

Farklı Türlerde İn Vitro Uterus Kontraksiyonları Üzerine Kadmiyumun Etkisi

Haki KARA

Fırat Üniversitesi, Elazığ Sağlık Yüksekokulu, Elazığ - TÜRKİYE

Kadir SERVİ

Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, Elazığ - TÜRKİYE

Yaşar AKAR

Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji ABD, Elazığ - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 17.08.2001

Özet: Bu çalışma, in vitro koşullarda oksitosinle uyarılan rat, kedi ve siğir uterus kontraksiyonlarına kadmiyumun etkisinin belirlenmesi amacıyla yapıldı. Rat, siğir ve kedi myometriümları 0,01 mM oksitosinle uyarıldığında 10 dakikalık süre içerisinde frekans sırasıyla $12,20 \pm 1,2$, $11,25 \pm 2,7$ ve $10,7 \pm 0,5$ olurken 0,01mM kadmiyum klorür ilavesiyle bu değerlerin sırasıyla $1,2 \pm 0,4$ ($p < 0,001$), $2,5 \pm 0,5$ ($p < 0,001$) ve $2,0 \pm 0,6$ ($p < 0,001$) düzeylerine indiği görüldü. Oksitosinle uyarılmayı takiben pik amplitüt sırasıyla $3,84 \pm 0,50$, $3,44 \pm 0,65$ ve $3,35 \pm 0,45$ g olurken; 0,01 mM kadmiyum uygulanmasıyla bu değerlerin $0,7 \pm 0,3$ ($p < 0,001$), $1,2 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) ve $0,8 \pm 0,4$ g ($p < 0,001$) olduğu gözlemlendi. Belirli bir süre sonunda kadmiyum uygulanmasıyla her üç türden alınan kas örneklerinin tümünde kontraksiyonlar tamamen engellendi. Kadmiyumun bu etkisinin hem myometriumdaki kalsiyum kanallarını bloke etmek, hem de hücre içi uyarılma mekanizmalarını engellemek suretiyle oluşturabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: Myometriyum, kontraksiyon, oksitosin, kadmiyum

Effects of Cadmium on Uterine Contractions in Different Species In Vitro

Abstract: The aim of this study was to examine the effects of cadmium on oxytocin-induced myometrium contractions in rats, cows and cats in vitro. The frequency was 12.20 ± 1.2 , 11.25 ± 2.7 and $10.70 \pm 2.5/10$ min, respectively, after 0.01 mM oxytocin induced with myometrial samples in rats, cows and cats. The peak amplitude was 3.84 ± 0.50 , 3.44 ± 0.65 and 3.35 ± 0.45 g, respectively, after oxytocin induction. The frequency and peak amplitude decreased after the addition of 0.01 mM cadmium chloride ($CdCl_2$). The frequency was 1.2 ± 0.4 ($p < 0.001$), 2.5 ± 0.5 ($p < 0.001$) and 2.0 ± 0.6 ($p < 0.001$), respectively, and the peak amplitude was 0.7 ± 0.3 ($p < 0.001$), 1.2 ± 0.2 ($p < 0.001$) and 0.8 ± 0.4 g ($p < 0.001$), respectively, in rat, cow and cat myometrium. Finally, the myometrium contractions were completely inhibited in the three species. In conclusion, the effects of cadmium may inhibit both calcium channels and the intracellular-induced mechanism.

Key Words: Myometrium, contraction, oxytocin, cadmium

Giriş

Düz kaslı organlardan olan uterusun, hem gebelerden hem de gebe olmayanlardan izole edildiğinde, myometriyumun herhangi bir sinirsel ya da hormonal uyarımı olmadan kendiliğinden kasılma gösterebildiği bildirilmiştir (1). Uterusta in vitro şekillenen bu kontraksiyonların aksiyon potansiyeline bağlı olarak şekillendiği, spontan depolarizasyonların myometriumdaki pacemaker hücreler aracılığı ile olduğu ancak, kalp kasındaki gibi anatomik olarak tanımlanamadığı belirtilmektedir (2). Uterusta aksiyon

potansiyelinin kalsiyumun hücre içine girmesine bağlı olarak, repolarizasyonun ise hücredeki kalsiyum kanallarının etkin olmaması ile şekillendiği belirtilmiştir (3,4). Myometrium hücrelerinde bulunan kalsiyum depolarının da voltaja bağımlı uyarımlarda önemli rol oynadığı belirtilmektedir (1,5).

