

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GAMİTROMİSİNİN *İN VİTRO* RAT UTERUS DÜZ KASI ÜZERİNE
ETKİSİ**

Veteriner Hekim Tolga TRAK

**FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ebru YILDIRIM**

**II. DANIŞMAN
Doç. Dr. Begüm YURDAKÖK DİKMEN**

2018 – KIRIKKALE

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GAMİTROMİSİNİN *İN VİTRO* RAT UTERUS DÜZ KASI ÜZERİNE
ETKİSİ**

Veteriner Hekim Tolga TRAK

**FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ebru YILDIRIM**

**II. DANIŞMAN
Doç. Dr. Begüm YURDAKÖK DİKMEN**

2018 – KIRIKKALE

KABUL VE ONAY

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner, Ortak Program) Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

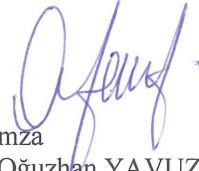
Tez Savunma Tarihi: 27.07.2018



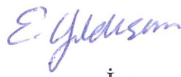
İmza
Prof. Dr. Emine BAYDAN
Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Jüri Başkanı



İmza
Prof. Dr. Miyase ÇINAR
Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Üye



İmza
Doç. Dr. Oğuzhan YAVUZ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Üye



İmza
Doç. Dr. Ebru YILDIRIM
Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Üye



İmza
Doç. Dr. Hüsametdin EKİCİ
Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Üye

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	III
İçindekiler	IV
Önsöz	V
Simgeler ve Kısaltmalar	VI
Şekiller	VII
Çizelgeler	IX
ÖZET	X
SUMMARY	XII
1. GİRİŞ	1
1.1. Rat Uterusunun Anatomisi	2
1.2. Uterusunun Fizyolojisi ve Farmakolojisi	3
1.3. Oksitosin	5
1.4. Kloprostenol (PGF _{2α} analogu)	6
1.5. Atropin	7
1.6. Makrolid Antibiyotikler	8
1.6.1. İlaçların yarı ömürlerine göre	8
1.6.2. Yapısında bulunan lakton halkasında karbon atom sayısına göre	9
1.7. Yeni Makrolidler	11
1.8. Gamitromisin	11
1.8.1. Çalışmanın Amacı	13
2. GEREÇ VE YÖNTEM	14
2.1. Kullanılan Deneysel Hayvanları	14
2.2. Kullanılan Deneysel Araçları	14
2.3. Kullanılan Kimyasal Malzemeler	14
2.4. Yöntem	15
2.4.1. Sıçan Uterusun İzolasyonu	15
2.5. Deneysel Protokolü	17
2.6. Ön Çalışma	18
2.7. Elde Edilen Verilerin Değerlendirilmesi	19
2.8. İstatistiksel Analiz	20
3. BULGULAR	21
3.1. Ön çalışma Bulguları	21
3.2. Grup 1 (1. Protokol) Bulguları	22
3.3. Grup 2 (2. Protokol) Bulguları	25
3.4. Grup 3 (3. Protokol) Bulguları	27
3.5. Grup 4 (4. Protokol) Bulguları	30
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	34
4.1. Sıçan Uterusun Üzerine Gamitromisinin Tek Başına Etkisi	34
4.2. Oksitosin Uygulanmış Sıçan Uterusu Üzerine Gamitromisinin Etkisi	36
4.3. Kloprostenol (PGF _{2α} analogu) Uygulanmış Sıçan Uterusu Üzerine Gamitromisin Etkisi	37
4.4. Atropin Uygulanmış Sıçan Uterusu Üzerine Gamitromisin Etkisi	38
KAYNAKLAR	39
EKLER	46
ÖZGEÇMİŞ	47

ÖNSÖZ

Antibiyotiklerin yirminci yüzyılın başlarında penisilin gurubu antibiyotiklerin bulunup geliştirilmesiyle, sağaltımı bulunmayan hastalıklar için çeşitli sağaltım seçenekleri ortaya çıkmıştır. Ancak bakterilerin zaman geçtikçe geliştirdiği direnç nedeniyle yeni nesil antibiyotiklerin geliştirilmesi zorunlu hâle gelmiştir.

Makrolid grubu ilaçlar günümüzde en sık kullanılan ilaçlardır. Bakterilere karşı oldukça etkili olan bu ilaç grubu bakteriyel direnç gelişimi, ilacın etki süresinin uzatılması ve etki spektrumunu genişletilmesi odaklı birçok yeni türevi piyasaya sürülmüştür. Gamitromisin bu alanda piyasaya sürülmüş ilaç türevlerinden bir tanesidir. Sığır için kullanılan bir ilaçtır. Makrolid antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliklerinin yanı sıra antifungal, immunmodülatör etkileri de vardır. İlaçların diğer etkilerini de değerlendirmek, ilacın muhtemel fayda ve zararlarını anlamak ve önceden tedbir almak için imkân sunar. Uterusun fizyolojik parametreler içerisinde normal işlevini görmesi reproduktif açıdan önem arz eder. Bu çalışmanın amacı, gamitromisinin rat uterus düz kasları üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Yüksek lisans eğitimim boyunca çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Ebru YILDIRIM'a, ikinci danışman hocam Doç. Dr. Begüm YURDAKÖK DİKMEN'e aldığımız eğitim aşamasında tecrübeleriyle bizi yönlendiren Prof. Dr. Emine BAYDAN'a, engin bilgilerini bizimle paylaşan Prof. Dr. Ender YARSAN' a, yüksek lisans eğitimim boyunca yardımlarıyla yanımda olan Doç Dr. Hüsamettin EKİCİ'ye teşekkür ederim. Tez çalışmam sürecinde zamanını ayıran Araş. Gör. Yaşar ŞAHİN'e, teşekkürlerimi sunarım. Desteği ile her zaman yanımda olan eşime ve biricik kızıma da ayrıca teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATP	Adenozin trifosfat
C	Karbon
Ca	Kalsiyum
CA	Canlı Ağırlık
CO ₂	Karbondioksit
DAG	Diaçilgliserol
DAG	Diaçilgliserol
Dİ	Damar içi
dk	Dakika
DMSO	Dimetil sülfoksit
g	Gram
Gamit	Gamitromisin
IP ₃	İnositol 1,4,5 trifosfat
ip	Periton içi
kg	Milogram
Klop	Kloprosterol
L	Litre
M	Molar
mIU	Mili İnternasyonal Ünite
mL	Mililitre
MLCK	Miyosin hafif zincir kinaz
NA	Noradrenalin
NOAEL	Hiç ters etki göstermeyen düzey
O ₂	Oksijen
PG	Prostaglandin
PGF _{2α}	Prostoglandin F ₂ Alfa
sc	Subcutan
V	Vazopressin
α	Alfa
β	Beta
μ	Mikro

ŞEKİLLER

Şekil.1.1.	Gamitromisinin kimyasal şekli	13
Şekil 2.1.	Anestezi altında dişi ratın karın ön duvarının açılması	15
Şekil 2.2.	Ratta abdominal iç organlar ve uterusun görünümü	16
Şekil 2.3.	Dişi rat uterusu çıkartılıp, Dale çözeltisi bulunan petri kutusunda çevre dokularından temizlenerek şerit tarzında elde edilmesi	16
Şekil 2.4.	Rat uterus örneklerinin izole organ banyosuna 1 g ön gerim ile asılması	17
Şekil 2.5.	Rat uterus düz kasının spontan kasılmaları	19
Şekil 3.1.	Kontrol, DMSO (Dimetilsülfoksit ve kontrol, Gamit (Gamitromisin)' in frekans değerleri.	22
Şekil 3.2.	Kontrol, DMSO (Dimetilsülfoksit ve kontrol, Gamit (Gamitromisin)' in ortalama amplitüd değerleri.	23
Şekil 3.3.	DMSO (Dimetilsülfoksit ve Gamit (Gamitromisin) in kontrolleri ve pik amplitüd değerleri	24
Şekil 3.4.	Oksitosin kasılmaları üzerine DMSO uygulamasının, yine oksitosin kasılmaları üzerine gamitromisin uygulamasının oluşturduğu kasılmaların frekans değerleri.	25
Şekil 3.5.	Oksitosin kasılmaları üzerine DMSO uygulamasının, yine oksitosin kasılmaları üzerine gamitromisin uygulamasının oluşturduğu kasılmaların ortalama amplitüd değeri.	26
Şekil 3.6.	Oksitosin kasılmaları üzerine DMSO uygulamasının, yine oksitosin kasılmaları üzerine gamitromisin uygulamasının oluşturduğu kasılmaların pik amplitüd değerleri.	27
Şekil 3.7.	Atropin (10^{-8} M) 10 dk inkübasyonunun DMSO ve 10^{-5} M gamitromisinin uterus kasılmaları frekans değeri üzerine etkisi	28
Şekil 3.8.	Atropin (10^{-8} M) 10 dk inkübasyonunun DMSO ve 10^{-5} M	29

- gamitromisinin uterus kasılmaları ortalama amplicitüd değeri
üzerine etkisi
- Şekil 3.9. Atropin (10^{-8} M) 10 dk. inkübasyonunun DMSO ve Atropin (10^{-8} M) 10 dk. inkübasyonunun 10^{-5} M gamitromisinin uterus kasılmaları pik amplicitüd değeri üzerine etkisi 30
- Şekil 3.10. Kloprostenol uygulamasının ve bu kasılmaların üzerine DMSO uygulamasının, yine kloprostenol kasılmaları üzerine gamitromisin uygulamasının oluşturduğu kasılmaların frekans değeri 31
- Şekil 3.11. Kloprostenol uygulamasının ve bu kasılmaların üzerine DMSO uygulamasının, yine kloprostenol kasılmaları üzerine gamitromisin uygulamasının oluşturduğu kasılmaların ortalama amplicitüd (mg) değeri 32
- Şekil 3.12. Kloprostenol uygulamasının ve bu kasılmaların üzerine DMSO uygulamasının, yine kloprostenol kasılmaları üzerine gamitromisin uygulamasının oluşturduğu kasılmaların pik amplicitüd (mg) değeri 33

ÇİZELGELER

- Çizelge 1.7. Gamitromisinin sığırlarda kullanılma dozu ve kesim öncesi 12
bekletme süresi
- Çizelge 3.1. Ön deneme sonucunda elde edilen değerlerin ortalama 21
amplitüd ve frekans değerleri
- Çizelge 3.2. Grup 1 (1. Protokol) frekans, ortalama amplitüd (mg) ve pik 24
amplitüd (mg) bulguları
- Çizelge 3.3. Grup 2 (2. Protokol) frekans, ortalama amplitüd (mg) ve pik 27
amplitüd (mg) bulguları
- Çizelge 3.4. Grup3 (3. Protokol) frekans, ortalama amplitüd (mg) ve pik 30
amplitüd (mg) bulguları
- Çizelge 3.5. Grup4 (4. Protokol) frekans, ortalama amplitüd (mg) ve pik 33
amplitüd (mg) bulguları

ÖZET

Gamitromisinin *In Vitro* Rat Düz Kası Üzerine Etkisi

Gamitromisin, 15-üyelik, yarı sentetik makrolid grubu bir antibiyotiktir. Makrolidler özellikle *Gram pozitif* bakterilerin neden olduğu hastalıkların sağaltımında en sık kullanılan antibiyotiklerin başında gelir. Uterus kasının fonksiyonları üreme sistemi ile yakın ilişki içindedir. Bu çalışmanın amacı, gamitromisinin rat uterus düz kasları üzerine etkisinin araştırılmasıdır. Deneylede 200-250 gram (g) ağırlığında, 4-5 aylık 16 dişli Wistar sıçandan izole edilen 44 uterus dokusu kullanıldı. Çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'nun 22.06.2018 tarihli, 18/06 toplantı sayısı, 34 numaralı toplantı kararı ile onaylandı.

Çalışma 4 ayrı protokol grubu üzerinden yürütüldü. Öncelikle anestezi edilen ratların uterusları izole edildi, izole organ banyosu ileticisine bağlandı ve izole uterusu 1 g ön gerim uygulandı. Ön denemelerde gamitromisin 10^{-7} M, 10^{-6} M ve 10^{-5} M derişimlerde denendi ve çalışmada kullanılan derişim 10^{-5} M olarak seçildi. I. grup 10 dk. kontrol kasılması elde edildikten sonra yine 10 dk. 10^{-5} M gamitromisin ile muamele edildi. II. grupta ise 2,5 mIU/mL oksitosin kasılması üzerine 10^{-5} M gamitromisinin etkisi değerlendirildi. III. gruba 10^{-8} M atropin inkübasyonunun üstüne 10 dk. süre ile 10^{-5} M gamitromisin denendi. IV. grupta 0,625µg kloprostenol 10 mL izole organ banyosuna uygulandı 10 dk. ardından, yine 10^{-5} M gamitromisin uygulaması 10 dk. boyunca yapıldı. Gamitromisinin çözücüsü olarak kullanılan dimetilsulfoksit (DMSO) için de aynı protokoller aynı deneme gruplarında uygulandı. Çalışmanın verilerini değerlendirirken oluşan kasılmaların frekans, ortalama amplitüd ve pik amplitüd değerleri karşılaştırıldı.

Çalışmanın 1. protokol uygulaması değerlendirildiğinde; gamitromisin (10^{-5} M) uygulamasının frekans değeri istatistiksel olarak kendinden önceki spontan kasılmaların frekans değerinden büyük bulundu ($P \leq 0,01$). Ancak DMSO ve 10^{-5} M gamitromisin uygulamasının frekansları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunamadı ($P > 0,05$). Diğer protokol gruplarının verileri de; frekans, ortalama amplitüd ve pik amplitüd yönünden değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P > 0,05$). Alınan sonuçların, gamitromisinin kimyasal formundan

ve kullanılan derişiminden kaynaklandığı düşünöldü. Gamitromisinin uterus düz kası üzerine olan etkilerini ve olası mekanizmasını tam olarak değerdendirebilmek için, daha yüksek gamitromisin derişimlerinin çalışılması ve mümkünse farklı agonist ve antagonist maddelerle yapılacak daha ileri çalışmaları gerektiğı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Gamitromisin, *in vitro*, oksitosin, rat, uterus düz kası,



SUMMARY

The Effect of Gamithromycin on Smooth Muscle of Rat Uterus *In Vitro*

Gamithromycin is a 15-membered, semi-synthetic macrolide antibiotic. Macrolides are one of the most commonly used antibiotics in the treatment of diseases caused by *Gram-positive* bacteria. The functions of the uterine muscle are closely related to the reproductive system. The aim of this study is to investigate the effect of gamithromycin on rat uterus smooth muscles. Forty-four uterine tissues isolated from 16 female Wistar rats weighing 200-250 grams were used in the experiments. The study was conducted with the decision of meeting number 34, number 18/06, dated 22.06.2018 of Kırıkkale University Animal Experiments Local Ethics Committee.

The study was conducted through 4 different protocol groups. First of all, the uterus of the anesthetized rats was isolated, and suspended to the isometric transducer of organ bath with a preload of 1 g. In the preliminary experiments, gamithromycin was tested at concentrations of 10^{-7} M, 10^{-6} M and 10^{-5} M, and the concentration used in the study was selected as 10^{-5} M. In the 1st group, the uterus segments were treated for 10 min with 10^{-5} M gamithromycin after 10 min control contractions were obtained. In the 2nd group, the effect of 10^{-5} M gamithromycin on 2.5 mIU / mL oxytocin contraction was evaluated. In the 3rd group the effect of 10^{-5} M gamithromycin for 10 min was evaluated on 10^{-8} M atropine incubation for 10 min. In the 4th group 0.625 µg of cloprostenol was applied to a 10 mL isolated organ, then 10^{-5} M gamithromycin was applied for 10 min. The same protocols were applied in the same experimental groups for dimethylsulfoxide (DMSO) that was used as the solvent of gamithromycin. Frequency, average amplitude and peak amplitude values of the contractions were evaluated when comparing the data of the study.

When the data of the first protocol evaluated; the frequency value of gamithromycin (10^{-5} M) was statistically greater than the frequency value of the spontaneous contractions prior to itself ($P \leq 0.01$). However, no statistically significant difference was found when the frequencies of DMSO and 10^{-5} M gamithromycin were compared ($P > 0.05$). There were no statistically important difference among the data of the other protocol groups in terms of frequency,

average amplitude and peak amplitude ($P > 0.05$). The results of this study can be attributed to the chemical form of gamithromycin and the concentration used. In order to be able to fully assess the effects and possible mechanism of gamithromycin on the uterine smooth muscle, higher gamithromycin concentrations should be studied and, if possible, further studies should be performed with different agonist and antagonist agents.

Keywords: Gamithromycin, *in vitro*, oxytocin, rat, uterus smooth muscle.



1.GİRİŞ

Antibiyotik ilaç grupları içerisinde, en sık kullanılanlardan makrolidler önemli bir yere sahiptir. Etki spektrumunun genişletilmesi, ilacın etki süresinin uzatılması ile bakteri direncine karşı yüksek düzeyde etkinlik gösteren birçok türevi kullanılmaktadır. Makrolid grubu antibiyotiklerin bakteriler üzerindeki etkisinin yanında, çok ender olsa da görülen bazı yan etkileri de vardır. Bu yan etkiler kusma, karın ağrısı ve karın krampları gibi sindirim sistemi ile ilgili olanlar, elektrokardiografi de görülen QT aralığının uzaması, karaciğer veya kulak üzerine yan etkileri, ilaç metabolizmasının engellenmesi ile ilgili sorunlar olarak da karşımıza çıkmaktadır. Makrolidlerin en önemli yan etkileri motilin reseptörlerinin uyarılması ile ilgili olduğu düşünülen gastrointestinal sistemdeki etkileri, HERG + kanallarının blokajına karşı gelişen proaritmik etki ve stokrom P450 inhibisyonuna bağlı olarak gelişen ilaç metabolizmasının önlenmesidir (Abu-Gharbieh ve ark 2004). Makrolidlerin antibiyotik, antifungal ve prokinetik özellikleri de mevcuttur (Kanoğlu ve Rubin, 2010). Ayrıca immunmodülatör etkileri de vardır. Makrolidler birçok öncü yangısel sitokin üretime de etki eder (Rodríguez-Cerdeira ve ark. 2012). Yukarıda belirtilen yan etkileriyle birlikte makrolidler, veteriner hekimlik uygulamalarında antibakteriyel etkinliğinin yanı sıra antifungal, antiparaziter, yangı önleyici özellikleri nedeniyle uzun zamandan beri yaygın olarak kullanılmaktadır ve her geçen sene bu gruba yeni sentezlenen üyeler eklenmektedir.

