) reseptörü ve kalsiyum kanalı aracılığıyla gerçekleşmiş olabileceğini bildirmişlerdir. Celik vd. (2001), sezaryen sırasında kadınlardan alınan uterus dokusunda gerilimle indüklenmiş kasılmalar üzerinde eritromisin'in etkisini incelemişlerdir. Sonuçta 0.2 mM, 0.5 mM ve 1 mM eritromisin uygulamasından sonra frekansta istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana gelmiştir ($p<0.05$). Eğri altında kalan alan ise 0.2 mM eritromisin uygulamasından sonra anlamlı olarak inhibe edilmiştir ($p<0,05$). Bu çalışmalardan elde edilen veriler, eritromisin'in çalışmada kullanılan uterus dokusunun hangi türden elde edildiğine ve uygulanan konsantrasyonlara göre sonuçlarda farklılıklara yol açabildiğini göstermektedir. Oksitetrasiklin eritromisine benzer şekilde PMAKS değerlerinde azalmaya sebep olmakla birlikte eritromisin'in aksine kasılma sıklığını azaltmış ancak bu etkiler anlamlı bulunmamıştır.

Celik ve Ayar (2002), makrolid grubundan başka bir antibiyotik olan klaritromisin'in oksitosin, PGF2 α ve KCl ile indüklenen insan miyometriyum kasılmaları üzerindeki etkilerini *in vitro* olarak incelemişlerdir. Klaritromisin, uyarandan bağımsız olarak kasılmaların genliğini doza bağlı olarak inhibe etmiştir. Bu bulgu, eritromisin'in etkisiyle uyumludur ancak, eritromisin'in aksine, klaritromisin kasılmaların sıklığını artırmıştır. Bu durum tür farklılıklarından ya da mekanik farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Başka bir çalışmada klaritromisine benzer şekilde, eritromisin izole gebe insan miyometriyumunda oksitosin kaynaklı kasılmaların genliğini inhibe etmiş ancak sıklığını artırmıştır. Bu iki makrolidin farklı etkilerinin bir diğer olası açıklaması, incelenen rahim kısımlarının farklı olmasından kaynaklanabilmesidir. Çalışmamızda oksitetrasiklin, eritromisin ve klaritromisin'in aksine kasılmalar üzerinde anlamlı bir etkiye yol açmamıştır.

Makrolid antibiyotikler grubundan daha yeni bir ajan olan tulatromisin'in oksitosin ve KCl ile uyarılmış rat miyometriyumunu üzerinde etkisi incelenmiş ve kasılmaların doz-bağımlı olarak inhibe edildiği bildirilmiştir (Mehrdad vd., 2011). Tulatromisin'in genlik ve frekansı azaltmasının aksine çalışmamızda oksitetrasiklinin kasılmalar üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadığı görülmüştür.

Csányi vd. (2018), amoksisilin, fosfomisin ve doksisiklinin rat uterusu üzerinde etkisini incelemişlerdir. Ratlara yedi gün boyunca oral yolla amoksisilin, fosfomisin veya doksisiklin uygulanmış ve yedi gün sonunda alınan uterus örneklerinin oksitosine yanıtı izole organ banyosu sistemi ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak doksisiklinin oksitosinle uyarılmış uterus kontraksiyonları üzerine etkisi olmadığı,

fosfomisin ve amoksisilinin ise yalnızca yüksek dozlarda kontraksiyonları arttırdığı gösterilmiştir. Doksisisiklin gibi bir tetrasiklin grubu antibiyotik olan oksitetrasiklinin uterus kasılmaları üzerinde anlamlı bir etkiye yol açmaması, tetrasiklin grubu antibiyotiklerin uterus üzerinde antibiyotik etkisi haricinde bir etki oluşturmadığı anlamına gelebilir.

