



Nevzat SAAT
Halıs ÖCAL

¹Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Doğum ve Jinekoloji
Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 13.01.2015
Kabul Tarihi : 10.02.2015

Yazışma Adresi Correspondence

Nevzat SAAT
Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Doğum ve Jinekoloji
Anabilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

nevzatsaat@yahoo.com

ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2015; 29 (1): 31 - 36
http://www.fusabil.org

Gebe Olmayan İzole Sığır Uterus Kontraksiyonları Üzerine Ceftiofur'un Etkileri *

Bu çalışmada üçüncü kuşak bir sefalosporin olan *ceftiofur*'un izole gebe olmayan inek ve düve miyometriyumunun kendiliğinden kasılmaları üzerine etkileri araştırıldı.

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

İzole organ banyosuna eklenen tüm dozlarda *ceftiofur*'un kasılmaların sıklığını azalttığı (P<0.05), büyüklüğünü etkilemediği belirlendi. 500 ve kümülatif 1000 µM *ceftiofur* ilavesi sonrası EAKA'daki artış istatistiksel olarak önemsiz iken (P>0.05), kümülatif 2000 µM sonrası artışın önemli olduğu (P<0.05) tespit edildi.

İn vitro nitelikli olan bu çalışmada, *ceftiofur*'un tüm dozlarda kasılmaların sıklığını azalttığı, büyüklüğünü etkilemediği, EAKA'ı ise yüksek dozlarda artırdığı söylenebilir. Sonuç olarak *ceftiofur*'un gebelik ve postpartum dönemde kullanılırken bu etkilerinin göz önünde bulundurulmasının klinik açıdan önemli olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: *Ceftiofur*, miyometriyum, kasılma, inek.

Effects of Ceftiofur on Contractions of Uterine Isolated From Non-Pregnant Cows

This study investigated the effects of ceftiofur, a third-generation cephalosporin on spontaneous contractility of the myometrium isolated from non-pregnant cows and heifer uterus.

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

It was determined that all tested doses of *ceftiofur* reduced the frequency of contractions (P<0.05), and did not affect the amplitude (P>0.05). After 500 µM and cumulative 1000 µM *ceftiofur*, the increase in the AUC found to be statistically insignificant (P>0.05). But after addition of cumulative 2000 µM *ceftiofur* the increase in the AUC found to be statistically significant (P<0.05).

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

Key Words: *Ceftiofur*, myometrium, contraction, cow.

* Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP-1465) tarafından desteklenen, "Gebe Olmayan İzole Sığır Uterus Kontraksiyonları Üzerine *Ceftiofur* ve *Meloxicam*'ın Etkileri" isimli doktora tezinden türetilmiştir.

Giriş

Uterustaki kontraktıl aktivite *in vivo*, *in situ* ve *in vitro* teknikler kullanılarak izlenebilir (1). *In vitro* teknikler, yeni ilaç geliştirme, yerleşik ilaçların hedeflenen veya yan tesir olarak uterus kasılabilirliğine etkisini araştırma, ayrıca klinik etkinliği bilinen ajanların etkisine aracılık eden hücresel mekanizmaların ortaya konması amacıyla uygulanması ve tasarlanması daha kolay olması ve elde edilen bulguların klinik çalışmalara öncülük etmesi bakımından oldukça önemli ve değerlidir.

Miyometriyum kendiliğinden kasılıp gevşeyebilme yeteneğine sahip bir doku olmakla birlikte, kontraktıl aktivitesi geri dönüşümlü veya dönüşümsüz olarak bazı spesifik ya da non spesifik ajanlar tarafından etkilenebilir. Oksitosin, prostaglandin F₂ alfa (PGF_{2α}) gibi bazı spesifik ajanlar miyometriyal kasılmaları stimüle ederken (2-5), ridotrin, klenbuterol, izoksuprin, siklooksijenaz inhibitörleri gibi ajanlar da kontraktıl aktiviteyi baskırlar (1, 6-9).