Oksitosin uterus kasılmalarını güçlü bir şekilde artıran bir ajan olup, bunu da hücre dışı kalsiyumu L-tipi kalsiyum kanalları aracılığı ile hücre içine geçişini hızlandırarak ve hücre içerisinde sarkolemadaki Ca-ATPase aracılığı ile gerçekleştirdiği bildirilmiştir(6,7).

Zehirli bir metal olan kadmiyumun etkileri ve çeşitli organlarda oluşturduğu hasar birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (8-11). Kadmiyumun zehirli etkilerinin yanı sıra vücutta hücre içi ve hücre dışı kalsiyumla ilişkisine dair bilgiler de mevcuttur. Oral yolla alınan kadmiyumun bağırsaklardan kalsiyum geçişinde rol alan taşıma sistemlerini engelleyerek kalsiyum emilimini azalttığı belirtilmiştir (12-14). Yine basolateral membranlarda kalsiyum taşınmasında rol alan ATP ve sodyum-potasyum ATPaz'ı inhibe ederek kalsiyumun emilmesini ve hücre içerisine kalsiyum geçişini engellediği belirtilmektedir (15). Ayrıca hücre içersinde mitokondriyal ve mitokondriyal olmayan kalsiyumun da kadmiyum tarafından etkilendiği belirtilmektedir (16). Ayrıca kalsiyum taşınmasında rol alan kalmodulinin beyinde inhibe edildiği in vivo ve in vitro olarak ortaya konmuştur (17). Özellikle kronik kadmiyum zehirlenmelerinde kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonuna neden olduğu, osteomalazi, osteoporozis ve itai-itai sendromuna yol açtığı belirtilmektedir (18).

Kadmiyumun çeşitli düz kaslı organlar üzerine olan etkileri ile de birçok araştırma yapılmış ve değişik sonuçlar ortaya konmuştur. Spowicz ve ark. (19), gebe olmayan insanlardan elde edilen myometriyum kesitlerine in vitro koşullarda 10^{-9} ve 10^{-3} M kadmiyum katılması ile myometrial kasılmaların hemen hemen tamamen ortadan kalktığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar düşük doz kadmiyum klorür ile engellenen kasılmaların oksitosin ve kalsiyum ilavesi ile yeniden başladığını, ancak yüksek dozdaki kadmiyumun engellediği kontraksiyonların oksitosin ve kalsiyum ilavesi ile değişmediğini ileri sürmektedirler. Kisling ve ark. (20), kadmiyum klorür uygulamasının koroner kan akımında ve kalp kasının aktivitesinde azalmaya neden olduğunu belirtmişlerdir.

Kostrzewska ve ark. (21), izole insan uterus arterlerinin potasyum ve noradrenalin ile uyarılan kasılmalarının 10^{-6} M ve 10^{-3} M kadmiyum çözeltisi ile inhibe edildiğini, kalsiyum ile uyarılan kasılmaların ise 10^{-4} M kadmiyum çözeltisinin inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Shepherd ve ark. (22), izole bullfrog arterlerinin izometrik kontraksiyonlarının kadmiyum klorür tarafından inhibe edildiğini belirtmişlerdir. Raffa ve ark. (23), molluscan düz kaslarının asetilkolinle şekillenen kasılmalarının 10 mM kadmiyum ile reversibl olarak inhibe edildiğini, Dulhunty ve Gage (24), rat solues kaslarında 3 mM kadmiyum klorürün kalsiyum kanallarını bloke ettiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışma; önemli bir gıda ve çevre kirleticisi olan ve farklı türlerinin değişik düz kaslarında değişik etkileri belirtilen kadmiyumun, rat, sığır ve kedilerden elde edilen uterus myometriyumlarının in vitro ortamda frekans ve amplitütü üzerine olan etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

Materyal ve Metot

Hayvan Materyali: Bu çalışmada 20'şer adet kedi, sığır ve rat uterusu kullanılmıştır. Kedi uterusları; Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Doğum Kliniğine ovariohisterektomi amacıyla getirilen kedilerden, sığır uterusları; Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Doğum Kliniğine sezeryan operasyonu için getirilen gebe sığırlardan ve Elazığ Et Kombinasında kesim sonucu gebe olduğu belirlenen sığırlardan, rat uterusları ise gebe olmayan Wistar ratlarından elde edildi. Elde edilen uterus örneklerinden hazırlanan 10x2x2 mm ebatındaki myometrial kesitler çalışmada kullanıldı.