Gamitromisin, 15-üyelı yarı sentetik azalid alt sınıfına ait makrolid grubu bir antibiyotiktir. Lakton halkasının 7a pozisyonunda alkillenmiş nitrojen atomu bulunmaktadır. Gamitromisin azalid grubu antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini paylaştığı için, sığırların solunum yolu hastalıklarının sağaltımı ve korunmasında kullanılmaktadır (Kellermann ve ark 2014). Gamitromisin sığırlar için ruhsatlandırılmış (Zactran®) bir ilaçtır. (Watteyn ve ark 2013). Buna rağmen, Watteyn ve ark. (2013), tavuklarda ve Berghaus ve ark (2012) taylarda yaptıkları araştırmalar, gamitromisinin veteriner hekimlikte potansiyel uygulama alanları bulacağını göstermektedir, dolayısıyla bu ilacın farmakolojik etkinliğinin değerlendirilmesi ayrı bir öneme sahiptir.

Makrolid grubu antibiyotiklerin farmakodinamik etkinlikleri izole organ banyosu kullanılarak farklı araştırmalarda çalışılmıştır. Eritromisinin gastrointestinal kanalda normal mide ve st bağırsak yolu motor aktivitesine benzer motilite artışı oluşturduğu gösterilmiştir (Omura ve ark. 1987). Itoh ve ark (1984) ise, eritromisini izole köpek mide, duodenum ve st jejunum izole dokularında denemiş ve güçlü motor aktivite saptamışlardır. Yine makrolid grubu antibiyotiklerden eritromisin, roksitromisin, klaritromisin ile insan izole bronşunda yapılan bir çalışmada, bu antibiyotiklerin sinirsel oluşan kasılmaları önledikleri gösterilmiştir (Tamaoki ve ark, 1995).

Uterusun normal sürecinde işlevini görmesi, gebeliğin sağlıklı bir şekilde geçmesi ve doğum olgusunun normal gelişmesi için çok önemlidir. Hem doğum öncesi hem doğum sonrası dönemde uterus hayati bir öneme sahiptir. Uterus düz kasları aktivitesinin düzenlenmesinde hormonal, sinirsel ve metabolik faaliyetler, nromediatrler, iyon kanalları ve hücre içi sinyal sistemleri hücre zarı reseptörleri içerisinde meydana gelen kompleks etkileşimi rol oynamaktadır (Aguilar ve Mitchell 2010). Tüm bunlar dikkate alındığında yeni nesil bir makrolid olan gamitromisinin olası diğer etkilerinin çalışılması ve ortaya çıkarılması veteriner sahada büyük fayda sağlayacaktır.

1.1. Rat Uterusunun Anatomisi

Ratların dişi üreme sistemi, yumurta üretmek ve bu yumurta hücrelerini döllenme bölgesine ulaştırmak üzere özelleşmiş bir sistemdir. Embriyo gelişmesi ve zamanı geldiğinde yavrunun doğması için uygun ortama sahiptir. Sistemin başlıca yapıları, vajina, ovaryumlar, uterus ve meme bezleridir. Rat uterusunun, yumurtaları almak ve embriyo gelişimini sağlamak gibi görevleri bulunmaktadır. Ratlarda bikornuat uterusu olarak adlandırılan sağ ve sol kornudan (boynuz) oluşan bir uterus yapısı vardır. Bu yapı, ratın birden çok yavruya sahip olmasını sağlar. Uterus boynuzları bir araya gelerek vajinayı oluşturur (Karen Grant 2008).

1.2. Uterusunun Fizyolojisi ve Farmakolojisi

Uterus kasılmaları üreme ile ilgili birçok olayda anahtar rol oynar. Sperm ve embriyonun transportu, gebelik süreci ve doğum; uterus kasılmalarına bağımlı üreme ile ilgili fonksiyonlardır (Otaibi 2014). Hayvanlarda doğum öncesi meydana gelen biyokimyasal değişiklikler, uterusu uyumlu kasılmalara neden olur. Bu sırada serviks de genişler. Uterus kasılmaları fetüsün yer değiştirmesine neden olarak; fetüsün başını annenin serviksine yönlendirir. Miyometriyumun longitudinal kaslarının kasılması serviksin gevşemesini daha da artırır. Bu olaylar doğumun birinci aşamasıdır. Doğumun ikinci aşamasında hipofiz arka lobundan salgılanan oksitosin uterus kasılmalarının daha da kuvvetlenmesine neden olur. Bu kasılmalar sayesinde fetüs pelvis içine doğru itilir ve uterus içindeki en yüksek basınca ulaşılır. Bu şekilde karın kasları da kasılmaya başlar ve fetüs dışarı atılır. Doğumun üçüncü aşaması ise yavru zarlarının atılmasıdır (Reece 2004). Miyometriyel kasılmalar gebeliğin erken döneminde olduğunda prematüre doğumlara neden olur. Gebeliğin son dönemindeki kasılmalar çok şiddetli olursa fetal hipoksiye, gebeliğin sonundaki kasılmalar zayıf olursa doğum eyleminin gerçekleşmemesine neden olur (Wray 2007).

Uterus miyojenik bir organdır; düz kaslardan oluşmaktadır. Düz kaslar sinirsel ya da hormonal etkiler olmadan da kasılma yeteneğine sahiptirler (Wray ve ark. 2001). Düz kaslar fenotipik olarak esnektir ve çeşitlidir. Düz kas hücrelerinde kasılma ve gevşeme iki temel mekanizma ile gerçekleştirilmektedir. Birçok düz kas hücreleri Ca^{+2} sinyal kaskadları tarafından uyarılır. Bunlara ek olarak Rho/ Rho kinaz sinyal yolağı da kasılma sisteminde Ca duyarlılığını değiştirerek; kasılma ve gevşeme olaylarına katkıda bulunur (Berridge 2008). Kasılma gevşeme arasındaki keneti Ca^{+2} sağlar. Uterus kası kendiliğinden kasılma yeteneğine sahip olduğundan, *in vitro* olarak vücut dışında bu kasılma gevşeme hareketlerini devam ettirir (Kayaalp ve Gürlek 2012, Otaibi 2014). Düz kas kasılmaları 20 kDa miyozin hafif zincirinin fosforilasyonu ile düzenlenmektedir. Endotelin-1 adlı agonist maddeler, miyozin hafif zincir fosforilasyonunun artması ile uterus düz kasında kasılmalara neden olur. Ayrıca oksitosin, karbokol ve norepinefrinin de izole myometriyel hücrelerde sitoplazmik Ca^{+2} düzeyini artırdığı bildirilmiştir (Kim ve ark. 1998).

Uterus kası her ne kadar kendiliğinden kasılma gösterse de, zayıf da olsa sempatik ve parasempatik inervasyonun etkisi altındadır. Uterus düz kaslarında α adrenerjik reseptörlerin uyarılması kasılmaya; β_2 adrenerjik reseptörlerin uyarılması ise gevşeme ve motilitede azalmaya neden olmaktadır. Uterus düz kasının semptomimetik maddelere verdiği yanıt memeli türüne, insanda menstrüel siklus dönemine, gebe ya da gebe olmama durumuna göre değişmektedir (Kayaalp ve Gürlek 2012). Noradrenalin (NA) özellikle α_1 adrenerjik reseptörler üzerine etkilidir. Sirküler yapıdaki uterus kas hücrelerinde özellikle α_1 adrenerjik reseptörler etkilidir. Bu reseptörler kasılma oluşturur. Uterus yapısında ise β_2 adrenerjik reseptörler daha etkindir. Uterus kaslarında α_1 adrenerjik reseptörler, β_2 adrenerjik reseptörlere göre sayıca daha az olmasına karşın, NA'nın β_2 adrenerjik reseptörlere ilgisi düşük olduğundan, bu katekolamin *in vivo* ve *in vitro* olarak kasılma oluşturur. β_2 / α_1 reseptör oranının arttığı gebelik döneminde bile NA'nın oksitosin etkisi devam eder. Parasempatik inervasyonda nöromediyatör olarak asetilkolin membran reseptörlerini uyarmaktadır. Uterus kas hücrelerinde M_2 ve M_3 muskarinik reseptörleri bulunmaktadır. Asetilkolin *in vitro* olarak fazik etkiyi değiştirmeden, frekans ve myometriyal dalgaları artırır. Uterusta asetilkolinin etkisi daha çok M_3 reseptörleri aracılığı ile gerçekleşir. Uterus üzerine kolinerjik inervasyonun etkisi ya çok azdır ya da hiç yoktur; çünkü kolinerjik sinir sonları servikal bölgede ve istmusta çok az bir sayısı uterusda bulunmaktadır. Noradrenalin sempatik nöronlardan salındığında beraberinde adenosin trifosfat (ATP), kromogranin, dopamin β hidroksilaz gibi bileşiklerde salgılanır. Parasempatik sinir sonlarında ise asetilkolinle birlikte ATP ve prosteoglikanlar salgınır. Uterusta ayrıca adrenerjik ve kolinerjik olmayan peptiderjik sinirler ve purinerjik sinirler de bulunur (Tica ve ark. 2011).

Fizyolojik ve patofizyolojik durum değişikliklerinde uterus kasılmalarında frekans, amplitüd, kasılmaların yayılma yönü ve yayılma süresi gibi parametreler değişir (Aguilar ve Mitchell 2010). Gebelik döneminde miyometriyumun birçok farmakolojik maddeye cevabı değişmektedir. Örneğin, gebelik sırasında uterusun oksitosin ve histamine cevabı azalmaktadır. Bunun tam tersi olarak, uterusun ovaryum hormonlarına cevabı artmaktadır. Abdel-Aziz ve Bakry (1973) bulgularına göre, sıçanlarda östrus siklusunda; izoprenalin, adrenalin, noradrenalin ve fenilefrinin uterus düz kas üzerine olan inhibitör değişmemiştir. Gebelik sırasında ise, bu dört

sempatomimetik maddeye karşı uterus reaktivitesi azalmıştır. Doğumdan sonraki 3 gün boyunca uterusun sempatomimetiklere duyarlılığındaki azalma değişmemiş; 4-7 günler arası ise uterus eski duyarlılığını kazanmaya başlamıştır.

Uterus ve serviksin fazik yani düzenli kasılma gösteren yapılar olduğunu belirten, Darios ve ark (2012) gebe ve gebe olmayan rat uterus ve serviks üzerinde agonist ve antagonist maddeler denemiştir. Oksitosinin kümülatif uygulaması gebe olmayan tüm rat uteruslarında kasılma oluşturmuş; bu kasılmalar çok az miktarda da olsa gebe uterusu daha güçlü bir şekilde görülmüştür. Muskarinik kolinerjik bir agonist olan karbamilkolin (10^{-9} - 10^{-5} M) izole rat uterusunda, artan derişimle doğru orantılı olarak artan kasılmalara sebep olmuştur. Ancak uterusu uygulanan en yüksek derişimde (10 μ M) maksimal cevap alınamamıştır. 5-Hidroksitriptamin de rat uterusunda kasılmalara neden olmuştur. Yine gebe ve gebe olmayan izole uterusunda yapılan bir çalışmada, yüksek potasyum (K^+) hem gebe hem de gebe olmayan rat uterusunda miyozin hafif zincirin fosforilasyonunda benzer artışlar yapmış, bu artışlar gebe uterusu daha güçlü bulunmuştur (Kim ve ark. 1998).

1.3. Oksitosin

Arka hipofizden salınan bir hormon olan oksitosin, yapı olarak ilk bulunan ve biyolojik aktif form şeklinde kimyasal olarak ilk sentezlenen hormondur (Gimpl ve Fahrenholz 2001). Oksitosinin canlıda birçok fizyolojik ve farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Bu etkileri kendine özgü oksitosin reseptörlerini ve bunun yanı sıra vazopresin (V) V1 ve V2 reseptörlerini uyararak gösterir. Oksitosin uterus kasılmalarının frekans ve gücünü artırır. Hümorale uyarı ile doğum sonrası sütün indirilmesini sağlar; özellikle tavuk ve civcivler en duyarlı olmak üzere; oksitosin vazodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürür. Kalp debisini artırır. Oksitosinin antidiüretik etkisi de vardır (Kayaalp ve Gürlek 2012).

Oksitosin ve oksitosin reseptör inhibitörleri klinikte sık kullanılan maddelerdir. Ancak yine de oksitosinin oluşturduğu uterus kasılmalarının mekanizması anlaşılamamıştır. Oksitosin reseptörleri G-proteini ile kenetlenen reseptör ailesindedir. Oksitosin bu reseptörlere bağlandıktan sonra G_q/G_{11} GTP bağlayan

proteinlere kenetlenerek, fosfolipaz C' yi aktive eder. Bu olay inositol 1, 4, 5 trifosfat (IP₃) ve diaçilgliserol (DAG) adlı ikincil habercileri uyarır. Bu iki ikincil habercinin oksitosinin fizyolojik etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir. Yine de etkinin tamamı anlaşılammıştır. Oksitosinin oluşturduğu miyometriyal kasılmalara sitoplazmik Ca⁺² yoğunluklarının eşlik ettiği de düşünülmektedir (Arrowsmith ve Wray 2014, Symyol ve ark 2006).

Hem prostaglandinler (PG) hem de oksitosin uterotonik aktivite üzerine önemli rol oynar, hücre içi Ca⁺² artırıp, miyosin hafif zincir kinazı (MLCK'yı) aktive eder. Ancak kasılma mekanizmalarında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Uterus kaslarının kasılması için PGE ve PGF hücre dışı kalsiyuma ihtiyaç duyarken; oksitosin ihtiyaç duymaz. Oksitosinin oluşturduğu amplitüdü, prostaglandinlerin oluşturduğu kasılmalardan daha fazladır (Arias 2000).

1.4. Kloprostenol (PGF_{2α} analogu)

Prostaglandinler çoğunlukla çekirdekli hücrelerde bulunan lokal olarak üretilen hormon benzeri lipidlerdir. Vücutta otokrin ve parakrin fonksiyonları vardır. PG'ler siklooksijenaz ve prostanoid sentetaz enzimleri yolu ile araşidonik asitten sentezlenir. Biyolojik olarak aktif, *in vivo* olarak üretilen başlıca dört adet PG bulunmaktadır. Bunlar PGE₂, PGI₂, PGD₂ ve PGF_{2α}'dır. PGler etkilerini kendilerine özgü G protein reseptörüne bağlanarak gösterirler. Reseptör uyarıldığında hücre içi sinyal iletimi ve gen transkripsiyonu aktive olur. Prostanoid reseptör alt ailesi, E prostanoid reseptör (EP)₁, EP₂, EP₃ ve EP₄, PGF reseptörler (FP), PGD reseptör (DP1), PGI reseptörler (IP) ve tromboksan reseptör (TP)'den oluşmaktadır. Bu reseptörlerin her birinin değişik biyokimyasal özellikleri, lokalizasyonu ve farklı affinitelerle ligandlara bağlanma özelliği vardır. Sinyal mekanizmaları da farklılık gösterir. EP₁ sinyali Ca⁺² mobilizasyonu ile ilgilidir. EP₂ ve EP₄ adenilat siklazın uyarısını tetiklerken, EP₃ aktivasyonu adenilat siklazı inhibe eder. FP reseptörü ise hem fosfolipaz C- inositol trifosfatı hem de Ca⁺² mobilizasyonunun uyarılmasını tetikler (Blesson ve Sahlin 2014).

PGler rat dahil olmak üzere birçok canlı türünde, uterusun fonksiyonlarında önemli rol oynarlar. Sığıçanda gebeliğin sonuna doğru endometriyumdan F-tip prostaglandin benzeri madde düzeyi basamaklı olarak artar, doğumun beklendiği 22. günde bu düzey pik düzeye ulaşır. Bu durum, doğumun başlatılmasında endojen PGlerin bir rolü olduğunu göstermektedir. Eksojen PGlerden $PGF_{2\alpha}$ doğumun başlatılmasında ve abort oluşturmak için kullanılır (Reiner ve Marshall 1976).

Büyükbaş hayvanlarda $PGF_{2\alpha}$ 'nın başlıca kaynağı endometriyumdur. Siklustaki hayvanlarda diöstrus sırasında, gebe hayvanlarda ise gebeliğin son döneminde salınmaya başlar. $PGF_{2\alpha}$ luteolizis (corpus luteumun geriletilmesi) yolu ile dolaşımdaki progesteron oranını düşürür. Plasental PG üretimini ise azaltır. $PGF_{2\alpha}$ 'nın luteolizise neden olma mekanizmasının altında protein kinaz C' yi aktive ederek, antisteroidogenik etki göstermesi ve hücre içi serbest Ca^{+2} miktarını artırarak; hücre ölümü oluşturması yatmaktadır. $PGF_{2\alpha}$ ve analogları östrus siklusunun süresini azaltır ve böylece kızgınlığa girilmesini hızlandırır. İneklerde $PGF_{2\alpha}$ uterus kasılmalarını artırarak, plasentanın atılmasını sağlar. Domuzlarda, kızgınlığın senkronizasyonundan kullanılmaz. Köpeklerde ise luteolitik ve ekbolik etkileri ile uterus enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır (Thompson 2001).