Başka bir çalışmada amoksisilin, enrofloksasin ve rifaksiminin foliküler ve luteal fazdaki sığır uterusunda kontraktilite üzerine etkileri izole organ banyosunda değerlendirilmiştir. Amoksisilin, enrofloksasin ve rifaksimin 3 farklı dozda (10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M) uygulanmıştır. Sonuçta amoksisilinin her iki fazda da kasılmaları inhibe ettiği, enrofloksasinin her iki fazda da kasılmaları artırdığı ve rifaksiminin ise foliküler fazda kontraktiliteyi artırırken, luteal fazda gevşetici etki gösterdiği bildirilmiştir (Piccinno vd., 2014). Yine amoksisilin, enrofloksasin ve rifaksiminin sığır miyometriyum kontraktilitesi üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, foliküler ve luteal fazdaki sığır uterusunun oksitosinle indüklenmiş kontraktilitesi üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Foliküler fazda rifaksimin ve östrus siklusunun her iki fazında enrofloksasin, oksitosin tarafından indüklenen uterus dokusu kontraksiyonlarında sinerjistik bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (Piccinno vd., 2016). Bu bağlamda, oksitetrasiklinin faz farklılıkları göz önünde bulundurularak etkilerinin incelenmesi, sığır miyometriyum kontraktilitesine yönelik daha kapsamlı veriler elde edilmesine katkı sağlayabilir. Bu yaklaşım, hormonal değişikliklere bağlı olarak kontraktilite farklılıklarının daha iyi anlaşmasını mümkün kılarak, veteriner farmakoterapide daha etkili ve özelleştirilmiş tedavi protokollerinin geliştirilmesine olanak tanıyabilir.

Trak vd. (2019), rat uterusunda gamitromisinin etkilerini değerlendirmişlerdir. 10^{-5} M dozda uygulanan gamitromisinin kasılma aktivitesini önemli ölçüde artırdığı ancak bu sonucun kontrol grubu olan DMSO grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) sonucuna ulaşılmıştır. Sonuçların anlamlı olmamasının gamitromisinin kimyasal formu ya da konsantrasyonu ile ilgili olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda oksitetrasiklin yüksek dozda AUC'de bir artışa neden olmuşken BPM ve PMAKS değerlerinde inhibisyon eğilimi göstermiş fakat gamitromisinde olduğu gibi bu etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuçların anlamlı olmamasının nedeni aynı şekilde oksitetrasiklinin kimyasal formu ya da konsantrasyonu ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Akar vd. (2010), rat miyometriyumunda danofloksasinin etkisini değerlendirmişlerdir. Miyometriyum dokusunda spontan kasılmalar başladıktan bir süre sonra 0.1 mM oksitosin eklenerek kasılmalar düzenlenmiştir. Daha sonra banyolara 5, 10, 20, 40 ve 80 µmol danofloksasin eklenmiştir. Danofloksasin eklenmesiyle frekans ve pik amplitüt başlangıçta artmış ve daha sonra doz bağımlı olarak azalmıştır. Eğri altında kalan alan ise doz bağımlı olarak azalmıştır. En yüksek doz olan 80 µM danofloksasin uygulamasından sonra ise hiperpolarizasyon tipi bir blokaj gözlenmiş ve bu durumun K⁺ kanallarının inhibisyonuna bağı olabileceğı bildirilmiştir. Çalışmamızda oksitetrasiklinin, BPM ve PMAKS üzerinde inhibisyon eğilimi göstermesi, özellikle yüksek dozlarda danofloksasin ile benzerlik taşımaktadır.

Gentamisininin spontan ve oksitosin veya PGF2α ile uyarılmış gebe sığır uterus miyometriyumunda kontraksiyonlara etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda gentamisininin spontan kasılmaların frekansını azaltıp amplitütü doz bağımlı şekilde inhibe ettiği, oksitosin ile indüklenen kasılmaların ortalama frekans ve amplitütünün de anlamlı bir şekilde azaldığı ve PGF2α ile indüklenmiş kasılmaların da doz bağımlı şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (Yüksel vd., 2020). Başka bir çalışmada gentamisininin KCI ile uyarılmış gebe ve gebe olmayan sığır miyometriyumu kasılmalarına etkisi araştırılmıştır. Yüksel vd. (2020) ile sonuçlar uyumlu bulunmuş, 300 µM ve 600 µM dozlarda uygulanan gentamisin, hem gebe hem de gebe olmayan ineklerden izole edilen miyometriyumun kasılmalarının amplitütünü önemli ölçüde inhibe etmiş ve sıklığını azaltmıştır (Ocal vd., 2004). Çalışmamızda oksitetrasiklin benzer şekilde doza bağı olarak kasılma sıklığını azaltmış ve AUC ile PMAKS değerlerinde inhibisyon eğilimi göstermiştir ancak bu etkiler anlamlı bulunmamıştır. Bu durum oksitetrasiklinin uterus üzerindeki etkilerinin zayıf olduğunu veya daha farklı bir mekanizma ile gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Paksoy vd. (2016), enrofloksasinin köpek uterusu üzerinde *in vitro* olarak etkisini incelemişlerdir. PGF2α ile indüklenen miyometriyum şeritlerine daha sonra 2 mM ve 5 mM dozlarında enrofloksasin uygulanmıştır. Sonuçta yüksek doz (5 mM) enrofloksasinin kontrol grubuna kıyasla kasılma cevabını anlamlı bir şekilde azalttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda yüksek konsantrasyon oksitetrasiklin uygulamasının da benzer şekilde kasılma cevabını azaltması, enrofloksasin ile paralellik göstermektedir. Bununla birlikte, oksitetrasiklin ile elde edilen sonuçların istatistiksel

anlamlılık göstermemesi, bu etkinin doz bağımlı olmasına rağmen düşük bir şiddette gerçekleştiğine işaret edebilir.