Cihazlar: İzometrik transdüser (Harvard Apparatus Limited, Edenbridge, İngiltere), Ossilograf (Harvard Apparatus Limited), İzole organ banyosu.

Kimyasal madde ve Solusyonlar: Krebs Solusyonu; (NaCl 118 mM, KCl 4,69 mM, MgSO₄ 0,6 mM, NaHCO₃ 25 mM, CaCl₂ 2,5 mM, Glukoz 11,1 mM). Tyrode's Solusyonu; NaCl 137 mM, KCl 2.7 mM, MgCl₂ 1,0 mM CaCl₂ 1,5 mM, NaH₂PO₄ 0.4 mM, NaHCO₃ 12,0 mM, glukoz 5.5 mM her gün taze olarak hazırlandı, Kadmiyum (CdCl₂, Sigma), Oksitosin (Oksitosin 5 IU/ml, Vetaş). Kedi ve rat uteruslarında Krebs solusyonu, sığır uteruslarında ise Tyrode's solusyonu kullanıldı. Kullanılan solusyonlar hergün taze olarak hazırlandı.

Metot: Çalışma Okawa ve ark. (25) ile Ko ve ark. (26)'nın belirtmiş oldukları metotlar esas alınarak gerçekleştirildi. Gebe sığırlar ile gebe olmayan kedi ve ratlardan alınan uterus kornularının seroza ve endometriyum katları ayrılarak myometriyum katları bırakıldı. Myometriyum kas tabakasından 10 mm x 2 mm x 2 mm ebatında kesitler alınarak işleme tabi tutuldu. İşlemler Krebs solusyonu ve Tyrode's solusyonu ortamında gerçekleştirildi. Herhangi bir enfeksiyon riski bulunan uteruslar deney dışı bırakıldı. Kas kesitleri ipek iplik yardımıyla alt ucu 20 ml kapasiteli, içerisinde Tyrode's veya Krebs solusyonu bulunan, % 5 CO₂ + % 95 O₂ ile sürekli gazlandırılan izole organ banyosunun

tabanındaki çengele üst ucu ise mikrometrik oynatıcı üzerine sabitleştirilmiş diğer ucu ossilografa bağlı olan transdüserine bağlandı. Kas asıldıktan sonra bir gramlık gerim uygulandı ve hesaplamalarda kalibrasyon olarak kullanıldı. Kas bu gerime uyum sağlayana kadar (60-120 dk) beklendi. Bu esnada kas her 20 dakikada bir taze solüsyon ile yıkandı. Bekleme süresi sonunda oksitosin (0,01 mM) ile uyarıldı. Oksitosinle düzenli kontraksiyonlar oluşturulduktan sonra ortama 0.01 mM kadmiyum klorür katılarak kontraksiyonlar üzerine olan etkisi araştırıldı. Deneyler sırasında myometriyum kaslarındaki aktivite değişiklikleri ossilograf yardımıyla milimetrik kağıtlara kaydedildi. Kadmiyum uygulamasından önceki değerler kontrol değerleri olarak kabul edildi.

Bütün deneylerde ölçüm olarak 10 dakikalık zaman aralıklarında değerlendirmeler yapıldı. Uygulamadan önceki ve sonraki periyot kendi aralarında pik amplitüt ve frekans yönünden karşılaştırıldı. Amplitüt hesaplamasında bazal çizgi ile kontraksiyonun tepe noktası arasındaki mesafe mm cinsinden ölçüldü ve o deneyde kullanılan kalibrasyon gözönüne alınarak gram cinsinden değeri hesaplandı. Frekans hesaplamasında ise 10 dakikalık sürelerde kontraksiyonların sayısı adet olarak hesaplandı. Böylece kasılmaların hem amplitüt hem de süreleri değerlendirmeye alındı. Verilerin değerlendirmesinde SPSS (Anova) istatistik programından yararlanıldı (27).