Kloprostenol bir $PGF_{2\alpha}$ analogudur ve ineklerde kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır. Doğal $PGF_{2\alpha}$ 'dan 200-400 kat daha aktiftir. Corpus luteumun geriletilmesine, kronik endometrit, pyometra gibi hastalıklar ve yumurtalık kistlerinin sağaltımında, istenmeyen gebelik durumlarında abort amaçlı ve mumyalaşmış fetüsün atılması gibi kullanım yerleri vardır (Pirinççi 2013).

1.5. Atropin

Atropin muskarinik reseptör antagonisti maddelerin prototipidir. Etkisini efektör hücrelerdeki muskarinik reseptörleri kapatarak gösterir. Parasempatik sinir uyarıları bu şekilde azalır. Atropinin uterus tonusu ve motilitesi üzerine doğum sırasında bile çok belirgin olarak bir etkisi yoktur (Adams 2001, Kayaalp ve Ulus 2012).

Patil ve ark (2009), ratlara 30 gün süre ile her gün 0,1 mg/g CA (Canlı ağırlık) ya da 0,2 mg/g CA atropin sülfat vermişler ve deneyin sonunda histometrik olarak

yapılan araştırmada uterusun çapında, endometriyum ve miyometriyumun kalınlığında ve yüzey epitel hücrelerin uzunluğunda azalmalar saptamışlardır.

1.6. Makrolid Antibiyotikler

Hastalıkların sağaltımı sırasında, veteriner hekimlikte sıklıkla kullanılan ilaç grubu içerisinde antibiyotikler önemli bir yer tutmaktadır. Antibiyotikler bakterilerin gelişimini engelleyerek ya da öldürerek etki gösterirler (Akkan ve Karaca 2003). Makrolid grubu antibiyotiklerin özelliği birçok mikroorganizmayı etkileyebilmesidir (Anonim 2016). Solunum yolu ile ilgili durumlar ve mastitis gibi hastalıklarda yüksek doku düzeyine ihtiyaç duyulduğunda ya da ilk kullanılan antibiyotiğin yetersiz kaldığı durumlarda veteriner hekimlerin tercihi makrolid grubu antibiyotikler olmaktadır (Anadon 1998).

Makrolid grubu antibiyotiklerde, 12-20 adet karbon atomu bulunan büyük lakton halkası ve bu halkaya bağlı birkaç Őeker molekülü bulunur (Kaya 2013). Lakton halkası bir tanesi oksijen ve diğeri karbon halkalı 12-14 ya da 16 atomdan oluşur (Akova ve Kayaalp 2012).

Makrolid antibiyotiklerin sınıflandırılmasında, birden fazla kriter göz önüne alınmaktadır. Kimi bilim adamları kimyasal yapılarını temel alarak, kimileri ise ortalama plazma yarı mrlarına göre bir sınıflandırma yapmışlardır (Coonen ve ark 2006).

1.6.1. İlaçların yarı mrlarına göre:

Kısa etkili makrolid ilaçlar: Eritromisin, spiramisin, midekamisin, oleandomisin, troleandomisin, miosamisin, rokitamisin.

Orta etkili makrolid ilaçlar: Roxithromisin, josamisin, klaritromisin, fluritromisin, telitromisin.

Uzun etkili makrolid ilaçlar: Azitromisin, diritromisin (Coenen ve ark 2006).

1.6.2. Yapısında bulunan lakton halkasında karbon atom sayısına göre:

Yarı sentetik % 10'u 13 üyeli, %95' i 15 üyeli olanlar: Tulatromisin

14 üyeli doğal bileşikler: Eritromisin, oleandomisin, TAO vs.

14 üyeli yarı sentetik bileşikler: Diritromisin, fluoritromisin, klaritromisin, roksitromisin

15 üyeli olan, lakton halkası azot grubu içeren bileşikler: Azitromisin

16 üyeli doğal bileşikler: Midekamisin, josamisin, spiramisin

16 üyeli yarı sentetik bileşikler: Miokamisin, rokitamisin, tilmikosin vs.

14 üyeli lakton yapıda eritronolid A halkasında 3 keto grubu taşıyan bileşikler (ketolidler): Telitromisin, setromisin (Kaya 2013).

Makrolid antibiyotikler birçok farklı özelliğe sahiptir. Bu özelliklerin en önemlisi fagositler, hücre ve dokularda yüksek düzeyde birikebilmeleridir. Hücre içi patojenlere karşı oldukça etkili olmaları söz konusu olan bu özellik sayesinde (Bosnar ve ark, 2005). *Gram pozitif* bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda en sık kullanılan antibiyotiklerin başında makrolidler gelmektedir. Eritromisin 14 üyeli bir makroliddir ve klinik olarak kullanılan ilk makrolid antibiyotiktir. İlaç atılımında karşılaşılan sorunlar asit ortama dayanıksız olmasına bağlıdır. Bu sorun yeni makrolidlerin sentezlenmesi çalışmalarına sebep olmuştur (Gaynor ve Mankin 2003). Makrolid antibiyotikler en küçük etkili konsantrasyon altındaki dozlarda bile etkilerini gösterebilmektedir. Ancak etkisini gösterebilmesi için en az üç aylık sağaltım süresi gerekmektedir. Makrolidler dirençli *Pseudomonas* nedenli hastalıklarda bile etkilerini gösterebilmektedir. Gözlemlenen bu klinik etkiler sadece 14-15 C atomlu azitromisin, eritromisin ve klaritromisin sağaltımında söz konusudur (Kanoğlu ve Rubin, 2010). Makrolidler antifungal, antibiyotik ve prokinetik olmak üzere çok farklı biyo-etkinliğe sahiptirler (Kanoğlu ve Rubin 2010). Bunların yanı sıra immunmodülatör etkileri de vardır. Makrolidler birçok öncü yangısal sitokin üretimini etkilemektedir (Rodríguez Cerdeira ve ark. 2012).

Makrolidler protein sentezini peptidil transferaz merkezinin etrafındaki büyük ribozomal alt üniteye bağlanarak önlerler. Bu etki şekli sayesinde hücre büyümesini ve üremesini engellenir. Makrolidlerin ribozom aktiviteyi önleyici etkisi bu güne kadar çok genel bir şekilde anlaşılabilmiştir (Gaynor ve Mankin 2003). Genetik ve

biyokimyasal çalışmalar makrolidlerin 23S rRNA'ya bağlandıklarını göstermektedir. Veteriner pratikte güvenli bir ilaç olarak kabul edilmesinin sebebi memelilerdeki ribozomlara bağlanmamasıdır. Bakterilerde 50S ribozomal alt birime etki ederler (Mankin, 2008).

Makrolidler, yan etkileri az olduğu düşünülen bir ilaç grubudur. Mide bulantısı ve ishal gibi makrolidlerin neden olduğu yan etkiler hafif seyrederek ve sağaltımın kesilmesini gerektirmez. Ancak, makrolidle tedavi edilen hastalarda QT uzaması görülmektedir. QT aralığı, ventriküler miyokardiyumun ventriküler repolarizasyona kadarki en erken aktivasyonunun bir ölçüsüdür. Bu durum belirli bir aritmi tetikleme riski ile ilişkilidir. Eritromisin, telitromisin, azitromisin ve klaritromisin bazen tek başına kullanıldığında QT uzamasına neden olabilirler (Guo ve ark 2010). Eritromisinde bazı hastalarda kusma ve bulantı gibi yan etkiler görülmektedir. Bunun altında yatan neden ise mide ve bağırsakta motilin reseptörlerini uyarıp kasılmalara neden olmasıdır (Galligan ve Vanner 2005).

Yukarıda belirtilen yan etkilerin yanı sıra veteriner pratikte faydalı olan antifungal, antiparaziter, yangı önleyici etkili makrolidler hem yeni sentezlenmekte hem de uzun zamandan beri piyasada bulunmaktadır. Poliyen makrolid antibiyotikler 200'den fazla üyesi bulunan bir grup ilaçtır. Amfoterisin B, nistatin ve pimarisin hâlen veteriner hekimlikte de geniş şekilde kullanılan antifungal ilaçlardır. Hayatı tehdit edici fungal enfeksiyonların artması ve direnç gelişimi, yeni antifungal ilaçlara olan ilgiyi arttırmaktadır (Rychnovsky 1995). Günümüzde daha etkin antifungal maddelerin sentezi yapılabilmektedir; bunlar mycotsin A, roksatisin, filipin 3, foflamiosin ve dermostatindir (Evans ve Konnel 2003). Makrolid antibakteriyel maddeler apikoplast ribozomu hedef alarak parazit proliferasyonunu engeller.

Laboratuvar ve klinik çalışmalar azitromisinin toksoplazma ve plazmodium etkenlerine karşı da etkili olduğunu göstermiştir. Bunun yanı sıra N-benzil-azitromisin ve N-fenilpropil azitromisinin güçlü antiparaziter etkisi olduğu gözlenmiştir (Lee ve ark 2011).

Diğer antibiyotiklerden farklı olarak, makrolid grubu ilaçların antibiyotik özelliklerinin yanı sıra antiinflamatuvar etkileri de mevcuttur. Bu özellik iki farklı mekanizmayla oluşur. İlki makrolidlerin ribozomları hedef alan etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bu etkiyle proinflamatuvar etkili mikrobiyal toksin ve diğer

virulens etkenlerinin oluşumunu engellemektedirler. İkinci etki doğal ve kazanılmış immun sistem hücrelerine olan etkisinden kaynaklanmaktadır. Makrolidler solunum yolu ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olan *Gram pozitif* bakterilere etkilidir. Riketsia, klamidia, mycoplasma, pneumonia ve bazı patojen *Gram negatif* bakteriler dahil olmak üzere *Bacterioides fragilis*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter türleri*, *Haemophilus influenza*, *Helicobacter pylori* gibi patojen bakterilere de etkilidir. Makrolidler protein sentezini inhibe ederler (Steel ve ark 2012).

1.7. Yeni Makrolidler

Yeni geliştirilen makrolidler eritromisine göre daha yüksek oral biyoyararlanım, serum ve dokularda daha uzun ve yüksek düzeyde bulunma gibi üstünlükleri vardır. Örneğin roksitromisinin oral biyoyararlanımı farelerde %72 iken sıçanlarda %75'e kadar çıkmaktadır. Ayrıca eritromisine göre serum ve dokudaki düzeyi daha yüksek ve atılma yarı ömrü daha uzun olmaktadır. Diritromisinin ise fare, sıçan ve rhesus maymununda serum düzeyleri eritromisine göre düşük olsa bile daha uzun süre kalmaktadır. Azitromisin ise eritromisine oranla fare, sıçan ve av köpeklerinde daha yüksek biyoyararlanım göstermekte, serumda daha yüksek düzeyde bulunmakta ve doku/serum oranı daha yüksek olmaktadır. Klaritromisin ve rokitomisinde de benzer üstün özellikler bulunmaktadır (Kirst ve Sides 1989).

1.8. Gamitromisin

Gamitromisin, 15 üyeli yarı sentetik azalid alt sınıfına ait makrolid grubu bir antibiyotiktir. Lakton halkanın 7a pozisyonunda alkilenmiş nitrojen atomu bulunmaktadır. Gamitromisin azalid grubu antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini paylaştığı için, sığırların solunum yolu hastalıklarının tedavisi ve korunmasında kullanılmaktadır (Kellermann ve ark 2014). Huang ve ark (2009), 3 mg/kg damar içi (Dİ) gamitromisin uyguladıkları sığırlarda, önemli farmakokinetik parametreleri Eğri Altında Kalan Alan _{sonsuz} (EAA_{inf}): 4,28±0,536 µg

saat/mL, $t_{1/2}$: 44.9±4,67 saat, V_{ss} : 24,9±2,99 L/kg ve Cl_{obs} : 712±95.7 mL/saat/kg olarak bulunmuşlardır. Aynı çalışmada 3, 6, 9 mg/kg deri altı (SC) gamitromisin sığırlara tek doz olarak verilmiş ve gamitromisinin iyi emildiği ve biyoyararlanımının da çok iyi (%97,6-112) olduğu saptanmıştır. 10 mg/kg sc gamitromisini 4 sığıra uygulamışlar ve gamitromisinin sinovial sıvıdaki farmakokinetiğini değerlendirmişlerdir. Buna göre ortalama T_{max} : 8 saat, $t_{1/2}$: 77,9±30 saat, EAA_{0-inf} : 6,5±2,9 µg saat/mL olarak bulunmuştur (Jones ve ark 2015).

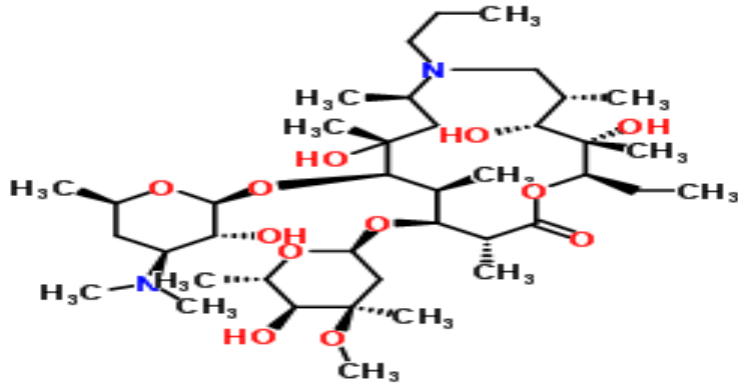
Gamitromisin sadece sığırlar için ruhsatlandırılmış (Zactran®) bir ilaçtır (Watteyn ve ark 2013). Ancak gamitromisinin farmakokinetiği 4 haftalık broyler ırkı tavuklarda çalışılmış ve 6 mg/kg SC bolus tarzında uygulanan gamitromisinin %102,4 biyoyararlanıma sahip olduğunu bulunmuştur. Yine de gamitromisin vücuttan yavaş atıldığı için besin değeri olan kanatlılarda kullanılması problem olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Watteyn ve ark, 2013). Taylarda yapılan bir çalışmada 6 mg/kg kas içi gamitromisin hücre içi *Rhodococcus equi* etkenine karşı azitromisin ve eritromisin kadar etkili bulunmuştur (Berghaus ve ark 2012).

Gamitromisinin embriyo ve fetus üzerinde toksik etkilerine ilişkin çalışmalar fare ve sıçan gibi deney hayvanlarında yapılmıştır. Sıçanlarda fetal toksik etki için NOAEL'in (Hiç ters etki göstermeyen düzey) 150 mg/kg/gün olduğu saptanmıştır. Farelerde ise bu düzey 300 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Farelerde 300 mg/kg/gün düzeyinde uterus ağırlığı azalmış ve fetus ağırlığı da azalmıştır (EMEA 2008). Çizelge 1.8.1' de gamitromisinin sığırlarda kullanılma dozu ve kesim öncesi bekleme süresi verilmiştir.

Çizelge 1.7. Gamitromisinin sığırlarda kullanılma dozu ve kesim öncesi bekleme süresi (Sharp ve Corp 2009).

Makrolid	Tür	Doz	Bekletme Süreleri (gün)	Sütten Atılma Süresi (saat)
Gamitromisi	Sığır	6mg/kg SC,	63 ^a	-
n		günde bir kez		

^aAB'de kabul edilen bekleme süresi; Bu süre Amerika Birleşik Devletleri'nde 35 gün, Kanada'da ise 49 gündür.



Şekil 1.1. Gamitromisinin kimyasal şekli (Anonim 2018)

1.8.1. Çalışmanın Amacı

Antibiyotiklere karşı dirençlilik olguları ortaya çıktıkça yeni antibiyotik türevlerine ihtiyaç da artmaktadır. Bulunan bu antibiyotik türevleri daha uzun etkili ve daha geniş etki spektrumlu olmaktadır. Makrolid antibiyotiklerin antibakteriyal etkinliklerinin yanı sıra istenen ya da istenmeyen birçok etkileri de bulunmaktadır. İstenmeyen yan etkileri arasında kusma, karın ağrısı ve karın krampları gibi sindirim sistemi ile ilgili olanlar bulunur. Ayrıca antifungal immunmodülatör etkileri de vardır. Makrolidler birçok öncü yangısal sitokin üretimine etki eder. Birçok etkiye sahip bu ilaçların diğer etkilerini de değerlendirmek, ilacın olası fayda ve zararlarını değerlendirmek açısından önemlidir. Gamitromisin, 15-üyelı yarı sentetik azalid alt sınıfına ait makrolid grubu bir antibiyotiktir. Gamitromisin sığırların solunum yolu hastalıklarının tedavisi ve korunmasında kullanılmaktadır. Gamitromisin ile ilgili olarak farmakokinetik çalışmalar olmakla birlikte, *in vitro* uterus kası üzerine etkisini belirleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Gamitromisinin *in vitro* uterus kası üzerine etkisini belirleyecek bu çalışma ile olası yan etkileri değerlendirmeye katkı sağlayacaktır. Uterus kası kasılma ve gevşeme cevapları doğum ve üreme gibi birçok faktörü etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı, gamitromisinın rat uterus düz kasları üzerine etkisinin araştırılmasıdır. Bulunacak sonuçlar gamitromisinın uterus düz kası ve onunla bağlantılı olaylara ne gibi etkileri olabileceğini gösterebilir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Deney Hayvanları

Deneylede 200-250 gram (g) ağırlığında, 4-5 aylık 16 adet hiç doğum yapmamış Wistar albino dişi sıçandan izole edilen 44 uterus dokusu kullanıldı. Deneyde kullanılan dişi doğum yapmamış sıçanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık altında, yem ve su kısıtlaması yapılmadan aynı kafeste tutuldu. Tüm hayvanlar deney süresince Kırıkkale Üniversitesi Hüseyin Aytemiz Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde bakıldı. Çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 22.06.2018 tarihli, 18/06 toplantı sayısı, 34 numaralı toplantı kararı ile onaylanmıştır.