Üçüncü kuşak sefalosporin grubundan olan seftriaksonun hem gebe hem gebe olmayan rat uterusu kontraksiyonları üzerinde inhibitör etkisi olduğu (Elsayed vd., 2011) bir diğer üçüncü kuşak sefalosporin olan seftiofurun ise gebe olmayan sığır miyometriyumunun kendiliğinden kasılmalarının sıklığını azalttığı, büyüklüğünü etkilemediği, AUC ise yüksek dozlarda arttırdığı (Saat ve Öcal, 2015) bildirilmiştir. Seftiofurun etkileri oksitetrasiklinle benzer bulunmakla birlikte oksitetrasiklinin bu etkileri anlamlı bulunmamıştır.

Bu çalışmada, fluniksin meglumin ve oksitetrasiklinin sığır miyometriyumu üzerindeki etkileri AUC, BPM ve PMAKS parametreleri açısından detaylı bir şekilde değerlendirmiş ve elde edilen sonuçlar literatürdeki mevcut bulgularla uyumlu bazı benzerlikler göstermiştir. Fluniksin meglumin, oksitosin ile uyarılmış sığır miyometriyum kasılmaları üzerindeki güçlü inhibitör etkisini ortaya koymuş ve bu etkinin literatürdeki bazı NSAİİ'lerle uyumlu olduğunu göstermiştir. Oksitetrasiklinin ise uterus kasılmaları üzerindeki etkilerinin doz bağımlı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir inhibisyon eğilimi göstermesi, literatürdeki bilgilerle kısmen uyumludur. Bununla birlikte farklı antibiyotiklerin uterus üzerinde gösterdiği etkilerin farklı mekanizmalar üzerinden gerçekleştiği, oksitetrasiklinin bu bağlamda etkisinin daha sınırlı olabileceği veya etkisinin istatistiksel anlamlılık kazandıracak dozlarda yeterince test edilmediği söylenebilir.

Sonuç olarak, bu bulgular fluniksin megluminin postpartum uterin kontraktiletiyi düzenlemede potansiyel bir ajan olarak kullanımını desteklemekte ve kombine tedavi yaklaşımlarının mekanizmalarının daha ayrıntılı şekilde incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu mekanizmaların daha ayrıntılı şekilde incelenmesi, uterin kontraktiletiyi düzenleme stratejilerine yönelik daha etkili ve özelleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. İleri araştırmalar, fluniksin meglumin ve diğer ilaç kombinasyonlarının uterin fizyoloji üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza katkı sağlayacaktır. Bu bulgular, hem veteriner hekimlikte postpartum enfeksiyonların tedavisinde mevcut protokollerin optimize edilmesine hem de uterin fizyolojiye yönelik farmakoterapötik stratejilerin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayabilir.

5. SONUÇ

Oksitetrasiklin ve fluniksin meglumin, süt sığırlarında özellikle klinik metritis ve akut puerperal metritis gibi postpartum patolojilerin tedavisinde yaygın olarak tercih edilen farmakolojik ajanlardır. Bu doğrultuda, Ülkemizde oksitetrasiklin ve fluniksin meglumini birlikte içeren enjeksiyonluk çözelti formunda ruhsatlı müstahzarların klinik kullanımı dikkat çekmektedir. Ancak, fluniksin megluminin uterus kasılmalarını inhibe edici etkisine dair literatürde sınırlı bilgiler bulunmasına rağmen, oksitetrasiklinin miyometriyal kontraktilite üzerindeki etkileri ve her iki etken maddeyi içeren preparatların farmakodinamik profilleri henüz yeterince aydınlatılamamıştır.