Değişik grup antibiyotikler ineklerde puerperal metritis, retensiyon sekundinarum (10), klinik mastitisler (11-13) ve solunum sistemi hastalıkları (14, 15) gibi birçok bozukluğun tedavisinde lokal veya sistemik ya da her iki yolla; tek başlarına veya antiinflatuvar ilaçlar ve hormonlarla birlikte (16-19) kullanılmaktadırlar.

Üçüncü kuşak bir sefalosporin olan *ceftiofur*, bu amaçla veteriner doğum ve jinekolojide yaygın olarak kullanılan bir antibiyotiktir. *Ceftiofur*'un enjeksiyon sonrası, vücutta iyi dağıldığı ve uterus dokusuna da ulaştığı bilinmektedir. *Ceftiofur*'un plazma, loşya, endometriyum ve karunkullarda değişik konsantrasyonlarda bulunduğu bildirilmiştir (20-22). Okker ve ark. (22), ineklerde *ceftiofur* enjeksiyonundan sonraki 24 saat içinde uterus dokusundaki konsantrasyonunun 2.25 µg/g olduğunu bildirmektedirler.

Kullanılan antibiyotiklerin tedavilerdeki etkinliği (23), et ve sütteki kalıntı miktarları (24), luteolizis, ovaryum aktivitesi ve reproduktif performans üzerine etkisi (10, 25) gibi konularda çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, inek miyometriyumunun kontraktıl aktivitesi üzerine antibiyotiklerin etkisinin araştırıldığı *in vitro* çalışma yok denecek kadar azdır. İneklerde daha çok değişik puerperal hastalıklarda uygulanan antibiyotik tedavilerinin, involüsyon sürecine etkilerinin araştırıldığı klinik çalışmalar (10, 26, 27) bulunmaktadır.

Bu çalışmada akut puerperal metritis, akut toksik mastitis, retensiyon sekundinarum gibi doğum sonrası dönem bozukluklarında yaygın olarak kullanılan üçüncü kuşak bir sefalosporin olan *ceftiofur*'un, izole inek miyometriyumunun kendiliğinden kasılmaları üzerine etkilerini ortaya koyma amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada kullanılan miyometriyal şeritler günlük kesim yapılan yerel bir işletmede kesilen sağlıklı, gebe

olmayan ve siklusun foliküler evresinde bulunan inek ve düvelerden alındı. Hayvan kesildikten sonra 15 dakika içerisinde genital organlar alındı. Uterusları alınan hayvanların siklus evresi Hanzen ve ark. (28) ile Ireland ve ark. (29)'nın bildirdiği ölçütler esas alınarak yapıldı.

Kesim sonrası mümkün olan en kısa sürede içinde uterusun tüm katlarını içeren doku kesiti 25X5 mm boyutlarında comu uterilerin dorsal kısmının orta bölümünden longitudinal eksene paralel olarak alındı ve içerisinde 50 mL serum fizyolojik bulunan kaba konarak hızlı bir şekilde laboratuvara ulaştırıldı.

Miyometriyal şeritlerin hazırlanması ve izole organ banyosuna yerleştirilmesi Ocal ve ark. (30)'nın tarif ettiği şekilde yapıldı. Laboratuvara getirilen uterus örnekleri taze Krebs solüsyonu [1 litresinde NaCl 6.9 g; KCl 0.35 g; MgCl₂·6H₂O 0.24 g; NaHCO₃ 1.99 g; KH₂PO₄ 0.16 g; dekstroz 0.99 g ve CaCl₂·2H₂O 0.368 g (Sigma Chemical Co., St Louis, MO)] bulunan kaba aktarıldı. Daha sonra uterus doku örnekleri 15X2 mm boyutlarına küçültülerek izometrik güç çevirgecine (transducer) (FDT 10-A Force Displacement Transducer, COMMAT Ltd., Ankara-TÜRKİYE) bağlandı. İzometrik güç çevirgecine gelen sinyaller, amplifikatör (TDA-97 Transducer Data Acquisition System, COMMAT Ltd., Ankara-TÜRKİYE) aracılığı ile dönüştürülerek bilgisayara aktarıldı. Aktarılan sinyaller özel yazılım programı (PW 97 Polwin 97 Software, COMMAT Ltd., Ankara-TÜRKİYE) yardımıyla sayısal ve grafiksel olarak izlendi ve traseleri bilgisayar belleğine kaydedildi.