2.2. Kullanılan Deney Araçları

İzole Organ Banyosu, Biopac Systems Mp 35 (Commat, Türkiye)

Polygraph sistem, İzometrik gerim ileticisi, Bilgisayar

Vorteks

%95 O₂ ve %5 CO₂ içeren gaz tüpü karışımı

pH metre (OHAUS)

Hassas terazi (Precisa XB 220 A-İsviçre)

Otomatik pipetler (Eppendorf Research Plus 20-200 mikroL, Socorex 0,5-10 mikroL)

Cerrahi malzemeler (kalın ve ince uçlu makaslar, pensler)

Distile su cihazı (Tetra Zeneer RO 180)

2.3. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Gamitromisin (Vetranal, Sigma 32161): Dimetil sülfoksit (DMSO) da çözöldü ve 10⁻³ M derişim stok olarak saklandı.

Dimetilsülfoksit (Ambresco, 0231)

Oksitosin (Vetaş)

Atropin sülfat monohidrat (Chem Cruz, sc-203322)

Kloprostenol sodyum (Estrumate, Vetaş)

Ketamin (Ketalar Pfizer)

Ksilazin (Rompun Bayer)

Dale çözeltisi: NaCl 154 mM, KCl 5,63 mM, NaHCO₃ 5,95 mM, CaCl₂ 1,63 mM, MgCl₂ 0,024 mM ve dekstroz 2,77 mM

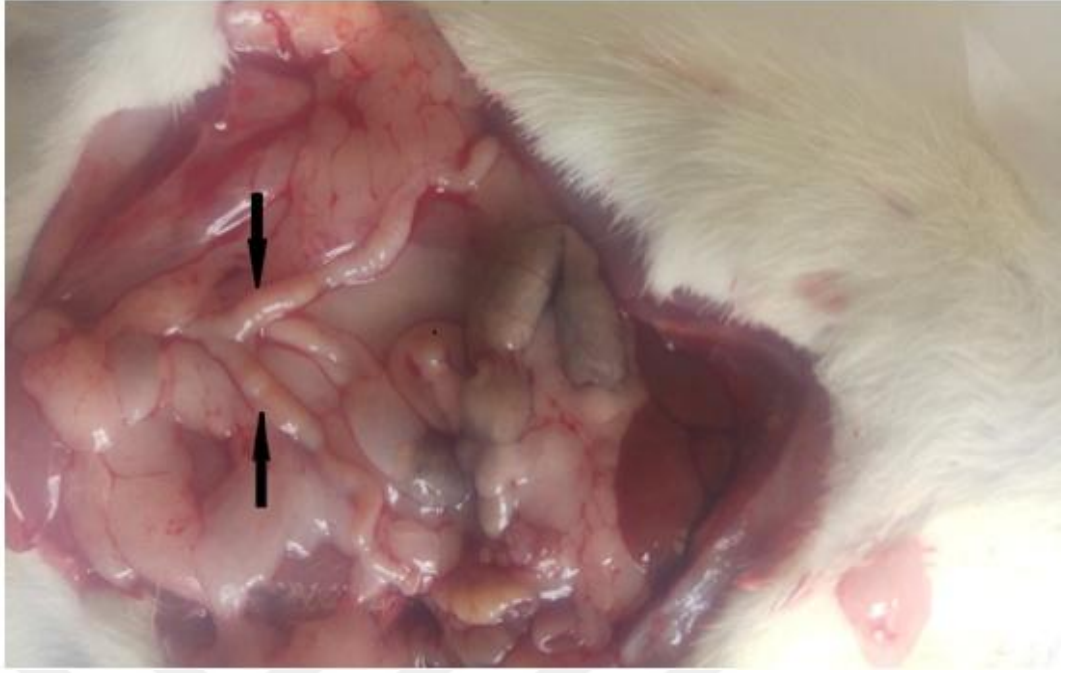
2.4. Yöntem

2.4.1. Sıçan Uterusunun İzolasyonu

Çalışmada kullanılan dişi sıçanlar periton içi (ip) ketamin (50 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) verilerek anestezide alındı. Sıçanlar anestezide altındayken, karın ön duvarı açıldı ve uterus dokusu alındı (Şekil 2.1, Şekil 2.2).

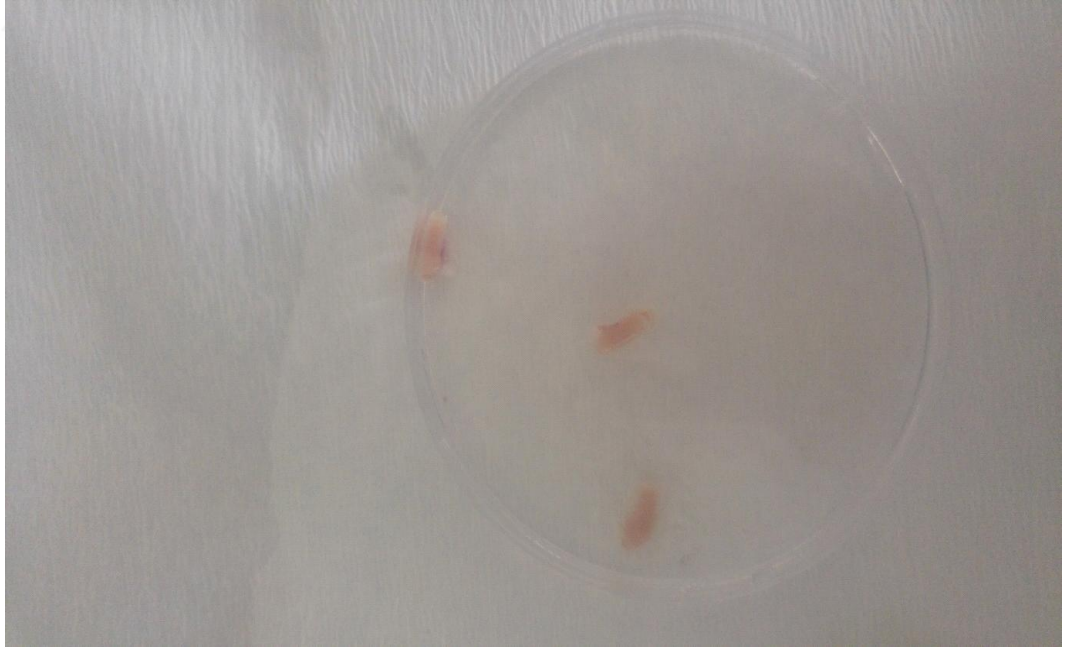


Şekil 2.1. Anestezide altındaki dişi sıçanın karın ön duvarının açılması



Şekil 2.2. Ratta abdominal iç organlar ve uterusun görünümü

Bu işlemi takiben alınan sağ ve sol uteruslar içinde Dale çözeltilisi bulunan petri kutusuna alınarak dikkatli bir şekilde çevre dokularından temizlendi (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Dişi rat uterusunun çıkartılıp, Dale çözeltilisi bulunan petri kutusunda çevre dokularından temizlenerek elde edilmesi

Uterus izole edilerek, 10 mL Dale çözeltilisi bulunan izole organ banyosunda izometrik gerim ileticisine 1 g ön gerim verilerek asıldı. Çalışmada organ

banyolarının ısısı 37°C' ye ayarlandı ve izole edilen uterus dokuları deney boyunca %95 O₂ (oksijen) ve %5 CO₂ (karbondioksit) karışımı ile canlılığı devam ettirildi (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Rat uterus örneklerinin izole organ banyosuna 1 g ön gerim ile asılması

2.5. Deney Protokolü:

Yukarıda belirtildiği gibi uterus dokusu izole edildi, içinde 10 mL Dale çözeltisi bulunan izole organ banyosunda izometrik gerim ileticisine bağlandı ve 1 g ön gerilim verildi. 30 dakikalık dengelenme periyodunun ardından deney protokolüne geçildi. Dengeleme süresi boyunca preparatlar 15 dakika ara ile iki kez Dale solüsyonu ile yıkandı.

2.6. Ön Çalışma

Çalışmada kullanılacak derişimleri tespit etmek amacıyla gamitromisinin 3 değişik derişimi (10^{-7} , 10^{-6} ve 10^{-5} M) çalışıldı. Üç dişi Wistar rat uterusundan elde edilen 8 doku, 37°C 'lik organ banyosunda 30 dk. dengelendi. 5 dk. spontan kasılma alındıktan sonra 5 dk. 10^{-7} M gamitromisin uygulandı. 5 dk. ara ile 3 kez doku yıkandıktan sonra 5 dk. lık kontrol spontan kasılması elde edildi ve 10^{-6} M gamitromisin uygulaması yapıldı. 5 dk. ara ile 3 kez doku yıkandıktan sonra 5 dk. lık kontrol spontan kasılması elde edildi ve 10^{-5} M gamitromisin uygulaması yapıldı. Aynı hayvandan alınan dokular başka bir banyoya asıldı aynı sulandırmaya maruz bırakılmış çözücüsü dimetilsülfoksit (DMSO) ile aynı protokol uygulandı. Elde edilen sonuçlarda kullanılan derişimler bir fark yaratmayınca en yüksek derişim olan 10^{-5} M derişim ile çalışmaya devam edildi.

Çalışma dört adet grupta dört protokol uygulanarak yürütüldü.

1.Grup (1. Protokol): 30 dakika dengeleme periyodunun ardından 10 dk spontan kasılmalar ölçüldü. Beş dk ara ile Dale solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Ardından DMSO 10 dk süreyle uygulandı. Tekrar 5 dk. ara ile 3 kez Dale solüsyonuyla yıkanan doku 10 dk spontan kasılma sürecine geçildi. Süre bitiminde yıkama işlemi yapıldı ve 10 dk boyunca 10^{-5} M gamitrosin uygulandı.

2.Grup (2. Protokol): Otuz dk dengeleme periyodu uygulandı. 10 dk. (2,5 mIU/ mL) oksitosin uygulandı (Öcal ve ark. 2004). Ardından yıkama yapılmadan 10 dk. lık sürede DMSO uygulandı. 5 dk. ara ile 15 dk. boyunca 3 kez uterus dokularının yıkanmasının ardından, 10 dk (2,5 mIU/ mL) oksitosin uygulandı, yıkama yapılmadan üzerine 10^{-5} M gamitromisin 10 dk. boyunca denendi.

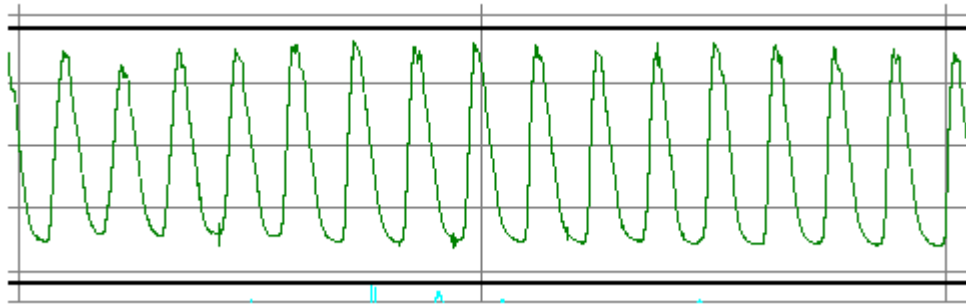
3.Grup (3. Protokol): Otuz dk dengeleme süresinden sonra 10 dk. boyunca 10^{-8} M (Martinez Mir 2002) atropin uygulaması yapıldı. Üzerine herhangi bir uygulama yapılmadan DMSO in etkisi 10 dk. süre ile uygulanarak değerlendirildi. Ardından 5 dakika ara ile 3 kez yıkama işlemi yapıldı. 10 dakika boyunca 10^{-8} M atropin ve yıkama yapılmadan üstüne 10 dk. boyunca 10^{-5} M gamitromisin uygulandı.

4.Grup (4. Protokol): Otuz dk. dengeleme periyodunun ardından, 10 dk. boyunca 0,625µg kloprostenol 10 mL izole organ banyosuna uygulandı. Yıkamadan DMSO 10 dk. boyunca uygulandı. Ardından 5 dk ara ile 3 kez yıkama işlemi yapıldı. Yine 10 dk boyunca 0,625µg kloprostenol 10 mL izole organ banyosuna uygulandı. Yıkamadan 10^{-5} M gamitromisinin 10 dk. boyunca uygulaması yapıldı.

2.7. Elde Edilen Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde uterus dokusunda meydana gelen kasılmaların ortalama amplitüd ve frekans değerlerinin sonuçları kullanıldı. Çalışma protokollerinin spontan kasılma ve kullanılan uterus kasılması oluşturan maddeler (oksitosin ve bir PGF₂alfa analogu olan kloprostalen sodyum) ile oluşturulan kasılmalarının frekansları ortalama amplitüdü ve pik amplitüd değerleri karşılaştırıldı. Çalışmada yapılan ön çalışmada 5dk'lık zaman dilimi; diğer uygulamalarda ise 10 dk.'lık zaman diliminde oluşan kasılmalarındaki değişimler veri olarak kullanıldı. Frekans değeri 10 dk.'lık zaman diliminde oluşan tüm kasılmaların tepe noktaları sayılarak adet olarak tespit edildi.

Ortalama amplitüd hesaplanırken; 10 dk'lık zaman diliminde bazal çizgiye göre oluşan tüm kasılmaların amplitüdü (amplitüdü ulaşılan en yüksek kasılmadan bazal çizgideki değer çıkartılarak bulundu) tek tek ölçülerek ortalamaları alındı. Pik amplitüd 10dk'lık periyotta bazal çizgiye göre oluşan en yüksek kasılmanın değeri alınarak hesaplandı. Bu değerler mg cinsinden belirlendi. Şekil 2.5' de uterus düz kası için kasılma örneği gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Rat uterus düz kasının spontan kasılmaları

2.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalar “SPSS 15 Windows için” istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Araştırmanın verileri aritmetik ortalama ve standart hata şeklinde verildi. Öncelikle normalite testi yapıldı. Normal dağılım gösteren verilerde ikili gruplar arasında “eşli gruplar t testi”, normal dağılım göstermeyen verilerde ise “Wilcoxon Signed Ranks non parametrik testi” kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



3. BULGULAR

3.1. Ön Çalışma Bulguları:

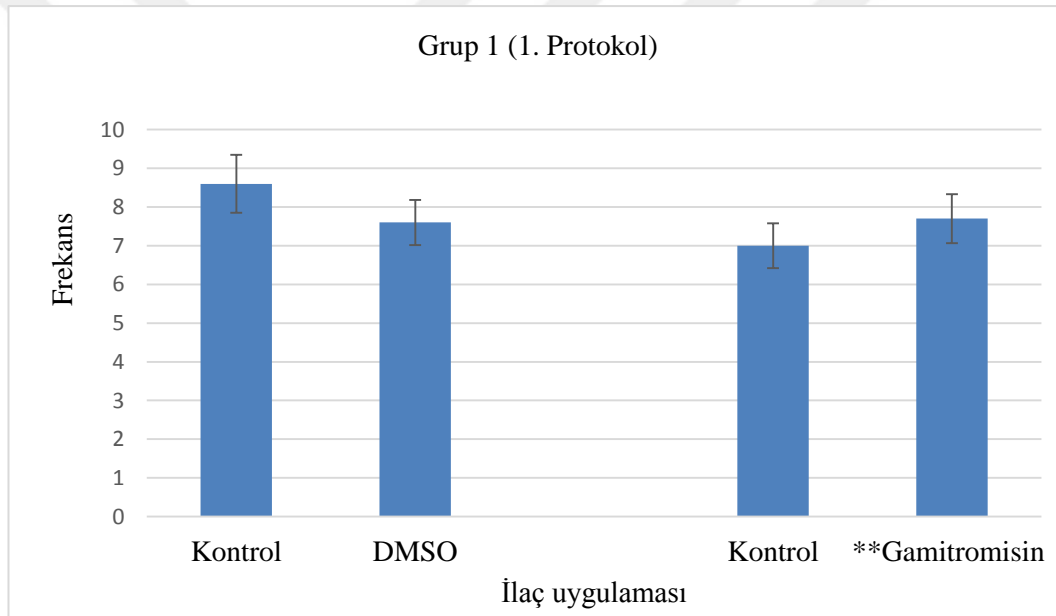
Çalışmada öncelikle kullanılacak derişim için ön çalışma yapıldı. Üç adet hayvandan elde edilen 8 izole uterus preparatında yapılan deneyler sonucunda; elde edilen sonuçlarda kullanılan derişimler istatistiksel olarak bir fark yaratmayınca (Çizelge 3.1) en yüksek derişim olan 10^{-5} M derişim ile çalışmaya devam edildi.

Çizelge 3.1. Ön deneme sonucunda elde edilen değerlerin ortalama amplitüd ve frekans değerleri.