Bu çalışma, fluniksin meglumin ve oksitetrasiklinin sığır miyometriyumu üzerindeki doza bağlı etkilerini ortaya koyarak uterus kasılmalarının farmakolojik olarak düzenlenmesine yönelik önemli bulgular sunmaktadır. Fluniksin megluminin yalnızca PG sentezini baskılayan etkisiyle sınırlı kalmayıp, Ca^{++} kanal akımı gibi diğer mekanizmalar üzerinden de etki gösterebileceği düşünülmektedir. Bu durum, miyometriyal kontraktilitenin kompleks biyolojik süreçlerle kontrol edildiğini ve ilaçların bu süreçlerdeki çoklu hedeflerini dikkate alan yaklaşımların tedavi etkinliğini artırabileceğini göstermektedir.

Elde edilen IC50 değerlerinin, fluniksin megluminin uterus kasılmalarını baskılamada meloksikam gibi diğer NSAİİ'dan daha güçlü olduğunu göstermesi, bu ilacın postpartum dönemde uterus sağlığını desteklemek için kullanılabileceğine işaret etmektedir.

Elde edilen bulguların veteriner hekimliği pratiğinde kullanımı açısından öneriler:

1. Fluniksin meglumin, postpartum uterus hastalıklarında rutin olarak kullanılacaksa, uterus kontraktilitesini güçlü şekilde inhibe ettiği göz önünde bulundurulmalıdır.
2. Postpartum uterus hastalıklarının tedavisinde oksitetrasiklinin tek başına kullanımı, miyometriyal kasılmalara anlamlı bir baskılama yapmadığı için uterin involüsyon sürecini etkilemeyebilir. Ancak, kombinasyon uygulamasının uterus kontraktilitesini azaltma açısından daha az baskılayıcı olması, pratikte postpartum involüsyonun korunması açısından avantaj sağlayabilir.

3. Farmakoterapide, özellikle metritis/endometritis tedavisinde NSAİİ'ların miyometriyal kontraktilite üzerindeki etkileri dikkate alınmalı ve uterusun durumuna bağlı olarak ilaç seğimi yapılmalıdır.



KAYNAKLAR

- Akar, Y., Kara, H., Servi, K. ve Yildiz, H. (2010). The effect of danofloxacin on in vitro rat myometrium. *Pakistan Veterinary Journal*, 30(4), 211-214.
- Alkan, H. ve Erdem, H. (2018). İneklerde nonsteroid antiinflatuar ilaçların reproduktif amaçlı kullanımı. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13(1), 112-120.
- Arrowsmith, S., Kendrick, A. ve Wray, S. (2010). Drugs acting on the pregnant uterus. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 20(8), 241-247.
- Arrowsmith, S., Keov, P., Muttenthaler, M. ve Gruber, C. W. (2018). Contractility measurements of human uterine smooth muscle to aid drug development. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*(131), e56639.
- 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. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 34(8), 737-741.
- Besinger, R. E. ve Niebyl, J. R. (1990). The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labor. *Obstetrical & gynecological survey*, 45(7), 415-440.
- Celik, H. ve Ayar, A. (2002). Clarithromycin inhibits myometrial contractions in isolated human myometrium independent of stimulus. *Physiological research*, 51(3), 239-246.
- Celik, H., Ayar, A., Baltaci, A. ve Tug, N. (2002). Erythromycin inhibits prostaglandin F2 α -induced contractions of myometrium isolated from non-pregnant rats. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 109(9), 1036-1040.
- Celik, H., Ayar, A. ve Sapmaz, E. (2001). Effects of erythromycin on stretch-induced contractile activity of isolated myometrium from pregnant women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 80(8), 697-701.
- Crankshaw, D. (2001). Pharmacological techniques for the in vitro study of the uterus. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 45(2), 123-140.
- Credille, B. C. ve Giguere, S. (2015). Acute puerperal metritis. *The Bovine Practitioner*, 49(1), 18-24.
- Csányi, A., Hajagos-Tóth, J., Kothencz, A., Gaspar, R. ve Ducza, E. (2018). Effects of different antibiotics on the uterine contraction and the expression of aquaporin 5 in term pregnant rat. *Reproductive Toxicology*, 81, 64-70.
- Çelik, A., Ayar, A. ve Sapmaz, E. (2005). Examination the effect of COX-2 selective inhibitor, valdecoxib on isolated human myometrium. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst*, 15, 286-289.
- Das, Y. K., Aksoy, A., Yavuz, O., Guvenc, D. ve Atmaca, E. (2012). Tocolytic effects of meloxicam on isolated cattle myometrium. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18(6), 1043-1048.
- Dipiro, J., Spruill, W. ve Blouin, R. (2002). Lesson 1: introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Concepts in clinical pharmacokinetics. 3rd ed. Bethesda: ASPS*, 1-11.