Bulgular

Çalışmadan elde edilen bulgular Tablo 1 ile Şekil 1, 2, 3, 4, 5 ve 6'da gösterildi. Oksitosinle indüklenen rat myometriyumlarında frekans $12,20 \pm 1,2$ olurken, 0,0 mM kadmiyum klorür ilavesiyle $1,2 \pm 0,4$ 'e, sığır myometriyumlarında $11,25 \pm 2,7$ 'den $2,5 \pm 0,5$ 'e, kedi myometriyumlarında ise $10,7 \pm 2,5$ 'den $2,0 \pm 0,6$ 'ya düştüğü görülmektedir. Yine rat, sığır ve kedi myometriyumlarında sırasıyla $3,84 \pm 0,50$, $3,44 \pm 0,65$ ve $3,55 \pm 0,45$ olan pik amplitütün 0,01 mM kadmiyum klorür ilavesiyle $0,7 \pm 0,3$, $1,2 \pm 0,2$ ve $0,8 \pm 0,4$ seviyesine kadar azaldığı izlendi. Her üç hayvan türünden elde edilen myometriyumlarda kadmiyum klorür ilavesinden sonra birkaç kasılma oluştuktan sonra kasılmaların tamamen sonlandığı görüldü (Şekil 4,5,6).

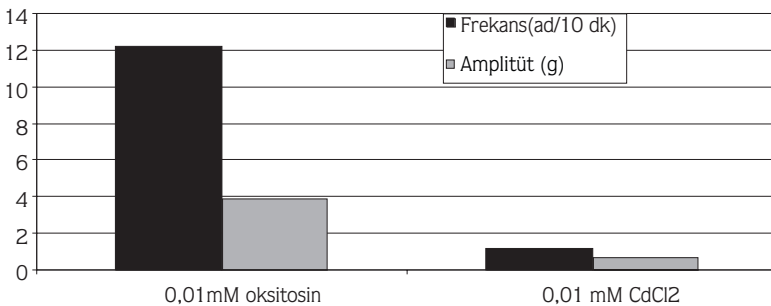
Tartışma

Sunulan çalışmada farklı hayvan türlerinden alınan uterus myometriyumlarında oksitosinle elde edilen kasılmalar Wray (1) tarafından belirtilen kasılma şekline uygunluk göstermektedir (Şekil 4,5,6). İn vitro myometriyum kasılmalarında sürecin aksiyon potansiyelinin oluşmasıyla şekillendiği ve bunda da hücre dışı ve hücre içi kalsiyumun etkili olduğu değişik araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (2-7). Kadmiyum ise birçok kaynakta kalsiyum kanal blokörü olarak

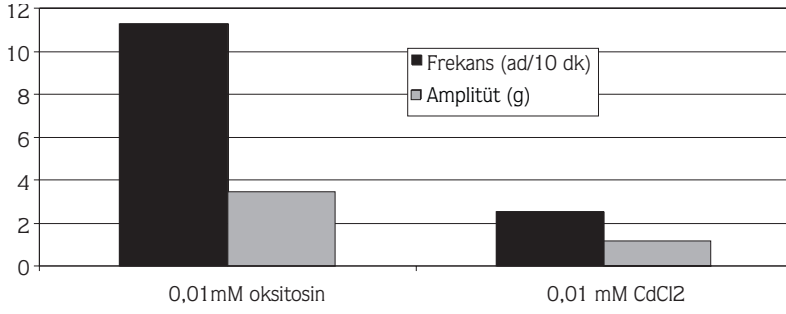
	Hayvan 0.01 mM oksitosin		0.01 mM kadmiyum klorür	
	Frekans (10dk)	Pik amplitüt (gr)	Frekans (10dk)	Pik amplitüt (gr)
Rat	$12,20 \pm 1,2$	$3,84 \pm 0,50$	$1,2 \pm 0,4^*$	$0,7 \pm 0,3^*$
Sığır	$11,25 \pm 2,7$	$3,44 \pm 0,65$	$2,5 \pm 0,5^*$	$1,2 \pm 0,2^*$
Kedi	$10,70 \pm 2,5$	$3,35 \pm 0,45$	$2,0 \pm 0,6^*$	$0,8 \pm 0,4^*$

Tablo 1. Oksitosinle indüklenen rat, sığır ve kedi myometriyumlarının frekans ve amplitüt üzerine 0.01 mM kadmiyum klorürün etkisi.