Uygulama (n:4)	Ortalama amplitüd	Frekans	Uygulama (n:4)	Ortalama amplitüd	Frekans
Kontrol	2324,58±317,15	7,50±2,33	Kontrol	2560,43±1109,32	7,50±1,04
10^{-7} M Gamitromisin	2593,88±353,29	7,25±1,97	DMSO (Gamitromisin 10^{-7} M ile aynı oranda sulandırılmış)	2407,10±970,81	7,50±1,04
P	>0,05	>0,05	P	>0,05	>0,05
Kontrol	2323,48±401,96	7,50±1,66	Kontrol	2490,60±665,50	6,50±1,19
10^{-6} M Gamitromisin	2474,08±463,71	7,50±2,10	DMSO (Gamitromisin 10^{-6} M ile aynı oranda sulandırılmış)	2287,28±568,79	7,25±0,75
P	>0,05	>0,05	P	>0,05	>0,05
Kontrol	2356,05±296,57	6,25±1,70	Kontrol	2016,35±511,19	7,25±0,86
10^{-5} M Gamitromisin	2014,93±251,67	6,25±1,70	DMSO (Gamitromisin 10^{-5} M ile aynı oranda sulandırılmış)	1619,20±406,10	7,00±0,71
P	>0,05	>0,05	P	>0,05	>0,05

3.2. Grup 1 (1. Protokol) Bulguları:

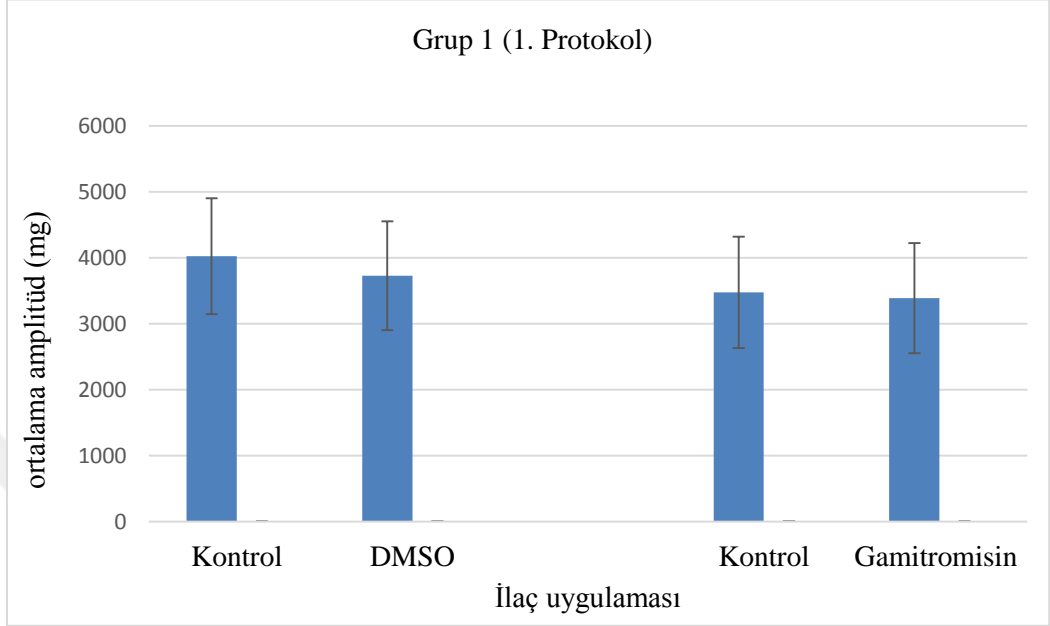
Çalışmada yapılan ilk protokol bulgularına göre 10 dk'lık süreç içerisinde alınan spontan kasılmaların (Kontrol) frekans değeri ($8,60 \pm 0,75$) ile DMSO uygulamasının frekans değeri ($7,60 \pm 0,58$) arasında istatistiksel açıdan önemlilik yokken ($P > 0,05$); gamitromisin (10^{-5} M) uygulamasının frekans değeri ($7,70 \pm 0,63$) istatistiksel olarak kendinden önceki spontan kasılmaların frekans değerinden ($7,00 \pm 0,58$) istatistiksel olarak büyük bulunmuştur ($P \leq 0,01$) (n: 10). Ancak DMSO ve 10^{-5} M gamitromisin uygulamasının frekansları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır ($P > 0,05$) (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Kontrol, DMSO (Dimetilsülfoksit ve kontrol, Gamit (Gamitromisin)' in frekans değerleri (adet). n: 10, **Gamitromisin uygulaması ile kontrolünün frekans değerleri arasındaki fark önemlidir ($P \leq 0,01$). DMSO ve Gamit uygulaması arasında bir fark yoktur ($P > 0,05$).

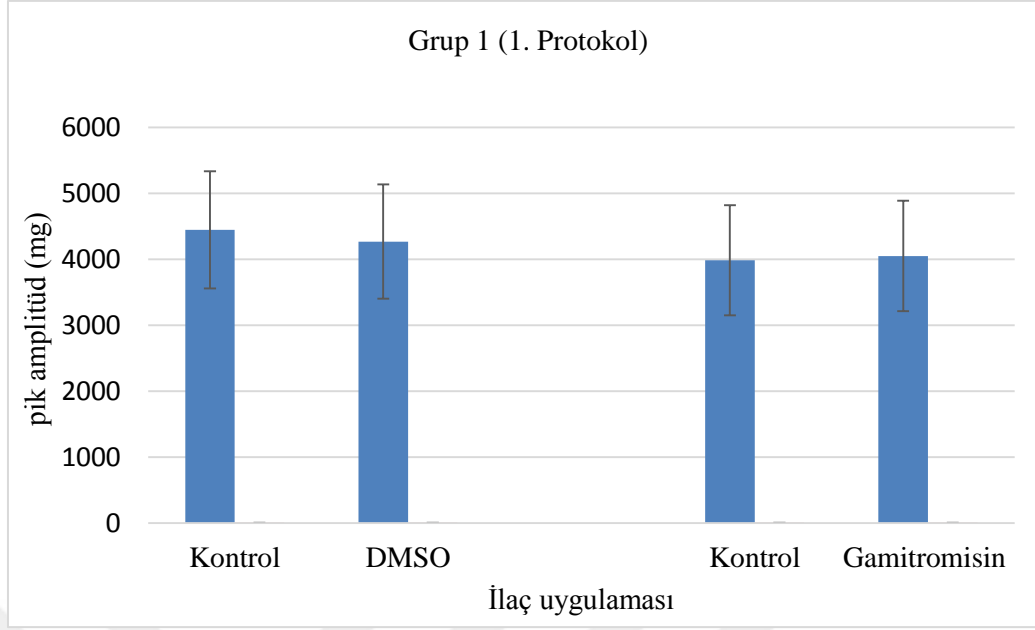
Yine çalışmada yapılan ilk protokol bulgularına göre 10 dk'lık süreç içerisinde alınan spontan kasılmaların (Kontrol) ortalama amplitüd değerleri ile ($4025,41 \pm 879,75$ mg) ile DMSO uygulamasının ortalama amplitüd değeri ($3730,27 \pm 825,65$ mg) arasında istatistiksel açıdan önemlilik bulunmamıştır ($P > 0,05$). Gamitromisin (10^{-5} M) uygulamasının ortalama amplitüd değeri ($3388,90 \pm 835,49$

mg) ile kendinden önceki spontan kasılmaların ortalama amplitüd değeri ($3477,47 \pm 842,34$ mg) istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($P > 0,05$) (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Kontrol, DMSO (Dimetilsülfoksit ve kontrol, Gamitromisin)' in ortalama amplitüd değerleri (mg). n: 10, gruplar arasında önemlilik yoktur ($P > 0,05$).

Çalışmanın pik amplitüd değerleri değerlendirildiğinde; 10 dk.lık süreç içerisinde alınan spontan kasılmaların (Kontrol) pik amplitüd değerleri ile ($4448,44 \pm 888,85$ mg) ile DMSO uygulamasının pik amplitüd değeri ($4270,78 \pm 865,63$ mg) arasında istatistiksel açıdan önemlilik bulunmamıştır ($P > 0,05$). Gamitromisin (10^{-5} M) uygulamasının pik amplitüd değeri ($4052,04 \pm 835,94$ mg) ile kendinden önceki spontan kasılmaların pik amplitüd değeri ($3985,91 \pm 835,41$ mg) istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($P > 0,05$), (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. DMSO (Dimetilsülfoksit) ve Gamit (Gamitromisin) in kontrolleri ve pik amplitüd değerleri (mg). n: 10, gruplar arasında önemlilik yoktur ($P>0,05$).

Çizelge 3.2' de 1. Protokolden elde edilen kasılmaların frekans (adet), ortalama amplitüd (mg) ve pik amplitüd değerleri verilmiştir.

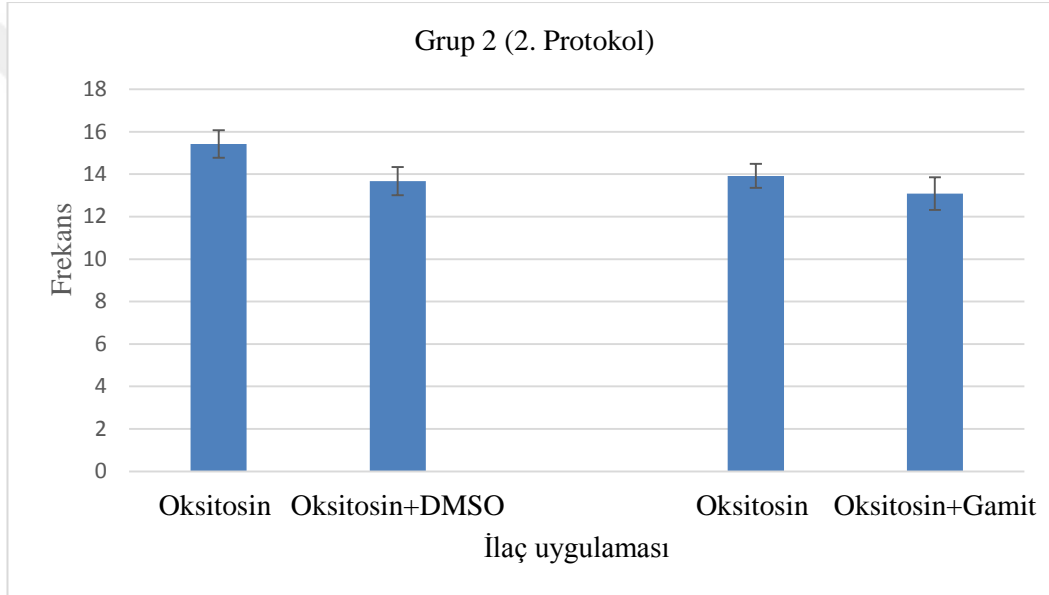
Çizelge 3.2. Grup1 (1. Protokol) frekans, ortalama amplitüd (mg) ve pik amplitüd (mg) bulguları

Parametreler	Kontrol	DMSO	P	Kontrol	Gamit	P
Frekans	8,60±0,75	7,60±0,58	0,16	7,00±0,58	7,70±0,63**	0,01
Ortalama amplitüd	4025,41±879,75	3730,79±825,65	0,21	3477,47±842,34	3388,90±835,49	0,29
Pik amplitüd	4448,44±888,85	4270,78±865,63	0,35	3985,91±835,41	4052,04±835,94	0,60

DMSO: Dimetilsülfoksit), Gamit: Gamitromisin. **Gamitromisin uygulamasını frekans değeri ile kontrolünün frekans (adet) değerleri arasındaki fark önemlidir ($P\leq 0,01$). DMSO ve Gamitromisin uygulaması arasında frekans değerleri yönünden bir fark yoktur ($P>0,05$). Ayrıca ortalama amplitüd (mg) ve pik amplitüd (mg) değerleri arasında gruplar arasında bir fark bulunmamıştır ($P>0,05$). n: 10 (n: uterus sayısı).

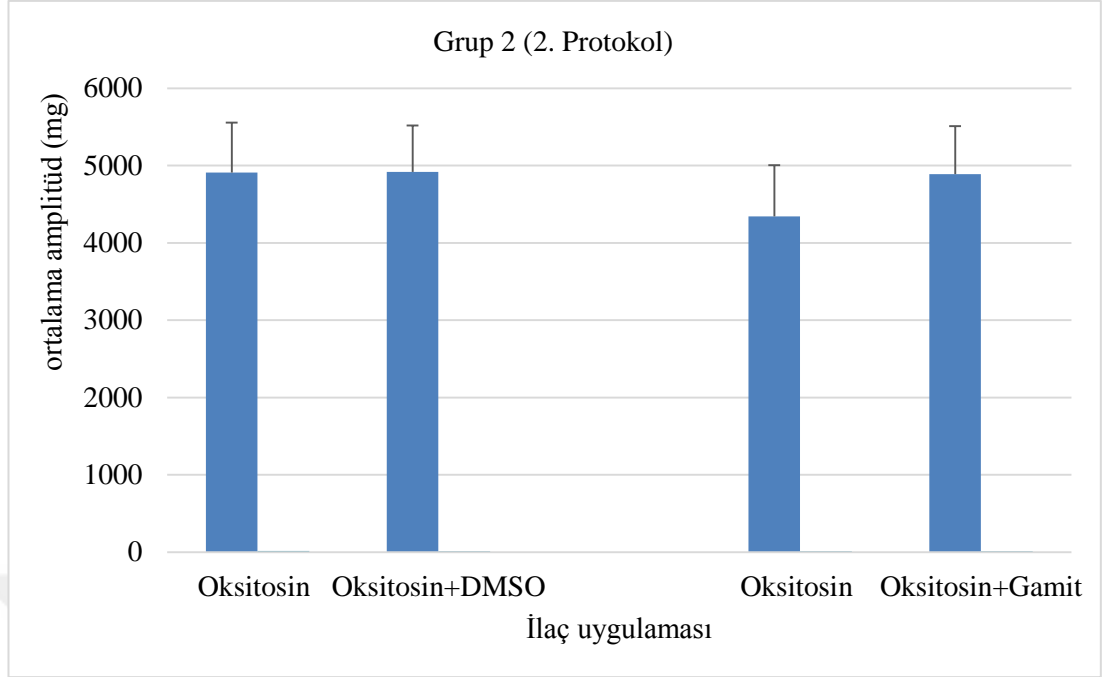
3.3. Grup 2 (2. Protokol) Bulguları:

Çalışmada yapılan ikinci protokol bulgularına göre 10 dk'lık süreç içerisinde alınan 2,5 mIU/mL oksitosin kasılmalarının frekans değeri ($15,42 \pm 0,65$) ile üzerine uygulanan DMSO uygulamasının frekans değeri ($13,67 \pm 0,66$) arasında istatistiksel açıdan bir fark bulunamamıştır ($P > 0,05$). Oksitosin kasılmalarının frekansı ile ($13,92 \pm 0,56$) bu kasılmaların üzerine uygulanan 10^{-5} M gamitromisinin frekans değeri ($13,08 \pm 0,77$) arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır (n:12), (Şekil 3.4).



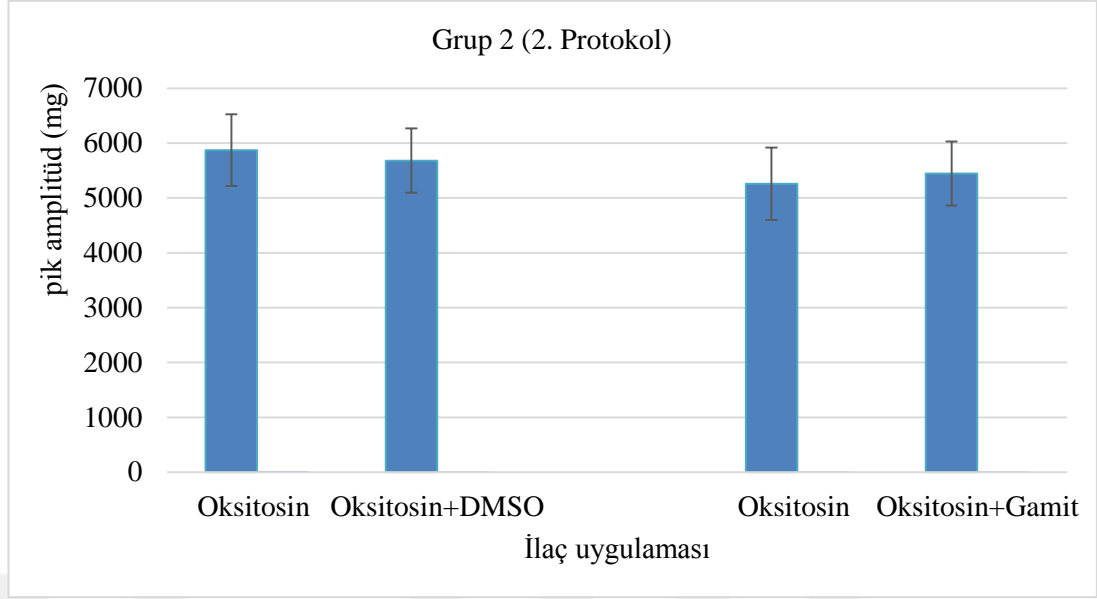
Şekil 3.4. Oksitosin kasılmaları üzerine DMSO uygulamasının, yine oksitosin kasılmaları üzerine gamitromisin uygulamasının oluşturduğu kasılmaların frekans değerleri (adet). (n: 12, $P > 0,05$).