- Doret, M., Mellier, G., Benchaib, M., Piacenza, J. M., Gharib, C. ve Pasquier, J. C. (2002). In vitro study of tocolytic effect of rofecoxib, a specific cyclo-oxygenase 2 inhibitor. Comparison and combination with other tocolytic agents. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 109(9), 983-988.
- Elsayed, M., Elkomy, A. ve Aboubakr, M. H. (2011). Ceftriaxone reduces contractility of isolated uterine smooth muscles of pregnant and non-pregnant rat. *Res. J. Pharmacol*, 5, 31-34.
- Ercan, Z., Zorlu, G., Bulmuş, Ö., Serhatlıoğlu, İ., Yaşar, A. ve Kacar, E. (2022). Relaxing effects of paracetamol on uterine spontaneous contraction in rats in vitro. *Medical Records*, 4(2), 166-170.
- Garfield, R. E. ve Maner, W. L. (2007). Physiology and electrical activity of uterine contractions. *Seminars in cell & developmental biology*, 18(3), 289-295.
- Giammarco, M., Fusaro, I., Vignola, G., Manetta, A., Gramenzi, A., Fustini, M., . . . Formigoni, A. (2018). Effects of a single injection of Flunixin meglumine or Carprofen postpartum on haematological parameters, productive performance and fertility of dairy cattle. *Animal Production Science*, 58(2), 322-331.
- Gohar, M. A., Elmetwally, M. A., Montaser, A. ve Zaabel, S. M. (2018). Effect of Oxytetracycline treatment on postpartum reproductive performance in dairy buffalo-cows with retained placenta in Egypt. *Journal of Veterinary Healthcare*, 1(3), 45-53.
- Goshen, T. ve Shpigel, N. Y. (2006). Evaluation of intrauterine antibiotic treatment of clinical metritis and retained fetal membranes in dairy cows. *Theriogenology*, 66(9), 2210-2218.
- Granovsky-Grisaru, S., Ilan, D., Grisaru, D., Lavie, O., Aboulafia, I., Diamant, Y. Z. ve Hanani, M. (1998). Effects of erythromycin on contractility of isolated myometrium from pregnant rats. *American journal of obstetrics and gynecology*, 178(1), 171-174.
- Hearne, A. E. ve Nagey, D. A. (2000). Therapeutic agents in preterm labor: tocolytic agents. *Clinical Obstetrics and gynecology*, 43(4), 787-801.
- Jeremejeva, J., Orro, T., Waldmann, A. ve Kask, K. (2012). Treatment of dairy cows with PGF_{2α} or NSAID, in combination with antibiotics, in cases of postpartum uterine inflammation. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 54(1), 1-9.
- Jespersen, B., Tykocki, N. R., Watts, S. W. ve Cobbett, P. J. (2015). Measurement of smooth muscle function in the isolated tissue bath-applications to pharmacology research. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*(95), e52324.
- Kacar, E., Serhatlıoğlu, İ., Öz, Z. D., Hekim, M. G., Bozylı, A. S., Sayın, O. ve Doğru, M. S. (2024). Mefenamic acid reduces the contractility of isolated uterine smooth muscle of rat. *Annals of Medical Research*, 31(8), 619-619.
- Karashin, T., Alkan, H., Satilmis, F., Dursun, S. ve Erdem, H. (2021). Effect of flunixin meglumine treatment during and after embryo transfer on the pregnancy rate in cattle. *Reproduction in Domestic Animals*, 56(12), 1555-1561.
- Kaya, S., Kuru, M. ve Kaçar, C. (2015). İneklerde Uterus Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*, 6(1), 30-38.

- King, J. F., Flenady, V., Cole, S. ve Thornton, S. (2005). Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 18(2).
- Kleyenstuber, T. (2023). Drug action on the myometrium. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 29(5), 125-128.
- Koutras, A., Fasoulakis, Z., Syllaios, A., Garmpis, N., Diakosavvas, M., Pagkalos, A., . . . Kontomanolis, E. N. (2021). Physiology and Pathology of Contractility of the Myometrium. *in vivo*, 35(3), 1401-1408.
- Königsson, K., Gustafsson, H., Gunnarsson, A. ve 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. *Reproduction in Domestic Animals*, 36(5), 247-256.
- Kuć, P., Laudański, P., Pierzyński, P. ve Laudański, T. (2011). The effect of combined tocolysis on in vitro uterine contractility in preterm labour. *Advances in medical sciences*, 56(1), 88-94.
- Kumar, R. ve Kumar Malik, J. (2001). Effects of multiple injections of Escherichia coli endotoxin on the pharmacokinetics and dosage regimens of a long acting formulation of oxytetracycline (OTC-LA) in cross-bred calves. *Veterinarski arhiv*, 71(5), 245-263.
- Liu, H., Zhu, T., Ma, Y. ve Qu, S. (2003). Effect of erythromycin on contractile response of uterine smooth muscle strips in non-pregnant rats. *Polish journal of pharmacology*, 55(1), 57-62.
- Loudon, J. A., Groom, K. M. ve Bennett, P. R. (2003). Prostaglandin inhibitors in preterm labour. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 17(5), 731-744.
- Makki, M., Gheisari, H. ve Ahmadi, M. (2016). Effect of different intrauterine oxytetracycline treatment on reproductive performance of dairy cows with clinical endometritis and determination of oxytetracycline residues in milk. *Istanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 42(1), 80-88.
- Maul, H., Maner, W. L., Saade, G. R. ve Garfield, R. E. (2003). The physiology of uterine contractions. *Clinics in perinatology*, 30(4), 665-676.
- Mehrdad, N. G., Yagoob, A., Saeid, S. ve Sina, S. (2011). Effects of tulathromycin (Draxxin) on contractility of isolated myometrium in rats. *Middle East Journal of Scientific Research*, 10(4), 496-500.
- Mijušković, A., Wray, S. ve Arrowsmith, S. (2024). A hydrogen sulphide-releasing non-steroidal anti-inflammatory, ATB-346, significantly attenuates human myometrial contractions. *Pharmacological Reports*, 1-8.
- Mileva, R., Karadaev, M., Fasulkov, I., Petkova, T., Rusenova, N., Vasilev, N. ve Milanova, A. (2020). Oxytetracycline pharmacokinetics after intramuscular administration in cows with clinical metritis associated with trueperella pyogenes infection. *Antibiotics*, 9(7), 392.
- Norman, R. J. ve Wu, R. W. (2004). The potential danger of COX-2 inhibitors. *FERTILITY AND STERILITY*, 81(3), 493-494.

- Ocal, H., Yuksel, M. ve Ayar, A. (2004). Gentamycin inhibition of KCl-induced contractions of myometrium isolated from non-pregnant and pregnant cows. *Veterinárni medicína*, 49(11), 401.
- Odensvik, K. ve Fredriksson, G. (1993). The effect of intensive flunixin treatment during the postpartum period in the bovine. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 40(1-10), 561-568.
- Ohlheiser, A. L., Ahola, J. K., Baier, F. S., Callan, R. J., Lear, A. S., Byers, S. R. ve Edwards-Callaway, L. N. (2020). Evaluation of intramuscular injection of oxytetracycline for use as an experimental model to induce pain and assess the efficacy of pain mitigation strategies in dairy cows. *American Journal of Veterinary Research*, 81(6), 471-478.
- Olson, D. M. ve Ammann, C. (2007). Role of the prostaglandins in labour and prostaglandin receptor inhibitors in the prevention of preterm labour. *Front Biosci*, 12(1), 1329-1343.
- Ortiz, M. I., Ponce-Monter, H. A., Mora-Rodríguez, J. A., Barragán-Ramírez, G. ve Barrón-Guerrero, B. S. (2011). Synergistic relaxing effect of the paracetamol and pyrilamine combination in isolated human myometrium. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 157(1), 22-26.
- Paksoy, Z. ve Akar, İ. (2017). İneklerde Suni Tohumlama Sonrası Flunixin Meglumine Kullanımının Gebelik Oranları Üzerine Etkisi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(4), 213-217.
- Paksoy, Z., Kurt, A. H. ve Ergün, Y. (2016). Köpeklerde Enrofloksasinin Myometrial Kontraktilite Üzerine Etkisi. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 5(2), 152-155.
- Piccinno, M., Rizzo, A., Cariello, G., Staffieri, F. ve Sciorsci, R. (2016). Oxytocin plus antibiotics: A synergism of potentiation to enhance bovine uterine contractility. *Theriogenology*, 86(5), 1203-1211.
- Piccinno, M., Rizzo, A., Maselli, M., Derosa, M. ve Sciorsci, R. (2014). Modulatory effect of three antibiotics on uterus bovine contractility in vitro and likely therapeutic approaches in reproduction. *Theriogenology*, 82(9), 1287-1295.
- Porta, M., Boening, A., Tiemann, J., Zack, A., Patel, A. ve Sondgeroth, K. (2023). The Contractile Response to Oxytocin in Non-pregnant Rat Uteri Is Modified After the First Pregnancy. *Reproductive Sciences*, 30(7), 2152-2165.
- Risco, A., Reilas, T., Muilu, L., Kareskoski, M. ve Katila, T. (2009). Effect of oxytocin and flunixin meglumine on uterine response to insemination in mares. *Theriogenology*, 72(9), 1195-1201.
- Robinson, E. (2013). Organ bath pharmacology. *Essential Guide to Reading Biomedical Papers*, 29-38.
- Roden, D. M. (1995). Principles of clinical pharmacology. *Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo*.
- Saat, N. ve Öcal, H. (2015). Gebe Olmayan İzole Sığır Uterus Kontraksiyonları Üzerine Ceftiofur'un Etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 29(1), 31-36.

- Sanborn, B. M. (2001). Hormones and calcium: mechanisms controlling uterine smooth muscle contractile activity. *Experimental physiology*, 86(2), 223-237.
- Sawdy, R., Knock, G. A., Bennett, P. R., Poston, L. ve Aaronson, P. I. (1998). Effect of nimesulide and indomethacin on contractility and the Ca²⁺ channel current in myometrial smooth muscle from pregnant women. *British journal of pharmacology*, 125(6), 1212-1217.
- Slattery, M. M., Friel, A. M., Healy, D. G. ve Morrison, J. J. (2001). Uterine relaxant effects of cyclooxygenase-2 inhibitors in vitro. *Obstetrics & Gynecology*, 98(4), 563-569.
- Spencer, J., Konetchy, D. ve Ahmadzadeh, A. (2020). Influences of non-steroidal anti-inflammatory drugs on dairy cattle reproductive performance. *Applied Animal Science*, 36(3), 397-406.
- Şahin, Y., Yıldırım, E. ve Dikmen, B. Y. (2020). Gamitromisin ve Tulatromisinin sığır trakea düz kası üzerine etkileri. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 31(2), 140-146.
- Trak, T., Yıldırım, E. ve Dikmen, B. Y. (2019). The Effect of Gamithromycin on Smooth Muscle of Rat Uterus In Vitro: Effect of gamithromycin on rat uterus contractility. *International Journal of Veterinary and Animal Research (IJVAR)*, 2(2), 46-50.
- Tsatsaris, V., Cabrol, D. ve Carbonne, B. (2004). Pharmacokinetics of tocolytic agents. *Clinical pharmacokinetics*, 43, 833-844.
- Upchurch, W. J. ve Iaizzo, P. A. (2022). In vitro contractile studies within isolated tissue baths: Translational research from Visible Heart® Laboratories. *Experimental Biology and Medicine*, 247(7), 584-597.
- Vallera, C., Choi, L. O., Cha, C. M. ve Hong, R. W. (2017). Uterotonic medications: oxytocin, methylergonovine, carboprost, misoprostol. *Anesthesiology clinics*, 35(2), 207-219.
- Vallina, P., Cantabrana, B. ve Hidalgo, A. (1995). Calcium-and G-protein-related spasmolytic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on rat uterus contractions in vitro. *Pharmacology*, 50(5), 324-332.
- Vercauteren, M., Palit, Ş., Soetens, F., Jacquemyn, Y. ve Alahuhta, S. (2009). Anaesthesiological considerations on tocolytic and uterotonic therapy in obstetrics. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 53(6), 701-709.
- Vivrette, S., Kindahl, H., Munro, C., Roser, J. ve Stabenfeldt, G. (1995). Effects of Flunixin Meglumine on Pituitary Effluent Oxytocin, Arginine Vasopressin, and 15-Ketodihydroprostaglandin F_{2α} Concentrations and Clinical Parturient Events during Oxytocin-Induced Parturition in Mares. *Biology of Reproduction*, 52(1), 69-75.
- Wray, S., Kupittayanant, S., Shmygol, A., Smith, R. ve Burdyga, T. (2001). The physiological basis of uterine contractility: a short review. *Experimental physiology*, 86(2), 239-246.
- Yüksel, M., Öcal, H. ve Ayar, A. (2020). Effects of gentamicin on spontaneous and agonist-induced in vitro contractions of isolated myometrial tissue from pregnant cows. *Medycyna Weterynaryjna*, 76(01), 29-33.

ÖZ GEÇMİŞ

Aylin PEHLİVAN ALKAN, Gemlik Celal Bayar Anadolu Lisesi'ni bitirdikten sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Veteriner Hekimliği bölümünden 01.07.2016 tarihinde mezun oldu. 2018 yılında OMÜ LEE Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Ana Bilim Dalı Doktora programına girdi. 2020 yılında Tarım ve Orman Bakanlığında Veteriner Hekim olarak görev yapmaya başlayan Aylin PEHLİVAN ALKAN B seviye (YDS: 82,50) İngilizce bilmektedir (22.12.2024).

İletişim Bilgileri

ORCID ID : 0000-0003-3021-9321

Yayınlar:

1. **ALKAN A**, **ATMACA E**. Assessing The Impact Of Pharmaceutical Substances On Fish Health In Aquatic Environments: A Review. 3. International Izmir Congress On Medicine, Nursing, Midwifery, And Health Sciences, "Book of Abstract, Full Text Oral Presentation", p:719-732, February 14-16, 2024, İZMİR
2. **ATMACA E**, **ALKAN A**, **DAS YK**, **AKSOY A**. Evaluating biogenic amines and pH levels in farmed rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) for freshness assessment during storage. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2023;40(6):770-780, DOI: 10.1080/19440049.2023.2218941 WOS: 000998770000001 (Q2)
3. **TOKUR O**, **MARANGOZ O**, **NUHOGLU Z**, **MUSHTAQ S**, **PEHLIVAN A**, **YAVUZ O**. Evaluation of poisoning cases in domestic animals in the Samsun province within the frame of systematic toxicological analysis principles. *Vet Hekim Der Derg*, 2021, doi:10.33188/vetheder.874904
4. **ATMACA E**, **PEHLIVAN A**, **DAS YK**, **AKSOY A**. The Biogenic Amine Levels and Chemical Quality Index in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) at Various Storage Modellings. I. International VI. Veterinary Pharmacology & Toxicology Congress, 2019 "Book of Abstract Oral Presentation, p:373-374, September 04-07, 2019, KAYSERİ
5. **YAVUZ O**, **TOKUR O**, **NUHOGLU Z**, **MUSHTAQ S**, **PEHLIVAN A**, **MARANGOZ O**. Systematic Toxicological Analysis of Poisoning Suspected Samples in Veterinary Medicine. I. International VI. Veterinary Pharmacology &

Toxicology Congress, 2019 “Book of Abstract Poster Presentation, September 04-07, 2019, KAYSERİ

6. GOKMEN S, **PEHLIVAN A**, AKSOY A. Euthanasia Methods in Laboratory Animals. Etlik Vet Mikrobiyol Derg, 2019; 30 (1): 87-94

7. YAVUZ O, ARSLAN HH, TOKUR O, MARANGOZ O, OZCAN U, ARSLAN A, NUHOGLU Z, **PEHLIVAN A**, KOT ZN. Determination of Environmental Organic Pollutants in Horse Hair Samples. “I.International Equine Medicine & Training Congress, 2019” Book of Abstract Oral Presentation, p: 62-63, March 21-24 2019, Atakum, SAMSUN

8. GUVENC D, **PEHLIVAN A**, NUHOGLU Z, MARANGOZ O. A Sensitive HPLC-ECD Method Adaptation For Detecting Dopamine And Its Metabolites In Rat Brain Tissue. “7th Drug Chemistry Conference: Design, Synthesis, Production and Standardization of Drug Active Substances, 2019” Book of Abstract, Full Text Oral Presentation, p: 211-213 Mirage Park Resort, March 14–17, 2019, Kemer, ANTALYA.

9. GUVENC D, NUHOGLU Z, **PEHLIVAN A**, MARANGOZ O. Analysis Methods of Dopamine and Its Metabolites in Brain Tissue: An Overview. “7th Drug Chemistry Conference: Design, Synthesis, Production and Standardization of Drug Active Substances, 2019” Book of Abstract Poster Presentation, p: 154 Mirage Park Resort, March 14–17, 2019, Kemer, ANTALYA.

10. **PEHLIVAN A**, ATMACA E, AKSOY A. Use of Fish Cell Lines in Ecotoxicological Researches. Etlik Vet Mikrobiyol Derg, 2018; 29 (2): 175-180

11. **PEHLIVAN A**, ATMACA E. Anticoagulant Rodenticide Use and Risk Assessment. “National Vector Challenge Symposium, 2018” Book of Abstract, Poster Presentation, November 01–04, 2018, Lara, ANTALYA.

Kazanılan Ödüller, Teşvikler ve Burslar

1. YÖK 100/2000 Öncelikli Alanlar Doktora Bursu