

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



ÖSTRÜS DÖNEMİNDE UYGULANAN
BUSERELİN ASETAT'IN (GnRH Analöğü)
İN VİVO İNEK MİYOMETRİYAL
KONTRAKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

DOKTORA TEZİ

Halef DOĞAN

2017

ONAY SAYFASI

.....

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof.Dr.Cahit KALKAN

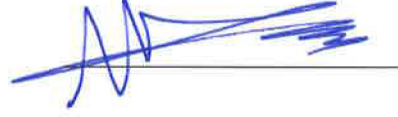
.....



Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Muhterem AYDIN



Danışman

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Halis ÖCAL



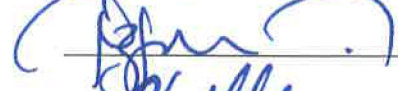
Prof.Dr. Muhterem AYDIN



Prof.Dr. Mete ÖZCAN



Prof.Dr. Nihat ÖZYURTLU



Doç.Dr. Mehmet Osman ATLI





ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.


Halef DOĞAN

Prof.Dr. Muhterem AYDIN
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı
ELAZIĞ

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca teorik ve klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta hocamız emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Hüseyin DEVECİ ve danışman hocam Prof. Dr. Muhterem AYDIN olmak üzere, Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Prof. Dr. Ali Mükremin APAYDIN, Prof. Dr. Cahit KALKAN, Prof. Dr. Halis ÖCAL, Prof. Dr. Ali RIŞVANLI ve Prof. Dr. Hamit YILDIZ 'a,

Klinik eğitimim süresince, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Kliniklerini sevdirenerek, değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakóltesi öğretim üyesi Doç. Dr. Murat YÜKSEL ve Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakóltesi öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Nevzat SAAT'e,

Tez çalışmasındaki hormon ölçümlerinin yapılması esnasında yardımlarını esirgemeyen İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Osman ÇİFTÇİ'ye,

Tez çalışmasının istatistiksel analizlerinin yapılması esnasında büyük emeği geçen Doç. Dr. Cemal ORHAN ve Yrd. Doç. Dr. M. Saltuk ARIKAN'a,

Hayvan deneylerinin yapılması esnasında gösterdikleri ilgi ve sabırdan dolayı Fırat Üniversitesi Tarım ve Hayvancılık Araştırma ve Uygulama Merkezi (TAHAM) Müdürlüğü ve personellerine,

Doğumumdan itibaren beni bugünlere getiren, türlü dertlerimde ve yaşadığım tüm zorluklarda desteğini esirgemeyen annem Behiye DOĞAN ve veteriner hekimlik mesleğini sevdiren ve teşvik eden babam, meslektaşım Veteriner Hekim Recep Nuri DOĞAN ile kardeşim Özge DOĞAN'a,

Sevgi ve özverisi ile daima yanımda olan ve tezimin yazım aşamasında beni sürekli motive eden değerli eşim Neslihan DOĞAN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ.....	5
3.1. Uterus Hakkında Anatomik ve Histolojik Bilgi.....	5
3.2. Uterusun Kontraktıl Aktivitesi.....	6
3.3. Miyometriyal Kasılmaların Fizyolojisi.....	7
3.4. Farklı Üreme Evrelerinde Uterusun Kontraktıl Aktivitesi	10
3.4.1. Seksüel Siklus Süresince Uterusun Kontraktıl Aktivitesi.....	10
3.4.2. Gebelik Süresince Uterusun Kontraktıl Aktivitesi	15
3.4.3. Doğum Sürecinde Uterusun Kontraktıl Aktivitesi.....	16
3.4.4. Doğum Sonrası Dönemde Uterusun Kontraktıl Aktivitesi.....	17
3.5.1. Uterus İçi Basınç Ölçüm Tekniği	21
3.6. Uterusun Kontraktıl Aktivitesi Üzerine Etkili Faktörler	25
3.6.1. Uterusun Kontraktıl Aktivitesi Üzerine Bazı Antibiyotiklerin Etkisi.....	25
3.6.2. Uterusun Kontraktıl Aktivitesi Üzerine Bazı Yangı Giderici Ajanların Etkisi	27
3.6.3. Uterusun Kontraktıl Aktivitesi Üzerine Bazı Üreme Hormonlarının Etkisi	28
3.7. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon.....	32
3.7.1. GnRH Analogları.....	34
3.7.2. GnRH Reseptör Sistemi	35
3.7.3. GnRH'nın Klinik Kullanımı	35
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
4.1. Gereç	38
4.1.1. Hayvanların Seçimi ve Östrüs Senkronizasyonu	38
4.1.2. Uterus İçi Basınç Ölçüm Sistemi.....	40
4.2. Yöntem	44
4.2.1. Spontan Miyometriyal Kasılmaların İzlenmesi, Deney Protokollerinin Uygulanması ve Verilerin Kaydedilmesi.....	44
4.2.2. Kan Numunelerinin Toplanması, Serumların Çıkarılması ve Serum Progesteron Düzeyinin Ölçülmesi	46
4.2.3. Miyometriyal Kontraktıl Aktivitenin Analizi	47
4.2.4. Verilerin İstatistikî Analizi.....	53
5. BULGULAR	54
5.1. Spontan Uterus Kasılmalarının Değerlendirilmesi	54
5.2. Uygulanan Ajanların Kasılmaların Sıklığına Etkisi	54

5.3. Uygulanan Ajanların Kasımların Büyüklüğüne Etkisi	56
5.4. Uygulanan Ajanların Kasılma Sürelerine Etkisi	58
5.5. Uygulanan Ajanların Kasımların EAKA'larına Etkisi.....	59
5.6. Serum Progesteron Düzeyleri	61
6. TARTIŞMA.....	68
7. KAYNAKLAR.....	79
8. ÖZGEÇMİŞ.....	96



TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:** İneklerde seksüel siklusun farklı evrelerinde UİB ölçüm tekniği kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda uterusun kasılma özellikleri.....14
- Tablo 2:** Çalışma gruplarında spontan (T₁₋₃) ve ajanların uygulanması sonrası (T₄₋₉) ortalama kasılma sıklıkları (kasılma sayısı/10 dakika)55
- Tablo 3:** Çalışma gruplarında spontan (T₁₋₃) ve ajanların uygulanması sonrası (T₄₋₉) kasılmaların ortalama büyüklükleri (mmHg).....58
- Tablo 4:** Çalışma gruplarında spontan (T₁₋₃) ve ajanların uygulanması sonrası (T₄₋₉) ortalama kasılma süreleri (saniye)59
- Tablo 5:** Çalışma gruplarında spontan (T₁₋₃) ve ajanların uygulanması sonrası (T₄₋₉) kasılmaların ortalama EAKA'ları (mmHg X sn)61

ŞEKİL LİSTESİ

<i>Şekil 1: Çalışmanın yürütüldüğü işletme ve çalışmada kullanılan hayvanlar</i>	39
<i>Şekil 2: Uterus içi basınç ölçüm sistemi</i>	40
<i>Şekil 3: Basınç sensörünün medyumla doldurulması (1.adım)</i>	42
<i>Şekil 4: Basınç sensörünün medyumla doldurulması (2.adım)</i>	42
<i>Şekil 5: Basınç sensörünün medyumla doldurulması (3.adım)</i>	43
<i>Şekil 6: Basınç sensörünün medyumla doldurulması (4.adım)</i>	43
<i>Şekil 7: Çalışmanın yürütüldüğü travay ve uterus içi basınç sisteminin konumlandırılması.....</i>	45
<i>Şekil 8: Çalışma sırasında harici basınç sensörü ve kateterin uygulanması.....</i>	45
<i>Şekil 9: Grafik üzerinde kasılmaların sıklığının değerlendirilmesi</i>	48
<i>Şekil 10: Grafik üzerinde kasılmaların büyüklüğünün değerlendirilmesi.....</i>	49
<i>Şekil 11: Grafik üzerinde kasılma sürelerinin değerlendirilmesi</i>	49
<i>Şekil 12: Grafik üzerinde kasılmaların EAKA'larının değerlendirilmesi.....</i>	50
<i>Şekil 13: Uterus içi basınç grafiğinin değerlendirilmesinde kullanılan periyotlar</i>	51
<i>Şekil 14: Çalışma sırasında takip edilen yol.....</i>	52
<i>Şekil 15: Uygulanan ajanların kasılmaların büyüklüklerine etkisi.....</i>	62
<i>Şekil 16: Uygulanan ajanların kasılma sürelerine etkisi</i>	62
<i>Şekil 17: Uygulanan ajanların kasılmaların sıklığına etkisi.....</i>	63
<i>Şekil 18: Uygulanan ajanların kasılmaların eğri altında kalan alanlarına etkisi</i>	63
<i>Şekil 19: OXT grubundaki bir ineğe ait UİB grafiği.....</i>	64
<i>Şekil 20: BUS1 grubundaki bir ineğe ait UİB grafiği</i>	65
<i>Şekil 21: Kontrol grubundaki bir ineğe ait UİB grafiği.....</i>	66
<i>Şekil 22: BUS2 grubuna ait bir inekte UİB grafiği.....</i>	67

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

°C : Santigrat derece

Ca⁺² : Kalsiyum

dk : Dakika

E₂ : Östradiol

EAKA : Eğri altında kalan alan

GnRH : Gonadotropin salgılatıcı hormon

UİB : Uterus içi basınç

kPa : Kilopaskal

LH : Lüteinleştirici hormon

mg : Miligram

ml : Mililitre

mmHg : Milimetre civa

mV : Milivolt

ng : Nanogram

P₄ : Progesteron

pg : Pikogram

PGE₂ : Prostaglandin E₂

PGF₂α : Prostaglandin F₂ alfa

sn : Saniye

1. ÖZET

Bu tezde, ineklerde östrüs döneminde tohumlama sırasında, ovulasyonun uyarılması amacıyla yaygın şekilde kullanılan bir GnRH agonisti olan buserelin asetat'ın, uterus kontraktilesi üzerine in vivo etkilerinin belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmada östrüste olan 26 adet inek kullanıldı. Açık uçlu kateter tekniği ile uterus içi basınç (UIB) ölçüm sisteminin kurulumu tamamlandıktan sonra serum progesteron (P₄) düzeyinin belirlenmesi amacıyla kan örneği alındı. Çalışmanın ilk 30 dakikası süresince uterusun spontan kasılmaları (T₁₋₃) izlendikten sonra birinci gruptaki inekler (n=7, KON) kontrol grubu olarak belirlenerek 5 ml serum fizyolojik, ikinci gruba (n=6, BUS1) 0,01 mg buserelin asetat, üçüncü gruba (n=6, BUS2) 0,02 mg buserelin asetat ve dördüncü gruba (n=7, OXT) 50 IU oksitosin damar içi yolla uygulandı. Gruplara uygun ajanların enjeksiyonu sonrası uterus kasılmaları 60 dakika (T₄₋₉) süre ile kaydedildi. Uterusun spontan ve uygulama sonrası kasılma özellikleri, kasılmaların sıklığı (kasılma sayısı/10dk), büyüklüğü (mmHg), süresi (sn) ve eğri altında kalan alanları (EAKA, mmHg X sn) yönünden irdelendi.

Uterusun spontan kasılmalarının (T_{1-3}), östrüs döneminde düzenli ve şiddetli olduğu belirlenirken, uygulama gruplarında enjeksiyon sonrası (T_4), kasılmaların sıklığı ve süresinde farklılık tespit edilmedi ($P>0,05$). KON, BUS1 ve BUS2 gruplarında, spontan kasılmaların izlenmesinin ardından uygulanan ajanların kasılmaların büyüklüğünü değiştirmediği ($P>0,05$), OXT grubunda ise 50 IU oksitosin uygulamasının kasılmaların büyüklüğünü önemli ölçüde artırdiğı belirlendi ($P<0,05$). Kasılmaların EAKA'da, KON, BUS1 ve BUS2 gruplarında, ajanların uygulanmasından sonra farklılık tespit edilmezken ($P>0,05$), OXT grubunda ise önemli düzeyde artış belirlendi ($P<0,05$).

İneklerde östrüs döneminde 0,01 mg ve 0,02 mg buserelin asetat uygulamasının, uterusun kontraktil aktivitesi üzerine etkili olmadiğı, 50 IU oksitosinin ise uterusun kontraktil aktivitesini artırdiğı, kasılmaların büyüklüğü ve eğri altında kalan alanlarını artırırken, sıklığını ve süresini değiştirmediği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Buserelin asetat, Kontraktilite, Uterus, *İn vivo*, İnek

2. ABSTRACT

The effect of administration of buserelin acetate (GnRH analogue) on *in vivo* bovine myometrial contractility at estrus

In this PhD dissertation, it was aimed that the determination of the *in vivo* effect of buserelin acetate, a commonly used a GnRH analogue for ovulation induction in artificial insemination, on myometrial contractility in cows at estrus.

As a material, 26 cow at estrus were used. After the setup of intrauterine pressure measurement system with open-ended catheter technique (IUP), a blood sampling done for the determination of serum progesterone (P4) level. After the recording of spontaneous uterine contractility for 30 min (T_{1,3}), in first group (n=7, KON) 5 ml saline solution, in second group (n=6, BUS1) 0,01 mg buserelin acetate, in third group (n=6, BUS2) 0,02 mg buserelin acetate and in fourth group (n=7, OXT) 50 IU oxytocin were injected intravenously. After the injection of drugs, uterine contractility recorded for 60 minutes (T₄₋₉).

Spontaneous and drug-induced contraction patterns of uterus were evaluated in terms of contraction frequency (number of contraction /10 min), amplitude (mmHg), duration (sec) and area under the curve (AUC) (mmHg X sec).

Spontaneous contractility of uterus (T_{1-3}) was severe and regular in cows at estrus. In contraction frequency and duration, no significant difference was found compared spontaneous and drug-induced contractions ($P>0.05$). In KON, BUS1 and BUS2 groups, no effect were seen in amplitude after the administration of the drugs ($P>0.05$), but in OXT group, after the administration of 50 IU oxytocin, the amplitude increased as a significant degree ($P<0.05$).

It was concluded that the two dosages of buserelin acetate (0,01; 0,02 mg) had no effect on uterine contractility in cows at estrus and on the other side oxytocin was known as a good uterotonic, enhanced amplitude and area under the curve, but no effect on frequency and duration of uterine contractions.

Keywords: Buserelin acetate, Contractility, Uterus, *In Vivo*, Cow

3. GİRİŞ

3.1. Uterus Hakkında Anatomik ve Histolojik Bilgi

İneklerde uterus, anatomik olarak, serviks, korpus ve kornu uterilerden oluşan diŒi genital kanalın bir bölümüdür. Histolojik olarak, mukoza (endometriyum), kas (miyometriyum) ve seroza (perimetriyum) olmak üzere 3 katmandan oluŒmuŒtur. Endometriyum, uterus lümenini örten, çok sayıda ve farklı endokrin bezlerin bulunduğu, siklusun farklı dönemlerinde hormonal deđiŒikliklere yanıt veren, uterusun en ite yer alan katıdır. Perimetriyum, uterusun dıŒ yüzeyini kaplayan seröz membranla sarılmıŒ en dıŒ katıdır (1, 2). Miyometriyum düz kas hücrelerinin ite sirküler, dıŒta longitudinal seyrettiği, en kalın tabakadır (1, 3-5). Sirküler ve longitudinal kas katları arasında, organı besleyen damarlar ve sinirlerin bulunduğu vasküler bir kat bulunmaktadır (1).

Miyometriyum, ineklerde seksüel siklusun aŒamalarına göre farklılık gösteren, kopulasyon sonrası sperm transportu (6-9), doğum sırasında fetsun çıkarılması (1, 10) ve postpartum dönemde yavru zarlardı ve loŒyanın atılması (11-13) ile involüsyon (14, 15) gibi reproduktif süreçlerde rol oynayan miyometriyal kasılmaların üretildiği kattır.

3.2. Uterusun Kontraktil Aktivitesi

Uterusun kontraktil aktivitesi, miyometriyum tarafından sağlanmaktadır. Miyometriyal kasılmalar, temelde, uterus miyositleri olarak da adlandırılan, miyometriyumda bulunan düz kas hücrelerinin bireysel olarak kasılmaya başlaması ile oluşmaktadır (16-18). Miyometriyal kasılmalar üzerine, hormonal, biyokimyasal ve sinirsel faktörlerin etkisi bulunmaktadır (19).

Uterus miyositlerinin hücresel hacminin %80-90'ı kontraktil proteinlerden oluşmaktadır. Diğer kas hücrelerinde olduğu gibi, uterus miyositlerinde de kontraktil elementlerin büyük çoğunluğunu, aktin ve miyozin iplikçikleri oluşturur. Bunların dışında, intermediyer, desmin ve vimentin gibi proteinler de kontraktil aktivitenin oluşumunda rol oynarlar (18, 20). Uterus miyositlerindeki kontraktil proteinler, düzenli olarak bir araya gelmedikleri için, iskelet ve kalp kasından farklı olarak çizgisiz görülmektedir (21, 22).

Uterus miyositleri vücutta bulunan en uzun düz kas hücreleridir. Gebeliğin şekillenmesi ve ilerlemesi ile birlikte embriyonun şekline ve büyüklüğüne uyum sağlayacak şekilde dinamik bir yapıya sahiptir (1). Gebelik ilerledikçe, uterus miyositlerinin boyu artarak, gebelik sonunda en uzun boyuta ulaşır. Doğumdan sonra, tübüler genital kanalın involüsyonu

süresince, uterus miyositlerinin boyları kısalarak, gebelik öncesi duruma dönerler (21, 23).

3.3. Miyometriyal Kasılmaların Fizyolojisi

Uterus miyositleri, hormonal ve sinirsel bir uyarım olmaksızın, farklı büyüklük (amplitüd), sıklık (frekans) ve sürelerde, ayrı sikluslar şeklinde, düzenli olarak spontan kasılıp gevşeyebilme yeteneğine sahiptirler (16, 17).

Miyositlerin kontraktıl aktivitesinin oluşması ve devamlılığının sağlanması, uyarılma-kasılma mekanizması ile açıklanmaktadır (17, 18, 20, 24). Uyarılma-kasılma mekanizması, *elektromekanik eşleşme* ve *farmakomekanik eşleşme* olmak üzere iki ayrı yolla gerçekleşir. Kasılmalar, temelde uterus miyositlerinin membranında oluşan aksiyon potansiyeli tarafından başlatılan ve kontrol edilen hücre içi kalsiyum (Ca^{+2}) düzeyindeki geçici artış ile sağlanmaktadır (25-29).

Elektromekanik eşleşmede, temelde, hücre içi Ca^{+2} düzeyindeki artış plazma membranında depolarizasyon oluşturmaktadır (17, 28). Diğer uyarılabilir dokulardakine benzer şekilde, uterus miyositlerinin membranında aksiyon potansiyeli, sodyum (Na^{+}), Ca^{+2} ve klor'un (Cl^{-}) hücre dışından hücre içine, potasyum'un (K^{+}), hücre içinden hücre dışına geçişi ile sağlanmaktadır. Sodyum, Ca^{+2} ve Cl^{-} , hücre dışı sıvıda daha yoğun bulunurken, K^{+} ise hücre içi sıvıda daha yoğun bulunmaktadır (17, 18, 22).

Ancak, hücre membranı, K^+ iyonu için daha geçirgendir. Potasyum iyonunun hücre içinden hücre dışına spontan geçişi ile birlikte, hücre membranında elektriksel yük farkı oluşur (16, 18). Buna aksiyon potansiyeli denir. Hücre içi iyon giriş çıkışı, Na^+ , K^+ ve Cl^- iyon kanalları ve non-selektif iyon kanalları ile aktif transport sayesinde gerçekleşir. Aksiyon potansiyelinin üretilmesi ile birlikte, hücre membranı depolarize olarak, voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları açılarak hücre içine önemli düzeyde Ca^{+2} girişi sağlanır (16, 27, 28, 30).

Farmakomekanik eşleşmede ise, Ca^{+2} iyon düzeyinin artması, membran depolarizasyonundan (membran potansiyel değişikliği olsa da) ziyade, reseptör agonist bağlanması ile sağlanır (17, 31-33). Oksitosin ya da prostaglandinler gibi agonistlerin plazma membranındaki özelleşmiş reseptörüne bağlanması, hücre membranında bulunan G proteininin *Guanozin trifosfat'a* bağlanmasını sağlar ve *fosfolipaz C*'yi aktifleştirir. *Fosfolipaz C*, hücre membranındaki *fosfatidil inozitol bifosfat'*ı hidrolize ederek, ikinci mesajcılar olarak *inozitol trifosfat* ve *diçilgliserol'*ü oluşturur. *Inozitol trifosfat* daha sonra sarkoplazmik retikulum yüzeyindeki özel reseptörüne bağlanır ve hücre içi Ca^{+2} düzeyini arttırır (16, 17, 20, 30). *Diçilgliserol* ise önemli bir hücre içi sinyal ileticisi olan, *protein kinaz C*'yi aktifleştirerek miyositlerin uyarılmasını sağlar (17, 18, 32). Oksitosin'in miyometriyumda bulunan reseptörlerine bağlanarak etkisini göstermesi,

farmakomekanik eşleşme mekanizmasına verilecek en iyi örneklerden biridir (20).

Hücre içi Ca^{+2} , sarkoplazmik retikulum olarak adlandırılan özel bir hücre içi organel tarafından depo edilmektedir. Uterus miyositlerindeki sarkoplazmik retikulumun temel fizyolojik görevi, hücre içi Ca^{+2} iyon düzeyindeki artış ve azalmalara karşı, hücre içi Ca^{+2} düzeyini belli bir seviyede tutmak ve ihtiyaç olana dek depolamaktır (17, 32, 34, 35).

Elektromekanik eşleşme veya farmakomekanik eşleşme sonucu hücre içine önemli düzeyde Ca^{+2} girişi sağlanır. Kalsiyum kalmoduline bağlanır. Kalsiyum-kalmodulin kompleksi daha sonra, kasılmanın mekanik olarak başlamasını sağlayan bir hücre içi protein olan miyozinin hafif zinciri üzerindeki 19. pozisyonda bulunan Serin amino asidini fosforile eden *myosin light chain kinase*'ı aktifleştirir (36, 37). Bu enzimin aktif hale gelmesiyle, aktin ve miyozin proteinleri arasında çapraz köprüler kurulur ve Mg-ATP hidrolize edilerek kasılma için gerekli olan enerji sağlanarak kasılma başlar. Miyometriyal düz kas hücrelerinin dinlenme dönemine geçebilmesi için, farklı bir sitoplazmik enzim olan *myosin light chain phosphatase*'ın fosforillenmiş miyozini, defosforile etmesi gerekmektedir. Bu enzimin fonksiyonel hale gelebilmesi için hücre membranında repolarizasyonun oluşması ve hücre içi Ca^{+2} düzeyinin azalması gerekmektedir (16-18, 20).

Uterus miyositlerinde, hücresel boyutta başlayan kasılmaların bütün uterus dokusuna nasıl yayıldığı kesin olarak bilinmemektedir. Gastrointestinal sistem (intersitisyel *Cajal* hücreleri) ve idrar kesesi gibi diğer düz kaslı hücrelere sahip organlarda olduğu gibi, miyometriyumda da özelleşmiş hücrelerin (*pacemaker*) bütün dokuda ritmik kasılmaları başlattığı sanılmaktadır (18, 24, 34). Öte yandan, bazı uterus miyositlerinin doku yerleşiminde farklılık bulunmasa da *pacemaker* aktivite gösterebileceği düşünülmektedir (17). Ayrıca, hücreler arası elektriksel ve metabolik iletişimi sağlayan *gap junction*'ların, uterus miyositlerinin eş zamanlı kasılmasını sağlayarak, bütün dokuda ritmik kasılmaların başlatıldığı bildirilmektedir (24, 38, 39). *Gap junction* sayısı ve işlevselliğinin, östrojen, P₄ ve PGF₂α gibi hormonların kontrolü altında olduğu bildirilmektedir (21, 40).

3.4. Farklı Üreme Evrelerinde Uterusun Kontraktıl Aktivitesi

3.4.1. Seksüel Siklus Süresince Uterusun Kontraktıl Aktivitesi

Seksüel siklus süresince uterusun kontraktıl aktivitesi, insanlarda ve farklı hayvan türlerinde yapılan *in vivo* (41-54) ve *in vitro* (5, 55-62) çalışmalar ile ortaya konmuştur.

İneklerde seksüel siklus süresince, siklusun farklı evreleri arasında uterus motilitesi açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır. Siklus

süresince uterus motilitesinin en yüksek östrüste, östrüsten sonra azalan sırayla, proöstrüs, metöstrüs ve diöstrüsün ikinci yarımında olduğu, en düşük dönemin, diöstrüsün ilk yarımı olduğu bildirilmektedir (41, 42). Foliküler fazın erken döneminde kontraktilitenin artmaya başladığı ve östrüs döneminde en yüksek düzeye ulaştığı, ovulasyonla birlikte kontraktilitenin azalmaya başlayarak lüteal evrede en düşük seviyeye ulaştığı bildirilmektedir (44).