On dk'lık süreç içerisinde alınan 2,5 mIU/mL oksitosin kasılmalarının ortalama amplitüd değeri ($4910,42 \pm 645,77$ mg) ile üzerine uygulanan DMSO uygulamasının ortalama amplitüd değeri ($4918,19 \pm 602,73$ mg) arasında istatistiksel açıdan önemlilik ($P > 0,05$) bulunmamıştır. Oksitosin kasılmalarının ortalama amplitüd değeri ile ($4341,75 \pm 663,42$ mg) bu kasılmaların üzerine uygulanan 10^{-5} M gamitromisinin ortalama amplitüd değeri ($4889,03 \pm 621,70$ mg) arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır (n:12), (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Oksitosin kasılmaları üzerine DMSO uygulamasının, yine oksitosin kasılmaları üzerine gamitromisin uygulamasının oluşturduğu kasılmaların ortalama amplitüd değeri. (n: 12, P>0,05)

On dk. lık süreç içerisinde alınan 2,5 mIU/mL oksitosin kasılmalarının pik amplitüd değeri (5873,21±655,66 mg) ile üzerine uygulanan DMSO uygulamasının pik amplitüd değeri (5681,73±584,92 mg) arasında istatistiksel açıdan önemlilik (P>0,05) bulunamamıştır. Oksitosin kasılmalarının ortalama amplitüd değeri ile (5258,14±660,47 mg) bu kasılmaların üzerine uygulanan 10^{-5} M gamitromisinin ortalama amplitüd değeri (5445,92±581,15 mg) arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır (P>0,05) (n:12), (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Oksitosin kasılmaları üzerine DMSO uygulamasının, yine oksitosin kasılmaları üzerine gamitromisin uygulamasının oluşturduğu kasılmaların pik amplitüd değeri (n: 12, P>0,05)

Çizelge 3.3' de 2. Protokolden elde edilen kasılmaların frekans (adet), ortalama amplitüd (mg) ve pik amplitüd değerleri verilmiştir

Çizelge 3.3. Grup 2 (2. Protokol) frekans, ortalama amplitüd (mg) ve pik amplitüd (mg) bulguları

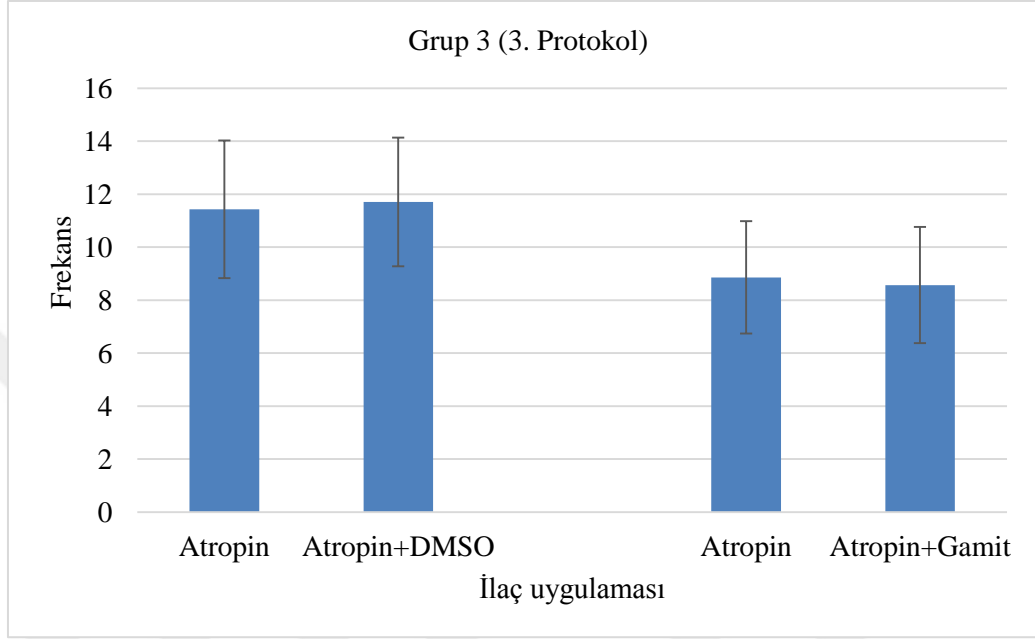
Parametreler	Oksitosin	Oksitosin+DMSO	P	Oksitosin	Oksitosin+Gamit	P
Frekans	15,42±0,65	13,67±0,66	0,06	13,92±0,56	13,08±0,77	0,13
Ortalama amplitüd	4910,42±645,77	4918,19±602,73	0,93	4341,75±663,42	4889,03±621,70	0,08
Pik amplitüd	5873,21±655,66	5681,73±584,92	0,14	5258,14±660,47	5445,92±581,15	0,24

On dk' lık süre içinde 2,5 mIU/mL oksitosin kasılmaları üzerine DMSO uygulamasının, yine oksitosin kasılmaları üzerine 10^{-5} M gamit (gamitromisin) uygulamasının oluşturduğu kasılmaların frekans (adet), ortalama amplitüd (mg) ve pik amplitüd (mg) değerleri arasında fark yoktur (P<0,05). (n: 12) (n: uterus sayısı)

3.4. Grup 3 (3. Protokol) Bulguları

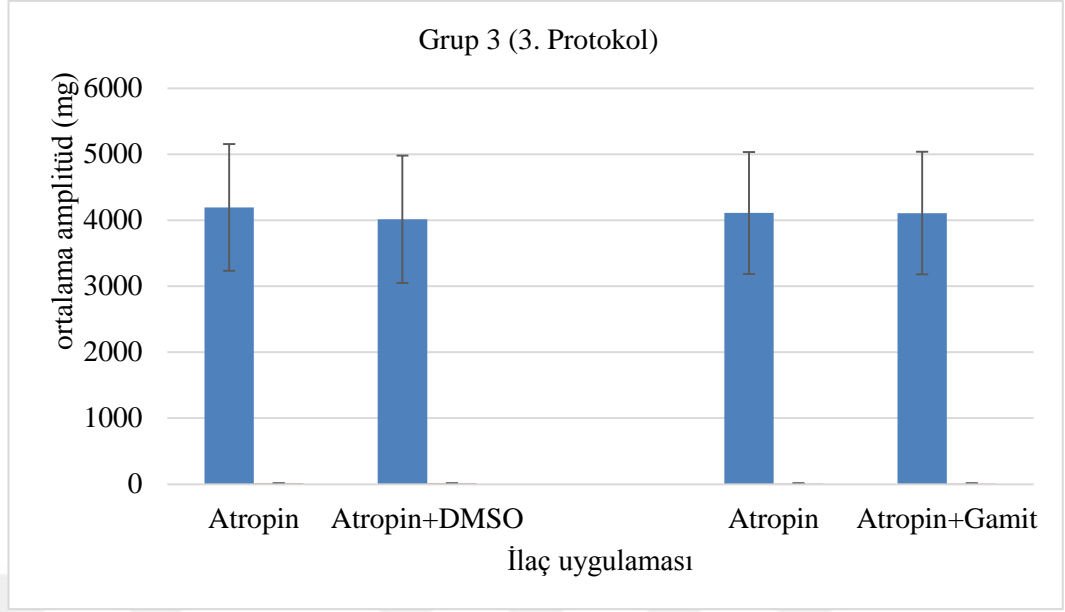
Çalışmanın 3. Protokol bulgularına göre, 10 dk' lık zaman periyodunda 10^{-8} M atropinin uygulamasının uterus düz kas kasılmalarının frekans değeri (11,43±2,60) ile üzerine uygulanan DMSO uygulamasının frekans değeri (11,71±2,43) arasında

istatistiksel açıdan önemlilik ($P>0,05$) bulunamamıştır. Atropin uygulamasında sonraki uterus düz kas kasılmalarının frekansı ile ($8,86\pm 2,12$) bu kasılmaların üzerine uygulanan 10^{-5} M gamitromisinin frekans değeri ($8,57\pm 2,19$) arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($n:7$, $P>0,05$), (Şekil 3.7).



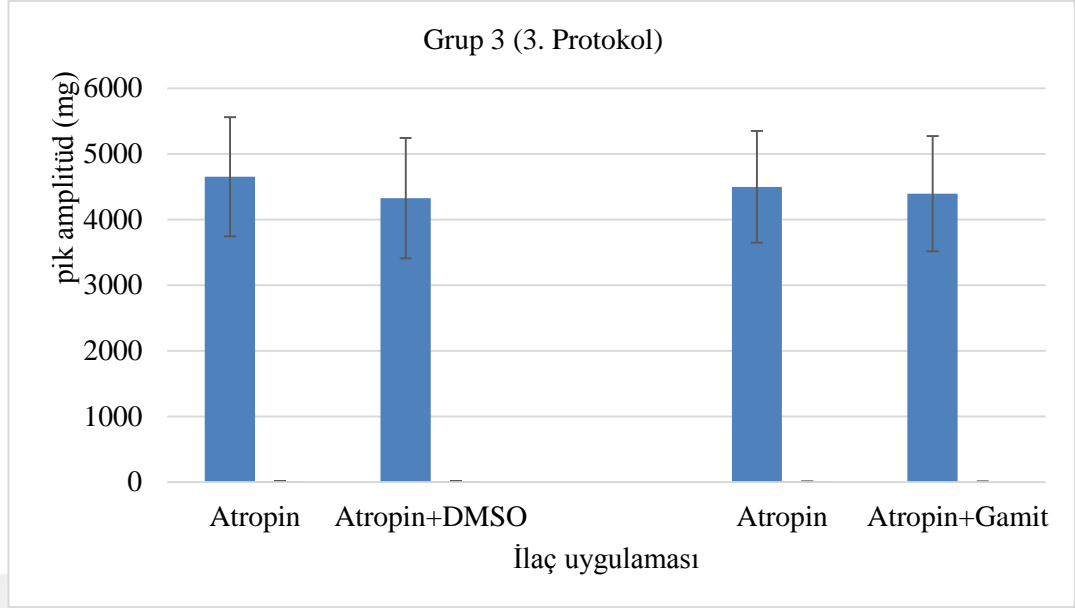
Şekil 3.7. Atropin (10^{-8} M) 10 dk inkübasyonunun DMSO ve 10^{-5} M gamitromisinin uterus kasılmaları frekans değeri üzerine etkisi ($n: 7$, $P>0,05$)

On dk. lık 10^{-8} M atropin inkübasyonu uterus düz kas kasılmalarının ortalama amplitüd değeri ($4196,06\pm 960,08$ mg) ile üzerine uygulanan DMSO uygulamasının ortalama amplitüd değeri ($4014,06\pm 966,27$ mg) arasında istatistiksel açıdan önemlilik ($P>0,05$) bulunamamıştır. Atropin uygulamasında sonraki uterus düz kas kasılmalarının ortalama amplitüd değeri ile ($4110,31\pm 924,36$ mg) bu kasılmaların üzerine uygulanan 10^{-5} M gamitromisinin ortalama amplitüd değeri ($4108,63\pm 929,88$ mg) arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($n:7$, $P>0,05$), (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. Atropin (10^{-8} M) 10 dk inkübasyonunun DMSO ve 10^{-5} M gamitromisinin uterus kasılmaları ortalama amplitüd değeri üzerine etkisi (n: 7, $P>0,05$).

On dk. lık 10^{-8} M atropin inkübasyonu uterus düz kas kasılmalarının pik amplitüd değeri ($4654,50 \pm 907,87$ mg) ile üzerine uygulanan DMSO uygulamasının pik amplitüd değeri ($4326,86 \pm 917,92$ mg) arasında istatistiksel açıdan önemlilik ($P>0,05$) bulunamamıştır. Atropin uygulamasından sonraki uterus düz kas kasılmalarının pik amplitüd değeri ile ($4499,50 \pm 850,76$ mg) bu kasılmaların üzerine uygulanan 10^{-5} M gamitromisinin pik amplitüd değeri ($4394,50 \pm 876,75$ mg) arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır (n:7, $P>0,05$), (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Atropin (10^{-8} M) 10 dk. inkübasyonunun DMSO ve Atropin (10^{-8} M) 10 dk. inkübasyonunun 10^{-5} M gamitromisinin uterus kasılmaları pik ampitüd değeri üzerine etkisi (n: 7, $P>0,05$)

Çizelge 3.4' de 3. Protokolden elde edilen kasılmaların frekans (adet), ortalama ampitüd (mg) ve pik ampitüd değeri verilmiştir

Çizelge 3.4. Grup 3 (3. Protokol) frekans, ortalama ampitüd (mg) ve pik ampitüd (mg) bulguları

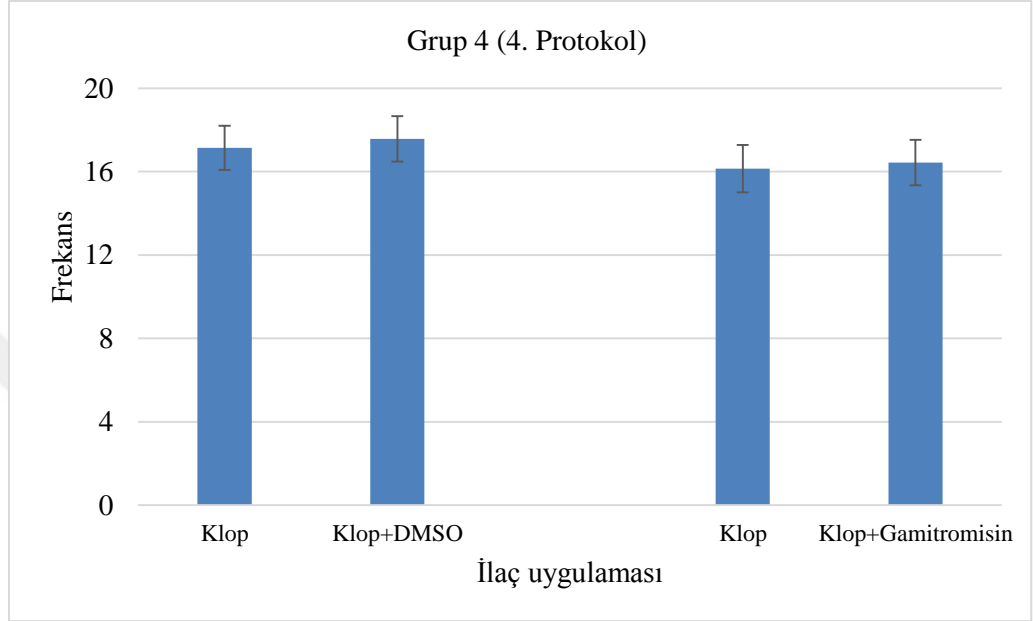
Parametreler	Atropin	Atropin+ DMSO	P	Atropin	Atropin+ Gamit	P
Frekans	11,43±2,60	11,71±2,43	0,65	8,86±2,12	8,57±2,19	0,36
Ortalama ampitüd	4196,06±960,08	4014,06±966,27	0,45	4110,31±924,36	4108,63±929,88	0,98
Pik ampitüd	4654,50±907,87	4326,86±917,92	0,21	4499,50±850,76	4394,50±876,75	0,52

Atropin (10^{-8} M) 10 dk inkübasyonunun DMSO ve 10^{-5} M gamit (gamitromisinin) uterus kasılmalarının frekans (adet), ortalama ampitüd (mg) ve pik ampitüd (mg) değeri arasında fark yoktur ($P<0,05$). (n: 7), (n: uterus sayısı)

3.5. Grup 4 (4. Protokol) Bulguları

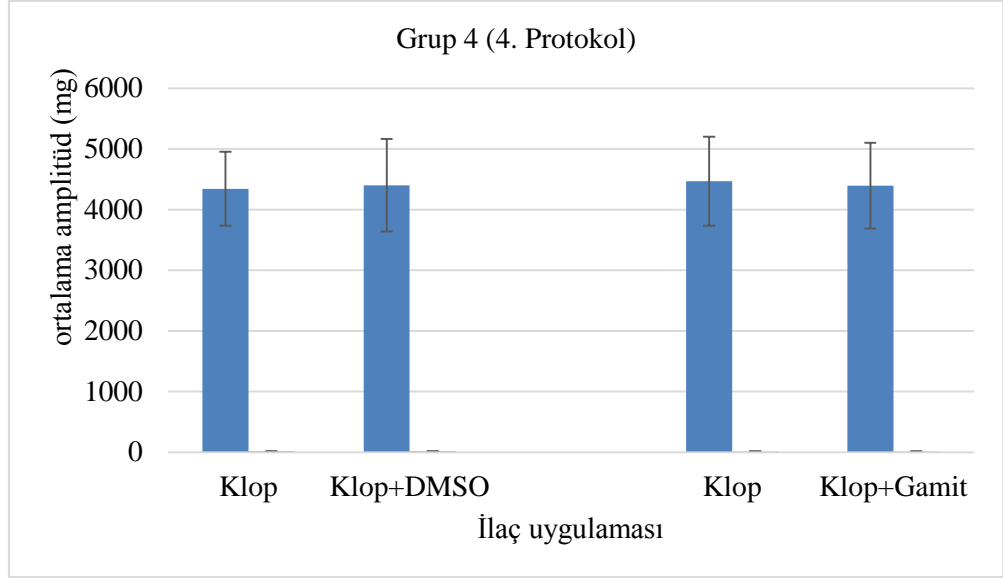
On dk' lık süreç içerisinde alınan $0,625\mu\text{g}/10$ mL kloprostenolun (PGF_2 alfa analogu) uterus düz kası üzerine oluşturduğu kasılmaların frekans değeri ($17,14\pm 1,06$) ile üzerine uygulanan DMSO uygulamasının frekans değeri ($17,57\pm 1,09$) arasında istatistiksel açıdan önemlilik ($P>0,05$) bulunamamıştır.

Kloprostenol uygulanan uterus düz kas kasılmalarının frekans değeri ile (16,14±1,14) bu kasılmaların üzerine uygulanan 10^{-5} M gamitromisinin ortalama amplitüd değeri (16,43±1,09) arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır (n:7, $P>0,05$), (Şekil 3.10).