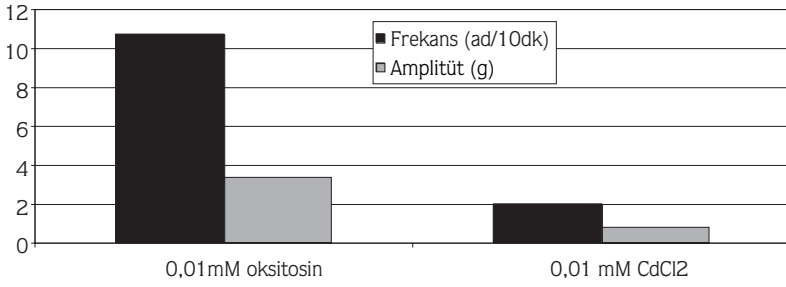
* Oksitosinle indüklenenlere göre önemli ($p < 0,001$).



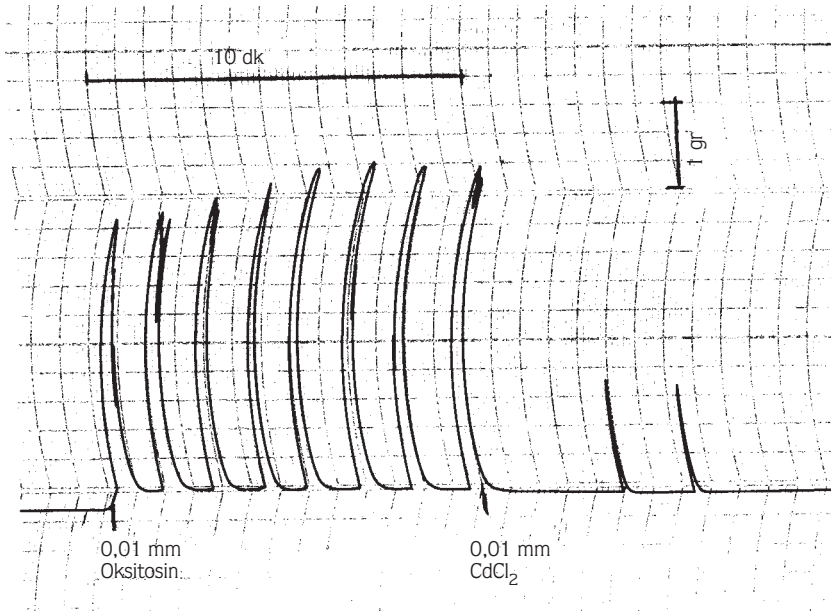
Şekil 1. Oksitosinle uyarılan rat myometriyumu frekans ve amplitütü üzerine kadmiyumun etkisi.



Şekil 2. Oksitosinle uyarılan sığır myometriyumu frekans ve amplitüt üzerine kadmiyumun etkisi.



Şekil 3. Oksitosinle uyarılan kedi myometriyumu frekans ve amplitütü üzerine kadmiyumun etkisi.

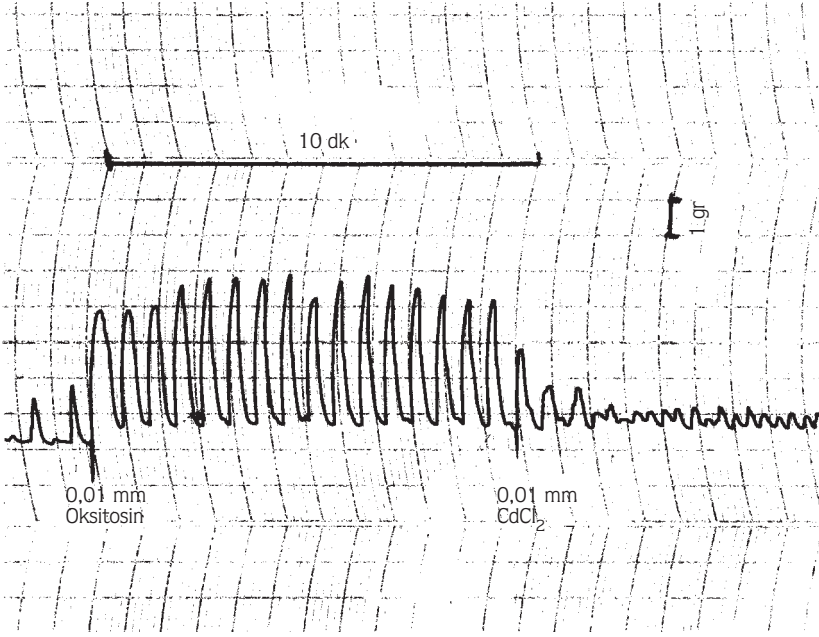


Şekil 4. Oksitosinle uyarılan rat myometriyumu üzerine kadmiyumun etkisi.

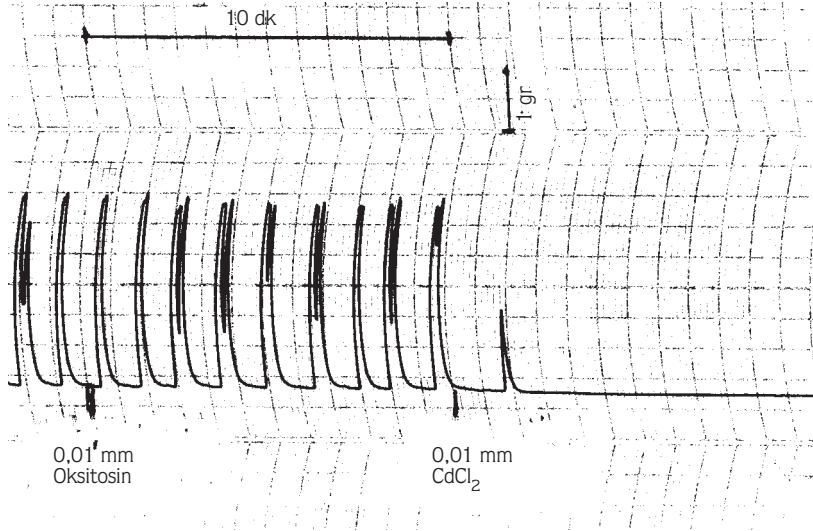
tanımlanmıştır. Oral yolla alınan kadmiyumun bağırsaklardan kalsiyum emilmesini azalttığı (12-14), hücre içersine kalsiyum geçişini engellediği, ayrıca hücre içerisindeki kalsiyumun da serbestleşmesinin engellendiği (15,16) ve kalsiyum taşınasında rol alan kalmodulinin etkisiz hale getirildiği (17) bildirilmiştir.

Tablo ve şekiller incelendiğinde her üç hayvan türünde de oksitosinle uyarılan kasılmaların hem amplitüt ve hem

de frekansın 0.01 mM kadmiyum klorürle inhibe edildiği, bu durumun hayvanların gebe olup olmamasına göre değişiklik göstermediği görülmektedir. Rat miyometriyumu 0.01 mM oksitosin uygulamasıyla frekans $12,20 \pm 1,2$, pik amplitüt ise $3,84 \pm 0,50$ olurken 0,01mM kadmiyum klorür ilavesiyle bu değerlerin sırasıyla $1,2 \pm 0,4$ ($p < 0,001$) ve $0,7 \pm 0,3$ ($p < 0,001$) olduğu görülmektedir (Tablo 1, Şekil 1 ve 4). Tablo 1 ve



Şekil 5. Oksitosinle uyarılan sığır miyometriyumu üzerine kadmiyumun etkisi.



Şekil 6. Oksitosinle uyarılan kedi miyometriyumu üzerine kadmiyumun etkisi.

Şekil 2 ve 5 incelendiğinde sığır miyometriyumlarında $11,25 \pm 2,7$ olan frekansın kadmiyum klorür ilavesiyle $2,5 \pm 0,5$ ($p < 0,001$)'e, $3,44$ olan pik amplitütün ise $1,2 \pm 0,2$ ($p < 0,001$)'ye düştüğü görülmektedir. Yine Tablo 1 ile Şekil 3 ve 6'ya bakıldığında kedi miyometriyumlarında oksitosinle frekans ve pik amplitüt $10,7 \pm 2,5$ ve $3,55 \pm 0,45$ iken kadmiyum klorür ilavesiyle bu değerlerin $2,0 \pm 0,6$ ($p < 0,001$) ve $0,8 \pm 0,4$ ($p < 0,001$) düzeylerine düştüğü görülmektedir.

Farklı hayvan miyometriyumlarında kadmiyum klorürle elde edilen bu sonuçların Spowicz ve ark. (19)

gebe olmayan insan miyometriyumlarında belirttikleri sonuçlara uygun olduğu kanısına varılmıştır. Çalışmadan elde edilen sonuçlar kadmiyumun uterus dışı düz kaslı yapılarda bildirilen etkilerine de benzerlik göstermektedir (21-24).

Kadmiyumun uterus miyometriyumlarındaki inhibisyon tarzındaki bu etkisini hem hücre içine kalsiyum geçişini sağlayan kanalları bloke ederek ve hem de hücre içerisinde kalsiyum metabolizmasında rol oynayan sistemleri engellemek suretiyle meydana getirebileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak in vitro koşullarda rat, sığır ve kedi uteruslarında oksitosinle oluşturulan kasılmaların 0,01 mM kadmiyum klorür tarafından inhibe edildiği, bu etkinin diğer uyarıcı ajanlarla da şekillenip

şekillenmeyeceği ve inhibisyonun sürekli ya da geçici olup olmadığının belirlenmesi amacıyla yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Wray, S.: Uterine Contraction and Physiological Mechanisms of Modulation. *Am. J. Physiol.*, 1993; 264: C1 – C18 Part 1.
2. Kuriyama, H., Suzuki, H.: Changes in Electrical Properties of Rat Myometrium during Gestation and Following Hormonal Treatments. *J. Physiol. Lond.*, 1976; 260: 315-333.
3. Hollingsworth, M.T., Amedee, T., Edwards, D., Mironneau, J., Sauvinau, J.P., Small, R.C., Weston, A.H.: The Relaxant Action of BRL 34915 in Rat Uterus. *Brit. J. Pharmacol.*, 1987; 91: 803-813.
4. Hollingsworth, M.T., Downing, S.: Calcium Entry Blockers and the Uterus. *Med. Sci. Res.*, 1988; 16: 1-16.
5. Kanmura, Y., Missiaen, L., Casteels, J.J.: Properties of Intracellular Calcium Stores in Pregnant Rat Myometrium. *Brit. J. Pharmacol.*, 1988; 95: 284-290.
6. Anwer, K., Sanborn, B.M.: Changes in Intracellular Free Calcium in Isolated Myometrial Cells: Role of Extracellular and Intracellular Calcium and Possible Involvement of Guanine Nucleotide-Sensitive Protein. *Endocrinology*, 1989; 124: 17-23.
7. Tasaka, K., Masumoto, N., Miyake, A., Tanizawa, O.: Direct Measurement of Intracellular Free Calcium in Cultured Human Puerperal Myometrial Cells Stimulated by Oxytocin: Effects of Extracellular Calcium and Calcium Channel Blockers. *Obstet. Gynecol.*, 1991; 77: 101-106.
8. Robards, K., Worsfold, P.: Cadmium: Toxicology and Analysis, a Review. *Analyst*, 1991; 116: 549-568.
9. Liu, J., Lu, Y., Klaassen, C.D.: Nephrotoxicity of CdCl₂ and Cd-Metallothionein in Cultured Rat Kidney Proximal Tubules and LLC-PK1 Cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1994; 128: 264-270.
10. Shaikh, Z.A., Vu, T.T., Zaman, K.: Oxidative Stress as a Mechanism of Chronic Cadmium-Induced Hepatotoxicity and Renal Toxicity and Protection by Antioxidants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1999; 154: 256-263.
11. Wang, X.P., Chan, H.M., Goyer, R.A., Cherian, M.G.: Nephrotoxicity of Repeated Injections of Cadmium-Metallothionein in Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1993; 119: 11-16.
12. Wang, C., Bhattacharyya, M.H.: Effect of Cadmium on Bone Calcium and ⁴⁵Ca in Nonpregnant Mice on a Calcium-Deficient Diet: Evidence of Direct Effect on Cadmium on Bone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1993; 120: 228-239.
13. Fulmer, C.S., Oku, T., Wasserman, R.H.: Effect of Cadmium Administration on Intestinal Calcium Absorption and Vitamin D-Dependent Calcium-Binding Protein. *Environ. Res.*, 1980; 22: 386-399.
14. Verbost, P.M., Flik, G., Pang, P.K.T., Lock, R.A.C., Bonga, E.W.: Cadmium Inhibition of the Erythrocyte Ca⁺⁺ Pump. *J. Biol. Chem.*, 1989; 264: 5613-5615.
15. Kinnesaffran, E., Hülseweh, M., Pfaff, C., Kinne, R.K.H.: Inhibition of Na, K-ATPase by Cadmium: Different Mechanisms in Different Species. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1993; 121: 22-29.
16. Verbost, P.M., Senden M.H.M.N., Vanos, C.H.: Nanomolar Concentrations of Cd²⁺ Inhibit Ca²⁺ Transport Systems in Plasma Membranes and Intracellular Ca²⁺ stores in Intestinal Epithelium. *Biochem. Biophys. Acta*, 1987; 902: 247-252.
17. Vig, P.J.S., Bhatia, M., Gill, K.D., Nath, R.: Cadmium Inhibits Brain Calmodulin: In Vitro and In Vivo Studies. *B. Environ. Contam. Toxicol.*, 1989; 43: 541-547.
18. Wilson, A.K., Bhattacharyya, M.H.: Effects of Cadmium on Bone: An In Vivo Model for the Early Response. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1997; 145: 68-73.
19. Sipiowicz, M., Kostrzewska, A., Laudanski, T., Akerlund, M.: Effects of Cadmium on Myometrial Activity of the Nonpregnant Human. Interactions with Calcium and Oxytocin. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 1995; 74: 93-96.
20. Kisling, G.M., Kopp, S.J., Paulson, D.J., Tow, J.P.: Cadmium-Induced Attenuation of Coronary Blood Flow in the Perfused Rat Heart. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1993; 118: 58-64.
21. Kostrzewska, A., Laudanski, T., Bergelin, I.: Influence of Cadmium Ions on the Reactivity of Isolated Human Uterine Arteries. *J. Toxicol. Environ. Health.*, 1991; 34: 187-195.
22. Shepherd, N., Kavaler, F., Spielman, W.: Cadmium Block of Isometric Contractions of Isolated Bullfrog Atrial Cells. *Am. J. Physiol.*, 1991; 260: 249-258.
23. Raffa, R.B., Bianchi, C.P., Narayan, S.R.: Reversible Inhibition of Acetylcholine Contracture of Molluscan Smooth Muscle by Heavy Metals: Correlation to Ca⁺⁺ and Metal Content. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1987; 243: 200-204.
24. Dulhunty, A.F., Gage, P.W.: Effects of Cobalt, Magnesium, and Cadmium on Contraction of Rat Soleus Muscle. *Biophys. J.*, 1989; 56: 1-14.
25. Okawa, T., Longa, M., Medernikov, Y.P., Chwalisz, K., Saade, G.R., Garfield, R.E.: Role of Nucleotide Cyclases in the Inhibition of Pregnant Rat Uterine Contractions by the Openers of Potassium Channels. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000; 182: 913-918
26. Ko, J.C.H., Hsu, W.H., Evans, L.E.: The Effects of Xylazine and Alpha-Adrenoreceptor Antagonists on Bovine Uterine Contractility In Vitro. *Theriogenology*, 1990; 33: 601-611.
27. Özdamar, K.: SPSS ile Biyoistatistik, 3. Baskı, Kaan Kitabevi, 1999, Ankara.