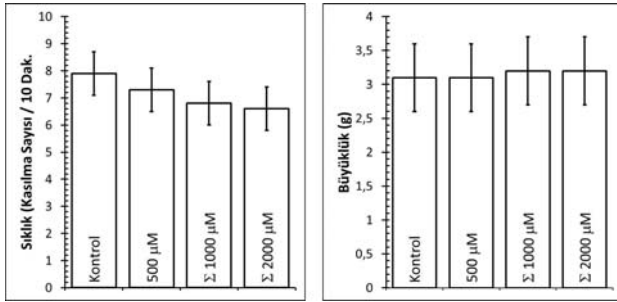
Miyometriyal şeritler izole ortama yerleştirildikten sonra 2 g gerim uygulandı ve izole ortama uyum sağlaması için yaklaşık 90 dakika beklendi. Bu süre içinde izole organ banyosu kabındaki Krebs solüsyonu her 30 dakikada bir değiştirildi. Doksan dakikalık uyum süresi içinde düzenli kendiliğinden kasılmalara başlamayan miyometriyal şeritler izole ortandan uzaklaştırılırken, düzenli kendiliğinden kasılmalara başlayanlarda ise kasılmalar 10 dakika süre ile kaydedildi ve bu veriler kontrol olarak kullanıldı. Daha sonra izole organ banyosu kabında bulunan Krebs solüsyonu içine miyometriyal kasılmalar üzerine etkisi test edilecek *ceftiofur* (Sefakim, TOPKİM-Topkapı İlaç Premiks Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul-TÜRKİYE) 500 µM, 500 µM (kümülatif 1000 µM) ve 1000 µM (kümülatif 2000 µM) ilave edildi ve her doz eklemesinden sonra kasılmalar 10 dakika süresince kaydedildi.

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

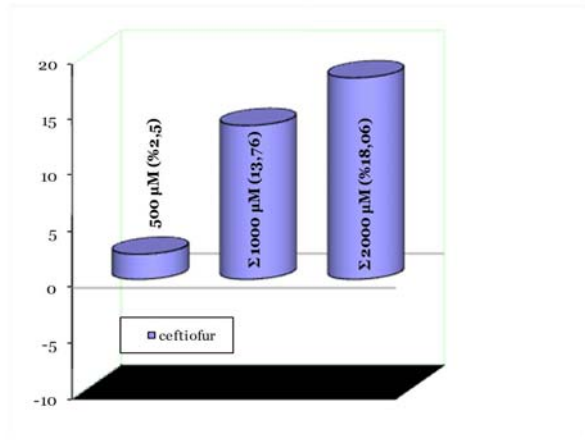
Verilerin istatistiksel analizinde Wilcoxon Signed Ranks Testi ve Pearson Korrelasyon Analizinden faydalanıldı. İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows version (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanıldı.

Bulgular

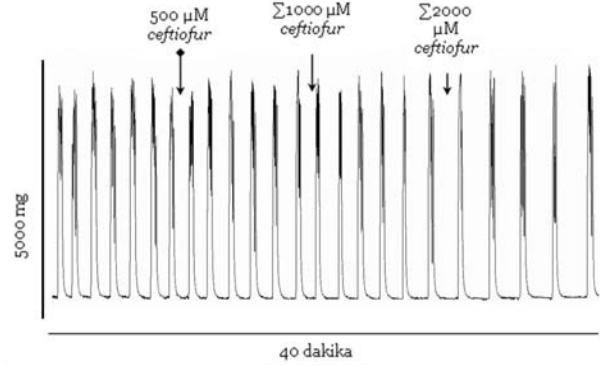
Kendiliğinden oluşan ve izole ortama 500 μM , kümülatif 1000 μM ve 2000 μM *ceftiofur* ilavesi sonrası kasılmaların sıklıklarının sırasıyla 7.94 ± 0.80 , 7.38 ± 0.86 , 6.81 ± 0.80 ve 6.63 ± 0.87 olduğu; kontrol dönemi sıklığına göre 500 μM *ceftiofur* ilavesinin kasılma sıklığını %7.06 ($P < 0.05$), kümülatif 1000 μM ilavenin %14.24 ($P < 0.01$), 2000 μM 'lük ilavenin ise %16.50 ($P < 0.01$) azalttığı belirlendi. Ayrıca 500 μM *ceftiofur* ilavesi sonrası tespit edilen sıklıkla kümülatif 1000 ($P < 0.05$) ve 2000 μM ($P < 0.01$) *ceftiofur* eklenmesi sonrası 10 dakikalık sürede kaydedilen kasılma sayısı arasında farklılık olduğu; kümülatif 1000 ve 2000 μM 'lük dozlarda farklılığın olmadığı ($P > 0.05$) tespit edildi (Şekil 1 ve 3, Tablo 1).



Şekil 1. Kendiliğinden oluşan miyometriyum kasılmalarının sıklık ve büyüklüğü üzerine *ceftiofur*'un (n=16) doza bağlı etkileri



Şekil 2. Farklı dozlarda izole ortam sıvısına ilave edilen *ceftiofur* (n=16) sonrası eğri altında kalan alanda şekillenen % değişim



Şekil 3. Farklı dozlarda izole ortama eklenen *ceftiofur*'un kendiliğinden oluşan miyometriyum kasılmalarına etkisi

Kontrol olarak değerlendirilen kendiliğinden oluşan ve banyo sıvısına eklenen 500, kümülatif 1000 ve 2000 μM *ceftiofur* sonrası kasılmaların büyüklüğünün sırasıyla 3137.24 ± 533.49 , 3169.79 ± 553.58 , 3273.11 ± 574.99 ve 3272.23 ± 578.68 mg olduğu; *ceftiofur*'un doza bağlı olarak kasılmaların büyüklüğünü %1.03, %4.33 ve %4.30 arttırmasına rağmen, istatistiki olarak bu artışın önemli olmadığı ($P > 0.05$) tespit edildi (Şekil 1 ve 3, Tablo 1).

İzole ortama 500, kümülatif 1000 ve 2000 μM *ceftiofur* ilavesi sonrası eğri altında kalan alanın (EAKA) kontrol değerlerine göre sırasıyla %2.25, %13.76 ve %18.06 arttığı görüldü. Kontrol verisiyle karşılaştırıldığında 500 ve kümülatif 1000 μM *ceftiofur* ilavesi sonrası EAKA'daki artış istatistiki olarak önemsiz iken ($P > 0.05$), kümülatif 2000 μM sonrası artışın önemli olduğu ($P < 0.05$) belirlendi. Ayrıca kümülatif 1000 ve 2000 μM *ceftiofur* ilavesi sonrası EAKA'nın 500 μM sonrasına göre daha büyük olduğu ($P < 0.05$); fakat kümülatif 1000 μM ile kümülatif 2000 μM arasında farklılığın olmadığı ($P > 0.05$) tespit edildi (Şekil 2 ve 3, Tablo 1).

İzole ortama 500, kümülatif 1000 veya 2000 μM *ceftiofur* ilavesi sonrası sıklık-büyüklük arasında istatistiki olarak önemli olmayan ($P > 0.05$) düşük düzeyli negatif bir ilişkinin olduğu ($r: -0.30$); sıklık-EAKA arasında istatistiki olarak önemli ($P < 0.01$) orta düzeyli negatif bir korrelasyonun varlığı ($r: -0.60$); büyüklük-EAKA arasında ise istatistiki olarak oldukça önemli ($P < 0.001$) yüksek düzeyli pozitif bir korrelasyonun mevcut olduğu ($r: 0.80$) gözlemlendi (Tablo 2).

Tablo 1. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen *ceftiofur*'un kasılmalarının sıklık, büyüklük ve eğri altında kalan alan üzerine etkisi

	500 μM	Σ 1000 μM	Σ 2000 μM
Kontrol	$\downarrow P < 0.05 \uparrow$	$\downarrow P < 0.01 \uparrow$	$\downarrow P < 0.01 \uparrow$
500 μM		$\downarrow P < 0.05 \uparrow$	$\downarrow P < 0.01 \uparrow$
Σ 1000 μM			$\downarrow P > 0.05 \uparrow$

\downarrow : Sıklıkta azalma

\uparrow : Büyüklük ve eğri altında kalan alanda artma

Tablo 2. Farklı dozlarda banyo sıvısına ilave edilen *ceftiofur* sonrası kasılmaların sıklık, büyüklük ve eğri altında kalan alan arasındaki ilişki

<i>Ceftiofur</i> (n: 16)	500 µM		Σ 1000 µM		Σ 2000 µM	
	r	P	r	P	r	P
Sıklık – Büyüklük	-0.325	0.219	-0.353	0.180	-0.336	0.203
Sıklık – EAKA	-0.632	0.009	-0.641	0.007	-0.634	0.008
Büyüklük – EAKA	0.863	0.001	0.824	0.001	0.788	0.001

Tartışma

Akut puerperal metritislerin tedavisinde değişik birçok antibiyotiğin yanısıra, geniş spektrumlu penisilin–sefalosporin türevi ajanlar en sık tercih edilenleridir. Bu ajanların ucuz olması, antiinflamatuvar ve hormonlarla birlikte kullanılabilmesi, iritan olmaması, sütte kalıntı bırakmaması gibi avantajları bulunmaktadır (10, 31).

Yapılan literatür taramasında, *ceftiofur*'un miyometriyum kasılmaları üzerine etkisinin araştırıldığı *in vitro* çalışmaya rastlanılmamakla birlikte, insan ve değişik hayvan türlerinde kendiliğinden ve uyarılmış kasılmalar üzerine aminoglikozit (30, 32-34) ve makrolit grubu (34, 35) antibiyotiklerin etkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. *Ceftiofur* ile ilgili olarak, mevcut çalışma ilk olma özelliği ile literatüre katkı potansiyeli arz etmektedir.

Yapılan bazı *in vitro* çalışmalarda kedi (32), inek (33) ve sığanda (34) miyometriyumun kendiliğinden ve uyarılmış kasılmalarına gentamisin etkileri araştırılmıştır. Ocal ve ark. (30), gentamisin kendiliğinden, oksitosin ve PGF₂ alfa ile uyarılmış kasılmaların; Servi ve Kara (33, 34), oksitosin ile uyarılmış kasılmaların sıklık ve büyüklüğünü doza bağlı olarak azalttığını; yine Ocal ve ark. (30) gentamisin, gebe ve gebe olmayan izole sığır miyometriyumunun kendiliğinden ve KCl ile uyarılmış kasılmalarını doza bağımlı olarak baskıladığını tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada, *ceftiofur*'un tüm dozlarda kasılmaların sıklığını azalttığı, büyüklüğünü etkilemediği ancak EAKA'da doza bağlı olarak artışa sebep olduğu görüldü. Kasılmaların sıklığı ile ilgili bulgular Ocal ve ark. (30, 36) ile Servi ve Kara (33)'nın yaptıkları çalışmalarla benzerlik gösterirken, büyüklük ile ilgili bulgular ise örtüşmemektedir. Bunun olası çeşitli sebepleri arasında farklı grup antibiyotiklerin kullanılıyor olması, çalışmalarda kullanılan antibiyotik konsantrasyonlarının değişik olması ilk göz önünde bulundurulması gereken farklılıklardır.

Oksitosinle uyarılmış *in vitro* sığır (37) ve kedi (38) miyometriyumu üzerine eritromisin etkileri araştırılmış ve eritromisin düşük dozlarının, miyometriyal kasılmaların sıklığını artırırken, büyüklüğünü azalttığı, yüksek yoğunluklarda ise sıklık ve büyüklüğü azalttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre; kasılmaların sıklığı baskılanmakta, büyüklüğü etkilenmemekte ve kümülatif 2000 µM dozunda EAKA artmaktadır. *Ceftiofur*'un kasılmaların sıklığını baskılayıcı etkisi eritromisin ile ilgili çalışmaların (37, 38) bulgularına benzerlik gösterirken, büyüklüğe olan etkisi ise farklılık göstermektedir.

Sunulan çalışmada, *ceftiofur*'un bütün dozlarında sıklığı baskıladığı belirlendi. Elde edilen bu bulgu eritromisin ile yapılan çalışmaların (34, 39) sıklık ile ilgili bulgularıyla tam olarak örtüşmemektedir. *Ceftiofur*, düşük ve yüksek konsantrasyonlarda kasılmanın büyüklüğünü etkilememesine karşın; eritromisin, yüksek konsantrasyonlarda büyüklüğü güçlü olarak (%83) baskıladığı bildirilmektedir (39). Bulgulardaki bu farklılığın muhtemel sebepleri arasında; farklı hayvan türlerine ait miyometriyum örneklerinin kullanılmış olması, değişik grup antibiyotiklerin farklı yoğunluklarının test edilmiş olması gibi sebepler değerlendirilecek ilk etmenler olabilir.

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

Retensiyo sekondinarumlu ineklerde *ceftiofur* hidroklorit, östradiol sipiyonat ve kontrol gruplarının oluşturulduğu bir çalışmada (10), gruplar arasında miyometriyal kontraksiyon ile doğrudan ilgili olan involüsyon parametreleri açısından önemli bir farklılık bulunmadığı bildirilmektedir.

Metritisli ineklerin tedavisi amacıyla PGF₂ alfa ile senkronize edilen 547 ineğe, intrauterin infuzyon şeklinde 125 mg *ceftiofur* hidroklorit tedavisi uygulanmış ve uterusun sağlık durumları ile fertilitate parametreleri incelenmiş; subklinik endometritis ve fertilitate parametrelerinin etkilenmediği, klinik endometritis oranının ise azaldığı ifade edilmiştir (40).

Bakterilere ve beta–laktamaz enzimine karşı direnci kanıtlanmış *ceftiofur*, akut puerperal metritisli ineklerde lokal ve parenteral tavsiye edilmektedir (41). Yapılan çalışmalarda (10, 18) 3–5 günlük *ceftiofur* tedavisi ile metritislerin tedavi edilebildiği ve reproduktif performans üzerine olumsuz etkisinin olmadığı vurgulanmaktadır.

Akut puerperal metritisli ineklerin tedavisinde, *ceftiofur* ile PGF₂ alfa hormonunun kombine kullanıldığı bir başka çalışmada (31); tedavi edilen hayvanlarda uterus tonositesinin arttığı, uterus çaplarının küçük olduğu, akut faz proteinleri yoğunluğunun azaldığı ve ilk

tohumlamada gebe kalma oranlarının yükseldiği bildirilmiştir.

Yukarıda aktarılan literatür bilgilerinde de görüleceği gibi, ineklerde *ceftiofur* ile ilgili yapılan klinik çalışmalar (10, 18, 31, 41), mevcut çalışmada *ceftiofur*'un kasılmanın gücünü arttırdığı sonucunu desteklemektedir.

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

İn vitro nitelikli olan bu çalışmadan elde edilen bütün bu veriler sonucunda, *ceftiofur*'un gebe olmayan izole

inek ve düve miyometriyumunun kontraktıl aktivitesinin gücünü artırıcı yönde etki yaptığı söylenebilir. Benzer etkilerin *in vivo* şartlarda da oluşabileceği varsayıldığında, *ceftiofur*'un gebelik ve postpartum dönemde kullanılırken bu etkilerinin göz önünde bulundurulması tavsiye edilir.

Teşekkür

Bu çalışmaya katkılarından dolayı Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı ile Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üye ve elemanlarına, ELKAS işletmesi personeline sonsuz teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Bajcsy AC, van der Weijden GC, Szenci O, Taverne MAM. "A review on measurements of uterine contractility, with emphasis on spontaneous and drug-induced changes during the early postpartum period in cows". <http://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/7357/full.pdf?sequence=1/05.12.2013>.
2. Cooper MD, Foote RH. Effect of oxytocin, prostaglandin F₂{alpha} and reproductive tract manipulations on uterine contractility in holstein cows on days 0 and 7 of the estrous cycle. *J Anim Sci* 1986; 63: 151-161.
3. Hertelendy F, Zakár T. Prostaglandins and the myometrium and cervix. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 207-222.
4. Hirsbrunner G, Küpfer U, Burkhardt H, Steiner A. Effect of different prostaglandins on intrauterine pressure and uterine motility during diestrus in experimental cows. *Theriogenology* 1998; 50: 445-455.
5. Mitchell BF, Schmid B. Oxytocin and its receptor in the process of parturition. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8: 122-133.
6. Baguma-Nibasheka M, Nathanielsz PW. *In vivo* administration of nimesulide, a selective PGHS-2 inhibitor, increases *in vitro* myometrial sensitivity to prostaglandins while lowering sensitivity to oxytocin. *J Soc Gynecol Invest* 1998; 5: 296-299.
7. Bekyürek T. Koyunlarda Kuzulamanın Kontrolü Üzerinde Çalışmalar. Doktora Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1989.
8. Scott JE, Grigsby PL, Hirst JJ, Jenkin G. Inhibition of prostaglandin synthesis and its effect on uterine activity during established premature labor in sheep. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8: 266-276.
9. Tsatsaris V, Cabrol D, Carbonne B. Pharmacokinetics of tocolytic agents. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 833-844.
10. Risco CA, Hernandez J. Comparison of ceftiofur hydrochloride and estradiol cypionate for metritis prevention and reproductive performance in dairy cows affected with retained fetal membranes. *Theriogenology* 2003; 60: 47-58.
11. Lohuis JA, Van Leeuwen W, Verheijden JH, Brand A, Van Miert AS. Flunixin meglumine and flurbiprofen in cows with experimental *Escherichia coli* mastitis. *Vet Rec* 1989; 124: 305-308.
12. Morin DE, Shanks RD, McCoy GC. Comparison of antibiotic administration in conjunction with supportive measures versus supportive measures alone for treatment of dairy cows with clinical mastitis. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 676-684.
13. Öcal H, Yıldız H, Aydın M, Akar Y. İneklerde subklinik mastitisin danofloxacin ile tedavisi. *FÜ Sağ Bil Derg* 1999; 13: 399-404.
14. Friton GM, Cajal C, Ramirez Romero R, Kleemann R. Clinical efficacy of meloxicam (Metacam) and flunixin (Finadyne) as adjuncts to antibacterial treatment of respiratory disease in fattening cattle. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2004; 117: 304-309.
15. Jacobson GA, Martinod S, Cunningham CP. Determination of ceftiofur in bovine plasma by HPLC-DAD. *J Pharm Biomed Anal* 2006; 40: 1249-1252.
16. Amiridis GS, Leontides L, Tassos E, Kostoulas P, Fthenakis GC. Flunixin meglumine accelerates uterine involution and shortens the calving-to-first-oestrus interval in cows with puerperal metritis. *J Vet Pharmacol Ther* 2001; 24: 365-367.
17. Azawi OI. Postpartum uterine infection in cattle. *Anim Reprod Sci* 2008; 105: 187-208.
18. LeBlanc SJ. Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: A review. *Vet J* 2008; 176: 102-114.
19. Palmer C. Postpartum metritis in cattle: A review of the condition and the treatment. *Large Animal Veterinary Rounds* 2003; (3)8: 1-6.
20. Beconi-Barker MG, Davison KL, Hornish RE, et al. [14C] Ceftiofur sodium absorption, distribution, metabolism, and excretion in sheep following intramuscular injections. *J Agric Food Chem* 1995; 43: 1589-1597.
21. Jaglan PS, Kubicek MF, Arnold TS, et al. Metabolism of ceftiofur. nature of urinary and plasma metabolites in rats and cattle. *J Agric Food Chem* 1989; 37: 1112-1118.
22. Okker H, Schmitt EJ, Vos PL, et al. Pharmacokinetics of ceftiofur in plasma and uterine secretions and tissues after

- subcutaneous postpartum administration in lactating dairy cows. J Vet Pharmacol Ther 2002; 25: 33-38.
23. Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, et al. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. Theriogenology 2004; 62: 9-23.
24. Roncada P, Ermini L, Schleuning A, Stracciari GL, Strocchia A. Pharmacokinetics and residual behaviour in milk of oxytetracycline in cows following administration of uterine pessaries. J Vet Pharmacol Ther 2000; 23: 281-285.
25. Öcal H. İneklerde İntrauterin İlaç Uygulamasının Ovaryum Faaliyetleri ve Uterus Üzerine Etkisi. Doktora Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1991.
26. Drillich M, Artl S, Kersting S, et al. Ceftiofur derivatives in serum, uterine tissues, cotyledons, and lochia after fetal membrane retention. J Dairy Sci 2006; 89: 3431-3438.
27. Königsson K, Gustafsson H, Gunnarsson A, Kindahl H. Clinical and bacteriological aspects on the use of oxytetracycline and flunixin in primiparous cows with induced retained placenta and post-partal endometritis. Reprod Dom Anim 2001; 36: 247-256.
28. Hanzen CH, Pietrose M, Scenczi O, Drost M. Relative accuracy of the identification of ovarian structures in the cow by ultrasonography and palpation per rectum. Vet J 2000; 159: 161-170.
29. Ireland JJ, Murphee RL, Coulson PB. Accuracy of predicting stages of bovine estrous cycle by gross appearance of the corpus luteum. J Dairy Sci 1980; 63: 155-160.
30. 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.
31. Melendez P, McHale J, Bartolome J, Archbald LF, Donovan GA. Uterine involution and fertility of holstein cows subsequent to early postpartum PGF₂ alpha treatment for acute puerperal metritis. J Dairy Sci 2004; 87: 3238-3246.
32. Servi K, Kara H. İn vitro kedi myometriumu üzerine gentamisin farklı dozlarının etkisi. FÜ Sağ Bil Derg 2001; 15: 381-386.
33. Servi K, Kara H. Oksitosinle kontraktile edilen *in vitro* sığır myometriumu üzerine gentamisin farklı dozlarının etkileri. FÜ Sağ Bil Derg 2001; 15: 189-194.
34. Servi K, Kara H. Spontan ve oksitosinle indüklenen rat uterus kontraksiyonları üzerine farklı dozlarda gentamisin ve eritromisin etkilerinin *in vitro* araştırılması. FÜ Sağ Bil Derg 2001; 15: 199-206.
35. Celik H, Ayar A. Clarithromycin inhibits myometrial contractions in isolated human myometrium independent of stimulus. Physiol Res 2002; 51: 239-245.
36. Ocal H, Yuksel M, Ayar A. Gentamycin inhibition of KCl-induced contractions of myometrium isolated from non-pregnant and pregnant cows. Vet Med-Czech 2004; 49: 401-405.
37. Servi K, Kara H. Oksitoksinle uyarılan *in vitro* sığır myometriumu üzerine eritromisinin farklı dozlarının etkileri. FÜ Sağ Bil Derg 2001; 15: 179-184.
38. Servi K, Kara H. Oksitosinle kontraktile edilen *in vitro* kedi myometriumu üzerine eritromisinin etkisinin araştırılması. FÜ Sağ Bil Derg 2001; 15: 375-380.
39. Celik H, Ayar A, Baltaci A, Tug N. Erythromycin inhibits prostaglandin F₂ alpha-induced contractions of myometrium isolated from non-pregnant rats. BJOG 2002; 109: 1036-1040.
40. Galvão KN, Greco LF, Vilela JM, Sá Filho MF, Santos JE. Effect of intrauterine infusion of ceftiofur on uterine health and fertility in dairy cows. J Dairy Sci 2009; 92: 1532-1542.
41. Chastant-Maillard S, Aguer D. Pharmacologie de l'utérus infecté: facteur de choix d'une thérapeutique. In: Navetat H, Schelcher F. (Editors). Le Nouveau Peripartum. Toulouse, France: Buiatri, 1998; 167-187.