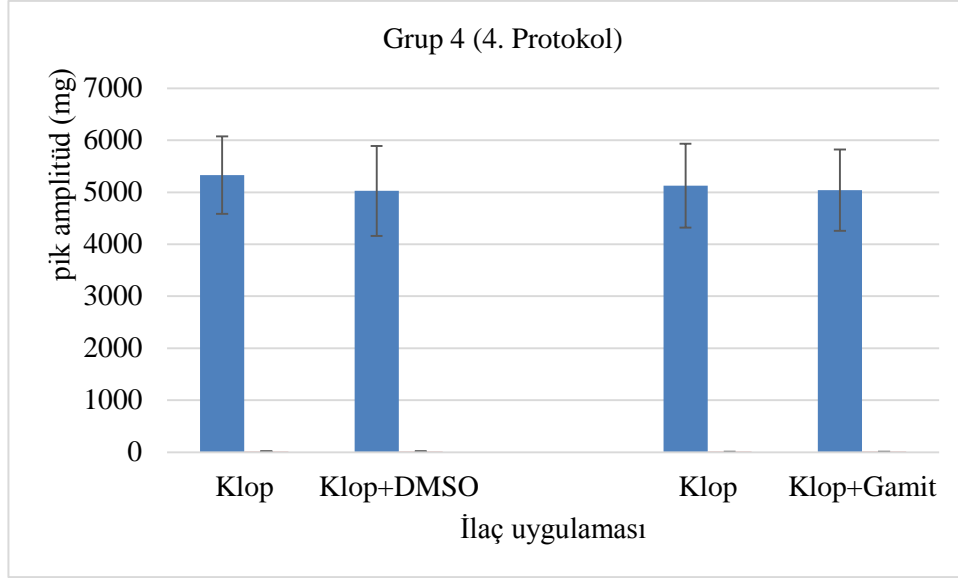
Şekil 3.10. Klop (Kloprostenol) uygulamasının ve bu kasılmaların üzerine DMSO uygulamasının, yine kloprostenol kasılmaları üzerine gamitromisin uygulamasının oluşturduğu kasılmaların frekans değeri (n: 7, $P>0,05$)

On dk'lık süreç içerisinde alınan kloprostenol uygulamasının kasılmalarının ortalama amplitüd değeri (4343,50±609,43 mg) ile üzerine uygulanan DMSO uygulamasının ortalama amplitüd değeri (4400,57±762,72 mg) arasında bir istatistiksel açıdan önemlilik ($P>0,05$) bulunamamıştır. Kloprostenol sodyum kasılmalarının ortalama amplitüd değeri ile (4467,79±733,95 mg) bu kasılmaların üzerine uygulanan 10^{-5} M gamitromisinin ortalama amplitüd değeri (4394,14±709,42 mg) arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır (n:7, $P>0,05$), (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. Klop (Kloprostenol) uygulamasının ve bu kasılmaların üzerine DMSO uygulamasının, yine kloprostenol kasılmaları üzerine gamitromisin uygulamasının oluşturduğu kasılmaların ortalama amplitüd (mg) değeri (n: 7, P>0,05)

On dk. lık süreç içerisinde alınan kloprostenol uygulamasının kasılmalarının pik amplitüd değeri (5330,91±745,59 mg) ile üzerine uygulanan DMSO uygulamasının pik amplitüd değeri (5026,20±864,25 mg) arasında bir istatistiksel açıdan önemlilik (P>0,05) bulunamamıştır. Kloprostenol kasılmalarının pik amplitüd değeri ile (5125,51±804,82 mg) bu kasılmaların üzerine uygulanan 10^{-5} M gamitromisinin pik amplitüd değeri (5037,90±782,43 mg) arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır (n:7, P>0,05) (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. On dk 'lık 0,625µg/10 mL Klop (kloprostenol) uygulamasının ve bu kasılmaların üzerine 10 dk boyunca DMSO uygulamasının, yine kloprostenol kasılmaları üzerine 10^{-5} M (Gamit) gamitromisin uygulamasının oluşturduğu kasılmaların frekans (adet), ortalama amplitüd (mg) ve pik amplitüd (mg) değerleri arasında fark yoktur ($P<0,05$). (n: 7) (n: uterus sayısı)

Çizelge 3.5' de 4. Protokolden elde edilen kasılmaların frekans (adet), ortalama amplitüd (mg) ve pik amplitüd değerleri verilmiştir.

Çizelge 3.5. Grup 4 (4. Protokol) frekans, ortalama amplitüd (mg) ve pik amplitüd (mg) bulguları

Parametreler	Kloprostenol	Kloprostenol+ DMSO	P	Kloprostenol	Kloprostenol +Gamit	P
Frekans	17,14±1,06	17,57±1,09	0,51	16,14±1,14	16,43±1,09	0,52
Ortalama amplitüd	4343,50±609,43	4400,57±762,72	0,85	4467,79±733,95	4394,14±709,42	0,48
Pik amplitüd	5330,91±745,59	5026,20±864,25	0,20	5125,51±804,82	5087,90±782,43	0,27

Kloprostenol 10 dk inkübasyonunun DMSO ve 10^{-5} M gamit (gamitromisinin) uterus kasılmalarının frekans (adet), ortalama amplitüd (mg) ve pik amplitüd (mg) değerleri arasında fark yoktur ($P<0,05$). (n: 7), (n: uterus sayısı)

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

4.1. Sıçan Uterusun Üzerine Gamitromisinin Tek Başına Etkisi

Antibiyotikler veteriner hekimlikte sık kullanılan ilaç grubudur. Bu bakımdan antibiyotiklerin sadece antimikrobiyel etkinlikleri değil, yan etkileri, organ ve dokular üzerine gelişebilecek etkileri de değerlendirilmelidir. Uterus kasılmaları gebe ve gebe olmayan bireylerde süre gelen bir eylemdir. Değişik fizyolojik koşullar ve patofizyolojik durumlarda uterusun frekans, amplitüd, kasılmaların sürekliliği ve yayılma yönü değişir (Aguilar ve Mitchell 2010). Antibiyotiklerin uterus kasılmaları üzerine etkilerini araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Luteal ve foliküler fazda inek uterusunda amoksisilin, enrofloksasin ve rifaksiminin etkilerini araştıran bir çalışmada; antibiyotiklerin 10^{-6} , 10^{-5} ve 10^{-4} M olmak üzere 3 farklı derişimi çalışılmıştır. Sonuçta amoksisilin ve enrofloksasinin her iki fazdaki sığır uterusundaki etkisi birbirinden farklı bulunmuştur. Amoksisilin uterus kasılmalarını azaltırken, enrofloksasin artırmıştır. Rifaksimin ise foliküler fazda kasılmaları artırırken, luteal fazda azaltmıştır. Elde edilen veriler, bu ilaçların, uterus kasılmaları üzerine olan etkilerini ortaya çıkarmıştır. Çalışılan antibiyotikler bakteriler üzerinde farklı etki şekline sahiptir; unutulmamalıdır ki uterus üzerindeki farmakolojik etkileri, antimikrobiyal etkileriyle beraber ortaya çıkacaktır. Bu bakımdan antibiyotik kullanımında, sadece antibakteriyel etkinlik düşünülmemelidir (Piccinno ve ark 2014).

Gamitromisin yarı sentetik makrolid grubu bir antibiyotiktir. Bakterilerde protein sentezini önleyerek, hem bakteriyostatik hem de bakteriyositik etkinlik gösterir. En sık görülen yan etkisi injeksiyon bölgesinde geçici yerel şişkinliktir (EMEA 2008). Gamitromisinin uterus kasılmaları üzerine etkisini araştıran bir araştırma yapılan literatür taramalarında bulunamamıştır.

Makrolid grubu antibiyotiklerin antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra farmakodinamik birçok etkileri mevcuttur. Bu etkiler yangı önleyici etki, bağışıklık sistemi düzenleyici ve mide bağırsak sisteminde prokinetik etkilerdir. Prokinetik

maddeler kasılma yaratıcı etkiyi artırarak intraluminal geçişi artıran ilaçlardır (Hawkyard ve Koerner 2007).

Makrolid grubu bir antibiyotik olan eritromisin 40, 200 ve 350 mg dozlarının sağlıklı ve diyabetli gastroparezi olan hastalarda interdigestiv mide bağırsak motilitesi üzerine ve plazma motilin düzeylerine etkisini araştıran bir araştırmada, hastaların% 40'ında anormal interdigestiv motilite saptanmıştır. 40 mg eritromisin verilen sağlıklı gönüllülerde midede başlayan prematür faz 3 kompleksi ortaya çıkmıştır. Spontan gastrik faz 3 aksine, eritromisin neden olduğu bu prematür faz 3' te bir motilin piki oluşmamıştır. Diyabetik gastroparezi olan hastalarda, 40 mg eritromisin üç hastada prematüre faz 3 başlatmış, bir hastada yanıt vermemiş ve bir başka hastada antral kontraksiyonlar oluşmuştur. İki yüz ve 350 mg verilen eritromisin dozları, hem gönüllülerde hem de hastalarda motilin zirvesine eşlik etmeyen antral faz-3 benzeri kasılmaların oluşmasına neden olmuştur (Tack ve ark 1992). Itoh ve ark (1985) interdigestive kasılmalar ile makrolidlerin kimyasal yapısı arasındaki ilişkiyi köpek mide bağırsak kanalında çalışmış ve 14 üyeli ve lakton halkasında glikozid bağ olan eritromisin ve oleandomisin endojen motilin salınımı ile birlikte bağırsak içinde ilerleyen kasılma oluştururken, 16 üyeli olan lökomisin, asetilsipramisin ve tilosinin ne motilin salınımına ne de kasımlara neden olmadığını tespit etmiştir. Makrolidler tarafından bağırsakta oluşturulan kasılmaların, makrolid antibiyotiklerin kimyasal yapısı ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır.

Makrolid antibiyotiklerin bronş düz kasları üzerinde gevşetici etkisi de bulunmaktadır. Daenas ve ark (2006) makrolid grubu antibiyotik olan azitromisin potasyum klorür ve karbakol ile kasılma oluşturmuş dokular üzerindeki etkisini tavşan trakea düz kaslarında çalışmışlar ve azitromisin gevşetici etkilerini tespit etmişlerdir. Kaslarda oluşan bu gevşeme atropin varlığında ya da epitel doku alındığında değişmemiştir. Karaca ve İnce (2016) ise, 10^{-3} M eritromisinin hipertroidli ratların izole idrar kesesinde karbakol ve KCl ile oluşturulan kasılmaların cevabını düşürdüğünü göstermişlerdir; bu inhibitör etki hipertroidli ratlarda daha belirgin ortaya çıkmıştır. Makrolid antibiyotik olan eritromisin düz kaslarda iki yönlü etkisi olduğunu belirten Nissan ve ark (1999), rat idrar kesesinde eritromisin inhibitör nitelikte etki gösterdiğini belirtmiştir.

Çelik ve ark (2001) insan gebe myometriyumunda eritromisinin etkisini araştırmış; 10^{-1} , 2×10^{-1} , 5×10^{-1} ve 1 mM eritromisinin derişime bağı bir şekilde pik amplitüd değerini düşürdüğü, frekansları ise azalttığını bulmuşlardır. Araştırmacılar bu sonuçların, eritromisinin, enfeksiyonla ilişkili erken dönem doğum olgularında yararlı etkilere sahip olabileceğini ancak, tokolitik bir ajan olarak eritromisinin yararlılığını aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır. Sunulan çalışmada da 10^{-5} M gamitromisin frekans değerini artırmıştır ($P < 0,01$). Ancak ortalama amplitüd ve pik amplitüd değerlerinde bir farklılık bulunmamıştır; ayrıca DMSO uygulaması ile gamitromisin uygulamasının frekans değeri arasında da bir fark çıkmamıştır ($P > 0,05$). Bunun nedeni uygulanan derişimin farklı olması ya da gamitromisinin kimyasal yapısının farklılığından ileri gelmiş olabilir. Gerçekten de Itoh ve ark (1985) interdigestif kasılmalar ile makrolidlerin kimyasal yapısı arasındaki ilişkiyi köpek mide bağırsak kanalında çalışmışlar ve 14 üyeli eritromisin ve oleandomisinin endojen motilin salınımı ile birlikte bağırsak içinde ilerleyen kasılma oluştururken, 16 üyeli lökomisin, asetilspiramisin ve tilosinin motilin salınımına ve kasılmalara neden olmadığını tespit etmişlerdir. Makrolidler tarafından bağırsakta oluşturulan kasılmaların, makrolid antibiyotiklerin kimyasal yapısı ile ilişkili olduğunu vurgulanmıştır (Itoh ve ark 1984).

4.2. Oksitosin Uygulanmış Sıçan Uterusu Üzerine Gamitromisinin Etkisi

Piccinno ve ark (2016) luteal ve foliküler fazdaki inek uterusunda, 10^{-6} M oksitosin ile başlatılmış kasılmalar üzerine 10^{-4} M amoksisilin, enrofloksasin ve rifaksiminin etkisini çalışmış; rifaksaminin foliküler fazda, enrofloksasinin ise hem foliküler hem de luteal fazda oksitosin ile oluşturulan kasılmaları artırdığını bulmuşlardır. Bu sonuçlar antibiyotik etkisinin *in vivo* olarakta uterus kasılmalarını artırıp, uterusun temizlenmesine yardımcı olacağı ve böylece antibiyotiğin antibakteriyel etkisini de potansiyelize edebileceğini düşündürmektedir.

Granovsky-Grisaru ve ark (1998) eritromisinin gebe sıçan uterustaki etkilerini araştırmış; eritromisinin sıçan gebe miyometriyumda oksitosin ve karbokolle oluşturulan fazik kasılmaları düşürdüğü göstermiştir. Eritromisinin bu etkisi 0,01

mmol/L de başlamış; 1 mmol/L de kasılmaların kontrole göre amplitüdlerini %22, frekanslarını ise %38 azaltmıştır. Bu bulgular sunulan çalışmanın bulguları ile uyumlu bulunmamıştır; bu çalışmada 2,5 mIU/mL oksitosin uygulaması 10^{-5} M gamitromisinin frekans ve amplitüd değerlerini değiştirmemiştir ($P>0,05$). Bunun sebebinin gebe uterus ile gebe olmayan uterus cevaplarının farklı olabilmesi ya da sunulan çalışmada uygulanan derişimin daha az olmasına bağlanabilir. Mehrdad ve ark (2011) bir makrolid antibiyotik olan tulatromisinin, rat uterusunda 1, 2, 4, 8, 16 mmol derişimlerde, oksitosin ve KCl ile oluşturulmuş kasılmalarındaki etkisini araştırmış; derişime bağlı olarak uterus düz kaslarını kasılmalarının inhibe olduğunu bulmuşlardır. Bahsi geçen çalışmada kullanılan derişimler, miktar olarak yüksek derişimlerdir.

4.3. Kloprostenol (PGF₂alfa analogu) Uygulanmış Sıçan Uterusu Üzerine Gamitromisin Etkisi

PGler, dişi hayvanlarda üremeyi düzenlemek için yumurtalık, uterus, plasental ve hipofiz fonksiyonlarını etkiler. Yumurtlamada, luteal fonksiyonda, gebeliğin maternal tanınmasında, implantasyonda, gebeliğin sürdürülmesinde, mikrobiyal kaynaklı düşüklere, doğumda, doğum sonrası uteruslarda ve yumurtalık enfeksiyonlarında ve doğum sonrası yumurtalık sikluslarının yeniden başlanmasında önemli rol oynarlar. Prostaglandinlerin üreme üzerinde hem olumlu hem de olumsuz etkileri vardır; östrusun senkronize edilmesinde, kısıraklarda yalancı gebeliğin sona erdirilmesinde, doğuma neden olduklarında ve plasentanın atılamadığı durumlarda, luteinize kistler, pyometra ve kronik endometriti tedavi etmek için kullanılırlar (Weems ve ark 2006).

Sharif (2008) *in vitro* olarak rat uterusunda PGF_{2 α} , kloprostenol de dahil olmak üzere PG analoglarını denemiş; FP reseptörlerinin bu analoglar tarafından uyarıldığını göstermişlerdir. Sunulan çalışmada da kloprostenol rat uterusunun kasılmalarını artırmıştır.

Sıçan uterusunda eritromisinin etkisini araştıran bir çalışmada 10^{-5} M eritromisin etkisiz bulunmuş, etkiler 10^{-4} M'dan itibaren başlamıştır. 0.1, 0.2, 0.5 and 1 mM eritromisin PGF_{2 α} 'nın başlattığı kasılmaların frekans ve amplitüdünü düşürmüştür.

Bu düşüş derişim artıkça azalmıştır. $PGF_{2\alpha}$ 'nın başlattığı kasılmalar insanlarda primer dismonorenin patogeneğinde önemli olduğundan, araştırmacılar eritromisinin bu açıdan tedaviye katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir (Çelik ve ark. 2002). Bu çalışmanın bulguları Çelik ve ark (2002)'nin bulguları ile kısmen uyumludur; Çelik ve ark (2002), çalışmalarında 10^{-5} M eritromisini etkisiz bulmuşlardır. Sunulan çalışmada da 10^{-5} M gamitromisin frekans, ortalama amplitüd ve pik amplitüd değerlerini anlamlı olarak değiştirmemiştir ($P>0,05$). İnsan miyometriyumunda makrolid bir antibiyotik olan klaritromisinin 800 mU/L oksitosin, 1 μ M $PGF_{2\alpha}$ ve 30 mM KCl ile oluşturulan uterus kasılmalarının amplitüd değerini düşürdüğünü gösteren Çelik ve Ayar (2002), klaritromisinin bu inhibitör etkisini uygulanan derişimlere bağlı olduğunu, 10^{-4} M derişimde herhangi bir değişiklik görülmediğini inhibitör etkinin 0,2 mM derişimde başladığını göstermişlerdir.