Uterusun kontraktıl aktivitesinin *in vivo* değerlendirilmesinde, kasılmaların sıklığı, büyüklüğü ve süresinin yanında, kasılma yönü de önem arz etmektedir. Östrüsün başlangıcında, kasılma yönünün, hem serviksten ovidukta doğru, hem de oviduktan servikse doğru düzensiz kasılmalar şeklinde seyrettiği, östrüsün ikinci yarımında, kasılmaların serviksten ovidukta doğru eş zamanlı ve düzenli bir şekilde seyrettiği bildirilmektedir (10, 41, 44, 63-65). Uterus kontraktilitesinin en yüksek seviyede olduğu siklusun östrüs döneminden metöstrüs dönemine geçiş ile birlikte, kontraktıl aktivite de azalmaya başlar. Siklusun 4-12. günlerinde kasılmaların sıklığı fazla, büyüklükleri ise en düşük seviyede seyreder. Bu dönemde, kasılmalar eş zamanlı ve düzenli olmadığı için, kasılma yönü belirlenemez. Diöstrüsün ikinci yarımı olan, siklusun 12. gününden itibaren kasılmaların büyüklüğü artar, takip eden proöstrüste biraz daha artarak, östrüste en yüksek seviyeye ulaşır (41, 42).

İneklerde UIB ölçüm tekniği kullanılarak seksüel siklus süresince uterus kontraktilitesindeki değişikliklerin araştırıldığı bazı çalışmalara ait veriler Tablo 1’de özetlenmiştir. Al-Eknağ ve Noakes’in (49), seksüel siklus süresince uterusun spontan kontraktıl aktivitesindeki değişiklikleri uterus içi balon tekniği (kapalı sistem) ile değerlendirdikleri çalışmada, östrüs döneminde kasılmaların sıklığının 10 dakikada $5,83\pm 0,6$, kasılmaların büyüklüğünün ise $71,25\pm 5,25$ mmHg olduğu belirtilmektedir. Rodriguez-Martinez ve ark’nın (41), seksüel siklus süresince mikrotransduser kateter tekniği ile kasılmaların sıklığı, büyüklüğü ve süresini araştırdıkları çalışmada, östrüs döneminde kasılmaların sıklığının 10 dakikalık periyotta $5,5\pm 0,38$, kasılmaların büyüklüğünün $76,13\pm 13,25$ mmHg ve kasılma süresinin $65,8\pm 5,78$ saniye olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmalarda, siklusun farklı dönemlerinde uterusun spontan kontraktilitesi kasılma sıklığı ve kasılma büyüklüğü parametreleri açısından değerlendirildiğinde azalan sırayla östrüs, metöstrüs, proöstrüs, diöstrüsün erken dönemi, diöstrüsün geç dönemi ve diöstrüsün orta dönemi şeklinde sıralandığı belirtilmektedir (41, 49).

Seksüel siklus süresince uterus kontraktilitesi, ovaryum steroidleri tarafından kontrol edilmektedir (44, 45, 48, 49, 57). Uterusun kontraktıl aktivitesi, siklusun östrüs evresinde, plazma östradiol (E_2) düzeyi en yüksek seviyede iken en fazla, diöstrüs evresinde plazma P_4 düzeyi en

yüksek seviyede seyrettiğinde ise en düşük seviyededir. Proöstrüs süresince, uterus kontraktilitesindeki artışın, lüteolizis sonrası kanda P₄ düzeyindeki azalma ya da E₂ düzeyindeki artıştan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (41). Östrüs döneminde, E₂'nin uterus kontraktilitesi üzerine olumlu etkisinin, uterus miyositlerinde kasılmadan sorumlu proteinlerin ekspresyonunu, *gap junction* sayısı ile işlevselliğini ve pacemaker aktiviteyi artırmasından kaynaklandığı bildirilmektedir (40). Östrüs dönemi dışında kasılmaların sıklığındaki azalmanın, düşük pacemaker aktiviteden; nispeten düşük amplitüdün ise, hücresel iletişimdeki azalmadan kaynaklandığı bildirilmektedir (44).

Tablo 1: İneklerde seksüel siklusun farklı evrelerinde UİB ölçüm tekniği kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda uterusun kasılma özellikleri

	<i>Teknik</i>	<i>Siklus dönemi (gün)</i>	<i>N</i>	<i>Sıklık</i>	<i>Büyükölük</i>	<i>Süre</i>
<i>Al-Eknağ ve ark. (49)</i>	Kapalı Sistem (Balon tekniğı)	Östrüs (0)	7	35 ± 3,6 (saat)	9,5 ± 0,7 kPa	-
		Metöstrüs (1-3)	21	31,2 ± 2,1 (saat)	6,6 ± 0,6 kPa	-
		Erken diöstrüs (4-11)	46	13,9 ± 2,3 (saat)	1,0 ± 0,2 kPa	-
		Orta Diöstrüs (12-14)	42	1,2 ± 0,5 (saat)	0,1 ± 0,1 kPa	-
		Geç Diöstrüs (15-17)	19	8,8 ± 2,3 (saat)	1,4 ± 0,5 kPa	-
		Proöstrüs (18-21)	14	30,4 ± 4,2 (saat)	5,3 ± 0,9 kPa	-
<i>Rodriguez- Martinez ve ark. (41)</i>	Mikrotransdüser (Millar®)	Östrüs (0)	7	5,5 ± 0,38 (10 dk)	107,2 ± 16,54 mmHg	65,8 ± 5,78 sn
		Metöstrüs (1-3)	6	7,47 ± 0,76 (10 dk)	48,1 ± 3,89 mmHg	32,3 ± 3,58 sn
		Diöstrüs 1 (4-12)	10	10,4 ± 1,14 (10 dk)	7,1 ± 1,87 mmHg	32,4 ± 3,06 sn
		Diöstrüs 2 (13-17)	8	6,6 ± 0,62 (10 dk)	25,3 ± 3,31 mmHg	58,8 ± 8,79 sn
		Proöstrüs (18-20)	5	6,6 ± 0,63 (10 dk)	53,1 ± 5,86 mmHg	59,1 ± 7,96 sn
<i>Cooper ve Foote (51)</i>	Kapalı Sistem (Balon tekniğı)	Östrüs (0)	13	7 ± 2 (10 dk)	31 ± 13 mmHg	0,9 ± 0,3 dk
		Diöstrüs (7)	13	9 ± 3 (10 dk)	11 ± 4 mmHg	0,6 ± 0,2 dk
<i>Adler ve Bleul (52)</i>	Mikrotransdüser (Gastrobar®)	Östrüs	24	7,5 ± 2,89 (15 dk)	12,4 ± 13,23 mmHg	-
		Diöstrüs	24	5,2 ± 3,02 (15 dk)	3,2 ± 8,88 mmHg	-
<i>Hirsbrunner ve ark. (53)</i>	Mikrotransdüser (Millar®)	Diöstrüs (8-13)	5	7,4 ± 2,7 (15 dk)	8,6 ± 3,1 mmHg	-
<i>Hirsbrunner ve ark. (54)</i>	Mikrotransdüser (Millar®)	Diöstrüs (9-12)	8	9,7 ± 0,7 (15 dk)	5,3 ± 0,6 mmHg	-

3.4.2. Gebelik Süresince Uterusun Kontraktil Aktivitesi

Uterus hacmi, gebeliğin şekillenmesi ve ilerlemesine bağlı olarak, gelişen yavru, plasenta ve artan yavru sıvılarına uyum sağlamaktadır. Bu durum, uterus miyositlerindeki hiperplazi ve hipertrofi ile birlikte miyometriyal dokuda kollajen başta olmak üzere fibröz ve elastik doku artışı ile gerçekleşmektedir (66).

Gebelik süresince, uterus miyositlerinin yoğunluğu ve hacmi artmasına karşın, uterusun kontraktil aktivitesi, progestatif etkiye bağlı olarak baskılanır, ancak tamamen durmaz (21, 66, 67). Progesteronun gebelik süresince uterus kontraktilitesini baskılayıcı etkisini, miyometriyumda bulunan *gap junction* sayısı ve işlevselliği (20, 68) ile oksitosin reseptör sayısını azaltarak (69, 70) gösterdiği bilinmektedir.

Uterusun kontraktil aktivitesi, gebeliğin farklı dönemlerinde değişkendir. Gebeliğin erken döneminde konseptusun oluşmasına zemin hazırlaması açısından bazal seviyededir (71). Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, kasılma tarzı kontraktür olarak tanımlanan düşük sıklık ve uzun süreli kasılma döngüleri şeklindedir. İneklerde gebeliğin geç döneminde, uterusun kontraktil aktivitesinin araştırıldığı çalışmalarda (67, 72), doğumdan 3 hafta önce, kasılmaların çok düşük sıklıkta (0,3-0,5/saat) ve uzun süreli (3-30 dakika) olduğu, kasılmaların büyüklüğünün, uterusun kaudal kısmında 60-80 mmHg, kraniyal kısmında ise 20-40 mmHg

düzeyinde olduğu ve doğum sırasındaki kasılmalardan farklı olarak düzensiz bir şekilde seyrettiği bildirilmektedir (67).

3.4.3. Doğum Sürecinde Uterusun Kontraktil Aktivitesi

İneklerde gebelik süresinin tamamlanması ile yavru tamamen gelişmiş ve doğum için hazır hale gelmiştir (73). Gebelik süresince çeşitli endokrin ve otokrin mekanizmalar ile baskılanan uterus kasılmaları, yavrunun hipoksi ya da solunum stresine maruz kalmadan doğum kanalından çıkması için düzenli ve şiddetli kasılmalar halini alır. Zayıf ve eşzamanlı olmayan uterus kasılmalarının ise güç doğumlara neden olduğu bildirilmektedir (16).

Serviksin gevşemeye ve açılmaya başladığı, doğumun birinci döneminde, gebelik süresince dinlenme döneminde olan uterusun kontraktil aktivitesi artarak, kasılma dönemine geçiş yapar. Bu değişim ineklerde, fetal plazmada kortizolün aniden yükselmesine bağlı olarak, gebe uterusu östrojen ve prostaglandinlerin sentezi gibi birtakım hormonal değişiklikler ile şekillenir. Gebe uterusu sentezlenen prostaglandinler, korpus lüteumun lizisine yol açarak, maternal plazmada P₄ seviyesinde hızlı bir düşüşe neden olur. Doğuma yakın dönemlerde şekillenen hormonal değişiklikler miyometriyumda *gap junction* formasyonu, iyon

kanallarının aktivasyonu ve reseptör fonksiyonlarını artırarak kontraktilitenin düzenlenmesini sağlar (74, 75).

Yavrunun uterustan ayrıldığı, aktif doğum eyleminin gerçekleştiği doğumun ikinci aşamasında, uterus, dinlenme dönemine geçişi sağlayan sinyallere karşı duyarsızlaşır. Bu dönemde uterus aktivitesi, düzenli, uzun süreli ve güçlü kasılmalar şeklindedir (66, 67). Yavrunun doğum kanalına girişi ile birlikte, serviks ve anteriyör vajinaya yaptığı basınca bağlı olarak, sinir hücreleri uyarılarak hipofizin arka lobundan oksitosin salgınır (*Ferguson refleksi*) (73). Yavru zarlarının yırtılması ile buzağının servikal kanala girişine kadar, kasılmalar nispeten azalarak uterus daha rahat bir döneme girer. Buzağının kurtulması sırasında, çok yoğun ve güçlü (200 mmHg'den büyük) kasılmalar şekillenir. Buzağının kurtulmasının hemen ardından kasılmaların daha sık (saatte 20-30 kasılma) ve kasılma süresinin daha kısa (40-120 saniye) olduğu bildirilmektedir (67).

3.4.4. Doğum Sonrası Dönemde Uterusun Kontraktil Aktivitesi

Doğum sonrası dönemde uterusun kontraktil aktivitesi, doğumun üçüncü aşaması olan yavru zarlarının atılması, doğum sonrası loşyanın uzaklaştırılması ve involüsyonun gerçekleşmesi için gereklidir (10). Doğum sonrası dönemde uterusun kontraktil aktivitesinde şekillenen aksaklıklar,

aynı zamanda uterus enfeksiyonlarına predispozisyon oluşturmaktadır (76-78).

Doğumun gerçekleşmesi ile birlikte uterus aktivitesinde hızlı bir azalma meydana gelir. Kontraktil aktivitenin azalmasına karşın, doğum sonrası birkaç gün süresince uterus içeriğinin atılması ve involüsyonun gerçekleşmesini sağlayan uterusun kontraktil aktivitesi devam eder (12).

Yavrunun doğum kanalından kurtulmasından hemen sonra, uterus kısa bir dinlenme dönemine geçer ve kasılmalar tekrar başlar. Doğum sonrası dönemde uterusun kontraktil aktivitesinin değerlendirildiği çalışmalarda, kasılmaların sıklığı ve sürelerinin benzer olduğu, kasılmaların büyüklüğünün, çalışmalar arasında değişken olduğu bildirilmektedir. Kündig ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (67), doğum sonrası, kasılmaların düzenli (saatte 20-30 kasılma), kısa (40-120 sn) ve büyüklüklerinin 100-200 mmHg düzeylerine ulaşabildiği görülmektedir. Martin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (79) ise, kasılmaların saatte 10-20 adet ve kasılma süresinin 70-120 saniye olduğu ancak kasılmaların büyüklüğünün 15-25 mmHg düzeyinde olduğu bildirilmektedir. Doğum sonrası ilk 48 saatte, kasılmaların sıklığı ve büyüklüğünde sürekli bir azalma meydana gelir. Bu azalma, doğum sonrası 12-24. saatler arası daha belirgindir (10, 79).

Doğumdan sonraki 1-4. günlerde kasılmaların büyüklüğü 120 mmHg ve üzerine çıkar, kasılmaların aralığı ise 5-60 dakikadır. Doğumdan sonraki 4-12. günler arasında kasılmaların hem sıklığı (saatte 0,2-0,5) hem de büyüklüğü (20-50 mmHg) azalır, 12-13. günde ise saatte 2-3 kasılma frekansı olan daha güçlü kontraksiyonlar şekillenir (66). Erken puerperal süreçte uterus oksitosin, $PGF_{2\alpha}$, östrojen ve ergot alkaloidleri gibi uterotonik ajanlara oldukça duyarlıdır (21).

3.5.Uterusun Kontraktil Aktivitesinin Ölçülmesinde Kullanılan Teknikler

Uterusun mekanik aktivitesi, yeni farmakolojik ajanların geliştirilmesi, ilaçların hedeflenen veya yan etki olarak uterus kasılabilirliğine etkisinin araştırılması, klinik etkinliği bilinen farklı ajan ve hormonların etki mekanizmalarının ortaya konulması gibi bilimsel çalışmalara öncülük etmesinin yanı sıra (21, 80), beşeri hekimlikte doğum eylemi ve postpartum dönem takibinde de önemli bir klinik araç olarak kullanılmaktadır (81). Uterusun mekanik aktivitesi; *in vitro*, *in situ* ve *in vivo* şartlarda, farklı teknikler kullanılarak değerlendirilmektedir (10, 21).

Miyometriyal kontraktilite, *in vitro* şartlarda, vücuttan uzaklaştırılan uterus (82, 83) veya uterustan hazırlanan miyometriyal şeritler (5, 55, 56, 59, 60, 80, 84, 85) üzerinde uygulanan izotonik veya izometrik ölçüm teknikleri

kullanılarak değerlendirilmektedir. Bu amaçla, hazırlanan miyometriyal şeritler, belirli oranda gazlanan uygun besleyici solüsyon içinde bekletilirken, bağlantı noktasına izometrik güç transdüseri bağlanarak, kasılma sırasında oluşan gerim kaydedilmektedir (5, 56, 60, 80, 84). İzometrik güç transdüseri, mekanik gerimi elektriksel veri şeklinde, veri kazanım ünitesine aktarmaktadır. Elektriksel veri, yazılım programlarında grafiksel ve matematiksel veriye dönüştürülmektedir.

İn vitro uterus kontraktilesi ile ilgili çalışmaların, uygulama ve değişkenlerin kolay kontrol edilebilmesi açısından birtakım avantajları bulunmakla birlikte (21), mevcut metabolik ve hormonal profil ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi bakımından birtakım dezavantajları bulunmaktadır (10). Bu sebeple, *in vitro* tekniklerden elde edilen verilerin değerlendirilmesinde organizma bir bütün olarak ele alınarak, klinik anlam ve yansımalar dikkatli tespit edilmelidir.

Uterusun mekanik aktivitesinin değerlendirilmesinde *in situ* tekniklerin kullanımı yaygın değildir. *In situ* tekniklerde, anestezi altında, laparotomi ile karın boşluğu açıldıktan sonra, kornu uteri'ler karın boşluğundan çıkarılarak bütünlüğü bozulmamış uterus üzerinde görsel veya çeşitli teknikler ile uterus kasılmaları izlenebilmektedir (86, 87).

Uterusun mekanik aktivitesinin *in vivo* teknikler ile değerlendirilmesinde, rektal palpasyon (88), tokodinamometri (89-92),

elektromiyografi (42, 93-97), gerim ölçme kaydı (98-100), ultrasonografi (101-104) ve UİB ölçümü (6, 10, 41, 44, 47, 97, 105-107) yöntemleri kullanılmaktadır.

In vivo tekniklerin, *in vitro* ve *in situ* teknikler ile kıyaslandığında, daha uzun gözlem süresine olanak tanınması, tekrarlanabilir nitelikte olması ve mevcut fizyolojik şartları birebir yansıttığı görülmektedir. Öte yandan, *in vivo* tekniklerde, verilerin doğruluğunu ve güvenilirliğini etkileyen ve kontrol edilmesi güç birçok faktör bulunmaktadır. Bu sebeple, *in vivo* teknikler ile uterusun mekanik aktivitesi değerlendirilirken, ciddi bir kontrol ile birlikte, verilerin dikkatli analizi gerekmektedir (10).

3.5.1. Uterus İçi Basınç Ölçüm Tekniği

İnternal tokografi veya intraluminal tokografi olarak da adlandırılan UİB ölçüm tekniğinin prensibi, *Laplace* ve *Pascal* kanunlarına dayanmaktadır. *Laplace'*ın basınç kanununa göre, sıvı ya da gaz dolu kapalı bir sistemde, sistem içi basınç, duvar gerilimi tarafından oluşturulurken, *Pascal* kanununa göre, kapalı bir sistemde, sistem içi basınç tüm noktalarda eşittir. Bu iki temel basınç kanununa göre, uterusun mevcut tonositesi ve kasılma sırasında oluşturulan duvar gerilimi, uterus içerisinde basınç değişikliklerine neden olmaktadır. Uterusun bütün noktalarında eşit olan

basınç, farklı teknikler ile ölçülerek, uterus içi basınç değişiklikleri ortaya konmaktadır (10).

UİB ölçüm tekniğinin, miyometriyal kasılmalar ve miyometriyal kasılmaların sperm transportuna etkilerinin değerlendirilmesinde önemli bir yöntem olduğu, kopulasyon sonrası ejakülattaki spermatozoanın aktif hareketi ve muhtemelen uterustaki basınç farklılıkları sayesinde taşındığı bildirilmektedir (44). Kısıraklarda, genital kanalın manipülasyonunun oksitosin salınımına neden olarak uterus motilitesini artırdığı (108), domuz ve ineklerde ise klitoris uyarımı haricindeki manipülasyonların uterus motilitesini etkilemediği bilinmektedir (44, 51).

Uterus içi basınç ölçümü, açık kateter sistemleri, kapalı kateter sistemleri ve mikrotransdüserler ile ölçülmektedir.

3.5.1.1. Kapalı kateter sistemleri

Kapalı kateter sistemleri ile UİB'nin ölçülmesinde, uterus içerisine yerleştirilecek kateterlerin uç kısmına bağlanan lastik balon, mikro balon ya da membranlar kullanılmaktadır (49, 61, 109, 110). Kapalı kateter sistemlerinde, öncelikle kateter, ölçümün yapılacağı bölgeye yerleştirilmektedir. Daha sonra kateter ucundaki balon ya da membran bazal basınca ulaşıncaya kadar hava ya da sıvı (genellikle % 0,9 NaCl veya distile su) ile şişirilerek basınç değişiklikleri izlenmektedir (110-112).

Ancak, bu yöntemle elde edilen veriler, uterusun hacmi, verilen sıvı ya da hava miktarı ya da bazal basınç değişikliklerinden dolayı güvenilir değildir. Kapalı kateter sistemlerinde, basınç farklılıkları hızlı ve hassas bir şekilde elde edilememektedir. Bu yöntemin diğer bir dezavantajı, balonun endometriyumu irrite edici etkisi ile lokal prostaglandin salgılanmasıdır. Öte yandan, kapalı kateter sistemlerinin bir takım avantajları da bulunmaktadır. Bu sistemlerde, uterus içerisindeki sıvılar ve doku artıkları sayesinde kateterin tıkanması söz konusu değildir. Tekrarlayan ölçümlerde aynı balon kateterin kullanılması verilerin karşılaştırılması açısından daha güvenilirdir (10).

3.5.1.2. Açık kateter sistemleri

Kapalı kateter sistemleri ile alınan verilerin, güvenilir ve objektif olmaması ve uterus içerisindeki balon ya da mikro balonun endometriyumu irrite edici etkisinden dolayı hatalı sonuçların alınması, açık kateter sistemlerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Açık kateter sistemleri ile uterus içi basıncın ölçülmesinde, uç kısmı açık, vinil veya polietilen kateterler kullanılmaktadır (10). Ayrıca, gebe olmayan insan uterusunun kontraktıl aktivitesinin araştırıldığı çalışmalarda (112, 113), kateter tıkanıklıklarının engellenmesi amacıyla uç kısmı sentetik polivinil süngerle kapalı kateterlerin kullanıldığı görülmektedir. Açık kateter

sistemlerinde, uterus içinde oluşan basınç değişiklikleri kateter içerisine verilen izotonik serum, heparinize serum veya distile su aracılığı ile harici basınç sensörüne yansıtılabilir.

Açık kateter sistemi, alınan verilerin daha doğru ve güvenilir olması ve daha kolay uygulanabilmesi bakımından kapalı kateter sistemine göre daha avantajlıdır (97, 112). Ayrıca, hayvanlarda uterus kontraktilitesi ile ilgili yapılan çalışmalarda, mikrotransdüser sistemin pahalı ve hassas olması açık kateter tekniğinin kullanılmasını yaygınlaştırmıştır.

3.5.1.3. Mikrotransdüser kateter sistemleri

Mikrotransdüser ile UİB ölçümündeki değişiklikler direkt olarak veri kazanım ünitesine aktarıldığından ve dış artefaktlar en aza indirildiğinden daha hızlı ve güvenilir sonuç vermektedir (41, 114). Ancak çiftlik hayvanlarında uterusun kontraktıl aktivitesinin araştırıldığı çalışmalarda, pahalı ve hassas olması sebebiyle kullanımı sınırlıdır (10). Ticari olarak sunulan *Intran Plus*®, *Millar*® ve *SmartPill*® gibi farklı mikrotransdüser sistemleri bulunmaktadır.

3.6. Uterusun Kontraktil Aktivitesi Üzerine Etkili Faktörler

Uterusun kontraktil aktivitesi, dış uyarımlar (6, 9, 46, 107, 115), bakım ve besleme şartları (10), metabolik (116, 117) ve hormonal değişiklikler (5, 41, 46, 118) ile genetik özelliklerden (10) etkilenmektedir.

Miyometriyal aktivite üzerine bazı farmakolojik ajanların etkisi olduğu bilinmektedir. Çeşitli hayvan türlerinde, farklı üreme evrelerinde uterusun kontraktil aktivitesi üzerine antibiyotikler (21, 80, 84, 85, 119), yangı gidericiler (21, 71, 120-123), hormonlar (14, 40, 44, 47, 51, 53, 60, 61, 82, 83, 99, 100, 105, 118), β_2 reseptör agonistleri (izoksuprin, klenbuterol, ritodrin) (6, 44, 110, 124-129) gibi çeşitli farmakolojik ajanların *in vitro* ve *in vivo* etkileri ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır.

3.6.1. Uterusun Kontraktil Aktivitesi Üzerine Bazı Antibiyotiklerin Etkisi

Enfeksiyonların tedavisinde, antibiyotikler yalnızca lokal veya sistemik olarak kullanılmakla birlikte, yangı gidericiler veya hormonlarla kombine olarak da kullanılabilir. Kullanılan antibiyotiklerden bazıları antibakteriyel etkinin yanında, yangı giderici, immün sistemi uyarıcı ve oksidatif durumu düzenleyici etki de gösterebilmektedir (85). Yapılan çalışmalarda, bazı antibiyotiklerin antibakteriyel etkisi yanı sıra,

çeşitli mekanizmalar ile düz kas hücreleri üzerine de doğrudan etkili olduğu gösterilmiştir (130, 131).

Gebe olmayan izole inek uterusu kullanılarak yapılan *in vitro* çalışmalarda, hem spontan hem de oksitosin veya PGF_{2α} ile indüklenmiş kasılmalar üzerine, gentamisin sülfat'ın doza bağımlı inhibe edici etkisinin olduğu (84), seftiofur'un ise kasılmaların sıklığını azalttığı, büyüklüğünü etkilemediği ve eğri altında kalan alanı ise yüksek dozlarda artırdığı; sonuç olarak kontraktil aktiviteyi artırdığı (80) bildirilmektedir.

Oksitosin ile uyarılan inek uterusu kasılmaları üzerine, eritromisin'in düşük dozlarının kasılmaların sıklığını artırırken, büyüklüğünü azalttığı, yüksek yoğunluklarda, kasılmaların hem sıklığını hem de büyüklüğünü azalttığı bildirilmektedir (119).

Amoksisilin, enrofloksasin ve rifaksimin'in uterus kontraktilitesi üzerine etkisinin araştırıldığı *in vitro* çalışmada ise (85), amoksisilin'in hem foliküler hem de lüteal dönemdeki uterusun kontraktil aktivitesini inhibe ettiği, enrofloksasin'in doza bağımlı olarak arttırdığı, rifaksimin'in, foliküler evredeki uterusu kontraktil aktiviteyi artırdığı, lüteal fazdaki uterusu ise inhibe ettiği bildirilmektedir.

Yapılan çalışmalar, ineklerde enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin, uterus kontraktilitesi üzerine farklı etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Bu sebeple, özellikle gebelikte ve postpartum

dönemdeki enfeksiyonların tedavisinde etkene yönelik uygun antibiyotik seçiminin yanında, uterus kontraktilesi üzerine etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır (21, 54, 80).

3.6.2. Uterusun Kontraktıl Aktivitesi Üzerine Bazı Yangı Giderici

Ajanların Etkisi

Steroid olmayan yangı giderici ilaçlar, yangı mediyatörleri ve prostaglandin sentezi sonucu ortaya çıkan hastalıkla ilgili klinik belirti ve yan etkilerin azalmasını, iyileşme sürecinin hızlandırılmasını sağlarlar.

Yangı giderici, ağrı kesici ve ateş düşürücü ajanlar, etkilerini prostaglandin sentezini engelleyerek gösterirler. Bu etkiyi, yangısal durumda araşidonik asitten prostaglandin sentezini sağlayan siklooksijenaz 1 (COX-1) ve siklooksijenaz 2 (COX-2) enzimlerini inhibe ederek gösterirler (132).

Meloksikam, naproksen, flunixin meglumin, nimesülid, indometazin, selekoksip ve ibuprofen gibi steroid olmayan yangı gidericilerin uterusun kontraktıl aktivitesini inhibe ettiğini gösteren *in vitro* (21, 120, 133-136) ve *in vivo* (121-123, 137) çalışmalar mevcuttur. Steroid olmayan yangı giderici ajanların, prostaglandin sentezini inhibe ederek uterusun kontraktıl aktivitesini baskıladığı bildirilmektedir (21).

Steroid olmayan yangı giderici ajanların bilinen etkilerinin yanında, reproduktif amaçla, abortus ve erken doğumların engellenmesinde (138, 139), embriyo transferinde (71, 140-143), kadınlarda ise dizmenore ve infertilite (132) tedavisinde tokolitik etkili olarak kullanılmaktadır.

3.6.3. Uterusun Kontraktıl Aktivitesi Üzerine Bazı Üreme Hormonlarının Etkisi

Oksitosin, hipofizin ön lobundan salınan uterotonik etkili bir hormondur. Oksitosinin uterus üzerindeki etkisi, birçok faktör tarafından düzenlenen miyometriyal oksitosin reseptörleri tarafından yönetilir (20). Östrojenik etki altında olan miyometriyumda, oksitosin reseptör sayısı ve duyarlılığında artış şekillenmektedir. Bu artış, östrojen uygulaması sonrası P₄ verilmesiyle önlenebilmektedir. Bu durum, uterusun oksitosine duyarlılığında, östrojen-P₄ oranının önemini göstermektedir (144). Miyometriyumda oksitosin reseptör sayısı ve işlevselliği gebeliğin ilk dönemlerinde az iken (69, 70), gebeliğin ileri dönemlerinde östrojenik aktivitenin artmasıyla birlikte belirgin artış göstermektedir (145). Oksitosin reseptörlerinin *gap junction*'larda da var olduğu bilinmektedir. Oksitosin *gap junction* proteinlerine bağlanarak *gap junction*'ların permeabilitesinin artmasına neden olarak doğum sırasındaki miyometriyal kasılmaların koordinasyonunu sağlar ve doğumun gerçekleşmesinde önemli rol

oynamaktadır (20, 146). Doğum sırasında artan oksitosin düzeyinin plasentadan prostaglandinlerin salgılanmasına neden olmakta ve uterus kontraktilitesindeki artışa dolaylı olarak katkıda bulunmaktadır (147, 148). Oksitosin, farklı üreme evrelerinde uterus kontraktilitesini artırmaktadır (14, 51, 106, 149-151).

Progesteron, uterus kontraktilitesini inhibe eder. Progesteronun bu etkisi, miyometriyumda gap junction sayısı ve işlevselliğini azaltarak, prostaglandinlerin biyosentezini engelleyerek ve iyon kanalları ile oksitosin reseptörlerinin ekspresyonunu azaltarak ortaya çıkar (20, 68, 152). Gebelik süresince P₄ hâkimiyeti altındaki uterus kasılmaları engellenerek, gebeliğin devamı sağlanır (153). Ekzojen P₄ uygulaması siklik ve postpartum dönemde uterusun mekanik aktivitesini azaltır. Doğum sonrası P₄ uygulamasının uterus involüsyonunda gecikmeye sebep olduğu bilinmektedir (154-156). Progesteron hâkimiyetinin olduğu diöstrüs döneminde uterus kontraktilitesinin en düşük seviyede seyrettiği (105), benzer şekilde insanlarda embriyo transferinden 2 gün önce vajinal P₄ uygulamasının, embriyo transferi sırasında uterus kontraksiyonlarını önemli ölçüde azaltmaktadır (157).

Östrojen, P₄'un aksine, oksitosin reseptörleri ve gap junction sayısını ve işlevselliği ile prostaglandinlerin biyosentezini artırarak uterus kontraktilitesini artırıcı yönde etki yapar (20, 68, 152). Gebelik süresinin

sonlarına yaklaşıldıkça, östrojen düzeyinin artması ve P₄ düzeyinin azalması, uterusun kontraktıl aktivitesi üzerine uyarıcı etki yaparak, doğumla birlikte fetüsün çıkarılması için gerekli kasılmaları başlatır (45, 153). Seksüel siklusun foliküler evresinde, lüteal evreye göre uterusun kontraktıl aktivitesinin daha fazla olmasının önemli sebepleri arasında kan östrojen-P₄ düzeyi ve reseptör yoğunlukları sayılmaktadır (41). Östrojenik fazdaki uterusun kontraktılıtesi ve tonusu belirgin olarak artar (41, 43, 44, 49, 82, 100).

Lüteinleştirici hormon (LH) ve insan koryonik gonadotropin (hCG)'in miyometriyal kasılmalar üzerine baskılayıcı etkisini, LH'nın miyometriyumda bulunan reseptörlerine bağlanarak siklooksijenaz enzimleri ile PGE₂ üretimine yol açarak gerçekleştirdiği sanılmaktadır (158, 159).

Prostaglandinler doku hormonları olup, seksüel siklusun diöstrüs döneminin sonlarına doğru endometriyumdan salgılanan ve genel dolaşıma katılmadan lokal olarak etkiyen otokoit yapıda hormonlardır. Araşidonik asitten siklooksijenaz enzimleri vasıtasıyla üretilirler. Prostaglandinler, seksüel siklusun düzenlenmesinde kritik rol oynarlar. Ayrıca doğum, postpartum dönem ve genital organların yangısal durumlarında da salgılanırlar. Prostaglandinlerin uterus kontraktılıtesi üzerine etkileri yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ile gösterilmiştir.

Yapılan *in vivo* ve *in vitro* alışmalar ile seksüel siklusun farklı evrelerinde doğal PGF₂α (51, 83, 105) ve PGE₂ (47, 53) ile d-kloprostenol (44, 105), dl-kloprostenol (47), dinoprost (47) ve fenprostalen (61) gibi sentetik analoglarının doza ve uygulama yoluna bağlı olarak uterus kontraktilitesi üzerine etkileri araştırılmıştır.

Prostaglandin analoglarının uterus kontraktilitesi üzerine farklı etkilerinin, yarılanma ömrü, reseptör affinitesi ve uterusta bireysel reseptör yoğunluğu ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (47). Bazı araştırmacılar (99, 101, 160), postpartum dönemdeki ineklerde bazı PGF₂α analoglarının, postpartum döneme ve doza bağlı olarak uterus kontraktilitesini artırabileceğini, bazıları ise (161, 162) kontraktil aktivite üzerine herhangi bir etkisi olmadığını savunmaktadırlar. Aynı zamanda prostaglandinlerin uygulama yolu da uterus kontraktilitesi üzerine farklı etkiler oluşturabilmektedir (44, 163).

Rodriguez-Martinez ve ark.'nın seksüel siklusun farklı safhalarında PGF₂α, PGE₂ ve kloprostenol'ün uterus kontraktilitesi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada (105), ajanlar lüteolitik dozun %10'u kadar dozda damar içi verilmiş ve PGF₂α ve PGE₂'nin siklusun bütün evrelerinde kontraktiliteyi artırdığı, kloprostenol'ün ise etkilemediği bildirilmektedir. Eiler ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (61), *in vivo* şartlarda, fenprostalen'in siklik ve postpartum dönemdeki ineklerde lüteolitik dozda uterotonik

etkisinin olmadığı, *in vitro* şartlarda ise uterus kontraktilitesini artırdığı bildirilmektedir. Cooper ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (51), östrüs ve diöstrüsteki hayvanlarda 25 mg PGF₂α uygulamasının uterus kontraktilitesini artırdığı bildirilmektedir.

GnRH'nın ineklerde *in vitro* miyometriyal kasılmalar üzerine düzenleyici etki yaptığı (60), gebe ve gebe olmayan sığırcılarda, oksitosin ve asetilkolin ile indüklenen miyometriyal kasılmalar üzerine doza bağımlı inhibitör etkili olduğu bildirilmektedir (164). İnek miyometriyal şeritleri kullanılarak yapılan *in vitro* çalışmalarda (60, 62), foliküler fazdaki miyometriyumda GnRH'nın artan dozlarının miyometriyal kasılmaları artırdığı, lüteal evredeki miyometriyal şeritlerde GnRH'nın etkisinin olmadığı bildirilmektedir. Aynı çalışmada, foliküler ve lüteal fazdaki şeritlerde GnRH antagonist uygulaması sonrası organ banyosuna artan dozlarda GnRH ilavesinin miyometriyal kasılmaları etkilemediği bildirilmektedir.

3.7. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

Gonadotropin salgılatıcı hormon, temel olarak hipotalamusta üretilen, 10 amino asitten oluşan peptid yapılı bir hormondur. Aminoasit dizilimi, temelde; pGlu - His - Trp - Ser - Tyr - Gly - Leu - Ser - Pro - Gly - NH₂ şeklindedir (165, 166). GnRH-1 olarak da isimlendirilen bu dekapeptit,

hipotalamustaki nöronlarca sentezlendikten sonra aksonal yolla beyin medyan eminensiyasına taşınır. Hipotalamus ve hipofiz arasındaki portal dolaşıma pulsatil tarzda salgılanır. GnRH pulslarının amplitüd ve frekansları değişiklik göstermekle birlikte, her 20-120 dakikada bir puls şekillenmektedir. GnRH, hipofizin ön lobundaki gonadotrop hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanarak, bir seri kimyasal olay sonucu FSH ve LH sentez ve salınımını sağlar. GnRH'nın biyolojik yarılanma ömrü birkaç dakikadan ibarettir (167-169).

GnRH'nın; GnRH-I, GnRH-II ve GnRH-III olmak üzere birbirinden farklı 3 formu ve 23 ayrı yapısal varyantı tanımlanmıştır (168, 170). Farklı yapılardaki GnRH formlarında, aminoasit diziliminde 1., 2., 4., 9. ve 10. pozisyonda bulunan aminoasitler korunurken, dizilimin 5. 7. ve 8. pozisyonundaki aminoasitler farklıdır (171). GnRH'nın ikinci formu, GnRH-II veya midbrain GnRH ilk olarak tavuk beyninden izole edilmiş olup, chicken GnRH-II veya cGnRH-II olarak da isimlendirilmektedir. GnRH-II'de aminoasit diziliminin 5., 7., ve 8. pozisyonlarında Tyr⁵Leu⁷Ser⁸ yerine, His⁵Trp⁷Tyr⁸ bulunmasından dolayı GnRH-I'den farklı bir peptittir. GnRH'nın üçüncü formu, telensefalik GnRH, tip 3 GnRH veya GnRH-III olarak bilinmektedir. Beyinde koku merkezindeki nöronal hücrelerde bulunmaktadır (170, 171). GnRH'nın farklı formlarında, amino (NH₂ (pGlu-His-Trp-Ser)) ve karboksil (COOH (Pro-Gly-NH₂)) uçlarının korunması, bu

dizilimlerin reseptöre bağlanma ve aktivasyonunda, 8. pozisyonundaki aminoasit rezidüsünün, GnRH reseptörlerinin ligand selektivitesinde rol oynadığı sanılmaktadır (167).

3.7.1. GnRH Analogları

Aminoasit diziliminin ve dizilimin yarılanma ömrü üzerine olan etkisinin bilinmesi, enzimatik yıkıma dayanıklı, plazma proteinleri ve GnRH reseptörlerine yüksek afinitesi olan ve biyolojik yararlanımı yüksek, sentetik GnRH analoglarının geliştirilmesine olanak tanımıştır (167, 172). Gonadorelin olarak da adlandırılan GnRH-1'in doğal aminoasit diziliminde 6. pozisyonundaki glisin yerine, bir D-aminoasidin gelmesi ile yarılanma ömrü ve reseptör afinitesi yüksek sentetik agonistler üretilir. Sentetik bir GnRH agonisti olan busirelin'de, GnRH'nın aminoasit diziliminde 6. pozisyonunda glisin yerine D-serin, 10.pozisyonunda ise etilamid grubu bulunurken, fertirelin'de ise 10. pozisyonunda etilamid grubu bulunmaktadır (173). Nanopeptit yapılı bir GnRH süperagonisti olan lesirelinde, doğal GnRH'nın 6. pozisyonundaki glisin yerine, etilamino grup bulunmaktadır (174).

3.7.2. GnRH Reseptör Sistemi

GnRH reseptörlerinin varlığı ilk olarak ratlarda gösterilmiş olmakla birlikte, ineklerde, insanlarda, koyunlarda ve köpeklerde de varlığı gösterilmiştir. GnRH'nun farklı formları olduğu gibi, omurgalılarda birbirinden farklı reseptör tiplerinin olduğu bilinmektedir (167).

Son yıllarda, GnRH ve GnRH reseptör sisteminin hipofiz dışında, ovaryum, folikül, granüloza ve lüteal hücreler, oosit, ovidukt, endometriyum, miyometriyum, plasenta, korpus luteum, testis, spermatozoa gibi bazı reproduktif hücre ve dokular ile embriyo ve reproduktif tümörlerde de varlığı gösterilmiştir (171). GnRH ve GnRH reseptör sisteminin hipotalamus-hipofiz-ovaryum aksındaki rolü ve etkileri bilinmesine rağmen, reproduktif dokulardaki rolü kesin olarak aydınlatılamamıştır. Ancak, GnRH ve GnRH reseptör sisteminin reproduktif dokularda otokrin/parakrin tarzda lokal düzenleyici etkilerinin olduğu bildirilmektedir (60, 171).

3.7.3. GnRH'nın Klinik Kullanımı

GnRH ve sentetik analogları, ovulasyonun uyarılması ve senkronizasyonu, embriyonik ölümlerin engellenmesi, ovaryum kistlerinin tedavisi, gecikmiş pubertasin tedavisi, fertilitenin artırılması, uzun süreli

kullanımlarda, ovulasyon ve spermatogenezisin baskılanması, kızgınlığın geciktirilmesi gibi amaçlarla kullanılmaktadır.

Süt sığırıcılığı yetiştiriciliğinde, suni tohumlama sırası ya da sonrasında gebelik oranlarının artırılması amacıyla yaygın şekilde kullanılmaktadır. Kaim ve ark (175), östrüs dönemindeki ineklere GnRH uygulamasının, LH pikinin oluşma süresini kısalttığını, ovulasyon gecikmesini engellediğini ve ovulasyon sonrası P₄ düzeyinde önemli düzeyde artış olduğunu bildirmektedirler. İneklerde tohumlama sırasında GnRH veya sentetik analoglarının uygulandığı çalışmaların çoğunluğunda (176-184), GnRH veya sentetik analoglarının kullanılmasının gebelik oranlarını değişen oranlarda artırdığı bildirilmektedir.

Döl tutmayan ineklerde yapılan bir çalışmada ise (181), daha önce 6-8 kez tohumlandığı halde döl tutmayan ineklerde tohumlama sırasında yüksek dozda buserelin uygulamasının gebelik oranlarını önemli ölçüde artırdığı, ancak bu artışın hangi mekanizma ile gerçekleştiğinin bilinmediği belirtilmektedir.

Giammarino ve ark'nın yaptıkları bir *in vitro* çalışmada (60), GnRH'nın artan dozlarının siklusun foliküler fazındaki uterus şeritlerinde kasılmayı önemli ölçüde artırdığı, lüteal dönemde etkilemediği, indüklenmiş kasılmalar üzerine GnRH antagonist uygulamasının kasılmaları baskıladığı bildirilmektedir. Aynı çalışmada, GnRH'nın artan

dozlarının uterus kasılmalarını artırıcı etkisinin muhtemelen uterusunda bulunan GnRH reseptörleri sayesinde şekillenebileceği düşünülmektedir.

Yapılan diğler bir çalışmada (185), östrüdeki döl tutmayan ineklerde tohumlamadan hemen önce 0,02 mg buserelin asetat uygulamasının, 0,01 mg buserelin asetat uygulamasına göre gebelik oranları açısından kıyaslandığında (sırasıyla %60 ve %30) daha iyi sonuç verdiği görülmektedir.

İnsan ve farklı hayvan türlerinde yapılan çalışmalarda uterusunda GnRH reseptör sisteminin varlığı gösterilmekle birlikte (167, 186-188), GnRH'nın miyometriyumda özelleşmiş fonksiyonunun bilinmediği belirtilmektedir.

Bu bilgiler ışığında, süt sığırıcılığında suni tohumlama uygulaması sonrası ovulasyonun uyarılması ve gebelik oranlarının artırılması amacıyla yaygın şekilde kullanılan bir GnRH agonisti olan buserelin asetat'ın, östrü dönemindeki ineklerde ovulasyonun uyarılması amacıyla kullanılan iki farklı dozunun (0,01 mg, 0,02 mg), sperm transportuna katkıda bulunan uterus kasılmaları üzerine etkilerinin *in vivo* UİB ölçüm tekniğı ile araştırılması amaçlanmıştır.

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. Gereç

4.1.1. Hayvanların Seçimi ve Östrüs Senkronizasyonu

Çalışma, 2015 yılı içerisinde Fırat Üniversitesi Tarım ve Hayvancılık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğü'nden alınan izin ile merkez bünyesinde bulunan süt sığırı işletmesinde yürütüldü (Şekil 1). İşletme bünyesinde bulunan, yaşları 3-8 arasında değişen, en az bir doğum yapmış, gebe olmayan ve postpartum gönüllü bekleme süresini problemsiz geçirmiş 26 adet İsviçre Esmeri ırkı inek çalışmanın hayvan materyalini oluşturdu. İnekler, işletme kayıtlarının incelenmesi ve yapılan muayeneler sonucu herhangi bir klinik bozukluk tespit edilmeyenlerden ve siklusun diöstrüs evresinde olanlardan seçildi. Çalışmanın yürütüldüğü süre içerisinde, ineklere günde iki kez mısır silajı, kesif yem, kuru yonca, saman ve yem katkısından oluşan rasyon ve ad libitum su verildi. Çalışma için Fırat Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan Etik Kurul Raporu alındı (2014/8-85).

Transrektal ultrasonografik muayene ile diöstrüste olduğu belirlenen ineklere, kas içi yolla 500 mcg kloprostenol sodyum (2 ml)

(250 µcg/ml kloprostenol sodyum, Estrumate®, MSD Hayvan Sağlığı, Türkiye), enjekte edilerek 2-5 g¼n s¼re ile ¼str¼s takibi yapıldı. ¼str¼s¼n dış belirtilerini g¼steren ineklere, siklus d¼neminin teyit edilmesi amacıyla transrektal ultrasonografik muayene uygulandı. Yapılan muayene sonucu; uterus duvar kalınlığı ve tonositede artış, ovaryumlarda dominant folik¼l varlığı ve vajinal mukus tespit edilen ineklerin siklusun ¼str¼s d¼neminde olduğu kabul edildi.

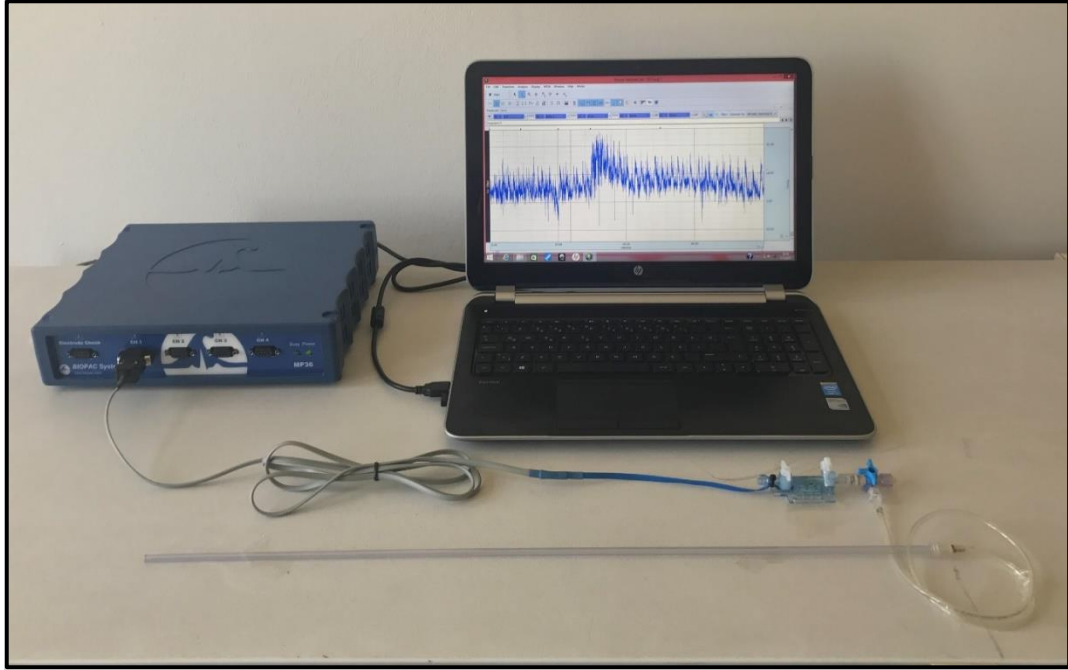


şekil 1: Çalışmanın y¼r¼t¼ld¼ę¼ işletme ve çalışmada kullanılan hayvanlar

4.1.2. Uterus İçi Basınç Ölçüm Sistemi

4.1.2.1. Sistem Elemanları

Uterus aktivitesinin değerlendirilmesinde “açık uçlu kateter sistemi ile UİB ölçüm tekniği” kullanıldı. Uterus içi basınç ölçüm sistemi, alınan basınç değişikliklerini elektriksel veriye dönüştüren veri kazanım ünitesi (MP36R Data Acquisition System, COMMAT Ltd., Ankara, TÜRKİYE), harici basınç sensörü (SS13L pressure transducer, COMMAT Ltd., Ankara, TÜRKİYE), yazılım programı (BSL 4.01 Software, COMMAT Ltd., Ankara, TÜRKİYE), taşınabilir bilgisayar, basınç transfer medyumu (Heparin eklenmiş izotonik solüsyon), üç yollu musluk, polietilen kateter ve medyum transfer hortumlarından oluşmaktadır (Şekil 2).

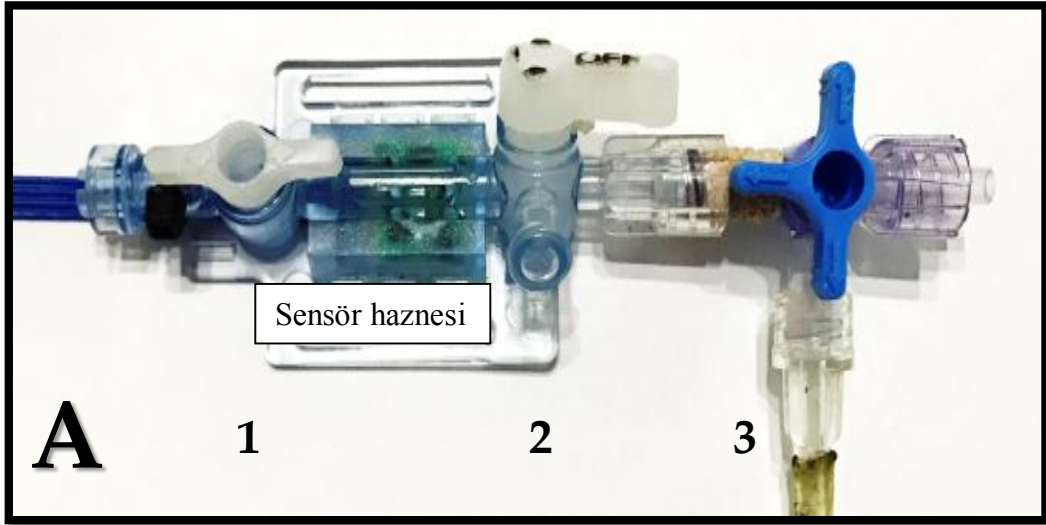


Şekil 2: Uterus içi basınç ölçüm sistemi

4.1.2.2. Uterus İçi Basınç Ölçüm Sisteminin Hazırlanması ve Kalibrasyonu

Uterus içi basınç ölçüm sistemini oluşturan cihazların ve kateterin bağlantısı yapıldıktan sonra, sistem içerisine basınç transfer medyumu dolduruldu (Şekil 3-6). Yazılım programında kalibrasyon işlemi gerçekleştirildi. Kalibrasyon işlemi, yapılan her ölçüm öncesinde tekrar edildi.





A

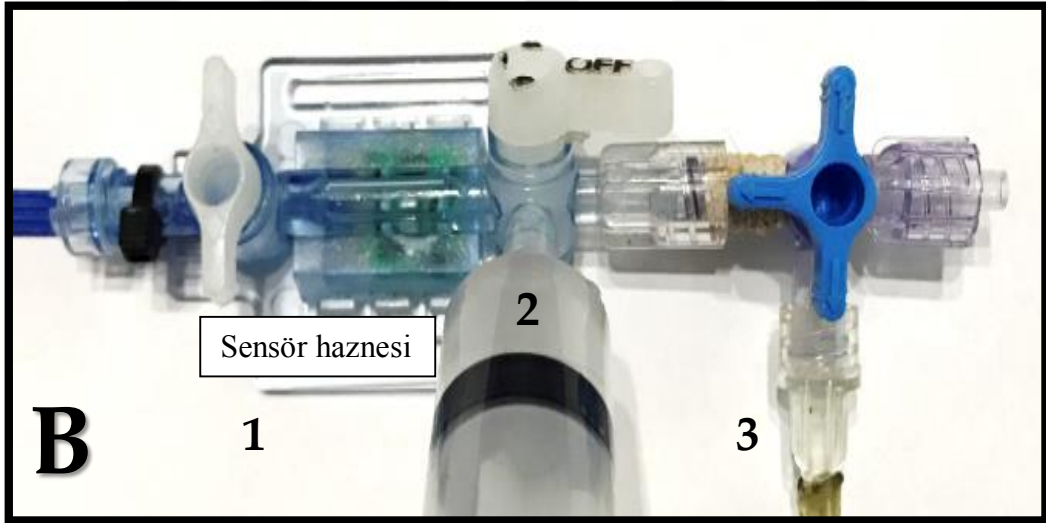
1

2

3

- 1.musluk açık
- 2.musluk kateter yönünde kapalı (sensör haznesi doluma hazır)
- 3.musluk açık

Şekil 3: Basınç sensörünün medyumla doldurulması (1.adım)



B

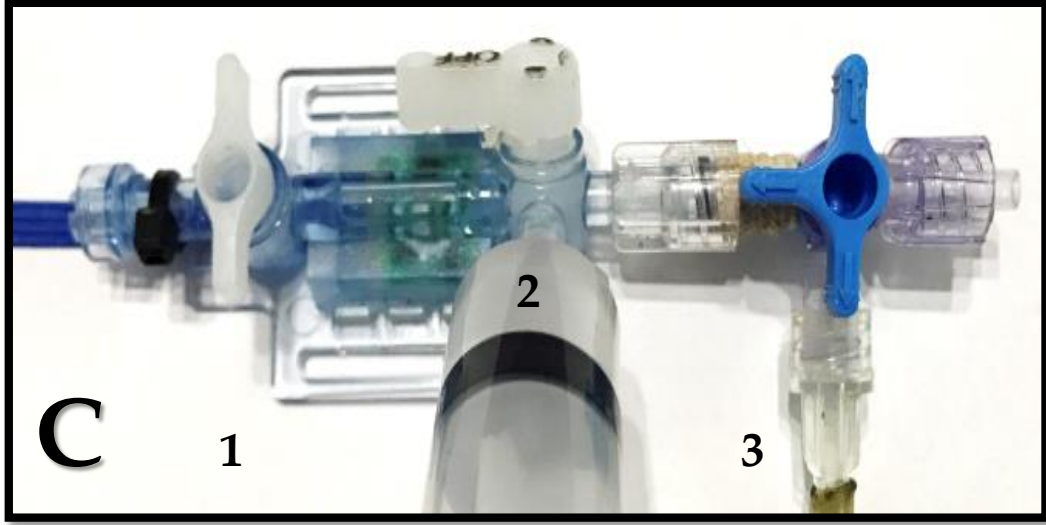
1

2

3

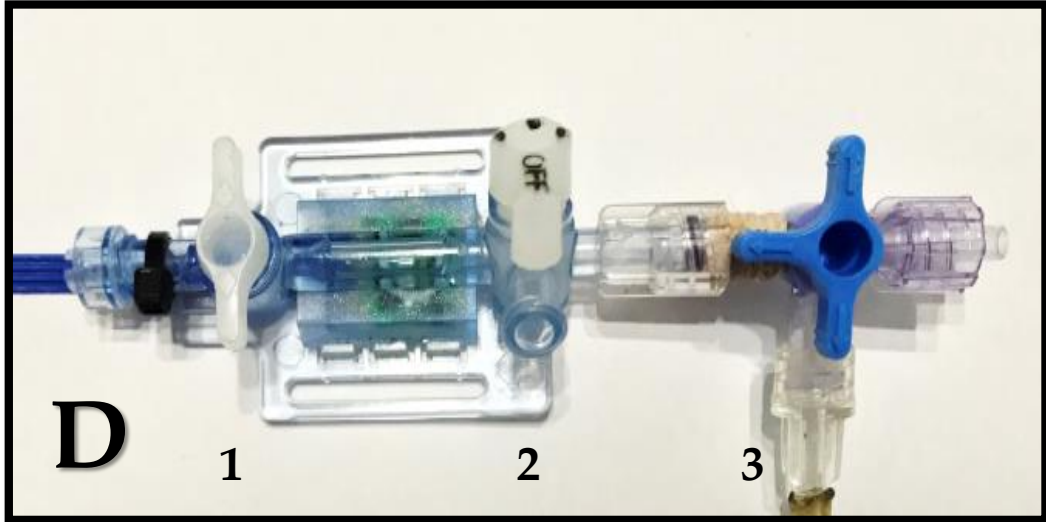
- Sensör haznesi doldurulduktan sonra,
- 1.musluk kapalı
 - 2.musluk kateter yönünde kapalı
 - 3.musluk açık

Şekil 4: Basınç sensörünün medyumla doldurulması (2.adım)



- 1.musluk kapalı
- 2.musluk sensör haznesi yönünde kapalı, kateter yönünde açık
- 3.musluk açık

Şekil 5: Basınç sensörünün medyumuyla doldurulması (3.adım)



- 1.musluk kapalı
- 2.musluk sensör haznesi ve kateter dolumu yapıldıktan sonra kapalı
- 3.musluk açık

Şekil 6: Basınç sensörünün medyumuyla doldurulması (4.adım)

4.2. Yöntem

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

Östrüs döneminde olduğu teyit edilen inek, travay içerisine alındıktan sonra, perineal bölgenin hijyeninin sağlanması ve ölçüm esnasında hatalı sonuçların engellenmesi amacıyla kuyruk bağlandı. Perineal bölge ılık antiseptikli suyla yıkandıktan sonra, kalibrasyonu yapılmış harici basınç sensörü, hayvanın kuyruk köküne elastik bandaj materyali ile sabitlendi. Daha önceden medyum dolumu yapılmış kateter, rektovajinal yolla transservikal olarak uterusu yerleştirildi (Şekil 7, 8). Kateterin genital organlar içerisinde maniplasyonu esnasında oluşabilecek medyum kaybının önlenmesi amacıyla, 2 no'lu musluk vasıtasıyla 5 ml medyum transferi gerçekleştirildi. Uterus içi basınç ölçüm sisteminin, uterusu yerleştirilmesinden sonra, uterusun kontraktıl aktivitesi izlenmeye ve kaydedilmeye başlandı. Yaklaşık 5-20 dk süren adaptasyon sürecinin geçirilmesinin ardından, düzenli spontan kasılmaların başlaması 0. dk olarak kabul edilerek, 30 dk süre ile spontan kasılmalar izlendi ve kaydedildi. Kaydedilen spontan kasılmalar, aynı zamanda her bir ineğin uygulama öncesi kontrolünü oluşturdu.



Şekil 7: Çalışmanın yürütüldüğü travay ve uterus içi basınç sisteminin konumlandırılması



Şekil 8: Çalışma sırasında harici basınç sensörü ve kateterin uygulanması

Spontan kasılmaların izlenmesinin ardından kontrol grubundaki ineklere (KON, n=7) 5 ml serum fizyolojik, ikinci gruptaki ineklere (BUS1, n=6) 0,01 mg buserelin asetat (2,5 ml) (0,0042 mg/ml buserelin asetat, Receptal®, Intervet, Türkiye), üçüncü gruptaki ineklere (BUS2, n=6) 0,02 mg buserelin asetat (5 ml) dördüncü gruptaki ineklere ise (OXT, n=7), 50 IU oksitosin (5 ml) (10 IU/ml, Provet Oksitosin, Provet, Türkiye) daha önceden kateterize edilmiş V. jugularis'ten damar içi yolla uygulandı. Uterus içi basınç ölçüm değişiklikleri 60 dk süre ile izlendi ve kaydedildi.

Uterus kasılmalarının izlenmesi ve kaydedilmesi bittikten sonra, polietilen kateter ile veri kazanım ünitesi arasındaki bağlantı hortumu çıkarılarak, oluşabilecek uterus enfeksiyonunun önlenmesi amacıyla, Metricure (500 mg sefapirin benzatin, Intervet, Türkiye) uterus içi uygulandı.

4.2.2. Kan Numunelerinin Toplanması, Serumların Çıkarılması ve Serum Progesteron Düzeyinin Ölçülmesi

Östrüs belirtilerini gösteren ineklerden, çalışma protokolüne başlamadan önce, V. jugularis'ten steril vakumlu tüplere 10 ml kan örneği alındı. Kan örnekleri oda ısısında 2 saat bekletildikten sonra, dakikada 3500 devirde 10 dakika süre ile santrifüj edilerek serumları çıkarıldı. Elde edilen

serumlar, 2 ml'lik kapaklı serum saklama tüplerine konularak ölçümler yapıncaya kadar -20 °C' de saklandı.

Alınan kan örneklerinde, siklus döneminin teyit edilmesi amacıyla, serum P₄ düzeyleri, ticari ELISA kiti kullanılarak (*Progesterone* ELISA Kit, Cayman Chemical Company, Katalog No: 582601), üretici firmanın tarif ettiği şekilde yapıldı. Serum P₄ düzeyi 1 ng/ml'nin altında olan ineklerin östrüs döneminde olduğu doğrulandı.

4.2.3. Miyometriyal Kontraktıl Aktivitenin Analizi

Östrüs döneminde uterusun spontan kasılmaları çalışma gruplarındaki (KON, BUS1, BUS2, OXT) bütün hayvanların (n=26) T₁, T₂ ve T₃ periyotlarında UİB verilerinin ortalaması ele alınarak belirlendi. Gruplara uygun ajanların enjeksiyonu sonrası, T₄ - T₉ periyotlarındaki UİB ölçüm değışimleri ise grup içi uterus kasılma verilerini oluşturdu.

Uterus içi basınç ölçümü ile alınan ham grafiksel veriler, yazılım programında, deney sırasında oluşan artefaktlar çıkarıldıktan sonra, kasılmaların sıklığı (frekans), büyüklüğü (amplitüd), süresi ve EAKA gibi parametreler yönünden irdelendi.

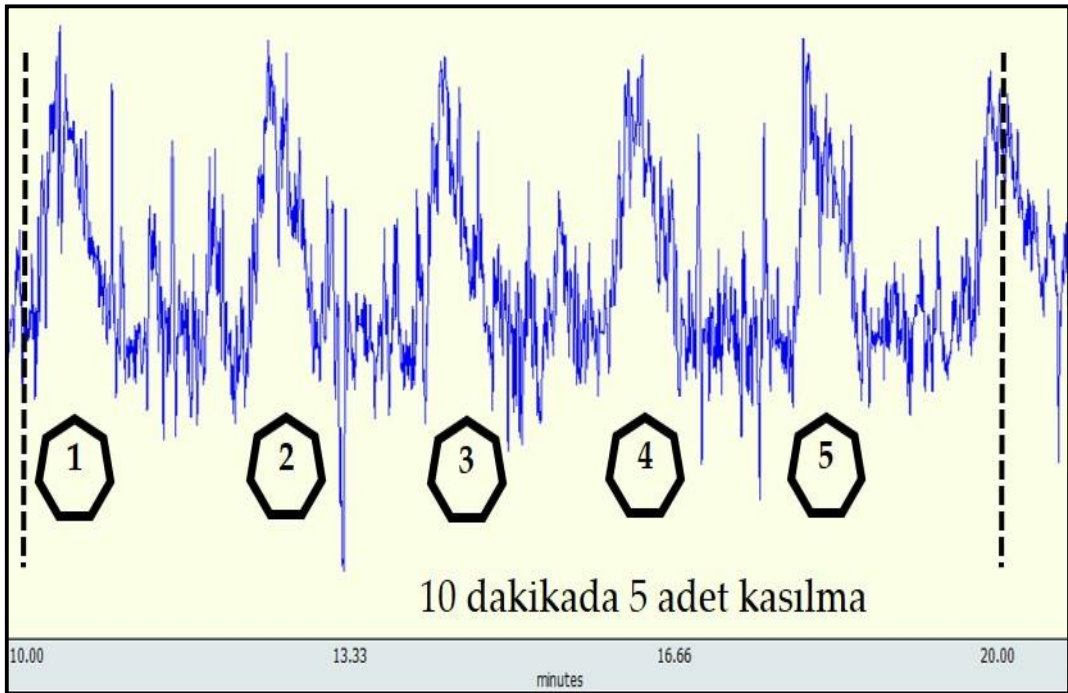
On dk'lık süre içindeki kasılma sayısı kasılma sıklığı (frekans) olarak değerlendirildi. Kasılma sıklığı spontan ve damar içi uygulamalar sonrası

izlenen kasıllar için ayrı ayrı hesaplandı. (kasılma sayısı/10 dk); birim zamandaki kasılma sayısını ifade etmektedir (Şekil 9).

Bir kasılma dönemi içerisinde, dinlenme dönemindeki UİB ile kasılmanın pik döneminde elde edilen UİB arasındaki fark kasılma büyüklüğü (amplitüd) (mmHg) olarak değerlendirildi (Şekil 10).

Uterus içi basınçtaki artışın başladığı, zirve noktaya ulaştığı ve kasın tekrar dinlenme dönemine geçtiği bir kasılma döneminde, UİB'taki artışın başladığı süre ve bittiği süre arasındaki fark kasılma süresi (saniye) olarak değerlendirildi (Şekil 11).

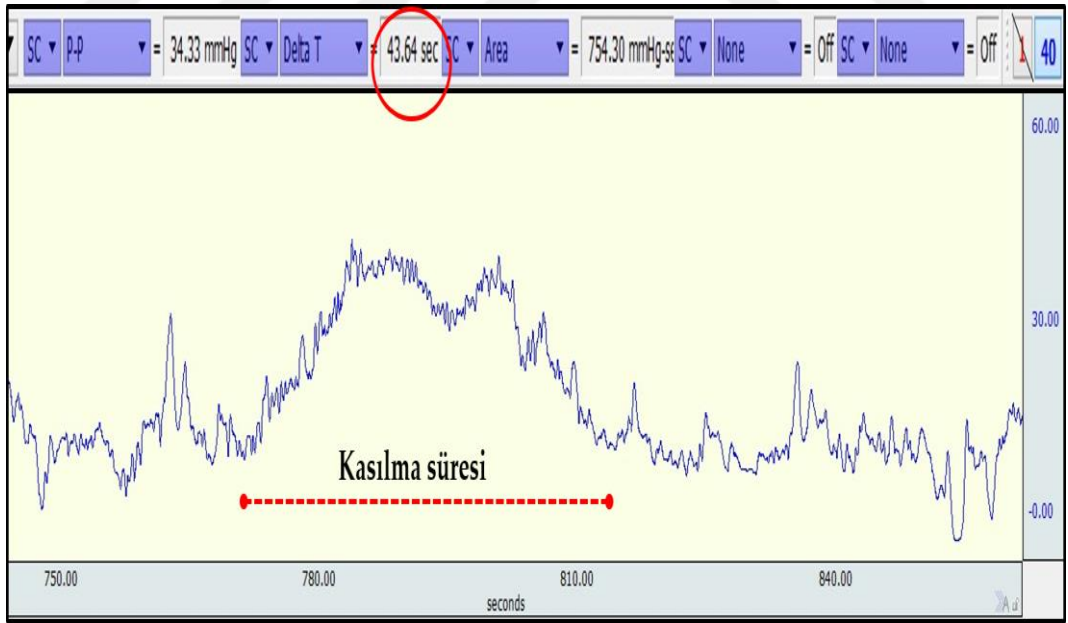
Birim zamanda şekillenen kasılmaların eğri altında kalan alanlarının toplamı da EAKA (mmHg X sn) olarak ölçüldü (Şekil 12).



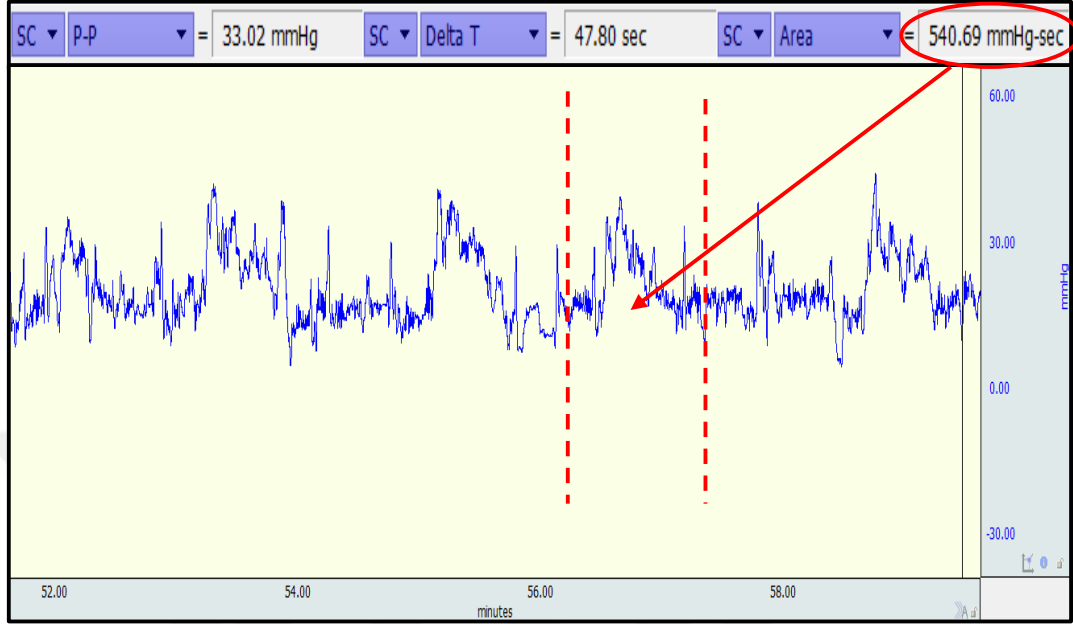
Şekil 9: Grafik üzerinde kasılmaların sıklığının değerlendirilmesi



Şekil 10: Grafik üzerinde kasılmaların büyüklüğünün değerlendirilmesi

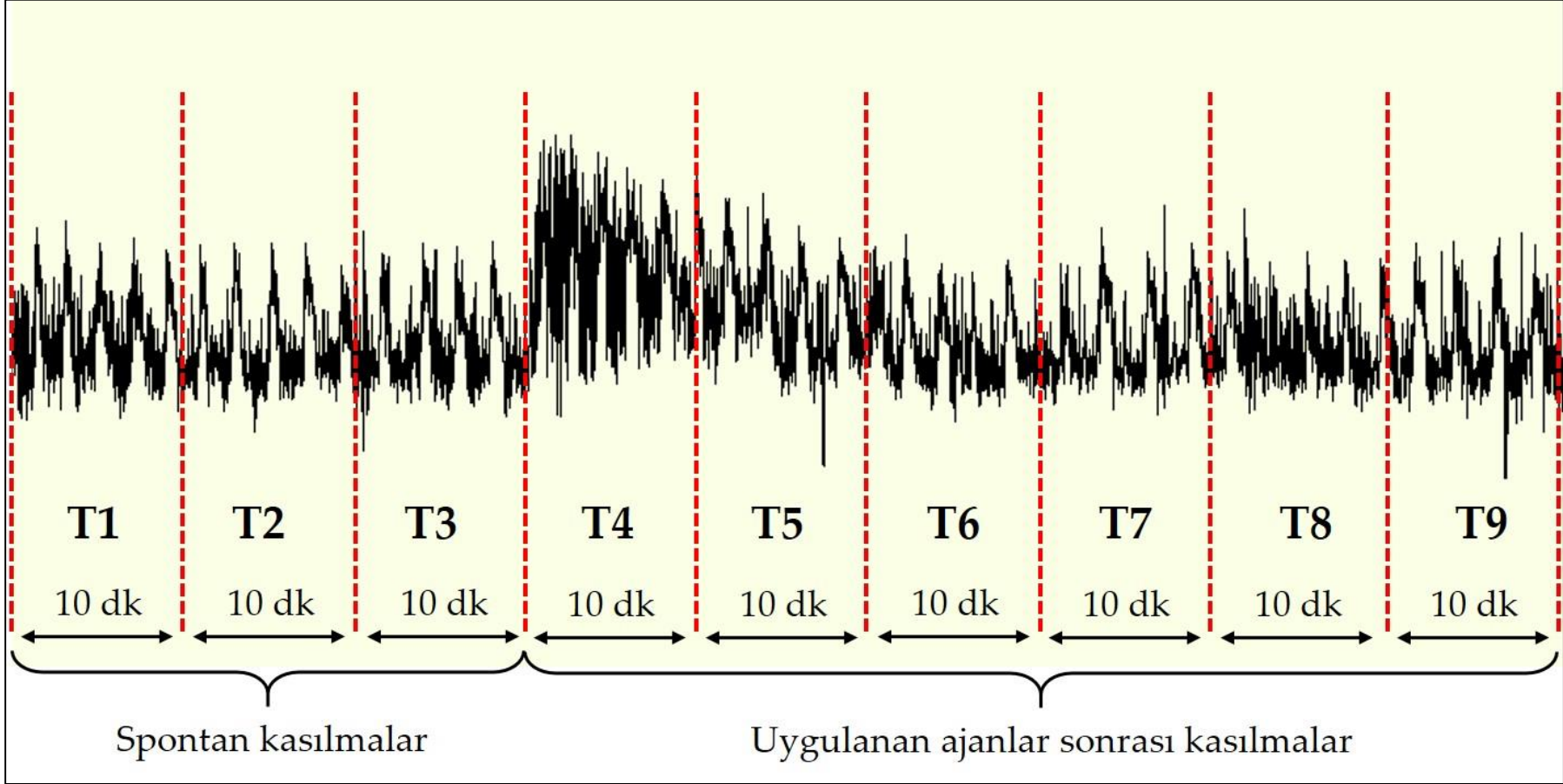


Şekil 11: Grafik üzerinde kasılma sürelerinin değerlendirilmesi



Şekil 12: Grafik üzerinde kasılmaların EAKA'larının değerlendirilmesi

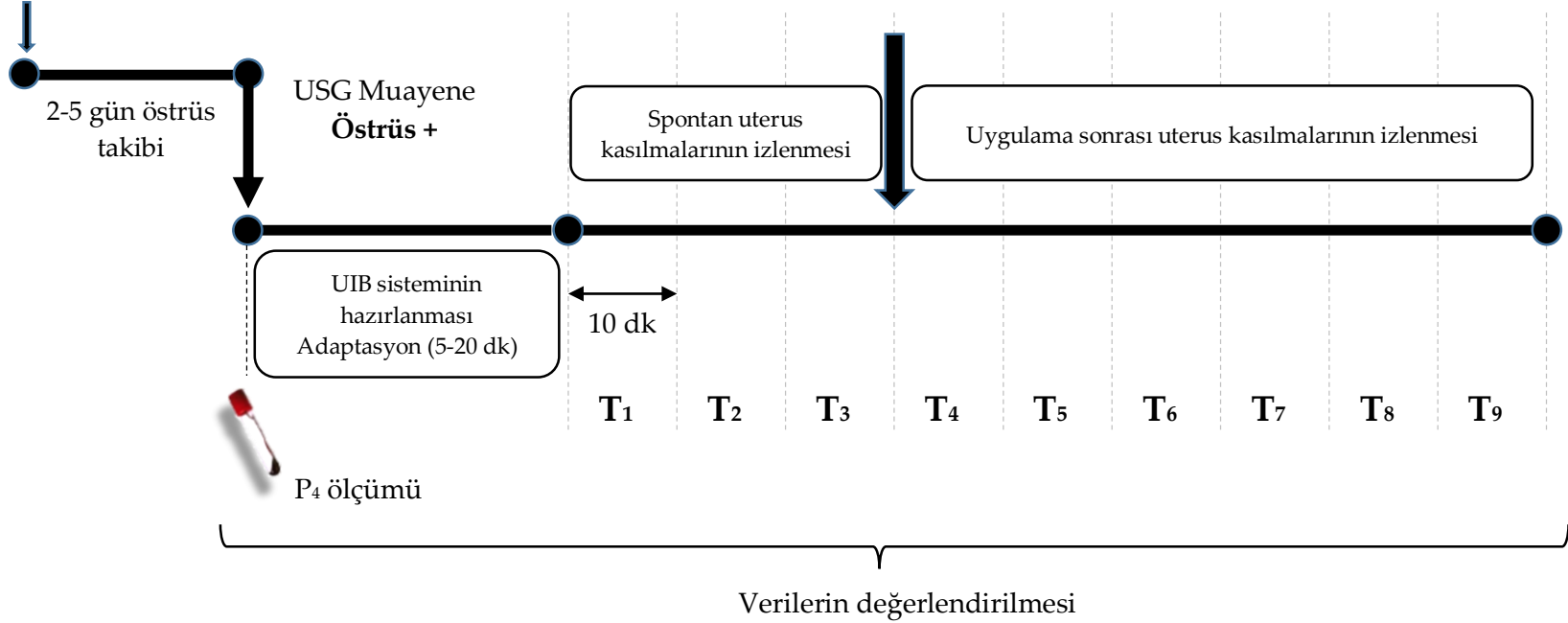
Kasılma grafiklerinden elde edilen matematiksel verilerin istatistiki değerlendirmelerinin daha güvenilir şekilde yapılabilmesi için çalışma protokolü süresince izlenen kasılma grafikleri, Hirsbrunner ve ark.'nın yaptığı farklı çalışmalarda tarif edildiği şekilde (47, 53, 54), her biri 10 dakika olan 9 periyoda bölündü. İlk 30 dakikalık spontan kasılmaların izlendiği periyotlar T₁-T₃ olarak, ajanların uygulanmasından sonra izlenen kasılma periyotları ise T₄-T₉ olarak isimlendirildi (Şekil 13).



Şekil 13: Uterus içi basınç grafiğinin değerlendirilmesinde kullanılan periyotlar

Çalışmada kullanılan ineklerin seçilmesi
Genital organ muayenelerinin yapılması
Diöstrüs + (n=26)

500 mcg d-kloprostenol



KON : 5 ml Serum fizyolojik (n=7)
BUS1 : 0,1 mg Buserelin asetat (n=6)
BUS2 : 0,2 mg Buserelin asetat (n=6)
OXT : 50 IU Oksitosin (n=7)

Şekil 14: Çalışma sırasında takip edilen yol

4.2.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analizlerde SPSS 22.0 paket programı (Statistical Package for the Social Sciences for Windows, SPSS 22.0 Edition for Windows, Chicago, IL, USA) kullanıldı.

Uterus kasılmalarının izlendiği 10'ar dakikalık periyotlar arasında (T), grup içi ortalama kasılma sıklığı, büyüklüğü, süresi ve eğri altında kalan alanların karşılaştırılmasında "tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi" (ANOVA) testi yapıldı. Farklı zaman periyotları arasındaki farklılıkların tespit edilmesinde ise *posthoc* Tukey testi kullanıldı. Gruplar arası ortalama kasılma sıklığı, büyüklüğü, süresi ve EAKA'ların karşılaştırılmasında ise Friedman testi yapıldı. Farklılığın olduğu grupların belirlenmesinde ise ikili karşılaştırma için Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel fark, $P < 0,05$ 'de önemli bulundu.

Elde edilen verilere ait grafikler, Microsoft Excel® (Microsoft Office Professional Plus 2010, Microsoft Corporation, Santa Rosa, California, USA) programında oluşturuldu.

5. BULGULAR

5.1.Spontan Uterus Kasılmalarının Değerlendirilmesi

Östrüs döneminde kasılmaların sıklığının 10 dakikada 3-7 arasında değiştiği, ortalama kasılma sıklığının $5,11\pm 0,1$, kasılmaların büyüklüğünün 18-50 mmHg arasında değiştiği, ortalama kasılma büyüklüğünün $30,24\pm 0,94$ mmHg, kasılma süresinin 48-69 saniye arasında değiştiği, ortalama kasılma süresinin $57,86\pm 0,37$ saniye ve EAKA'ın 341-1492 mmHg X sn arasında değiştiği, ortalama $773,43\pm 30,26$ mmHg X sn olduğu belirlendi.

5.2.Uygulanan Ajanların Kasılmaların Sıklığına Etkisi

Çalışma gruplarında spontan (T_{1-3}) ve gruplara ajanların enjeksiyonu sonrası (T_{4-9}) ortalama kasılma sıklıkları Tablo 2'de verilmiştir. Bütün çalışma gruplarında (KON, BUS1, OXT ve BUS2), T_{1-9} periyotlarında arasında, kasılma sayıları açısından önemli bir farklılık tespit edilmedi ($P>0,05$) (Şekil 18). Çalışma gruplarının T periyotları birbirleri ile karşılaştırıldığında, T_7 'de farkın önemli olduğu ($P<0,05$), diğer periyotlarda ise farklılık olmadığı belirlendi ($P>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışma gruplarında spontan (T₁₋₃) ve ajanların uygulanması sonrası (T₄₋₉) ortalama kasılma sıklıkları (kasılma sayısı/10 dakika)

T	Gruplar				--P--
	KON	BUS1	OXT	BUS2	
T ₁	5,17±0,31	4,71±0,47	5,43±0,30	4,67±0,42	0,445
T ₂	5,83±0,40	5,43±0,30	5,29±0,29	5,17±0,31	0,528
T ₃	5,17±0,40	4,57±0,37	5,00±0,38	5,00±0,37	0,711
T ₄	5,50±0,22	5,00±0,31	5,43±0,20	4,50±0,34	0,071
T ₅	5,33±0,21	5,14±0,26	4,71±0,29	4,67±0,33	0,285
T ₆	5,17±0,17	4,71±0,18	4,71±0,42	5,17±0,17	0,447
T ₇	5,33±0,21 ^a	5,14±0,14 ^{ab}	4,43±0,20 ^b	4,83±0,31 ^{ab}	0,036
T ₈	5,33±0,33	5,00±0,22	4,86±0,34	4,83±0,40	0,702
T ₉	5,33±0,21	4,71±0,29	5,05±0,05	4,67±0,42	0,297
--P--	0,632	0,206	0,124	0,851	-

a-b: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir. (P < 0,05), Friedman, ikili karşılaştırma Wilcoxon.

5.3. Uygulanan Ajanların Kasılmaların Büyüklüğüne Etkisi

Spontan uterus kasılmalarının (T_{1-3}) izlenmesini takiben, uygulanan ajanların kasılmaların büyüklüğüne etkisi Tablo 3’de verilmiştir.

Kontrol grubunda (KON), T_{1-9} periyotları ve serum fizyolojik uygulaması sonrası T_{4-9} periyotları karşılaştırıldığında istatistiki açıdan farklılık tespit edilmedi ($P>0,05$) (Şekil 15).

BUS1 grubunda T_{1-9} periyotları arasında istatistiki açıdan önemli düzeyde farklılık bulundu ($P<0,05$). T_1 ve T_2 periyotlarının birbirleri ve diğer periyotlar ile ortalama kasılma büyüklüğü açısından karşılaştırılmasında önemli düzeyde farklılık tespit edildi. Spontan kasılmaların izlendiği T_{1-3} periyotlarındaki ortalama kasılma büyüklükleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında; T_1 periyodunun, T_2 ve T_3 ’ten farklı olduğu belirlendi ($P<0,05$). T_4 periyodunda buserelin asetat uygulaması sonrası ortalama kasılma büyüklüğünde, T_{1-3} periyotlarındaki ortalama kasılma büyüklüğüne göre %3,89 azalma gözlenirken ($P>0,05$), T_5 periyodunda T_{1-3} ortalamasına göre %6,59 azalma tespit edildi ($P<0,05$). Buserelin asetat uygulaması öncesi T_3 ve uygulama sonrası T_4 periyotlarında ortalama kasılma büyüklüğü açısından fark tespit edilmezken; T_3 , T_4 periyotlarından sonra ortalama kasılma büyüklüğünün $T_{5,6,8,9}$ periyotlarında azaldığı, farklılığın ise önemli olduğu tespit edildi ($P<0,05$).

BUS2 grubunda T₁₋₉ periyotları arasında ve spontan uterus kasılmaları (T₁₋₃) ile 0,02 mg buserelin asetat uygulaması sonrası izlenen kasılmaların (T₄₋₉) ortalama büyüklükleri arasında istatistiki açıdan farklılık tespit edilmedi (P>0,05).

Spontan uterus kasılmalarının (T₁₋₃) izlenmesini takiben, 50 IU oksitosin uygulanan OXT grubunda T₁₋₉ periyotları arasında ortalama kasılma büyüklükleri açısından farklılık belirlendi (P<0,05). OXT grubunda spontan uterus kasılmalarının izlendiği T₁₋₃ periyotları arasında farklılık bulunmazken, T₄ ve T₅ periyotlarındaki ortalama kasılma büyüklükleri diğer periyotlara göre istatistiki olarak önemli düzeyde farklı bulundu (P<0,05). Oksitosin uygulaması sonrası T₄ periyodunda, T₁₋₃ periyotlarındaki ortalama kasılma büyüklüğüne göre %51,12 artış, T₅ periyodunda ise %10,93'lük artışın şekillendiği belirlenirken (P<0,05), spontan uterus kasılmalarının izlendiği T₁₋₃ periyotları ile T₆₋₉ periyotları ayrı ayrı karşılaştırıldığında, kasılma büyüklüğü açısından fark belirlenmedi (P>0,05) (Şekil 15).

Tablo 3: Çalışma gruplarında spontan (T₁₋₃) ve ajanların uygulanması sonrası (T₄₋₉) kasılmaların ortalama büyüklükleri (mmHg)

T	Gruplar				--P--
	KON	BUS1	OXT	BUS2	
T ₁	31,53±4,60	29,87±1,88 ^a	32,23±3,67 ^c	27,94±3,52	0,829
T ₂	32,21±4,58	27,69±2,21 ^b	33,01±3,80 ^c	28,67±2,71	0,621
T ₃	32,71±4,69	27,11±2,01 ^{bc}	32,19±3,61 ^c	27,59±2,86	0,522
T ₄	30,98±4,45 ^B	27,12±2,43 ^{Bbc}	49,07±5,20 ^{Aa}	26,89±2,71 ^B	0,001
T ₅	32,08±4,29	26,36±2,08 ^c	36,02±3,80 ^b	28,53±3,06	0,203
T ₆	32,66±4,59	26,14±2,37 ^c	32,58±3,37 ^c	27,81±3,04	0,412
T ₇	31,29±4,95	26,61±2,27 ^{bc}	32,44±3,62 ^c	28,04±2,83	0,600
T ₈	30,74±4,69	26,41±2,11 ^c	32,56±3,14 ^c	26,81±2,77	0,460
T ₉	31,04±4,81	26,20±2,17 ^c	32,87±3,61 ^c	27,20±2,39	0,450
--P--	0,371	0,002	0,002	0,308	-

a-c: Aynı sütunda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark istatistiki olarak önemlidir. ($P < 0,05$), ANOVA, *post hoc* Tukey.

A-B: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir. ($P < 0,05$), Friedman, ikili karşılaştırma Wilcoxon.

5.4.Uygulanan Ajanların Kasılma Sürelerine Etkisi

Gruplara ait ortalama spontan uterus kasılmalarının (T₁₋₃) süreleri ve ajanların uygulanmasından sonra (T₄₋₉) ortalama kasılma süreleri Tablo 4’de sunulmuştur.

Bütün gruplarda (KON, BUS1, BUS2, OXT), spontan uterus kasılmaları (T₁₋₃) ve ajanların uygulanması sonrası (T₄₋₉) grup içi ve gruplar arası T periyotlarında kasılma süreleri açısından istatistiki olarak farklılık

tespit edilmedi ($P>0.05$) (Şekil 16). Uygulanan ajanların kasılma süreleri üzerine etkisi bulunmazken, kasılma süresinin yaklaşık 1 dakika civarında olduğu belirlendi.

Tablo 4: Çalışma gruplarında spontan (T_{1-3}) ve ajanların uygulanması sonrası (T_{4-9}) ortalama kasılma süreleri (saniye)

T	Gruplar				--P--
	KON	BUS1	OXT	BUS2	
T1	60,26±1,65	59,70±2,21	55,38±1,24	57,13±0,85	0,139
T2	57,14±1,24	57,75±0,75	56,88±0,79	58,39±0,74	0,640
T3	59,05±1,98	57,85±1,33	56,82±0,84	58,44±0,93	0,671
T4	57,97±1,23	58,77±1,13	57,04±0,56	57,09±0,81	0,528
T5	58,43±1,77	57,52±1,50	57,08±0,29	57,21±0,32	0,853
T6	56,01±1,11	57,35±0,81	56,68±0,49	59,10±0,45	0,057
T7	57,10±1,45	55,69±1,29	56,86±0,89	57,59±0,84	0,682
T8	59,37±0,62	56,90±1,88	55,91±0,69	57,16±0,60	0,227
T9	58,76±0,87	57,18±0,93	56,19±0,81	57,07±0,57	0,206
--P--	0,121	0,686	0,662	0,278	-

5.5.Uygulanan Ajanların Kasılmaların EAKA'larına Etkisi

Gruplara ait spontan (T_{1-3}) ve ajanların uygulanmasından sonra (T_{4-9}) kasılmaların EAKA'larına ait veriler Tablo 5'de sunulmuştur.

Kasılmaların EAKA'ları incelendiğinde, KON ve BUS2 gruplarında T_{1-9} periyotları arasında fark bulunmadı ($P>0,05$).

BUS1 grubunda, kasılmaların EAKA'ları T₁₋₉ periyotları arasında farklı bulunurken (P<0,05), farklılığın T₁ periyodundaki EAKA'dan kaynaklandığı belirlendi.

Oksitosin uygulanan OXT grubunda, kasılmaların EAKA'ları arasında önemli düzeyde farklılık belirlendi (P<0,05) (Şekil 18). T₁, T₂ ve T₃ periyotları arasında istatistiki olarak farklılık tespit edilmedi (P>0,05).

Spontan uterus kasılmalarına ait ortalama EAKA'a göre, oksitosin uygulaması sonrası T₄ periyodunda %49,93'lük bir artış şekillendi (Şekil 18). T₅₋₉ periyotlarında ise ortalama eğri altında kalan alan miktarı ile spontan kasılmalara ait ortalama EAKA arasında farklılık tespit edilmedi (P>0,05).

Tablo 5: Çalışma gruplarında spontan (T₁₋₃) ve ajanların uygulanması sonrası (T₄₋₉) kasılmaların ortalama EAKA'ları (mmHg X sn)

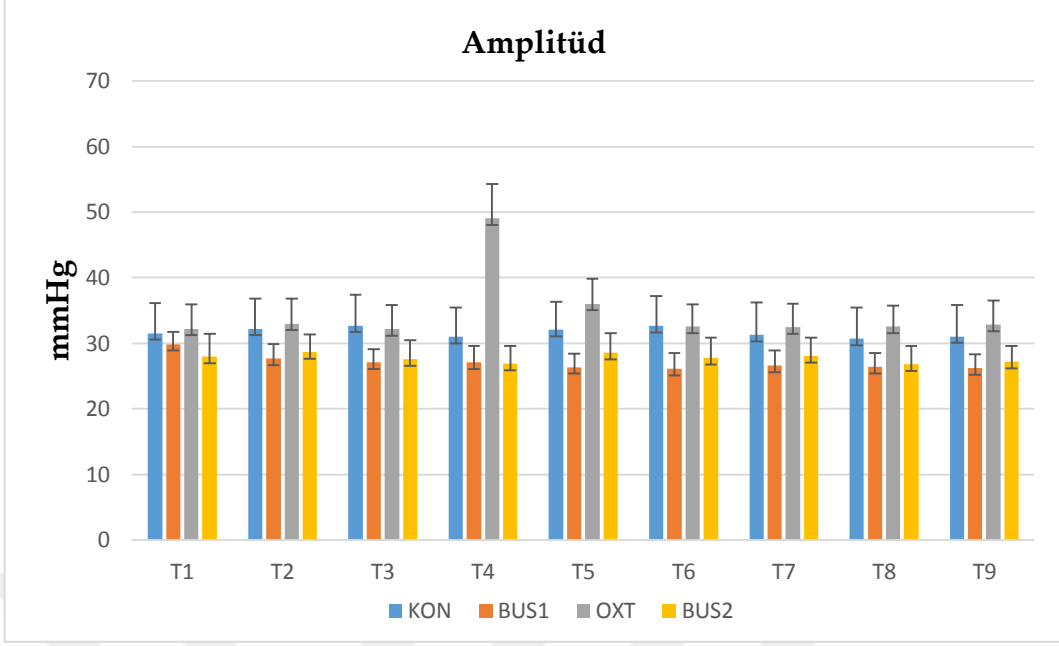
T	Gruplar				P
	KON	BUS1	OXT	BUS2	
T1	930,74±167,11	732,67±38,16 ^a	738,77±114,04 ^b	830,18±121,74	0,595
T2	877,97±143,35	589,40±43,76 ^b	741,20±72,75 ^b	803,25±105,57	0,190
T3	919,34±153,98	619,48±40,23 ^b	722,50±86,15 ^b	858,43±126,46	0,205
T4	857,17±152,16 ^{AB}	589,78±27,64 ^B	1110,7±78,5 ^{Aa}	799,7±107,53 ^{AB}	0,007
T5	866,19±120,06 ^A	538,65±45,76 ^B	770,35±48,40 ^{ABb}	839,25±83,29 ^A	0,022
T6	836,50±146,35	598,50±46,05 ^b	700,18±61,75 ^b	886,09±90,77	0,123
T7	804,61±125,36	591,83±55,05 ^b	728,14±72,51 ^b	802,52±82,24	0,263
T8	821,35±134,39	577,06±51,70 ^b	730,85±61,98 ^b	816,98±115,24	0,226
T9	828,92±143,55	577,52±39,82 ^b	725,95±69,52 ^b	828,44±100,23	0,191
P	0,219	0,025	0,013	0,647	-

a-b: Aynı sütunda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark istatistiki olarak önemlidir. ($P < 0,05$), ANOVA, *post hoc* Tukey

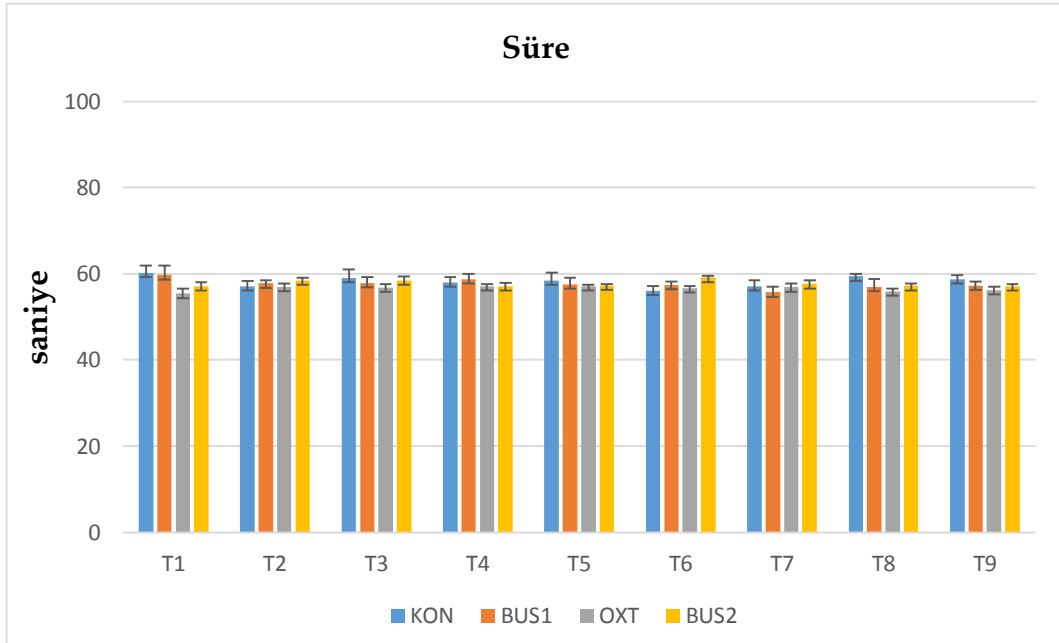
A-B: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark önemlidir. ($P < 0,05$), Friedman, ikili karşılaştırma Wilcoxon.

5.6.Serum Progesteron Düzeyleri

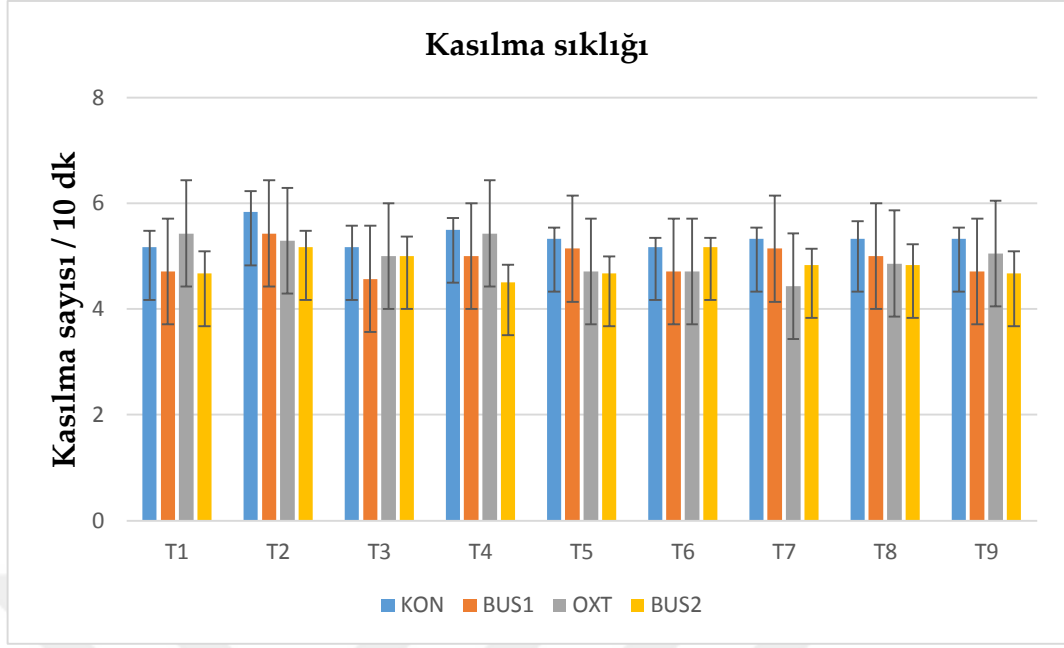
Çalışma protokolüne dahil edilen bütün hayvanlarda protokolün 0. dakikasında alınan kan örneklerinde serum P₄ değerleri <1 ng/ml tespit edildi. Bu değer, hayvanların seksüel siklus dönemlerini tanımlamak amacıyla kullanıldı.



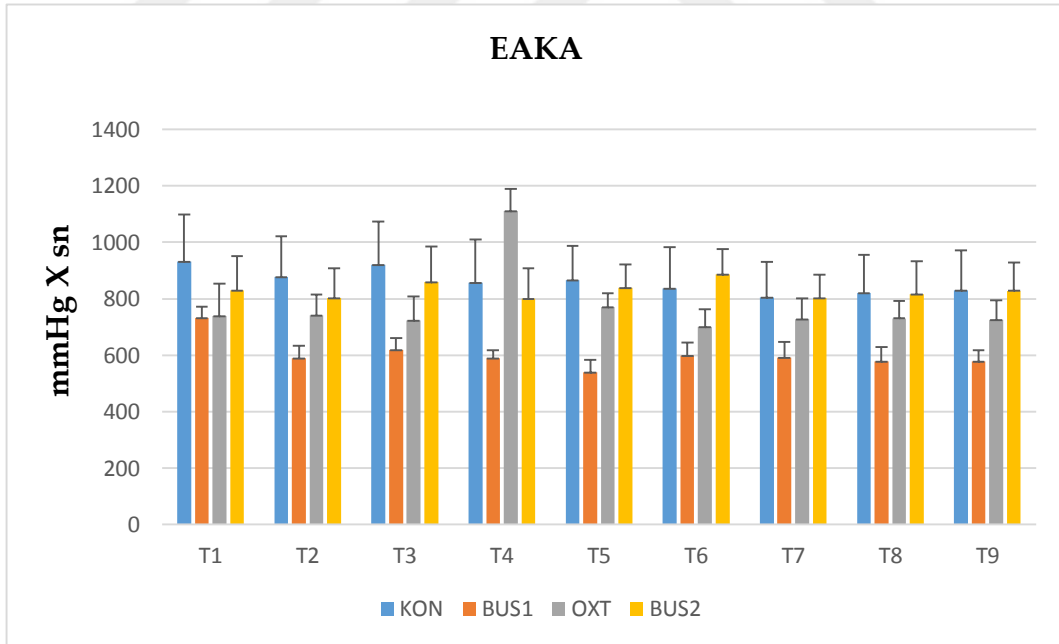
Şekil 15: Uygulanan ajanların kasılmaların büyüklüklerine etkisi



Şekil 16: Uygulanan ajanların kasılma sürelerine etkisi

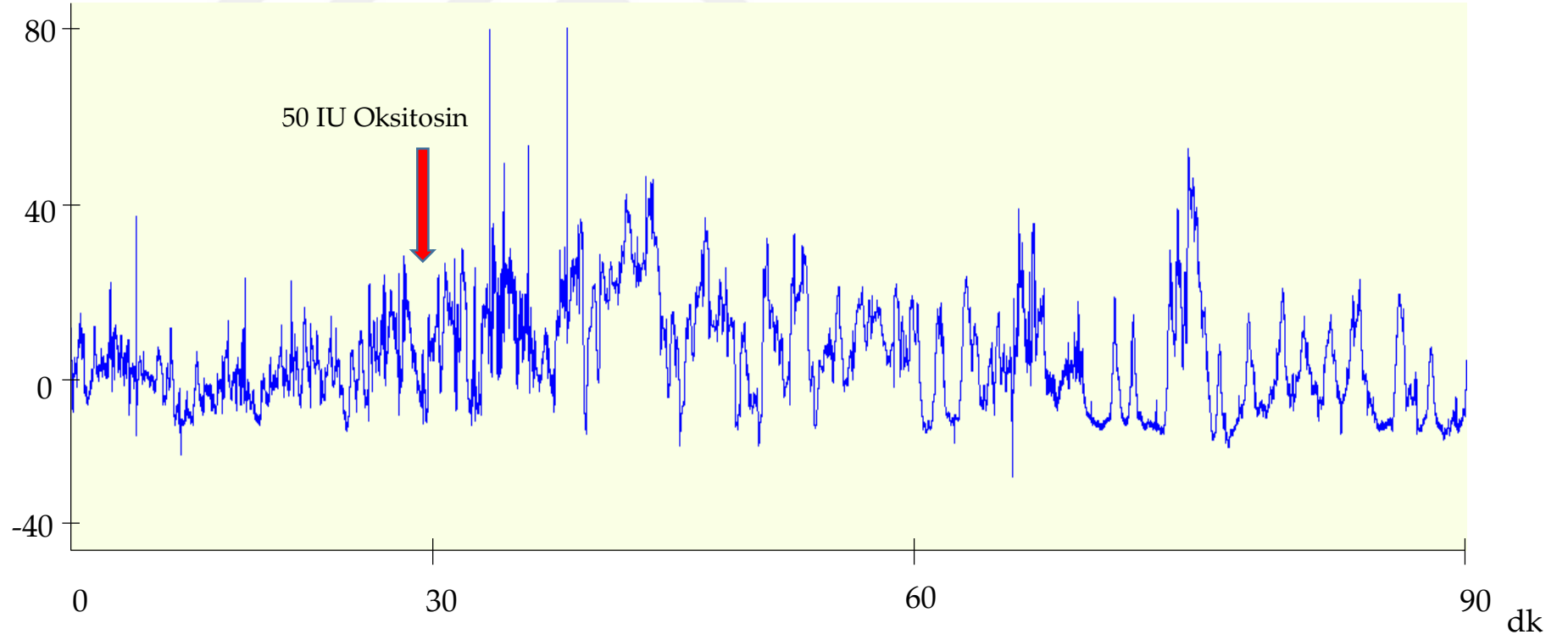


Şekil 17: Uygulanan ajanların kasılmaların sıklığına etkisi

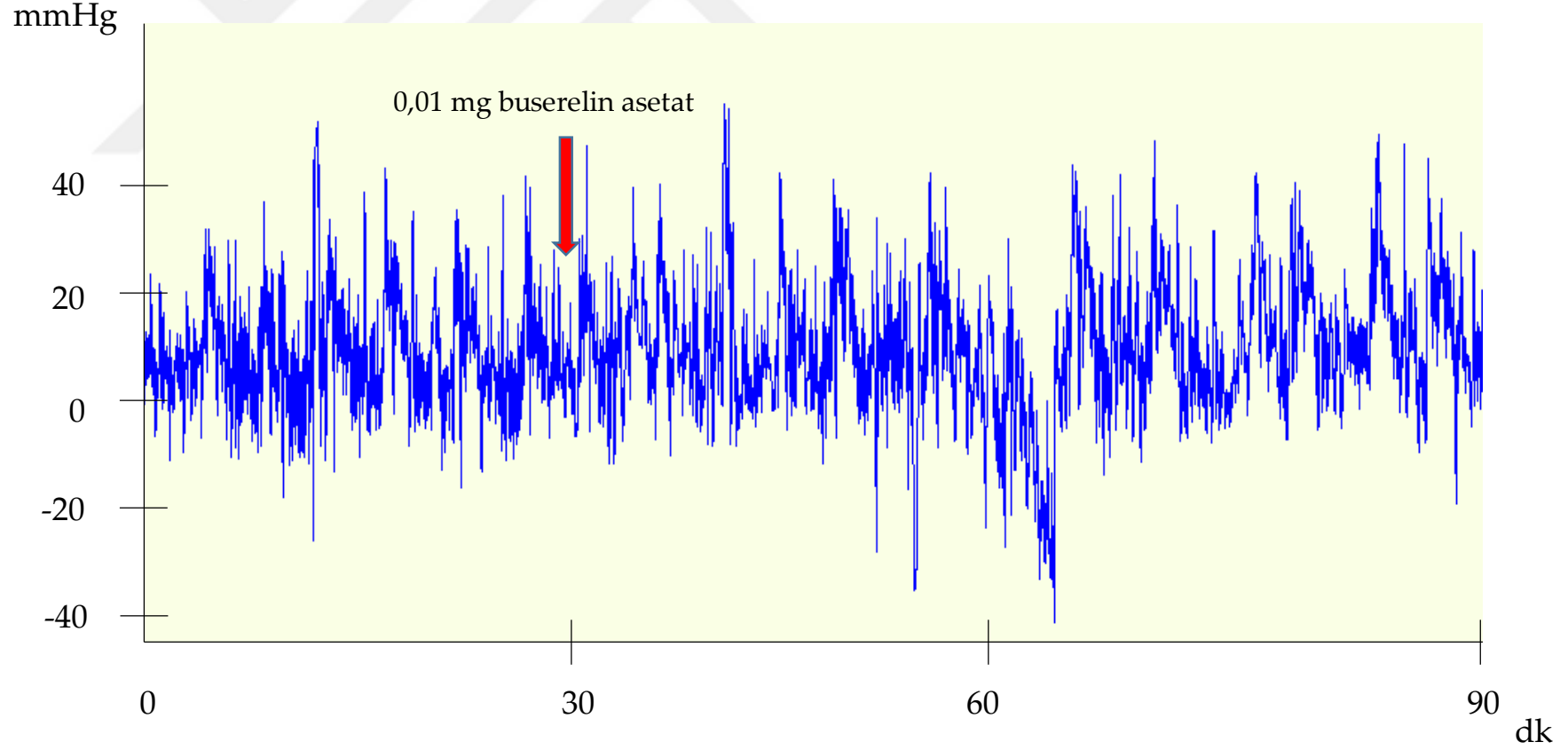


Şekil 18: Uygulanan ajanların kasılmaların eğri altında kalan alanlarına etkisi

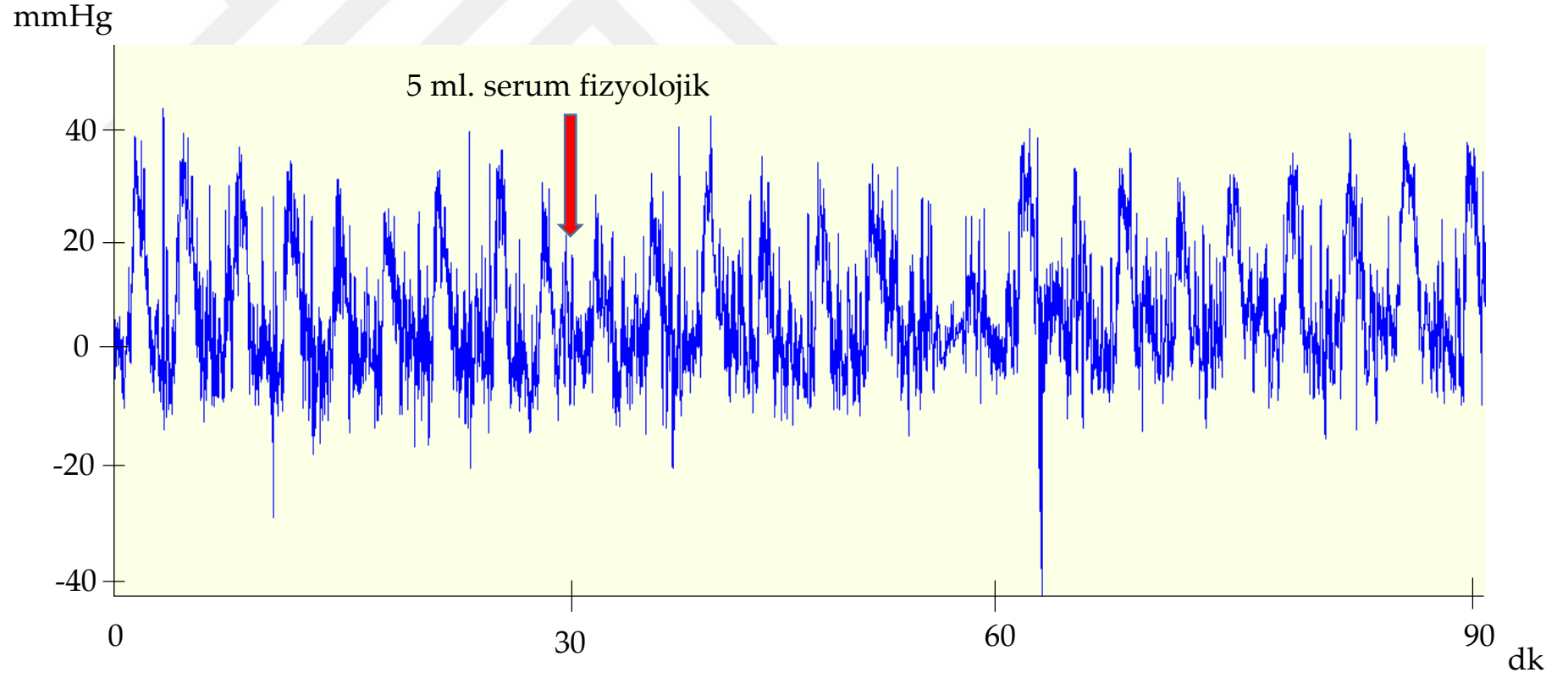
mmHg



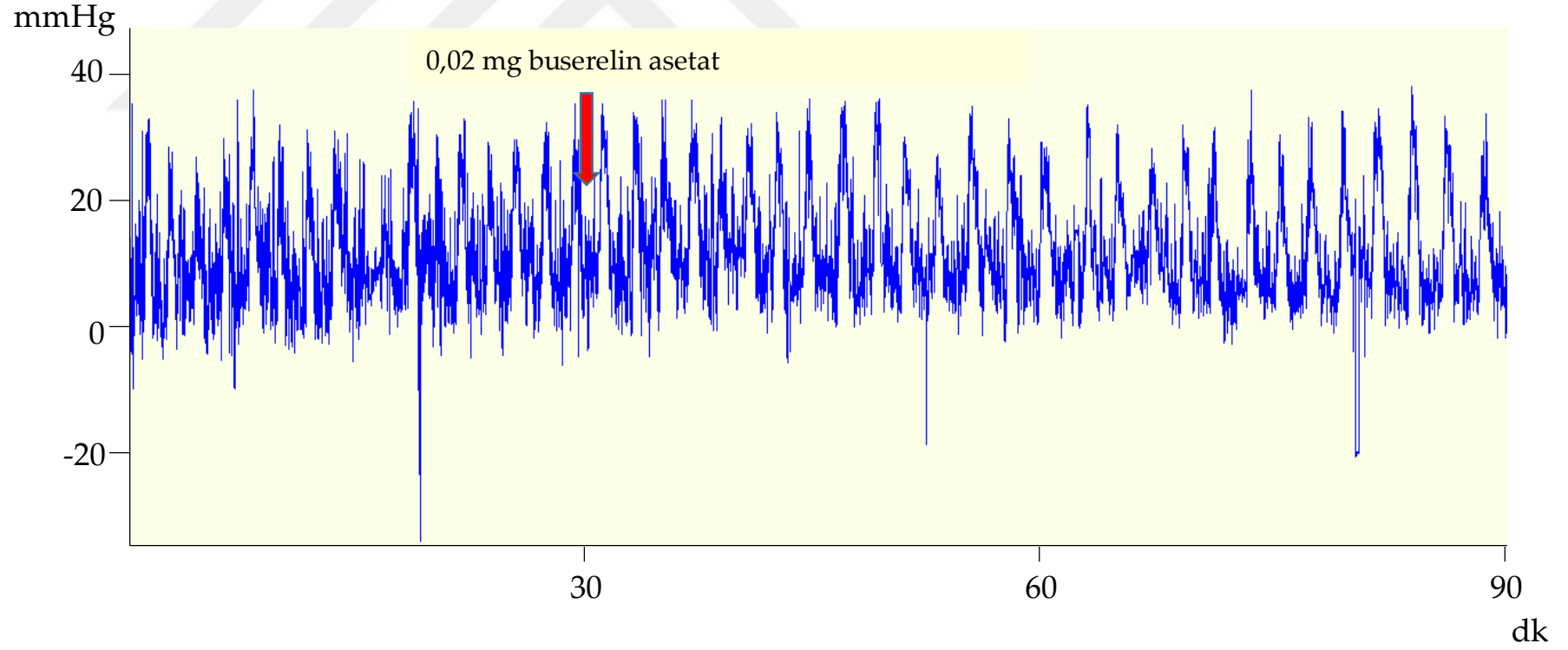
Şekil 19: OXT grubundaki bir ineğe ait UİB grafiği



Şekil 20: BUS1 grubundaki bir ineğe ait UİB grafiği



Şekil 21: Kontrol grubundaki bir ineğe ait UİB grafiği



Şekil 22: BUS2 grubuna ait bir inekte UİB grafiği

6. TARTIŞMA

İneklerde uterusun kontraktıl aktivitesi ile ilgili çalışmalar, seksüel siklus, doğum ve postpartum dönem gibi farklı reproduktif süreçlerde meydana gelen fizyolojik değişikliklerin ortaya konulmasının yanı sıra, uterusun bazı farmakolojik ajanlara karşı cevabının ve klinik kullanımlarının öğrenilmesi ile yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi açısından değerli bilgiler sunmaktadır.

Uterusun kontraktıl aktivitesinin *in vivo* değerlendirilmesi esnasında etkili faktörlerin kontrolünün güçlüğü, *in vitro* tekniklerin ise tekrarlanabilir nitelikte olması, *in vitro* tekniklerin daha çok tercih edilmesine neden olmaktadır. Ancak, mevcut hormonal, metabolik ve reproduktif durumun uterus kontraktılitesi üzerine etkisi, *in vitro* tekniklerden elde edilen sonuçları varsayımdan öteye götürmemektedir. Bu yüzden, *in vivo* çalışmalarda elde edilen sonuçlar daha gerçekçidirler.

İneklerde uterusun kontraktıl aktivitesinin araştırıldığı *in vivo* nitelikli çalışmalar (10, 14, 74, 94, 96-98, 106, 107, 159, 160, 189), genellikle uterus enfeksiyonları için predispozisyon oluşturan uterus subinvolüsyonu ve retensiyon sekondinarum gibi hastalıkların etiolojisinde rol oynayan postpartum uterus kontraktılitesi ile bu dönemde bazı farmakolojik ajanlar

ve hormonların etkisi üzerine odaklanmıştır. Bu alandaki çalışmaların bir kısmında ise (41, 42, 47, 48, 56-60), seksüel siklus süresince uterusun kontraktıl aktivitesindeki değişikliklerle bu değişikliklerin hormonal profille ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışmada da, ineklerde östrüs döneminde uterusun spontan kontraktıl aktivitesinin özellikleri incelenmiş, kasılmaların sıklığı, büyüklüğü, süresi ve EAKA'ları belirlenmiştir. Ayrıca, ineklerde tohumlama öncesi, sırası veya sonrasında ovulasyonun uyarılması ve gebelik oranının artırılması amacıyla yaygın şekilde kullanılan bir GnRH agonisti olan buserelin asetat'ın, sperm transportuna ve fertilizasyona dolaylı olarak katkıda bulunan uterus kasılmaları üzerine etkisi *in vivo* olarak araştırılmıştır. Bu sebeple, sunulan çalışma ineklerde östrüs döneminde açık uçlu kateter sistemi kullanılarak yapılan ilk *in vivo* çalışma olmakla birlikte, aynı zamanda östrüs döneminde sperm transportu ve fertilizasyonda önemli görev üstlenen uterusun kontraktıl aktivitesi üzerine buserelin asetat'ın etkilerinin araştırıldığı ilk *in vivo* çalışmadır.

İneklerde östrüs döneminde uterusun spontan kontraktıl aktivitesinin farklı teknikler ile araştırıldığı *in vivo* çalışmalar (41, 56-58) ile kıyaslandığında, sunulan çalışmada bazı kasılma özelliklerinin yapılan diğer çalışmalarla benzerlik gösterdiği, bazılarının ise örtüşmediği görülmektedir. Ortalama kasılma sayısı, bazı çalışmalar ile benzerlik

gösterirken (41, 56-58), ortalama kasılma süresi, bu alanda veri elde edilen iki çalışma ile benzerlik göstermektedir (41, 57). Kasılmaların büyüklüğü dikkate alındığında, elde edilen bulgular yalnızca Cooper ve ark.'nın yaptıkları çalışma (57) ile benzerlik göstermekte, diğer çalışmalardan (41, 56, 58) elde edilen veriler ise yapılan bu çalışmanın bulgularıyla örtüşmemektedir. Bu farklılıkların, yapılan çalışmalarda UİB değişimlerinin belirlenmesinde hassasiyeti farklı tekniklerin kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Öte yandan, çalışmalarda kullanılan ineklerde seksüel siklus süresince elde edilen E₂/P₄ oranı da uterus kontraktilesini etkileyen ve çalışmalarda farklılığın oluşmasına sebep olan bir diğer faktör olabilir. Rodriguez-Martinez ve ark.'nın ineklerde mikrotransdüser ile seksüel siklus süresince uterusun kontraktil aktivitesindeki değişiklikleri inceledikleri çalışmada (41), uterus kontraktilesinin östrüs döneminde en yüksek seviyede olduğu ve östrüs döneminden itibaren tedrici olarak azaldığı bildirilmektedir. Sunulan ve daha önce yapılan çalışmalarda, uterusun kasılma büyüklüğü ile ilgili farklılığın bir sebebi de, yapılan çalışmaların östrüsün farklı zaman dilimlerinde gerçekleştirilmiş olması düşünülebilir. Nitekim, çalışmaya dahil edilen ineklerin östrüs döneminde olduğu teyit edilmiş olsa da, östrüsün hangi evresinde olduğunun bilinmesi gözlem ve klinik muayene yöntemleriyle mümkün olmamaktadır.

İneklerde reproduktif sürü yönetiminde gebelik oranlarının artırılması amacıyla suni tohumlama sonrasında sıklıkla kullanılan sentetik GnRH agonistleri, preovulatör LH pikinin oluşmasını sağlayarak, ovulasyon gecikmesi ve oositin yaşlanması ile anovulasyonu engelleyerek etki göstermektedir (175, 189, 190). Yapılan bazı çalışmalarda (60, 62, 189, 190), GnRH'nın gebelik oranları üzerine olumlu etkisinin, uterus kasılmaları ve kapasitasyon ve akrozomal reaksiyonlar gibi lokal otokrin parakrin mekanizmalar ile de etkilenebileceği bildirilmektedir.

Kharche ve Srivastava (181), daha önce 6-8 kez tohumlanan döl tutmayan ineklerde, suni tohumlamadan hemen sonra 20 µg dozda buserelin asetat uygulamasının, 10 µg buserelin asetat uygulanan ve kontrol grubundaki ineklere göre gebelik oranlarını önemli ölçüde artırdığını bildirmektedirler. Gebelik oranlarındaki doza bağımlı artışın, buserelin asetat enjeksiyonu sonrası LH pik salgısı ile ovulasyon zamanı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Yine bu çalışmada gebelik oranlarındaki bu değişimlerin GnRH'nın yüksek dozlarda uygulanmasının uterus kontraksiyonlarını olumlu etkilemesinden kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir.

GnRH'nın endojen olarak hipotalamus ve hipofiz arasındaki portal dolaşımında, reseptörlerinin ise hipofizin gonadotrop hücrelerinde bulunduğu bilinmekteydi. Ancak, son yıllarda, çeşitli hayvan türlerinde

GnRH reseptör sistemlerinin hipofiz dışında birçok reproduktif dokuda varlığı gösterilmiş, ancak GnRH reseptör sistemlerinin bu dokulardaki özelleşmiş fonksiyonları ortaya konulamamıştır. Singh ve ark.'nın inek uterus ve oviduktu kullanarak yaptıkları bir çalışmada (88), GnRH reseptör varlığı, aynı zamanda bu reseptörlerin protein yapısının ve ekspresyonlarının hipofiz bezindeki reseptörlerle büyük oranda benzerlik gösterdiği belirtilmektedir. Bu tespitler ışığında ekzojen GnRH uygulamalarının uterus üzerindeki GnRH reseptörlerine bağlanarak uterus kontraksiyonları üzerine etki edebileceği hipotezi ileri sürülebilir.

İneklerde ve ratlarda uterusun kasılma kalıpları üzerine GnRH ve sentetik agonistlerinin etkilerini araştıran *in vitro* çalışmalar olmakla birlikte (60, 164), *in vivo* çalışma bulunmamaktadır. Giammarino ve ark.'nın inek miyometriyumundan hazırlanan şeritler üzerinde yaptıkları bir *in vitro* çalışmada (60), siklusun foliküler evresinde GnRH'nın artan dozlarda organ banyosuna ilavesinin kontraktıl aktiviteyi artırdığı, GnRH antagonist ilavesi sonrası artan dozlarda GnRH ilavesinin ise kontraktıl aktiviteyi değiştirmedığı, organ banyosuna GnRH antagonist ilavesi yapılan ve yapılmayan lüteal evredeki şeritlerde ise GnRH'nın artan dozlarda ilavesinin miyometriyumun kontraktıl aktivitesini değiştirmedığı bildirilmektedir. Aynı çalışmada, siklusun farklı evrelerindeki şeritlerde kontraktıl aktivitedeki farklılığın, GnRH reseptörlerinin yalnızca foliküler

evrede uterusu biyolojik olarak aktif olmasından kaynaklanabileceği belirtilmektedir. Medeiros ve ark.'nın gebe olmayan rat uterusu kullanarak yaptıkları *in vitro* çalışmada ise (164), GnRH'nın spontan ve oksitosin ile indüklenmiş uterus kasılmaları üzerine doz ve zamana bağlı olarak baskılayıcı etkileri olduğu bildirilmektedir. Yapılan bu çalışmalarda GnRH'nın farklı etkilerinin, seksüel siklus süresince GnRH reseptör yoğunluğu ve dağılımı ile agonist-reseptör etkileşim mekanizmalarının türe bağlı farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Sunulan çalışmada, ineklerde östrüs döneminde sentetik bir GnRH agonisti olan buserelin asetat'ın farklı iki dozunun (0,01 mg ve 0,02 mg) *in vivo* şartlarda UİB ölçüm tekniği ile uterus kasılabilirliği üzerine etkisi 60 dakika süre ile izlenmiş, buserelin asetat uygulaması sonrası kontraktıl aktivitede anlamlı bir etki görülmedi. Mevcut çalışmalarla olan bu farkın, sunulan çalışmanın *in vivo*, diğerlerinin ise *in vitro* şartlarda yapılmasından, ayrıca kasılmaların takip süresindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Uterus kasılmaları üzerine herhangi bir uygulamanın etkileri ile ilgili olarak izlenmesi gereken amplitüd, frekans ve EAKA gibi parametrelerinin tamamının veya büyük çoğunluğunun etkilenmesi beklenir. Ancak sunulan tezde de bahsedilen bu parametrelerin çoğunluğunda gruplar arasında fark olmasa da buserelin asetat uygulamalarının yapıldığı BUS1 ve BUS2 gruplarında, enjeksiyon sonrası kasılmaların ortalama sıklığı ve

sürelerinde farklılık tespit edilmezken, kasılmaların ortalama büyüklüğü ve EAKA'ları açısından farklılık belirlendi. BUS1 grubunda spontan kasılmaların izlendiği T₁, T₂ ve T₃ periyotları dikkate alındığında, T₁ periyodunda ortalama amplitüddeki farklılığın, UIB ölçüm sistemine adaptasyon sürecinin tamamlanmamasından kaynaklandığı, enjeksiyon sonrası 10'ar dakikalık periyotlardaki ortalama amplitüdüdeki farklılıkların ardışık periyotlarda örtüşmediği, bu farklılıkların muhtemelen dış uyarımlar sonucu oluşmuş artefaktlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kasılmaların EAKA'ları, kasılmaların amplitüdü ve süresinden elde edilen grafiksel verinin bir bileşkesidir. Kasılmaların ortalama amplitüdünde oluşan farklılık, kasılma sürelerinde değişiklik şekillenmediği için, EAKA'lar arasında farklılık oluşmasına sebep olmaktadır.

Uterusun kontraktıl aktivitesi üzerine GnRH'nın etkilerinin araştırıldığı *in vitro* çalışma (60) ile sunulan çalışmadan elde edilen sonuçların tutarsız olmasının sebepleri arasında, çalışmalarda kullanılan tekniklerin farklı olması ilk akla gelen sebepler arasında görülmektedir. *In vitro* organ banyosu sistemlerinde, organ banyosuna ilave edilen ajanların oluşturduğu doku cevabı daha hızlı ve çarpıcı olmaktadır. *In vitro* uterus kontraktilesinin araştırıldığı çalışmalarda uterustan hazırlanan şeritler,

uterusun bütün katmanlarını içeren şeritler olabileceği gibi, sadece miyometriyumdan hazırlanan şeritler şeklinde de hazırlanmaktadır. Giammarino ve ark'nın yaptıkları in vitro çalışmada (60), uterus şeritleri sadece miyometriyumdan hazırlanmıştır. Endometriyumda bulunan reseptörler ve miyometriyum ile etkileşim mekanizmaları bu çalışmada göz ardı edilmektedir.

Yine sonuçların farklı olmasına sebep olarak GnRH reseptör yoğunluğunun uterusda da hipofizin gonadotrop hücrelerinde olduğu gibi seksüel siklusun farklı dönemlerinde değişiklik gösterebilmesi ve ineklerde gonadotrop hücrelerde GnRH reseptör yoğunluğunun ovulasyonun hemen öncesinde en yüksek düzeye ulaşması gösterilebilir (60, 191). Çalışmaların yapıldığı zaman dilimi ekzojen uygulanan buserelin asetat'ın uterus üzerinde etkisini oluşturması açısından çok erken olması da akla gelen diğer sebeplerden biridir.

Bu çalışmada, açık uçlu kateter sistemi ile UİB ölçüm tekniğinin çalışabilirliği, iyi bilinen bir uterotonik olan oksitosin uygulaması ile ispatlanmıştır. İneklerde seksüel siklus süresince miyometriyum ve *gap junction*'larda oksitosin reseptör sayısı ve yoğunluğu en yüksek östrüs dönemindedir. Östrojen-P₄ oranı uterusun uterotonik ajanlara verdiği cevabın şiddetinde önem taşımaktadır.

Sunulan çalışmada, spontan kasılmaların izlenmesini takiben 50 IU oksitosin'in damar içi uygulanmasının kasılmaların ortalama sıklığı ve süresini değiştirmediği, kasılmaların ortalama büyüklüğü ve eğri altında kalan alanlarını ise artırdığı görüldü.

İneklerde erken postpartum dönemde oksitosin ve karbetosinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada (14), her iki uterotonik ajanın kas içi uygulamadan 1 saat sonrasında kasılmaların sıklığı ve EAKA'larını artırdığı, uzun dönem etkilerine bakıldığında, karbetosinin uterotonik etkisinin daha uzun sürdüğü bildirilmektedir.

Adler ve Bleul'un, ineklerde seksüel siklusun östrüs ve diöstrüs evresindeki ineklerde UİB ölçümü ile uterus kontraktıl aktivitesini araştırdıkları çalışmada ise (52), 30 IU kas içi oksitosin uygulamasının östrüs evresinde etkisinin 15 dakika sürdüğü, kasılmaların sıklığını etkilemediği, kasılmaların büyüklüğünü ise yaklaşık %40 oranında artırdığı bildirilmektedir.

Cooper ve ark'nın ineklerde siklusun östrüs (0. gün) ve diöstrüs (7. gün) dönemlerinde oksitosin uygulamasının uterus kontraktılıtesini üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada (51), oksitosinin uterus aktivitesi üzerine doza bağımlı etkili olduğunu, kasılmaların büyüklüğünün doz arttıkça arttığını, 2 IU'den büyük dozların uterusun kontraktıl aktivitesini uyardığını, östrüsteki ineklere 15 IU oksitosin uygulamasını takiben

kasılmaların büyüklüğünün %60 arttığını, östrüste uterusun oksitosine düşük dozlarda verdiği cevabın diöstrüs dönemine göre daha iyi olduğu bildirilmektedir.

Rodriguez-Martinez ve ark.'nın ineklerde seksüel siklusun farklı dönemlerinde oksitosin, ksilazin ve adrenoseptör blokörlerinin uterus motilitesi üzerine etkilerini mikrotransdüser tekniği ile araştırdıkları *in vivo* çalışmada (106), ksilazin ve oksitosin uygulaması sonrası seksüel siklusun bütün safhalarında UİB'in önemli düzeyde arttığı, ksilazin ve oksitosine verilen cevabın en şiddetli proöstrüs döneminde olduğu bildirilmektedir.

Sunulan çalışma ve oksitosin'in uterusun kontraktıl aktivitesi üzerine etkilerinin araştırıldığı *in vivo* çalışmalarda (14, 51, 52, 106, 150), oksitosin uygulamasının ineklerde uterusun kontraktıl aktivitesini uygulama yolu, doz ve uygulamanın yapıldığı reproduktif döneme bağlı olarak değişen derecelerde artırdığı görülmektedir.

Sonuç olarak;

- Açık uçlu kateter tekniği ile UİB ölçüm tekniğinin, seksüel siklusun östrüs döneminde uterusun kontraktıl aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılabilir bir *in vivo* yöntem olduğu, ancak uygulama sırasında ve verilerin değerlendirilmesi esnasında ciddi kontrol gerektiği,

- İneklerde östrüs döneminde kasılmaların sıklığının 10 dakikada yaklaşık 5 adet, kasılmaların büyüklüğünün yaklaşık 30 mmHg, kasılma süresinin yaklaşık 1 dakika olduğu,
- İyi bilinen bir uterotonik ajan olan oksitosinin uterusun kontraktıl aktivitesini ve uterus içi basıncı artırdığı,
- Yaygın kullanılan bir GnRH agonisti olan buserelin asetat'ın, uygulama sonrası ilk 60 dakikalık sürede uterusun kontraktıl aktivitesini değiştirmediği tespit edilmiştir.
- İneklerde tohumlama sırası veya sonrasında uygulanan buserelin asetat'ın uterus motilitesi üzerine etkilerinin daha uzun süre gözlenmesine olanak tanıyan ve literatürde buserelin asetat uygulaması sonrası gebelik oranlarındaki farklılığın mekanizmasını ortaya koyabilecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Gürler H, Fındık M. Dişi üreme sisteminin morfolojisi. In: Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A (Editörler). Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji. Bölüm 1. İneklerde Doğum ve Jinekoloji 2. Baskı, Medipres Matbaacılık Ltd. Şti 2015: 3-11.
2. Aurich C, Ellinger I. Propagation: Mammalian Reproduction. In: Jensen-Jarolim E (Editor). Comparative Medicine Anatomy and Physiology. Vienna: Springer 2014: 195-217.
3. Peters AR (2004), Anatomy, Reproduction in Cattle, Third Edition, Chapter 1, 13-27.
4. Hafez B (2000), Anatomy of female reproduction, Functional anatomy of reproduction, Reproduction in Farm Animals, 7th Edition, Wiley-Blackwell, 21-27.
5. Hirsbrunner G, Knutti B, Liu I, et al. An in vitro study on spontaneous myometrial contractility in the cow during estrus and diestrus. Anim Reprod Sci 2002; 70: 171-180.
6. Langendijk P, Soede NM, Kemp B. Uterine activity, sperm transport, and the role of boar stimuli around insemination in sows. Theriogenology 2005; 63: 500-513.
7. Katila T. Sperm-uterine interactions: a review. Anim Reprod Sci 2001; 68: 267-272.
8. Troedsson MHT, Liu IKM, Crabo BG. Sperm Transport and survival in the mare. Theriogenology 1998; 49: 905-915.
9. Gerritsen R, Langendijk P, Soede NM, Kemp B. Effects of (artificial) boar stimuli on uterine activity in estrous sows. Theriogenology 2005; 64: 1518-1525.
10. Bajcsy AC. Physiological and clinical aspects of uterine contractility during the postpartum period in cows, PhD thesis, Utrecht: Utrecht University, 2005.
11. Laven RA, Peters AR. Bovine retained placenta: aetiology, pathogenesis and economic loss. Vet Rec 1996; 139: 465-471.

12. Öcal H (2007), Puerperal dönem ve sorunları, Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite, 6. Baskı, Medisan Yayınevi, 213-231.
13. Eiler H (2007), Retained placenta, Current Therapy in Large Animal Theriogenology, Second Edition, 345-355.
14. Bajcsy AC, Szenci O, Weijden GC, et al. The effect of a single oxytocin or carbetocin treatment on uterine contractility in early postpartum dairy cows. Theriogenology 2006; 65: 400-414.
15. Öcal H, Kalkan C. Puerperal dönem fizyolojisi. In: Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A (Editörler). Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji. Bölüm 1. İneklerde Doğum ve Jinekoloji 2. Baskı, Medipres Matbaacılık Ltd. Şti 2015: 275-303.
16. Wray S. Insights into the uterus. Exp Physiol 2007; 92: 621-631.
17. Otaibi MA. The physiological mechanism of uterine contraction with emphasis on calcium ion. Calcium Signalling 2014; 1 (2): 70-75.
18. Aguilar HN, Mitchell BF. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. Hum Reprod Update 2010; 16 (6): 725-744.
19. Crankshaw DJ. Pharmacological techniques for the in vitro study of the uterus. J Pharm Tox Methods 2001; 45: 123-140.
20. Egarter CH, Husslein P. Biochemistry of myometrial contractility. Bailliere's Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 1992; 6 (4): 755-769.
21. Saat N. Gebe olmayan izole sığır kontraksiyonları üzerine ceftiofur ve meloxicam'ın etkileri. Doktora Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009.
22. Noyan A (2005), Kas fizyolojisi, Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Medipres yayıncılık, Ankara.
23. Noakes DE (2009), The puerperium. In: Veterinary Reproduction and Obstetrics, 9th Edition, 194-205.
24. Garfield RE, Maner WL. Physiology and electrical activity of uterine contractions. Semin Cell Dev Biol 2007; 18: 289-295.

25. Wray S. Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. *Am J Physiol* 1993; 264 (1-1): 1-18.
26. Parkington HC, Tonta MA, Brennecke SP, et al. Contractile activity, membrane potential, and cytoplasmic calcium in human uterine smooth muscle in the third trimester of pregnancy and during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1445-51.
27. Wray S, Jones K, Kupittayanat S, et al. Calcium signaling and uterine contractility. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10 (5): 252-264.
28. Taggart MJ, Burdyga T, Heaton R, et al. Stimulus-dependent modulation of smooth muscle intracellular calcium and force by altered intracellular pH. *Pflügers Arch* 1996; 432: 803-811.
29. Berridge MJ. Smooth muscle cell calcium activation mechanism. *J Physiol* 2008; 586 (21): 5047-5061.
30. Sanborn BM. Relationship of ion channel activity to control of myometrial calcium. *J Soc Gynecol Investig* 2000; 7 (1): 4-11.
31. Shmygol A, Gullam J, Blanks A, et al. Multiple mechanisms involved in oxytocin-induced modulation of myometrial contractility. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27 (7): 827-832.
32. Somlyo AP, Somlyo AV. Pharmacomechanical coupling to G-proteins and myosin phosphatase. *Acta Physiol Scand* 1998; 164: 437-448.
33. Fuchs AR. Plasma Membrane Receptors Regulating Myometrial Contractility and Their Hormonal Modulation. *Semin Perinatol* 1995; 19 (1): 15-30.
34. Wray S, Kupittayanat S, Shmygol A, et al. The physiological basis of uterine contractility: a short review. *Exp Physiol* 2001; 86 (2): 239-246.
35. Carsten ME. Role of calcium binding by sarcoplasmic reticulum in the contraction and relaxation of uterine smooth muscle. *J Gen Physiol* 1969; 53: 414-426.
36. Bernal AL. Mechanisms of labour-biochemical aspects. *Int J Obstet Gynecol* 2003; 110 (20): 39-45.

37. Word RA, Stull JT, Casey L, et al. Contractile elements and myosin light chain phosphorylation in myometrial tissue from nonpregnant and pregnant women. *J Clin Invest* 1993; 92: 29-37.
38. Garfield RE, Ali M, Yallampalli C, et al. Role of gap junctions and Nitric oxide in control of myometrial contractility. *Semin Perinatol* 1995; 19 (1):41-51.
39. Young RC. Myocytes, Myometrium, and Uterine Contractions. *Reproductive Biomechanics* 2007; 1101: 72-84.
40. Wathes DC, Porter DG. Effect of uterine distension and oestrogen treatment on gap junction formation in the myometrium of the rat. *J Reprod Fert* 1982; 65: 497-505.
41. Rodriguez-Martinez H, McKenna D, Weston G, et al. Uterine motility in the cow during the estrous cycle, 1. Spontaneous activity. *Theriogenology* 1987; 27 (2): 337-348.
42. Ruckebusch Y, Bayard F. Motility of the oviduct and uterus of the cow during the oestrous cycle. *J Reprod Fert* 1975; 43: 23-32.
43. Rexroad CE. Estradiol regulation of the frequency and site of origin of uterine contractions in ewes. *J Anim Sci* 1980; 51 (5): 1139-1147.
44. Langendijk P, Bouwman EG, Soede NM, et al. Myometrial activity around estrus in sows: spontaneous activity and effects of estrogens, cloprostenol, seminal plasma and clenbuterol. *Theriogenology* 2002; 57: 1563-1577.
45. Mesiano S, Welsh TN. Steroid hormone control of myometrial contractility and parturition. *Semin Cell Dev Biol* 2007; 18: 321-331.
46. Stecco R, Paccamonti D, Gutjahr S, et al. Day of cycle affects changes in equine intrauterine pressure in response to teasing. *Theriogenology* 2003; 60: 727-733.
47. Hirsbrunner G, Küpfer U, Burkhardt H, et al. Effect of different prostaglandins on intrauterine pressure and uterine motility during diestrus in experimental cows. *Theriogenology* 1998; 50 (3): 445-455.
48. Bonafos LD, Kot K, Ginther OJ. Physical characteristics of the uterus during the bovine estrous cycle and early pregnancy. *Theriogenology* 1995; 43: 713-721.

49. Al-Eknaah MM, Noakes DE. Uterine activity in cows during the oestrous cycle, after ovariectomy and following exogenous oestradiol and progesterone. *Br Vet J* 1989; 145: 328-336.
50. Bulletti C, Ziegler D, Polli V, et al. Uterine contractility during the menstrual cycle. *Hum Reprod Update* 2000; 15 (1): 81-89.
51. Cooper MD, Foote RH. Effect of oxytocin, prostaglandin F_{2α} and reproductive tract manipulations on uterine contractility in holstein cows on days 0 and 7 of the estrous cycle. *J Anim Sci* 1986; 63: 151-161.
52. Adler M, Bleul U. Effect of carbetocin, oxytocin and prostaglandin E₂ and F_{2α} on intrauterine pressure in cows in dioestrus and oestrus. *Tierarztl Prax* 2015; 43: 15-24.
53. Hirsbrunner G, Eicher R, Küpfer U, et al. Effect of different doses of prostaglandin E₂ on intrauterine pressure and uterine motility during diestrus in experimental cows. *Theriogenology* 2000; 54: 291-303.
54. Hirsbrunner G, Knutti Bi Küpfer U, et al. Effect of prostaglandin E₂, DL-cloprostenol, and prostaglandin E₂ in combination with D-cloprostenol on uterine motility during diestrus in experimental cows. *Anim Reprod Sci* 2003; 79: 17-32.
55. Kaufmann C, Keller C, Oevermann A, et al. Spontaneous contractility of bovine myometrium in vitro depending on topography and cycle phase. *Theriogenology* 2008; 70: 880-886.
56. Hirsbrunner G, Reist M, Couto SS, et al. An in vitro study on spontaneous myometrial contractility in the mare during estrus and diestrus. *Theriogenology* 2006; 65: 517-527.
57. Wray S, Noble K. Sex hormones and excitation-contraction coupling in the uterus: the effects of oestrous and hormones. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 451-461.
58. Dodds KN, Staikopoulos V, Beckett EAH. Uterine Contractility in the non-pregnant Mouse: Changes during the estrous cycle and effects of chloride channel blockade. *Biol Reprod* 2015; 92 (6): 1-15.
59. Hirsbrunner G, Kaufmann C, Keller C, et al. Spontaneous myometrial contractility in cows suffering from endometritis-influence of localisation, smooth muscle layer and cycle phase. An in vitro study. *Anim Reprod Sci* 2010; 118: 124-130.

60. Giammarino A, Manera M, Robbe D, et al. The effect of GnRH on in vitro bovine myometrial activity. *Anim Reprod Sci* 2009; 112: 325-333.
61. Eiler H, Byrd WH, Hopkins FM. Uterokinetic activity of fenprostalene (a prostaglandin F_{2α} analog) in vivo and in vitro in the bovine. *Theriogenology* 1989; 32 (5): 755-765.
62. Manera M, Robbe D, Grotta L, et al. Evaluation of in vitro GnRH effects on spontaneous contractions of the bovine myometrium. *Vet Res Commun* 2009; 33 (1): 193-196.
63. Toutain PL, Marnet PG, Laurentie MP, et al. Direction of uterine contractions during estrus in ewes: a reevaluation. *Am J Physiol* 1985; 249: 410-416.
64. Suarez SS, Pacey AA. Sperm transport in the female reproductive tract. *Hum Reprod Update* 2006; 12 (1): 23-37.
65. Hawk HW. Hormonal control of changes in the direction of uterine contractions in the estrous ewe. *Biol Reprod* 1975; 12: 423-430.
66. Martin LG. An in vitro study on the myometrial contractility in dairy cattle before calving and after postpartum LPS infusion. Relation to blood progesterone and estradiol-17B levels. PhD thesis, Hannover: University of Veterinary Medicine Hannover, 2013.
67. Kündig H, Thun R, Zerbin K, The uterine motility in cattle during late pregnancy, labor and puerperium. II. Drug modification. *Schweiz Arch Tierheilkd* 1990; 132 (9): 515-524.
68. Garfield RE, Kannan MS, Daniel EE. Gap junction formation in myometrium: control by estrogens, progesterone and prostaglandins. *Am J Physiol* 1980; 238 (3): 81-89.
69. Jenner LJ, Parkinson TJ, Lamming GE. Uterine oxytocin receptors in cyclic and pregnant cows. *J Reprod Fertil* 1991; 91: 49-58.
70. Robinson RS, Mann GE, Lamming GE, et al. The effect of pregnancy on the expression of uterine oxytocin, oestrogen and progesterone receptors during early pregnancy in the cow. *Journal of Endocrinology* 1999; 160: 21-33.

71. Elli M, Gaffuri B, Frigerio A, et al. Effect of a single dose of ibuprofen lysinate before embryo transfer on pregnancy rates in cows. *Reproduction* 2001; 121: 151-154.
72. Taverne MAM, Breeveld-Dwarkasing VNA, Dissel-Emiliani FMF, et al. Between prepartum luteolysis and onset of expulsion. *Dom Anim Endocrinol* 2002; 23: 329-337.
73. Taşal İ, Şendağ S. Doğum. In: Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A (Editörler). *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji. Bölüm 1. İneklerde Doğum ve Jinekoloji 2. Baskı, Medipres Matbaacılık Ltd. Şti 2015: 177-194.*
74. Lye SJ. Initiation of parturition. *Anim Reprod Sci* 1996; 42: 495-503.
75. Janszen BPM, Knijnen H, Van Der Weyden GC, et al. Flumethason-induced calving is preceded by a period of myometrial inhibition during luteolysis. *Biol Reprod* 1990; 43: 466-471.
76. Sheldon IM, Dobson H. Postpartum uterine health in cattle. *Anim Reprod Sci* 2004; 82-83: 295-306.
77. Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, et al. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology* 2006; 65 (8): 1516-1530.
78. Silvestre FT, Risco CA, Lopez M, et al. Use of increasing doses of a degradable Deslorelin implant to enhance uterine involution in postpartum lactating dairy cows. *Anim Reprod Sci* 2009; 116: 196-212.
79. Martin LR, Williams WF, Russek E, et al. Postpartum uterine motility measurements in dairy cows retaining their fetal membranes. *Theriogenology* 1981; 15: 513-524.
80. Saat N, Öcal H. Gebe olmayan izole sığır uterus kontraksiyonları üzerine ceftiofur'un etkileri. *FÜ Sağ Bil Vet Derg* 2015; 29 (1): 31-36.
81. McCormick ML, Sanghvi HCG, Kinzie B, et al. Preventing postpartum hemorrhage in low-resource settings. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77: 267-275.
82. Maltaris T, Dittrich R, Widjaja W, et al. The role of oestradiol swine uterus. *Reprod Dom Anim* 2006; 41: 522-526.

83. Mueller A, Maltaris T, Siemer J, et al. Uterine contractility in response to different prostaglandins: results from extracorporeally perfused non-pregnant swine uteri. *Hum Reprod* 2006; 21 (8): 2000-2005.
84. Ocal H, Yuksel M, Ayar A. Effects of gentamicin sulfate on the contractility of myometrium isolated from non-pregnant cows. *Anim Reprod Sci* 2004; 84: 269-277.
85. Piccinno M, Rizzo A, Maselli MA, et al. Modulatory effect of three antibiotics on uterus bovine contractility in vivo and likely therapeutic approaches in reproduction. *Theriogenology* 2014; 82: 1287-1295.
86. Saameli K. Quantitative comparison between oxytocin and four related neurohypophysial peptides on the human uterus in situ. *Brit J Pharmacol* 1964; 23: 176-183.
87. Katsuki Y, Kaga N, Kakinuma C, et al. Ability of intrauterine bacterial lipopolysaccharide to cause in situ uterine contractions in pregnant rabbits. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 26-32.
88. Fonseca FA, Britt JH, McDaniel BT, et al. Reproductive traits of holsteins and jersey. Effects of age, milk yield and clinical abnormalities on involution of cervix and uterus, ovulation, estrous cycles, detection of estrus, conception rate and days open. *J Dairy Sci* 1983; 66: 1128-1147.
89. Schröder M, Münnich A, Falkenberg U, et al. Tocodynamometry as a non invasive method for monitoring labour patterns, delivery and dystocia in the dog to reduce neonatal mortality. *Reprod Dom Anim* 2006; 41 (1): 31.
90. Nak D, Kocamüftüoğlu M. Güç Doğum. In: Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A (Editörler). *Köpek ve Kedilerde Doğum ve Jinekoloji. Bölüm 1. Köpeklerde Doğum ve Jinekoloji 1. Baskı, Medipres Matbaacılık Ltd. Şti* 2013: 163-195.
91. Davidson AP. Uterine and fetal monitoring in the bitch. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001; 31 (2): 305-313.

92. Groppetti D, Pecile A, Del Carro AP, et al. Evaluation of newborn canine viability by means of umbilical vein lactate measurement, apgar score and uterine tocodynamometry. *Theriogenology* 2010; 74: 1187-1196.
93. Gajewski Z, Faundez R. Characteristics and analysis of uterine electromyographic activity in pregnant cows. *Theriogenology* 1992; 37: 1133-1145.
94. Taverne MAM, Van der Weyden GC, Fontijne P, et al. In vivo myometrial electrical activity in the cyclic mare. *J Reprod Fert* 1979; 56: 521-532.
95. Troedsson MHT, Wiström AOG, Liu IKM, et al. Registration of myometrial activity using multiple site electromyography in cyclic mares. *J Reprod Fertil* 1993; 99: 299-306.
96. Rhodes L, Nathanielsz PW. Myometrial activity and plasma progesterone and oxytocin concentrations in cycling and early pregnant ewes. *Biol Reprod* 1990; 42: 834-841.
97. Bajcsy AC, Van der Weijden GC, Doornenbal A, et al. Validation of pressure measurements and electromyographic results for the uterus of cattle during the early postpartum period. *AJVR* 2005; 66 (9): 1605-1615.
98. Toutain PL, Garcia-Villar R, Hanzen C, et al. Electrical and mechanical activity of the cervix in the ewe during pregnancy and parturition. *J Reprod Fert* 1983; 68: 195-204.
99. Burton MJ, Herschler C, Dziuk HE, et al. Effect of fenprostalene on postpartum myometrial activity in dairy cows with normal or delayed placental expulsion. *Br Vet J* 1987; 143: 549-554.
100. Burton MJ, Dziuk HE, Fahning L, et al. Effects of oestradiol cypionate on spontaneous and oxytocin-stimulated postpartum myometrial activity in the cow. *Br Vet J* 1990; 146: 309-315.
101. Gajewski Z, Thun R, Faundez R, et al. Uterine motility in the cow during puerperium. *Reprod Dom Anim* 1999; 34: 185-191.
102. Griffin PG, Ginther OJ. Uterine Contractile activity in mares during the estrous cycle and early pregnancy. *Theriogenology* 1990; 34 (1): 47-56.

103. Cross DT, Ginther OJ. Uterine contractions in nonpregnant and early pregnant mares and jennies as determined by ultrasonography. *J Anim Sci* 1988; 66 (1): 250-254.
104. Zongo M, Traore B, Ababneh MM, et al. Ultrasonographic assessment of uterine involution and ovarian activity in West Africa Sahelian goats. *J Vet Med Anim Health* 2015; 7 (2): 71-76.
105. Rodriguez-Martinez H, Ko J, McKenna D, et al. Uterine motility in the cow during the estrous cycle. II. Comparative effects of prostaglandins F_{2α}, E₂ and cloprostenol. *Theriogenology* 1987; 27 (2): 349-358.
106. Rodriguez-Martinez H, McKenna D, Weston PG, et al. Uterine motility in the cow during the estrous cycle. III. Effects of oxytocin, xylazine and adrenoceptor blockers. *Theriogenology* 1987; 27 (2): 359-368.
107. Langendijk P, Bouwman EG, Schams D, et al. Effects of different sexual stimuli on oxytocin release, uterine activity and receptive behaviour in estrous sows. *Theriogenology* 2003; 59: 849-861.
108. Nikolakopoulos E, Kindahl H, Gilbert CL, et al. Release of oxytocin and prostaglandin F_{2α} around teasing, natural service and associated events in the mare. *Anim Reprod Sci* 2000; 63: 89-99.
109. Jordan WJ. The puerperium of the cow: A study of uterine motility. *J Comp Path* 1952; 62: 54-68.
110. Perez R, Garcia M, Arias P, et al. Inhibition of xylazine induced uterine contractility by clenbuterol and nifedipine. *Res Vet Sci* 1997; 63: 73-76.
111. Garrett WJ. Some observations on the human myometrial cycle. *J Physiol* 1956; 132: 553-558.
112. Braaksma JT, Janssens J, Eskes KAB, et al. Accurate pressure recording in the non-pregnant human uterus. A comparison of open and closed tip catheters. *Europ J Obstet Gynec* 1971, 6: 195-206.
113. Bengtsson LPH. The sponge-tipped catheter- A modification of the open end catheter for recording of myometrial activity in vivo. *J Reprod Fert* 1968; 16: 115-118.

114. Akerlund M, Bengtsson LPH, Ulmsten U. Recording of myometrial activity in the non-pregnant human uterus by a micro-transducer catheter. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1978; 57: 429-433.
115. Lyle SK, Durand R, Taylor VP, et al. Effect of contextually congruent stallion vocalization playback on intrauterine pressure in the mare. *J Equine Vet Sci* 2014; 34: 131.
116. Smith RD, Babiychuk B, Noble K, et al. Increased cholesterol decreases uterine activity: functional effects of cholesterol alteration in pregnant rat myometrium. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: 982-988.
117. Moynihan AT, Hehir MP, Glavey SV, et al. Inhibitory effect of leptin on human uterine contractility in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 504-509.
118. Cao J, Kitazawa T, Takehana K, et al. Endogenous prostaglandins regulate spontaneous contractile activity of uterine strips isolated from non-pregnant pigs. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2006; 81: 93-105.
119. Servi K, Kara H. Oksitosinle uyarılan in vitro sığır miyometriyumu üzerine eritromisinin farklı dozlarının etkileri. *FÜ Sağ Bil Derg* 2001; 15: 179-184.
120. Daş YK, Aksoy A, Yavuz O, et al. Tocolytic effects of meloxicam on isolated cattle myometrium. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2012; 18 (6): 1043-1048.
121. Rac VE, Small C, Scott CA, et al. Meloxicam effectively inhibits preterm labor uterine contractions in a chronically catheterized pregnant sheep model: impact on fetal blood flow and fetal-maternal physiologic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195 (2): 528-534.
122. Csapo AI. Inhibition of prostaglandin synthesis and contractility in the rabbit and rat uterus by ibuprofen. *Prostaglandins* 1977; 13 (4): 735-743.
123. Csapo AI, Pulkkinen MO, Henzl MR. The effect of naproxen-sodium on the intrauterine pressure and menstrual pain of dysmenorrheic patients. *Prostaglandins* 1977; 13 (1): 193-199.
124. Nikolakopoulos E, Watson ED. Uterine contractility is necessary for the clearance of intrauterine fluid but not bacteria after bacterial infusion in the mare. *Theriogenology* 1999; 52 (3): 413-423.

125. Gastal MO, Gastal EL, Torres CAA, et al. Effect of oxytocin, prostaglandin F₂ α , and clenbuterol on uterine dynamics in mares. *Theriogenology* 1998; 50: 521-534.
126. Garcia-Villar R, Toutain PL. Relative tocolytic effects of isoxsuprine and clenbuterol. An in vivo study in pregnant and parturient ewes. *Acta Vet Scand Suppl* 1991; 87: 211-213.
127. Jonker FH, Van der Weijden GC, Taverne MAM. Effect of clenbuterol administered during the expulsive stage of bovine parturition on uterine activity and the fetus. *Vet Rec* 1991; 129 (19): 423-426.
128. Zerobin K, Kündig H. The control of myometrial functions during parturition with a β_2 -mimetic compound, Planipart®. *Theriogenology* 1980; 14 (1): 21-35.
129. Al-Eknaah MM, Noakes DE. The biphasic effect of clenbuterol hydrochloride on uterine activity of ovariectomized ewes. *J Vet Pharmacol Therap* 1988; 11: 109-111.
130. McKay LI, Cidlowski JA. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-kappa B and steroid receptor signaling pathway. *Endocr Rev* 1999; 20 (4): 435-459.
131. Mitchell BF, Mitchell JM, Chowdhury J, et al. Metabolites of progesterone and the pregnane X receptor: a novel pathway regulating uterine contractility in pregnancy?. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (4): 1304-1313.
132. Livshits A, Seidman DS. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Gynecology. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 2082-2089.
133. Sawdy RJ, Sullivan MHF, Bennett PR. The effects of non-steroidal anti-inflammatory compounds on human myometrial contractility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109: 33-40.
134. Slattery MM, Friel AM, Healy DG, et al. Uterine relaxant effects of cyclooxygenase-2 inhibitors in vitro. *Obstet Gynecol* 2001; 98 (4): 563-569.
135. Yousif MH, Thulesius O. Tocolytic effect of cyclooxygenase-2 inhibitor, Meloxicam: studies on uterine contractions in the rat. *J Pharm Pharmacol* 1998; 50 (6): 681-685.
136. Csapo AI, Csapo EE. The "prostaglandin step", a bottleneck in the activation of the uterus. *Life Sci* 1974; 14 (4): 719-724.

137. Lundström V, Green K, Svanborg K. Endogenous prostaglandins in dysmenorrhea and the effect of prostaglandin synthetase inhibitors (PGSI) on uterine contractility. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1979; 87: 51-56.
138. Besinger RE, Niebyl JR, Keyes WG. Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164 (4): 981-988.
139. Dawood MY. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169 (5): 1255-1265.
140. Schlapp G, Goyeneche L, Fernandez G, et al. Administration of the nonsteroidal anti-inflammatory drug tolfenamic acid at embryo transfer improves maintenance of pregnancy and embryo survival in recipient mice. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32 (2): 271-275.
141. Koblische P, Budik S, Müller J, et al. Practical experience with the treatment of recipient mares with a non-steroidal anti-inflammatory drug in an equine embryo transfer programme. *Reprod Domest Anim* 2010; 45 (6): 1039-1041.
142. Aguiar TS, Araujo CV, Tirloni RR, et al. Effect of meloxicam on pregnancy rate of recipient heifers following transfer of in vitro produced embryos. *Reprod Domest Anim* 2013; 48 (6): 984-988.
143. Scenna FN, Hockett ME, Towns TM, et al. Influence of a prostaglandin synthesis inhibitor administered at a embryo transfer on pregnancy rates of recipient cows. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2005; 78 (1-4): 38-45.
144. Nissenson R, Flouret G, Hechter O. Opposing effects of estradiol and progesterone on oxytocin receptors in rabbit uterus. *Proc Natl Acad Sci* 1978; 75 (4): 2044-2048.
145. Fuchs AR, Helmer H, Behrens O, et al. Oxytocin and bovine parturition: a steep rise in endometrial oxytocin receptors precedes onset of labor. *Biol Reprod* 1992; 47 (6): 937-944.
146. Garfield RE, Beier S. Increased myometrial responsiveness to oxytocin during term and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161 (2): 454-461.
147. Chan WY. Uterine and placental prostaglandins and their modulation of oxytocin sensitivity and contractility in the parturient uterus. *Biol Reprod* 1983; 29 (3): 680-688.

148. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, et al. Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37 (9): 567-568.
149. Ko JCH, Lock TF, Davis JL, et al. Spontaneous and oxytocin-induced uterine motility in cyclic and postpartum mares. *Theriogenology* 1989; 32 (4): 643-651.
150. Aik SS. Bovine uterine pressure and the response to oxytocin as measured by a new apparatus. PhD thesis, Palmerston: Massey University, 1980.
151. Houdeau E, Raynal P, Marnet PG, et al. Plasma levels of cortisol and oxytocin, and uterine activity after cervical artificial insemination in the ewe. *Reprod Nutr Dev* 2002; 42 (4): 381-392.
152. Petrocelli T, Lye SJ. Regulation of transcripts encoding the myometrial gap junction protein, connexin-43, by estrogen and progesterone. *Endocrinology* 1993; 133 (1): 284-290.
153. Garfield RE, Saade G, Buhimschi C, et al. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod Update* 1998; 4 (5): 673-695.
154. Marion GB, Norwood JS, Gier HT. Uterus of the cow after parturition: Factors affecting regression. *Am J Vet Res.* 29 (1): 71-75.
155. Fosgate OT, Cameron NW, McLeod RJ. Influence of 17-alpha-hydroxyprogesterone-n-caproate upon postpartum reproductive activity in the bovine. *J Anim Sci* 1962; 21: 791-793.
156. Goodall FR. Progesterone retards post partum involution of the rabbit myometrium. *Science* 1966; 152; 356-358.
157. Fanchin R, Righini C, de Ziegler D, et al. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer. *Fertil Steril* 2001; 75 (6): 1136-1140.
158. Shemesh M. Actions of gonadotrophins on the uterus. *Reproduction* 2001; 121 (6): 835-842.
159. Shemesh M, Mizrachi D, Gurevich M, et al. Functional importance of bovine uterine and vascular LH/hCG receptors. *Semin Reprod Med* 2001; 19 (1): 87-96.

160. Eiler H, Oden J, Schaub R, et al. Refractoriness of both uterus and mammary gland of the cow to prostaglandin $F_{2\alpha}$ administration: P clinical application. *Am J Vet Res* 1981; 42 (2): 314-317.
161. Eiler H, Hopkins FM, Armstrong-Backus CS, et al. Uterotonic effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ and oxytocin on the postpartum cow. *Am J Vet Res* 1984; 45 (5): 1011-1014.
162. Guilbault LA, Villeneuve P, Dufour JJ. Failure of exogenous prostaglandin $F_{2\alpha}$ to enhance uterine involution in beef cows. *Can J Anim Sci* 1988; 68: 669-676.
163. Silvestre FT. Reproductive, ovarian and uterine responses to a GnRH-agonist (Deslorelin) implant during and after the postpartum summer heat-stress period in dairy cattle. MSc Thesis, Florida: University of Florida, 2003.
164. Medeiros YS, Calixto JB, Ballejo G. Inhibitory effect of GnRH on isolated rat uterine muscle contractility. *Life Sci* 1988; 42 (21): 2055-2062.
165. Clarke IJ, Pompolo S. Synthesis and secretion of GnRH. *Anim Reprod Sci* 2005; 88 (1-2): 29-55.
166. Padula AM. GnRH analogues-agonists and antagonists. *Anim Reprod Sci* 2005; 88 (1-2): 115-126.
167. Singh R. Demonstration of GnRH-R in bovine uterus and oviducts and GnRH agonist (buserelin) induced in vitro regulation of steroid hormone receptors and apoptosis in bovine endometrium. PhD Thesis, Vancouver: University of British Columbia, 2009.
168. Millar RP. GnRHs and GnRH receptors. *Anim Reprod Sci* 2005; 88 (1-2): 5-28.
169. Gürler H, Fındık M. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon, *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol- Special Topics* 2015; 1(2): 7-11.
170. Pawson AJ, McNeilly AS. The pituitary effects of GnRH, *Anim Reprod Sci* 2005; 88 (1-2): 75-94.
171. Ramakrishnappa N, Rajamahendran R, Lin YM, et al. GnRH in non-hypothalamic reproductive tissues. *Anim Reprod Sci* 2005; 88 (1-2): 95-113.

- 172.Karten MJ, Rivier JE. Gonadotropin releasing hormone analog design. Structure function studies toward the development of agonists and antagonists: Rationale and Perspective. *Endocr Rev* 1986; 7 (1): 44-66.
- 173.Martinez MF, Mapletoft RJ, Kastelic JP, et al. The effects of 3 gonadorelin products on luteinizing hormone release, ovulation, and follicular wave emergence in cattle. *Can Vet J* 2003; 44 (2): 125-131.
- 174.Rizzo A, Campanile D, Mutinati M, et al. Epidural vs intramuscular administration of leirelin, a GnRH analogue, for the resolution of follicular cysts in dairy cows. *Anim Reprod Sci* 2011; 126 (1-2): 19-22.
- 175.Kaim M, Bloch A, Wolfenson D, et al. Effects of GnRH administered to cows at the onset of the estrus on timing of ovulation, endocrine responses and conception. *J Dairy Sci*, 86 (6): 2012-2021.
- 176.Kaygusuzoğlu E. İneklerde tohumlama sırasında uygulanan GnRH'nın gebelik oranları ve kan progesteron seviyesi üzerine etkileri. Doktora Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1997.
- 177.Ataman MB, Aksoy M, Kaya A, et al. Düvelerde suni tohumlama sırasında farklı yollardan uygulanan buserelin'in ovulasyon zamanı ve fertilité üzerine etkisi. *Hay Araş Derg* 1998; 8: 1-4.
- 178.Stevenson JS, Call EP, Scoby RK, et al. Double insemination and gonadotropin releasing hormone treatment of repeat breeding dairy cattle. *J Dairy Sci* 1990; 73 (7): 1766-1772.
- 179.Stevenson JS, Phatak AP, Rettmer I, et al. Post insemination administration of receptal: follicular Dynamics, duration of cycle, hormonal responses and pregnancy rates. *J Dairy Sci* 1993; 76 (9): 2536-2547.
- 180.Mehdikhani A, Salmanoğlu MR. Postpartum problemsiz ineklerde prostaglandin F_{2α} ve gonadotropin releasing hormon kullanımının reprodüktif performans üzerine etkisi. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* 1998; 4 (1-2): 75-82.
- 181.Kharche SD, Srivastava SK. Dose dependent effect of GnRH analogue on pregnancy rate of repeat breeder crossbred cows. *Anim Reprod Sci* 2007; 99 (1-2): 196-201.

182. Aboul-Ela MB, El-Keraby FE. The effect of treatment with a GnRH analogue on postpartum reproductive performance in Friesian cows. *Anim Reprod Sci* 1986; 12 (2): 99-107.
183. Moller K, Fielden ED. Premating injection of an analogue of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and pregnancy rates to first insemination. *N Z Vet J* 1981; 29 (11): 214-215.
184. Nakao T, Narita S, Tanaka K, et al. Improvement of first service pregnancy rate in cows with gonadotropin releasing hormone analog. *Theriogenology* 1983; 20 (1): 111-119.
185. Ata A, Tekin N. Repeat Breeder ineklerde GnRH uygulaması ve döl verimi. *Lalahan Hay Arşt Enst Derg* 2001; 41 (1): 13-24.
186. Cheghini N, Rong H, Dou Q, et al. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor gene expression in human myometrium and leiomyomata and the direct action of GnRH analogs on myometrial smooth muscle cells and interaction with ovarian steroids in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (9): 3215-3221.
187. Schafer-Somi S, Kowalewski MP, Kanca H, et al. GnRH and its receptor (GnRH-R) are expressed in the canine placenta and uterus. *Theriogenology* 2015; 84 (9): 1482-1489.
188. Singh R, Graves ML, Roskelley CD, et al. Gonadotropin releasing hormone receptor gene and protein expression and immunohistochemical localization in bovine uterus and oviducts. *Domest Anim Endocrinol* 2008; 34 (3): 319-326.
189. Morales P, Pizarro E, Kong M, et al. Gonadotropin-Releasing hormone stimulated sperm binding to the human zona is mediated by a calcium influx. *Biol Reprod* 2000; 63 (2): 635-642.
190. Bull P, Morales P, Huyser C, et al. Expression of GnRH receptor in Mouse and rat testicular germ cells. *Mol Hum Reprod* 2000; 6 (7): 582-586.
191. Rispoli LA, Nett TM. Pituitary gonadotropin releasing hormone (GnRH) receptor: structure, distribution and regulation of expression. *Anim Reprod Sci* 2005; 88 (1-2): 57-74.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Halef DOĞAN

Doğum Yeri / Tarihi: Şarkışla / Sivas

Doğum Tarihi: 14.08.1986

Uyruk: T.C.

Medeni Durum: Evli

Cep Telefonu: 0 (533) 712 32 05

E-posta: halefdogan@gmail.com; halefdogan@firat.edu.tr

Adres: F. Ü. Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji AD.

Eğitim Bilgileri

Lisans	Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2005 – 2010
Y. Lisans	Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2005 – 2010
Doktora	F.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Veteriner Doğum ve Jinekoloji Programı)	2011-Devam Ediyor

Yabancı Dil: İngilizce (ÜDS / 70)

Akademik Faaliyetler

A. Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler

1. Kaya K, Ciftci O, Cetin A, **Dogan H**, Basak H (2015), Hesperidin protects testicular and spermatological damages induced by cisplatin in rats, *Andrologia* 47(7), 793-800.
2. Aydin M, **Dogan H**, Timurkaan S (2013), Changes in the histomorphology of the canine cervix, ovary and steroid hormone levels through the oestrous cycle, *Research Opinions in Animal & Veterinary Sciences* 3(10), 341-345.

3. Risvanli A, Timurkaan N, Saat N, **Dogan H**, Seker I (2017), Clinical and pathological changes in the offspring of rats with torsio uteri, *Journal of Veterinary Science & Animal Husbandry* 5(3), 1-5.
4. Risvanli A, Timurkaan N, Saat N, **Dogan H**, Seker I (2017), Effect of en bloc ovariohysterectomy on Th1 / Th2 cytokine balance and organ histopathology in rats, *Medycyna Weterynaryjna* 73(4), 225-228.

B. Uluslararası Bilimsel Toplantılarda sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler

1. Kalkan C, Aydın M, Saat N, **Dogan H**, Ocal H, Risvanli A, Open fetal surgeries in two dogs, *Reproduction in Domestic Animals*, Volume 49, Issue Supplement s3, pg: 74, Special issue: Proceedings of the 18th Annual Conference of the European Society for Domestic Animal Reproduction (ESDAR), Helsinki, Finland, 11-13 September 2014.
2. Risvanli A, Saat N, **Dogan H**, Sahna E (2016), The effects of administration of melatonin in uterine torsion, *Reproduction in Domestic Animals*, Volume 51, Issue Supplement s2, pg: 134, Special issue: Proceedings of the 20th Annual Conference of the European Society for Domestic Animal Reproduction (ESDAR) and the 13th Conference of the Association for Animal Reproduction (AERA), Lisbon, Portugal, 27-29 October 2016.
3. Seker İ, Risvanli A, **Dogan H**, Saat N (2017), Relationship between pulsed wave doppler ultrasonographic features of milk veins and CMT scores in Simmental cows, VII. National & I. International Congress of Turkish Society of Veterinary Gynaecology, 15-18 October 2017/ Marmaris.
4. Risvanli A, Timurkaan N, Saat N, **Dogan H**, Seker I, Effect of en bloc ovariohysterectomy on Th1/Th2 cytokine balance and organ histopathology in rats, VII. National & I. International Congress of Turkish Society of Veterinary Gynaecology, 15-18 October 2017/ Marmaris.

5. Timurkaan N, Risvanli A, Saat N, **Dogan H**, Seker I, Torsiyo uterili ratlardan doğan yavruardaki klinik ve patolojik değişiklikler, VII. National & I. International Congress of Turkish Society of Veterinary Gynaecology, 15-18 October 2017/ Marmaris.

C. Ulusal Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler

1. Kalkan C, Yıldız H, Saat N, **Doğan H** (2015), Oksitosin ve Vazopressin, Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences- Obstetrics and Gynecology- Special Topics, 1(2), 36-47.
2. Kalkan C, Saat N, **Doğan H** (2015), Relaksin, Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences- Obstetrics and Gynecology- Special Topics, 1(2), 122-125.
3. Öcal H, **Doğan H**, Saat N, Aydın M (2015), Progesteron, progestinler ve antiprogesterinler, Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences- Obstetrics and Gynecology- Special Topics, 1(2), 60-86.
4. Rişvanlı A, Kalkan C, **Doğan H**, Öcal H (2016), Koyun ve keçilerde infertilite ve yavru atma, Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences- Obstetrics and Gynecology- Special Topics, 2(1), 18-28.
5. Rişvanlı A, Öcal H, Kalkan C, **Doğan H** (2015), Sığırlarda abdominal şişkinliğe sebep olan doğum ve jinekoloji ile ilgili durumlar, Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences- Internal Medicine - Special Topics, 1(2), 63-70.
6. Öcal H, Rişvanlı A, Kalkan C, **Doğan H** (2015), Süt ineklerinde peripartum dönemde anne ve yavrunun bakımı, Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences- Obstetrics and Gynecology- Special Topics, 1(1), 42-60.

D. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

1. **Doğan H**, Saat N, Öcal H, Çevik A, Dişi bir köpeğin uterusunda gözlenen inklüzyon kisti olgusu, V. Veteriner Doğum ve Jinekoloji Kongresi (Uluslararası katılımlı), 31 Ekim-3 Kasım 2013, Mardan Palace / Antalya. (poster bildiri, sayfa 194).
2. Kalkan C, **Doğan H**, Öcal H, Rişvanlı A, Gürçay M, Bir düvede rastlanılan doğuştan yapışık vulva olgusu, Türk Veteriner Jinekoloji Derneği VI. Ulusal Kongresi 15-18 Ekim 2015, Liberty Hotels Lykia-Ölüdeniz, Fethiye/MUĞLA. (poster bildiri, sayfa 220).
3. Saat N, **Doğan H**, Kalkan C, Bir kedide rastlanılan kronik tam prolapsus uteri vakası, Türk Veteriner Jinekoloji Derneği VI. Ulusal Kongresi 15-18 Ekim 2015, Liberty Hotels Lykia-Ölüdeniz, Fethiye/MUĞLA. (poster bildiri, sayfa 218).