4.4. Atropin Uygulanmış Sıçan Uterusu Üzerine Gamitromisin Etkisi

Köpek bağırsağında yapılan bir çalışmada atropin sülfatın eritromisin ve oleandomisinin oluşturduğu kasılmaları önlediğini gösterilmiştir (Itoh ve ark 1984). Uterus düz kasında parasempatik uyarı sempatik uyarı kadar baskın değildir. Sunulan çalışmada atropin inkübasyonu 10^{-5} M gamitromisin etkisinde değişiklik yapmamıştır.

Sonuç olarak, sunulan çalışmada 10^{-5} M gamitromisinin uterus dokusu üzerine tek başına uygulandığında bulunan frekans değeri, spontan kasılmanın frekans değerine göre bir artma görüldü; ancak 10^{-5} M gamitromisin ve çözücüsü olan DMSO' in oluşturduğu kasılmaların frekans değeri ile karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark bulunmadığı saptandı. Elde edilen sonuçların, gamitromisinin kimyasal yapısına (15 üyeli makrolid olmasına) ve kullanılan derişime bağlı olduğu düşünöldü. Gamitromisinin uterus düz kası üzerine olan etkilerini ve olası mekanizmasını tam olarak değerlendirebilmek için, daha yüksek gamitromisin derişimlerinin çalışılması ve mümkünse farklı agonist ve antagonist maddelerle yapılacak daha ileri çalışmalar gerektiği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- ABDEL-AZİZ A, BAKRY N (1973) The reactivity of the rat uterus to sympathomimetics during the oestrus cycle and pregnancy and after parturition. *J Reprod Fert*, 35, 217-223.
- ABU-GHARBİEH E, VASİNA V, POLUZZİ E, DE PONTİ F. (2004) Antibacterial macrolides: a drug class with a complex pharmacological profile. *Pharmacol Res*. 50(3):211-22.
- ADAMS HR (2001) Drugs acting on the autonomic and somatic nervous system. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Ed Adams HR 8th ed Blackwell Publishing, Iowa, s. 117-137
- AGUİLAR HN, MITCHELL BF (2010) Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update*, 16(6): 725-44.
- AKOVA M VE KAYAALP OS (2012) Makrolid, linkozamid ve streptogamin antibiyotikler ve linezolid. *Alındı: Tıbbi Farmakoloji 1.cilt 13.baskı, Hacettepe-Taş, Ankara*, s: 217-224.
- AKKAN HA, KARACA M (2003) Veteriner iç hastalıklarında antibiyotik kullanımı. *YYÜ Vet Fak Derg* 14(2): 71-77.
- ANADON A (1998) Macrolide antibiotics, drug interactions and microsomal enzymes: implications for veterinary medicine. *Research in Veterinary Medicine*, 66: 197-203.
- ANONİM(2016).[<http://medicaid.utah.gov/pharmacy/ptcommittee/files/Criteria%20Review%20Documents/> . Macrolides (veterinary-sistemic)]. _Erişim tarihi 28.05.2016.
- ANONİM (2018). Gamithromycin. [<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.28530824.html>]. Erişim tarihi: 30.06.2018.
- ARİAS F (2000) Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 43(3): 455-468.
- ARROWSMİTH S, WRAY S. (2014) Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. *J Neuroendocrinol* 26(6):356-69.

- BERGHAUS LJ, GÍGUÏRE S, STURGİLL TL, BLADE D, MALİNSKİ TJ, HUANG R (2012) Plazma Pharmacokinetics, pulmonary distribution, and *in vitro* activity of gamithromycin in foals. *J Vet Pharmacol Ther*, 35(1):59-66
- BERRIDGE MJ (2008) Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. *J Physiol*, 586(21):5047-61.
- BLESSON CS, SAHLIN L (2014) Prostaglandin E and F receptors in the uterus. *Receptors and Clinical Investigations*. 1: e115.
- BOSNAR M, KELNERİC Z, MUNİC V, ERAKOVİC V. PANHAM MJ (2005) Cellular uptake and efflux of azitromycin, erithromycin, clarithromycin, telithromycin and cethromycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49: 2372-2377.
- COENEN, FEREC H, KUMAR SM, HENDRİCKX E, SUETENS C, GOOSSENS H (2006) European surveillance of antimicrobial consumption outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin use in europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58, 418-422
- ÇELİK H, AYAR A, BALTACI A, TUG N (2002) Erythromycin inhibits prostaglandin F₂ α -induced contractions of myometrium isolated from non-pregnant rats, *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynecology*, 109(9): 1036-40.
- ÇELİK H, AYAR A, SAPMAZ E (2001) Effects of erythromycin on stretch-induced contractile activity of isolated myometrium from pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 80(8):697-701.
- ÇELİK H, AYAR A. (2002) Clarithromycin inhibits myometrial contractions in isolated human myometrium independent of stimulus. *Physiol Res*. 2002;51(3):239-45.
- DAENAS C, HATZİEFTHİMİOU AA, GOURGOULIANİS KI, MOLYVDAS PA (2006) Azithromycin has a direct relaxant effect on precontracted airway smooth muscle. *Eur J Pharmacol*, 28;553(1-3):280-7.
- DARİOS ES, SEİTZ B, WATTS SW (2012) Smooth muscle pharmacology in the isolated virgin and pregnant rat uterus and cervix. *J Pharmacol Exp Ther*. 341(3):587-96.
- EMA (2008) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/veterinary/000129/WC500068716.pdf. Alıntılama tarihi: 04.07.2018.

- EVANS DA, CONNELL BT (2003) Synthesis of the antifungal macrolide antibiotic roxatracin. *American Chemical Society*, 125: 10899-10905.
- GALLIGAN JJ, VANNER S (2005) Basic and clinical pharmacology of new motility promoting agents. *Neurogastroenterol Motil.* 17(5):643-53.
- GAYNOR M, MANKIN AS (2003) Macrolide antibiotics: binding site, mechanism of action, resistance. *Current Topics in Medical Chemistry*, 99: 949-961.
- GIMPL G, FAHRENHOLZ F (2001) The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev*, 81(2):629-83.
- GRANOVSKY-GRISARU S, ILAN D, GRISARU D, LAVIE O, ABOULAFIA I, DIAMANT YZ, HANANI M (1998) Effects of erythromycin on contractility of isolated myometrium from pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol*, 178(1 Pt 1): 171-4.
- GUO D, CAI Y, CHAI D, LIANG B, BAI N, WANG R. (2010) The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie*, 65(9): 631-40.
- HAWKYARD CV, KOERNER RJ (2007) The use of erythromycin as a gastrointestinal prokinetic agent in adult critical care: benefits versus risks. *J Antimicrob Chemother*, 59(3): 347-58.
- HUANG RA, LETENDRE LT, BANAV N, FISCHER J, SOMERVILE B (2009). Pharmacokinetics of gamithromycin in cattle with comparison of plasma and lung tissue concentrations and plasma antibacterial activity. *J Vet Pharmacol Therap*, 33: 227-237.
- ITOH Z, SUZUKI T, NAKAYA M, INOUE M, ARAI H, WAKABAYASHI K (1985) Structure-activity relation among macrolide antibiotics in initiation of interdigestive migrating contractions in the canine gastrointestinal tract. *Am J Physiol*, 248(3 Pt 1): G320-5.
- ITOH Z, SUZUKI T, NAKAYA M, INOUE M, MITSUHASHI S (1984) Gastrointestinal motor-stimulating activity of macrolide antibiotics and analysis of their side effects on the canine gut. *Antimicrob Agents Chemother*, 26(6): 863-9.
- JONES ML, WASHBURN KE, FAJT VR, COETZEE JF (2015) Synovial fluid pharmacokinetics of tulathromycin, gamithromycin, and florfenicol after single subcutaneous dose in cattle. *BMC Veterinary Research*, 11: 26 DOI 10.1186/s12917-015-0346-4.

- KANO H S, RUBİN BK (2010) Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clinical Microbiology Reviews*, 50: 590-615.
- KARACA A, İNCE S (2016) Erythromycin attenuates contractile responses of isolated urinary bladders of hyperthroid rats. *Vetrinarski Arhiv* 86(6): 825-839.
- KAREN GRANT RN (2008). Female reproductive system. Erişim: http://ratguide.com/breeding/anatomy/female_reproductive_system.php. (2008). Alındı: Rat Breeding Guide. Erişim tarihi: 13.06.2018.
- KAYAALP S O, GÜRLEK A (2012) Oksitosik ilaçlar. Alındı: Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt 13. Baskı ed. Kayaalp S O, Ertem Basım, ANKARA, s.: 1273-1280.
- KAYAALP SO, ULUS İH. (2012) Parasempatolitik ilaçlar (antimuskarinik ilaçlar). Alındı: Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt 13. Baskı ed. Kayaalp S O, Ertem Basım, ANKARA, s.: 996-1006.
- KAYA S (2013) Makrolidler. Alındı: Veteriner Farmakoloji 2, Ed: S. Kaya, *Medisan Yayınevi, Ankara*, s: 392-402.
- KELLERMANN M, HUANG RA, FORBES AB, REHBEİN S (2014) Gamithromycin plasma and skin pharmacokinetics in sheep. *Research in Veterinary Science*, 97: 199-203
- KİM BK, OZAKİ H, HORİ M, TAKAHASHİ K, KARAKİ H (1998) Increased contractility of rat uterine smooth muscle at the end of pregnancy. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*,121(2): 165-73.
- KIRST HA, SIDES GD (1989) New directions for macrolid antibiotics: Pharmacokinetic and clinical efficacy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 33: 1419-1422.
- LEE Y, CHOİ JC, Fu H, HARVEY C, RAVİNDRAN S, ROUSH WR, BOOTHROYD JC, KHOSLA C (2011) Chemistry and biology of macrolide antiparasitic agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54: 2792-2804.
- MANKİN AS (2008). Macrolide myths. *Curr Opin Microbiol*, 11(5):414-21.
- MARTÍNEZ-MİR I, GİL MARQUÉS M, MORALES-OLÍVAS FJ, RUBÍO-GOMÍS E. (2002). Characteristics of histamine tachyphylaxis in rat uterine smooth muscle. *Inflamm Res*. 51(12):587-93.

- MEHRDAD NG, YAGOOB A, SAEİD S, SİNA S (2011). Effects of tulathromycin (Draxxin) on contractility of isolated myometrium in rats. *Middle East Journal of Scientific Research* 10(4): 496-500.
- NİSSAN A, MAUDLEJ N, BEGLAİBTER N, HASKEL Y, FREUND HR, HANANİ M. A (1999) Direct inhibitory effect of erythromycin on rat urinary bladder smooth muscle. *The Journal of Urology*, 161(3):1006-9.
- OMURA B, TSUZUKİ K, SUNAZUKA T, MARUİ S, TOYODA H (1987). Macrolides with gastrointestinal motor stimulating activity. *Journal of Medical Chemistry*, 30: 1941-1943.
- OTAİBİ M A (2014) The physiological mechanism of uterine contraction with emphasis on calcium ion. *Calcium signaling*, 1(2): 2373-1176.
- ÖCAL H, YUKSEL M, AYAR A (2004) Effects of gentamicin sulfate on the contractility of myometrium isolated from non-pregnant cows. *Animal Reproduction Science*, 84(3-4):269-77.
- PATİL MM, PATİL SJ PATİL SB (2009) Atropine Sulphate Induced Changes in Uterine, Adrenal, Liver and Thyroid Gland in Female Albino Rats. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 4: 236-245.
- PİCCİNNO M, RİZZO A, CARIELLO G, STAFFIERİ F, SCİORSCİ RL (2016) Oxytocin plus antibiotics: A synergism of potentiation to enhance bovine uterine contractility. *Theriogenology*, 15;86(5):1203-11.
- PİCCİNNO M, RİZZO A, MASELLİ MA, DEROSA M, SCİORSCİ RL (2014) Modulatory effect of three antibiotics on uterus bovine contractility *in vitro* and likely therapeutic approaches in reproduction. *Theriogenology*, 82(9):1287-95.
- PİRİNÇCİ İ (2013) Prostanoidler. Alındı: Veteriner Farmakoloji 2, Ed: S. Kaya, *Medisan Yayınevi, Ankara*, s: 15-26.
- REECE WO (2004) *Dukes physiology of domestic animals. Memelilerde üreme: Dişi üreme fizyolojisi.* Reess WO Ed. Çeviren: Pancarcı ŞM (2008). *Medipres Matbaacılık Ltd. Şti., Malatya*, s:677-703.
- REINER O, MARSHALL JM (1976) Action of prostaglandin, PGF₂ α , on the uterus of pregnant rat. *Naunyn- Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 292, 243-250.

- RYCHNOVSKY SD (1995) Oxo polyene macrolide antibiotics. *American Chemical Society*, 95: 2021-2040.
- RODRÍGUEZ CERDERÍA C, SANCHEZ BLANCO E, MOLARES VILA A (2012) Clinical application of development of nonantibiotic macrolides that correct inflammation driven immune dysfunction in inflammatory skin diseases. *Mediators of Inflammation*, doi, 10, 1155/2012/563709.
- SHARP M, CORP D (2009-2015) A subsidiary of Merck & Co, ,Inc., Kenilworth N.J. U.S.A.
- SHARIF NA (2008) Synthetic FP-prostaglandin-induced contraction of rat uterus smooth muscle in vitro. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*,78(3):199-207.
- SHMYGOL A, GULLAM J, BLANKS A, THORNTON S (2006) Multiple mechanisms involved in oxytocin-induced modulation of myometrial contractility. *Acta Pharmacologica Sinica Banner*, 27(7): 827-32.
- STEEL H C, TERON A J, COCKERAN R, ANDERSON R, FELDMAN C (2012) *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation* doi: 10:1-17.
- TACK J, JANSSENS J, VANTRAPPEN G, PEETERS T, ANNESE V, DEPOORTERE I, MULS E, BOUÏLLON R (1992) Effect of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*, 103(1): 72-9.
- TAMAOKI J, TAGAYA E, SAKAI A, KONNO K (1995) Effects of macrolide antibiotics on neurally mediated contraction of human isolated bronchus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 95(4): 853-9.
- THOMPSON FN (2001) Hormones affecting reproduction. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Ed Adams HR 8th ed *Blackwell Publishing*, Iowa, s. 649-670.
- TÎCA AA, DUN E, TÎCA V, COJOCARU V, TÎCA OS, BERCEANU S (2011) The autonomic innervation of the uterus. A short review on pharmacological aspects. *Gineco.ro* 7: 86-91.
- WATTEYN A, PLESSERS E, WYNS H, DE BAERE S, DE BACKER P, CROUBELS (2013) Pharmacokinetics of gamithromycin after intravenous and subcutaneous administration in broiler chickens. *Poultry Science*, 92: 1516-1522

WEEMS CW, WEEMS YS, RANDEL RD (2006) Prostaglandins and reproduction in female farm animals. *The Veterinary Journal*, 171(2): 206-28.

WOODCOCK NA, TAYLOR CW, THORNTON S (2006) Prostaglandin F₂ alpha increases the sensitivity of the contractile proteins to Ca²⁺ in human myometrium. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 195(5): 1404-6.

WRAY S (2007). Insights into the uterus. *Experimental Physiology*, 92(4):621-31.

WRAY S, KUPITTAYANANT S, SHMYGOL A, SMITH RD, BURDYGA T (2001) The physiological basis of uterine contractility: a short review. *Experimental Physiology*, 86(2): 239-46.



EKLER



Toplantı Tarihi:	22.06.2018
Toplantı Sayısı :	18/05
Karar No :	34

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

1) Projenin Başlığı: Gamitromisinin *in vitro* rat uterus düz kası üzerine etkileri

2) Proje Yöneticisi:

Unvan, Adı, Soyadı : Doç.Dr.Ebru YILDIRIM
Üniversite/Kurum : Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Cep Telefonu : 05053871439

KARAR: Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuz tarafından 06.09.2017 tarih ve 17/33 sayılı kararla uygun görülen Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr.Ebru YILDIRIM'ın "**Gamitromisinin *in vitro* rat uterus düz kası üzerine etkileri**" isimli projesinde kullanılacak ratların 4 grup şeklinde değiştirilmesine ve gamitromisin etken maddesi derişimlerinin 10^{-7} M- 10^{-5} M arasında kullanılmasının, Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkelere uygun olduğuna karar verilmiştir.

Prof.Dr.Siyami KARAHAN
Başkan

Prof.Dr.Murat YILDIRIM
Başkan Vekili

Prof. Dr. Berkant Özpolat
Üye

Prof.Dr. Umut TEKİN
Üye

Prof.Dr.Mustafa TÜRK
Üye

Yrd.Doç.Dr.Uğur TİFTİKÇİ
Üye

Yrd.Doç.Dr.Nahit PAMUKOĞLU
Üye

Yrd.Doç. Dr.Serap YÖRÜBULUT
Üye

Yusuf BOSTANCI
Üye

Mustafa AKIN
Üye

Yaşar SAHİN
Üye

Özgeçmiş

I. Bireysel Bilgiler

Adı :Tolga
Soyadı :TRAK
Doğum yeri ve tarihi :Ağrı-17.07.1975
Uyruğu :TC
Medeni durumu :Evli
E-mail :tolgatrak@hotmail.com
İletişim : 0312 857 10 51
Cep :0535 443 39 00

II. Eğitim :Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi

III. Unvanlar :Veteriner Hekim

IV. Meslek Deneyim

V. Üye Olduğu Bilimsel Kurumlar

VI. Bilimsel İlgi Alanları

VII. Bilimsel Etkinlikler

VIII. Aldığı Burslar

IX. Projeler

X. Seminerler : Makrolid grubu antibiyotikler ve yeni makrolidler

XI. Diğer Bilgiler

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası