

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANA BİLİM DALI

80589

İZOLE İNSAN MYOMETRİUMU ÜZERİNDE
BETA AGONİSTLERİN (ISOXSUPRINE ve RITODRINE) ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM NERDULİ
BOKUMANTASYON MERKEZİ

Dr. Aytekin ALTINTAŞ

ADANA - 1986

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANA BİLİM DALI

80589

İZOLE İNSAN MYOMETRİUMU ÜZERİNDE
BETA AGONİSTLERİN (ISOXSUPRINE ve RITODRINE) ETKİLERİ

TÜRKİYE
BİLİMSEL ve TEKNİK
ARAŞTIRMA KURUMU
KÜTÜPHANESİ

UZMANLIK TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

80589

Dr. Aytekin ALTINTAŞ

ADANA - 1986

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa No.</u>
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	36
ÖZET.....	43
KAYNAKLAR	45



Bu çalışmanın yapılmasında değerli yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Firuz Baysal, Yrd. Doç. Dr. Serpil nder, Yrd.Doç.Dr.Atilla Dikmen ve Dr.Ergin şingirik başta olmak üzere tüm Farmakoloji Bölümü akademik personeline teşekkürü bir borç bilirim.

A.Altıntaş

G İ R İ Ő

Erken doğum perinatal ölümlerin % 50'sinden sorumlu tutulur(46). Konjenital anomaliye bağılı bebek ölümleri hariç tutulduğunda ise bu oranın % 85'e yaklaştığı bildirilir(46). Bu nedenle erken doğumun önlenmesi çalışmaları önem kazanmıştır.

Erken doğumun önlenmesinde gebe kadınların seyahat etmesi, çamaşır yıkama ve asma gibi ağır aktivitelerden sakınmaları önerilir. 1800 lü yılların sonlarında Adolp Pinard çamaşırhanede çalışan kadınlar arasında erken doğumun sık görüldüğünü, ancak aynı kadınların gebeliğin sonlarında izin aldıkları takdirde terminde doğum yaptıklarını bildirmiştir(43). Daha sonra tıpta ve sosyal bilimlerdeki gelişmeler erken doğumun tıbbi olduğu kadar sosyal bir sorun olduğunu vurgulamıştır(45).

Erken doğumun önlenmesinde geleneksel tedavi yöntemleri yanında uterus kontraksiyonlarını önleyici ajanlar araştırılmış ve dikkatler uterus kontraksiyonlarının farmakolojik inhibisyonu üzerine yönlendirilmiştir(22). Önceleri bu ajanlar

ampirik olarak kullanılırken, sonraları myometrium kontraksiyonlarının fizyolojik regülasyon mekanizmaların aydınlatılması ile, Ca^{++} hücre içine girmesini bloke edici ajanlar geliştirilmiştir(45). Bununla birlikte pekçok tokolitik ilacın etki mekanizması henüz tam anlamıyla açıklanamamıştır.

Bu noktadan yola çıkılarak bu tez kapsamında kliniklerde geniş kullanım alanı bulmuş olan ritodrine HCl ve isoxsuprine'in myometriuma etkisi invitro olarak araştırılmış ve etki mekanizmasının açıklığa kavuşmasına katkıda bulunmaya çalışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Gebelik süresince myometrium çoğunlukla fetus gelişmesi tamamlanıncaya kadar inaktif kalmakta, daha sonra kontraksiyonlar başlamakta ve fetus uterus dışına atılmaktadır. Kontraksiyonların erken veya geç başlaması ise prematüre veya sürmatüre doğumlara neden olmaktadır. Myometriumun inaktif durumdan aktif duruma dönüşmesinin anlaşılması ile prematür ve sürmatür doğumlara yaklaşım daha gerçekçi olacak ve kontraksiyonları stimüle veya inhibe edici ajanların etki mekanizmaları daha iyi anlaşılabacaktır.

MYOMETRIUM KONTRAKSİYONLARININ FİZYOLOJİSİ

Myometriumun Yapısı:

Uterus bir ucu iki taraftan tubalara, diğeri servikse açılan içi boş bir organdır. Duvarı myometrium ve endometrium olmak üzere iki tabaka ve en dışta serozadan oluşmuştur. Endometrium uterus kavitesinin içini döşeyen kolumnar epitel hücrelerden oluşmuştur. Myometrium ise uterus uzun aksı boyunca uzayan dışta longitudinal, içte ise dairesel kas liflerinden

oluşturmuştur. Ancak değişik yönlerde seyreden kas lifleri de oldukça fazladır. Uterus kontraksiyonları, uterus kavitesini sıkıştırarak daraltan kas hücreleri, kas lifleri ve kas demetlerinin kollektif çalışması sonucu olur.

Myometriumun fonksiyonel birimi düz kas hücreleridir. Bu hücreler 300-600 mikron uzunluğunda ve 5-10 mikron genişliğinde genellikle iğ şeklinde hücrelerdir. Gebeliğin ileri devrelerinde en geniş hacimlerine ulaşırlar. Boyları ve sayıları steroid hormonlar ve gerilim ile regüle edilir.

Her kas hücresi 8 nm kalınlıkta bir plazma zarı ile çevrilidir. Bu zar içerisinde pek çok partikül gözlenir. Bu partiküllerin ion kanalları ile birçok endojen ve eksojen maddeler için reseptör proteinleri olduğu düşünülmektedir(22). Düz kas hücresinin stoplazması myofilament, endoplazmik retikülüm, golgi kompleksi, mitokondri, nukleus ve diğer organellere sahiptir. Myofilamentler aktin ve myozinden oluşmuştur. Ca^{++} ve ATP etkisi ile kasılarak hücrenin boyunu kısaltırlar. İntrasellüler Ca^{++} ise plazma zarı ve sarkoplazmik retikulum tarafından kontrol edilir(29). Mitokondriler, Ca^{++} depolar ise de bunların Ca^{++} alımı veya salınımında fizyolojik rolü olduğu düşünülmektedir(29).

Kas hücreleri arasındaki boşluk kollagen, fibroblast, kan ve lenfatik damarlar ile sınırlar tarafından doldurulmuştur.

Myometriumda Elektriksel ve Mekanik Aktivite:

Myometrium hücrelerinin kasılması plazma zarının her iki tarafındaki ion dengesini devam ettirmelerine bağlıdır. Diğer uyarılabilen dokularda olduğu gibi myometriumda da hücre

dışında Ca^{++} ve Na, hücre içinde ise K daha fazladır. Bu iyonik gradient nedeni ile zar permeabilitesinde ufak bir değişiklik bile belirgin iyon hareketlerine neden olacaktır.

İyon dağılımı, hormonal etkiye bağlı değişiklik göstermesine rağmen istirahat membran potansiyeli -60 mv olacak şekilde düzenlenmiştir(39). Membran permeabilitesinin değişimi sonucu, iyonlar elektrokimyasal gradientleri doğrultusunda hareket ederler. Depolarizasyon safhasında ise Na ve Ca^{++} 'un hücre içi konsantrasyonu, hiperpolarizasyon safhasında ise K'un hücre dışı konsantrasyonu artar.

Myometrium kontraksiyonu diğer düz kas hücrelerinde olduğu gibi Ca^{++} ve ATP'nin aktin ve myozin filamentleri ile olan etkileşimine bağlıdır. İntrasellüler Ca^{++} seviyesi kontraksiyonu regüle edilen faktördür. İntrasellüler Ca 10^{-7} M üstüne çıktığı zaman kontraksiyon, altına düştüğü zaman ise gevşeme olur. İntrasellüler Ca^{++} azalması, sarkoplazmik retikülümün Ca^{++} absorpsiyonu ve Ca^{++} pompası veya bir Na-Ca değişim mekanizması ile Ca^{++} 'un hücre zarından dışarı atılması ile sağlanır(29).

Kontraksiyonları etkileyen ajanlar membran potansiyelini değiştirerek veya intrasellüler Ca^{++} seviyesini düzenleyen kanalları kontrol ederek etki ederler(45). Bununla birlikte membran potansiyelini değiştirmeden plazma membranına veya bazı intrasellüler bölgelere etki ederek intrasellüler Ca^{++} seviyesinde artmaya neden olabilecek ajanlar da vardır(29).

MYOMETRIUM AKTİVİTESİNİN KONTROLU

Herhangi bir düz kas hücresinin elektriksel aktivitesi myojenik, nörojenik ve hormonal olarak kontrol edilir. Myojenik aktivite nöral veya hormonal uyarı olmadan spontan aktiviteyi gösterir.

Myojenik Kontrol:

Myometrium invivo veya invitro herhangi bir hormonal veya nöral etki olmadan spontan olarak elektriksel aktivite yayabilir. Hücre zarı kritik seviyeye kadar depolarize olur ve hücreler arasında iletişim sağlanırsa kas kontrakte olur.

Pacemaker Aktivitesi:

Pace-maker hücrelerinin uterus kasında spontan elektriksel aktivitenin başlamasından sorumlu olduğu söylenmektedir(29). Bunlar istirahat membran potansiyelleri -50 mV(ki bu değer non pacemaker hücrelerden düşüktür) olan otonom aktiviteye sahip hücrelerdir(35).

Neden ne olursa olsun bir uyarı ile pacemaker hücrelerde spontan ossilasyonlar başlar ve elektriksel uyarı çevrede pacemaker olmayan hücrelere yayılır. Fare myometriumunda pace-maker hücrelerin membran potansiyelinin gebelik süresince sabit kaldığı gösterilmiştir. Halbuki pacemaker olmayan hücreler gebeliğin sonuna doğru daha depolarize duruma gelmektedir(33,35).

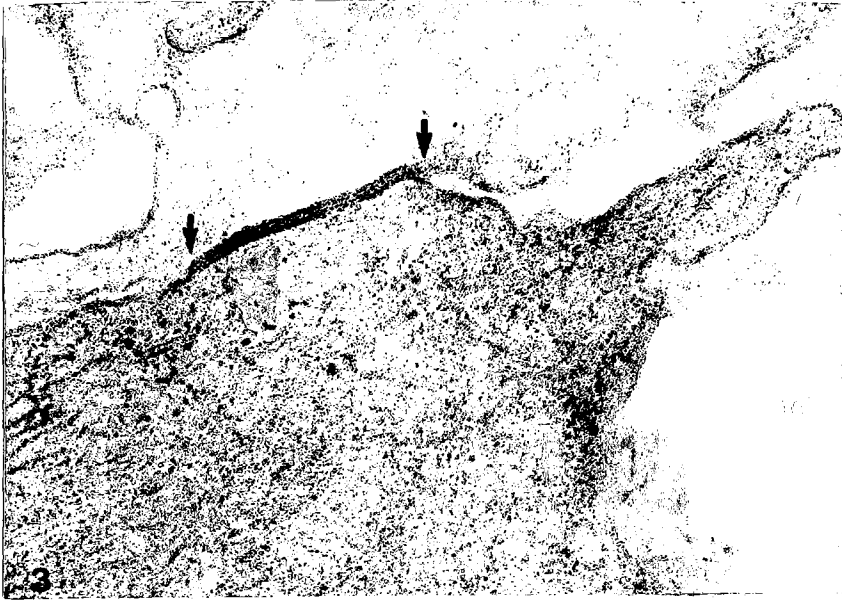
Herhangi bir kas hücresinin pacemaker aktivitesi gösterebileceği öne sürülmüştür(39). Yine bu hücrelerin oksitosin, asetilkolin ve prostaglandin ile karşılaştırılması ile pacemaker hücre haline dönüşebileceği bildirilmiştir. Uterus duvarının gerilmesi de pacemaker aktiviteyi uyarır(35).

Pacemaker potansiyeller nörojenik aktiviteden bağımsızdır ve sinir bloke edici ajanlar pacemaker aktivitesini engellemezler. Bununla birlikte nöronal ve hormonal etkileşim pacemaker aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynarlar.

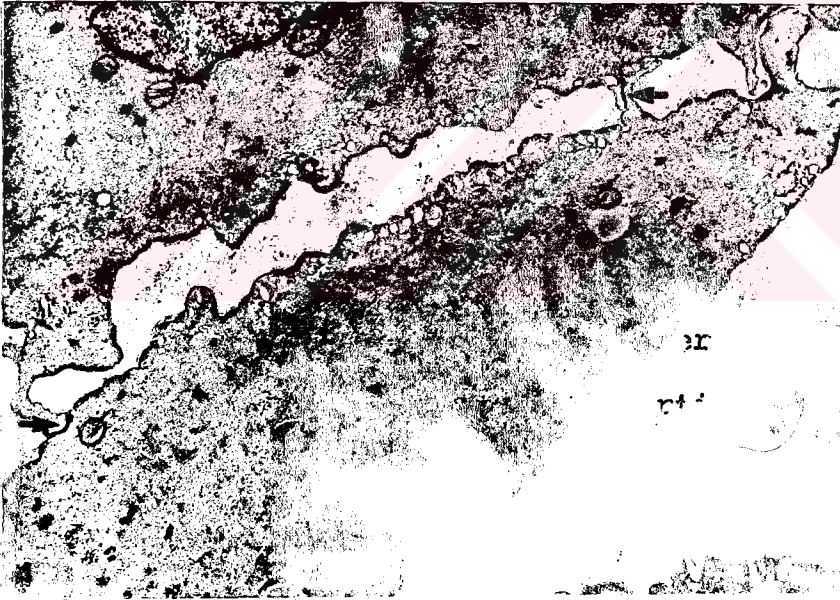
Pacemaker aktivitesinin uterusun bir bölgesinde sabit kalmadığı ve devamlı yer değiştirdiği gösterilmiştir(35). Gebeliğin ilk devrelerinde bu aktivitenin servikal bölgede daha yaygın olduğu ve gebelik ilerledikçe kornual bölgelere yer değiştirdiği öne sürülmüştür(18). Böylece uyarıların uterus köşesinden servikse doğru yayılarak fetusun dışarı atılması sağlanır.

Yayılım:

Elektriksel aktivitenin hücreler arası yayılımı lokal iletişim ile olur. Bu iletimin hücreler arası köprü işlevi gören ve Gap Junction adı verilen kanallardan ion akımı sonucu olduğu bildirilmektedir(42). Gap Junction iki hücre zarı arasında 2 nm kadar kalınlıkta uzanan bileşim yarıdır(Şekil I ve II). Çoğunluğu protein olan intramembranöz yapılar hücre içine doğru bir kanal oluşturacak şekilde hücre zarına penetre olurlar. Fonksiyonel çalışmalar Gap Junction'ın iki hücre arasındaki elektriksel akımın iletildiği ve küçük metabolik değişimlerin yapıldığı yer olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda travay öncesinde Gap Junction'ın myometrium hücreleri arasında geliştiği gösterilmiştir(23,24,25,44). Gap Junction aktivitesi, Gap Junctionların miktarının hücre zarlarına oranı olarak ölçülebilir.



Şekil I: Yüksek büyütme alanında(x107.500) oklar arasında Gap Junction görülmektedir.



Şekil II: Düşük büyütme alanında(x70.000) oklar Gap Junction'ları göstermektedir.

Fare,kobay,koyun ve insan myometriumu üzerinde yapılan araştırmalarda;

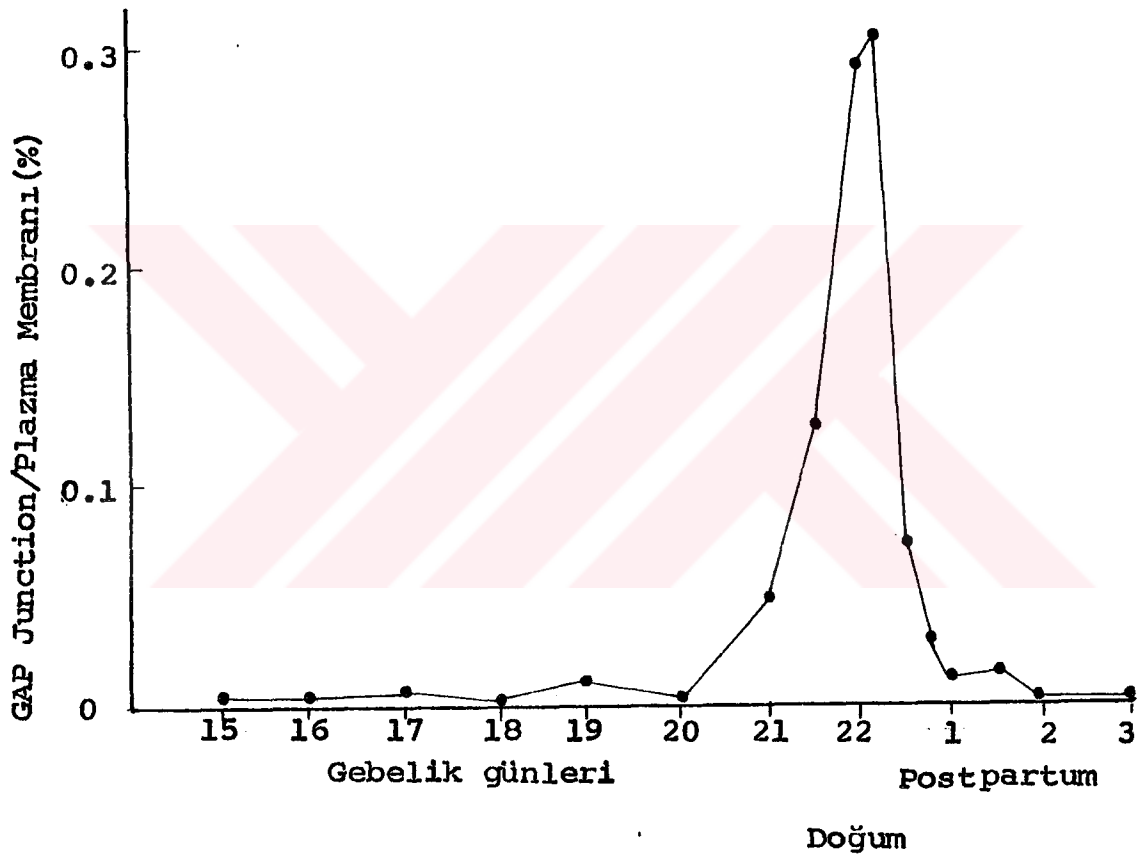
- 1) Myometrial Gap Junction'ın gebelik süresince yok

denecek kadar az bulunduğu,

2) Termde Gap Junction oranının arttığı,

3) Travay sırasında Gap Junction oranında aşırı artma ve boylarında uzama olduğu,

4) Gap Junction'ın doğumdan 24 saat sonra kaybolduğu saptanmıştır(Şekil III) (23,44).



Şekil III: Farelerde doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası Gap Junction'ın Plazma membrana oranının değişimi

Hayvanlarda ve insanlarda, erken doğum indüksiyonundan sonra da Gap Junction oranının arttığı gösterilmiştir(24,25).

Gap Junction'ların doğumdan hemen önce çoğalıp doğumu takiben de kaybolması gebeliğin devam ve sonlanmasında önemli

rol oynar. Gebelik süresince Gap Junction'ların gelişmemiş olması, hücreler arası elektriksel ve metabolik iletimi bozduğundan koordine uterus kontraksiyonları ortaya çıkmamaktadır. Daha sonra herhangi bir nedenle Gap Junction'ların gelişmesi elektiksel uyarıların iletimini sağlamakta ve düzenli kontraksiyonların başlamasına neden olmaktadır(45).

Tüm türlerde gebeliğin sonlanabilmesi için uterusun çeşitli bölgelerinden kalkan elektriksel ve metabolik aktivitelerin senkronizasyonu şarttır. Bunun için uyarı hücreler arasında hızla iletilmelidir. İşte bu hızlı iletim hücreler arası düşük dirençli Gap Junctionlar sayesinde olmaktadır(29).

Nörojenik Kontrol:

Otonom sinir sistemine ait sinirlerden transmittörlerin salınımı, düz kaslarda kontraksiyonları stimüle veya inhibe eder. Önceleri myometriyum kontraksiyonlarının sadece myojenik ve hormonal mekanizma ile kontrol edildiği ve nörolojik sistemin rolü olmadığına inanılırdı. Bu düşünce spinal kord ve periferik sinir yaralanmalarının embriyonun implantasyonunu, gebeliğin devamını ve sonlanmasını etkilememesi ve invitro şartlarda myometriyumun spontan kontraksiyonlarının gözlenmesi üzerine ortaya konmuştu. Bu yanlış kabullenmenin nedeni uterusun intrinsik inervasyonunun tam olarak anlaşılamaması idi.

Düz kas hücre demetleri ve geniş damarlar çevresinde çok sayıda akson bulunur. Ancak çizgili kaslarda olduğu gibi nöromüsküler kavşak olmadığından sinirler düz kas hücresinden belirli bir uzaklıkta demetler halinde sonlanır(2).

Uterus primer olarak lumbal ve mezenter ganglionlardan köken alan post ganglionik adrenerjik ve kısa adrenerjik lif-

lerle inerve edilir(38). Kolinerjik inervasyonun çok seyrek olduğu ve parametrial kan damarları ile servikse doğru yöneldiği kabul edilir(8). Kobayda yapılan araştırmalarda adrenerjik liflerin % 35'inin infindibulopelvik ligament içinden tuba yoluyla, diğer % 65'inin ise hipogastrik sinir yoluyla tubal ve servikal uçtan uterusu girdiği gösterilmiştir(51). Hipogastrik sinir içindeki bu liflerin yaklaşık % 35'i serviks duvarının hemen altında paraservikal ganglionu oluşturduktan sonra uterusu girerler. infindubulopelvik bağ veya hipogastrik sinirden birinin kesilmesi halinde diğerinin inervasyona devam edeceği, her iki sinir birlikte zedelenmesi veya kord travmalarında paraservikal ganglionsdan köken alan postganglionik liflerin nörolojik uyarımı sürdüreceği açıktır. invitro çalışmalarda kesilmiş bir akson bile transmitter salınımına devam edebilmektedir(50).

İnsanlarda ve pekçok hayvanda biokimyasal, histokimyasal ve elektron mikroskopik incelemelerde uterus duvarındaki adrenerjik sinirlerin terme yakın kayboldukları gösterilmiştir(35). Doğumda adrenerjik liflere yalnızca tubal ve servikal uçta rastlanmaktadır. Buna göre gebelik süresince myojenik aktivite adrenerjik uyarılarla baskılanmakta ve termde ise adrenerjik sinirlerin kaybolması ile baskı ortadan kalkarak uterus kontraksiyonları başlamaktadır(8,38,50,51).

Bununla birlikte Thorbers, doğumdan kısa süre sonra adrenerjik sinirlerin rejenerasyonu tamamlanmadan ikinci kez gebelik olursa, gebelik süresi ve travayda önemli bir değişiklik olmadığını göstermiştir(50). Bugün myometrium kontraksiyonları

Üzerindeki nörolojik kontrol mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Ancak nörolojik sistemin de bir rolü olduğu muhakkaktır.

Hormonal Kontrol:

Myometrium kontraksiyonlarının hormonlarla kontrol edildiğine ilişkin kesin deliller vardır. Steroid hormonlar, prostoglandinler, oksitosin ve belki de relaxin myometrium üzerine direkt etkilidir(21,36,38,39,52). Bugüne kadar yapılan pekçok araştırma gebeliğin devamı ve travayın başlamasının hormonların myometrium üzerindeki etkisi sonucu olduğunu göstermektedir(21).

Steroid Hormonlar:

Hayvan türlerinin çoğunda travaydan önce hormon sentezinde değişiklikler olmaktadır(21,36,52). 1950 lerde Csapo inaktif myometriumun progesteron seviyesinde düşme ile birlikte aktif kas haline geçtiğini göstermiş ve progesteron blok teorisini ortaya atmıştır(18). Buna göre gebeliğin devamı progesteronun myometrium üzerindeki frenleyici etkisiyle mümkün olmaktadır. Travay yaklaştıkça progesteron etkisinde azalma olmakta ve uterus kontraksiyonları yavaş yavaş başlamaktadır. Daha sonra bu teori diğer stimulan faktörleride(estrogen, prostaglandinler, oksitosin ve gerilme) gözönüne alacak şekilde genişletilmiştir. Buna göre gebeliğin devamı myometrium üzerine zıt etkilerin dengelenmesi ile sağlanmaktadır. Bu kuvvetler dengesinde bozukluk(örnek olarak progesteronun düşmesi)doğumu başlatmaktadır(Seesaw teorisi) (45).

İnsan ve hayvanlarda yapılan araştırmalarda estrogen

seviyesinde yükselmeye rağmen progesteron seviyesinde değişiklik görülmemesi, progesteronun çok yüksek dozda verilmedikçe erken travayı önleyememesi bu teorilere karşı çıkılmasına neden olmuştur(52).

Erken gebelikte corpus luteumunun çıkartılmasının genellikle düşükle sonuçlanması, antiprogesteron ajanların düşükü provoke etmek amacı ile kullanılmaya başlanması(bu ajanlar steroid reseptörlere bağlanarak progesteron etkisini engellemekte ve ortamdan progesteronu bir anlamda uzaklaştırmaktadır) progesteronun gebeliğin devamındaki önemli rolünü desteklemektedir(12,17).

Bu araştırmalar progesteronun plazma ve doku seviyesinde bir değişiklik olmadan fonksiyonel bir azalma olduğunu desteklemektedir. Myometriuma progesteron bağlanması herhangi bir nedenle inhibe edilmekte ve kontraksiyonlar üzerindeki baskı ortadan kalkmaktadır. Bu doğru ise progesteron verilmesinin erken travayı önleyememesinin nedeni de açıklanmış olur(17).

Steroid hormonlar myometrium fonksiyonları üzerindeki etkilerini temel olarak myojenik mekanizma üzerinden gösterirler. Myometrium üzerinde genellikle estrogenin stimulan progesteronun ise inhibe edici etkisi vardır. Bu özellikler Tablo I'de gösterilmiştir.

Steroidlerin myometrium üzerindeki etkileri erken ve geç olmak üzere ikiye ayrılır. Ca^{++} bağlama ve transportuna etkileri ile prostaglandin üretimi üzerindeki etkileri erken etkilerdir. Geç etkilerini ise yeni protein sentezi(estrogen) veya inhibisyonu(progesteron) üzerinden gösterir.

TABLO-I: Steroid Hormonların Myometrium Üzerindeki Etkileri

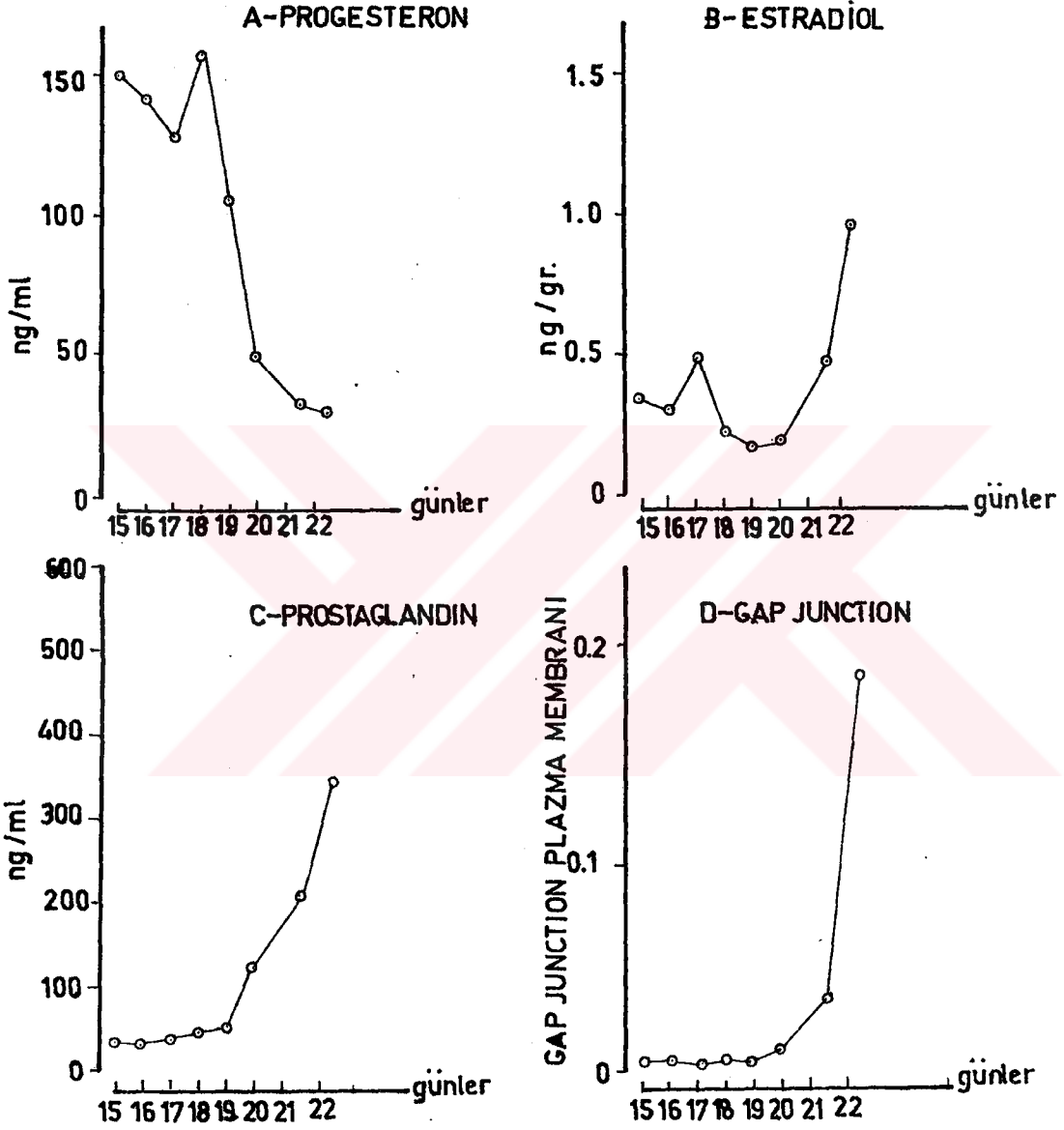
	Estrogen	Progesteron
İletim	↑	↓
Membran potansiyeli	↑	—
Pacemaker aktivitesi	↑	↓
Spontan aktivite	↑	↓
ATP	↑	—
Kas hacmi	↑	—
Endoplazmik retikülüm	↑	—
Kontraktıl filament	↑	—
Reseptör	↑	↓

Travayın kontrolünde protein sentezindeki değişikliklerin önemi daha fazladır. Bu yolla reseptörler, kontraktıl filamentler, ATP ve Gap Junction sentezlenir. Bazı araştırmacılar estrogenin Gap Junction oluşumunu sağlayarak travayı başlattığını öne sürerler(23). Fare dokusunda invivo ve invitro çalışmalar estrogenin Gap Junction oluşumunu hızlandırdığını, progesteronun ise azalttığını ortaya koymuştur (23,24,25,44).

Farelerde estrogen, progesteron ve prostaglandin ile Gap Junction ilişkisi Şekil IV'de gösterilmiştir(44).

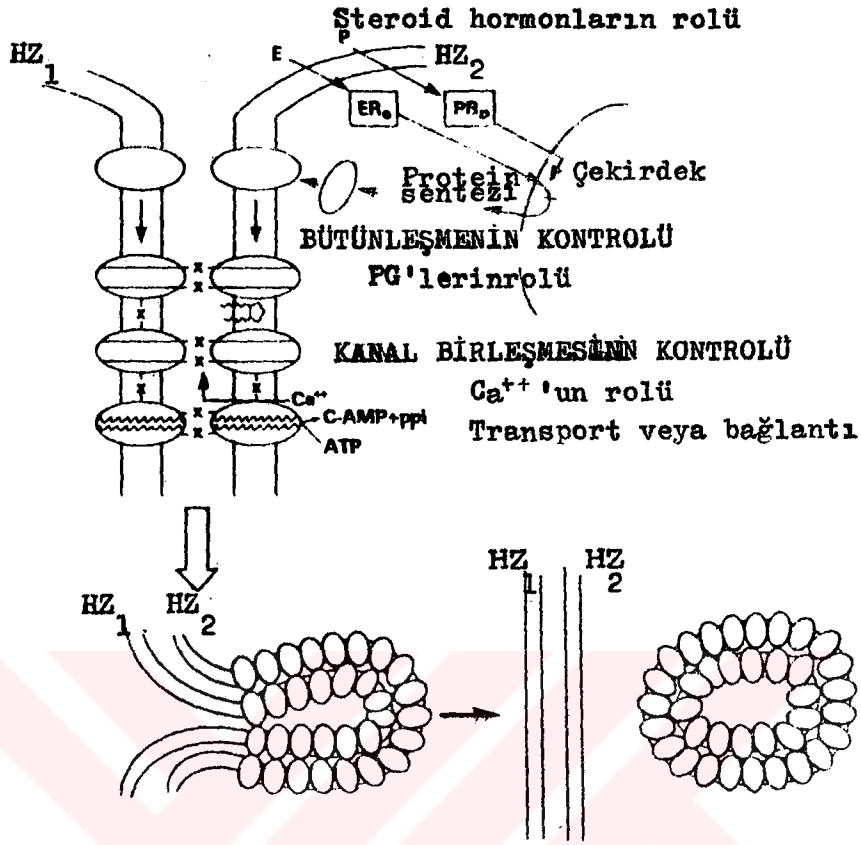
Steroid hormon seviyesindeki değişmeler Gap Junction proteinlerinin sentezini başlatır. Myometriumda Gap Junction gelişmesinde olduğu gibi, progesteronun inhibe edici etkisi içinde yine estrogen stimülasyonu gereklidir. Ancak estrogen stimülasyonu ile progesteron reseptörleri gelişebilir ve progesteron hücre içine girerek etkisini gösterir. Cyclohexidine

invitro olarak Gap Junction sentezini önler ki bu bile protein sentezinin Gap Junction sentezindeki önemini gösterir.



Şekil IV: Farelerde Gap Junction ve Hormonlar arasındaki ilişki.

Gap Junction sentezini gösteren teorik bir model Şekil V'de gösterilmiştir.



Şekil V: Protein Sentezi Kontrolü. Estrogen(E) ve Progesteron, hücre zarından(HZ₁ ve HZ₂) stoplazmaya girerek reseptörlerine bağlanır(ER_e ve PR_p) ve çekirdeğe girerek Gap Junction yapılması için gerekli protein sentezini başlatırlar.Daha sonra PG'lerin(x)çeşitli basamaklardaki etkileriyle iki hücre zarı arasında bütünleşme ve kanal açılması başlar.Bu dönemde Ca⁺⁺ da önemli rol oynar. Daha sonra hücre zarları arasında köprü kurulmuş olur.

Prostaglandinler(PG): Travayda prostaglandin sentezinin artması, PG sentezinin inhibisyonu ile uterus kontraksiyonlarının başladığının gösterilmesi PG'lerin myometrium üzerindeki etkisine dikkatleri çekmiştir(14,21,41,51,52). PG'lerin myometrium kontraksiyonları ve travayın başlamasındaki rolü

açıktır. $\text{PGF}_{2\alpha}$ aynı zamanda luteolizisde etken rol oynayarak tavşanlarda olduğu gibi gebeliğin devamı corpus luteuma bağlı olan türlerde doğumun başlamasından sorumlu tutulur(52).

Steroid hormonlar desidua ve fetal membran hücrelerindeki lizozomları etkiliyerek PG salınımını kontrol ederler. Progesteron lizozom membranını stabilize ederek PG salınım ve sentezini engeller. Östrojen ise tersine mekanizma ile salınım ve sentezini artırır. İnsanlarda estrojen seviyesinde yükselme PG sentezi için yeterli stimulus sağlamaktadır. Myometrium kontraksiyonu ve gerilmesi de PG salınımını artırır. Glukokortikoidler ise dokuda PG sentezini azaltırsa da uterusu etkilemezler(14,52).

$\text{PGF}_{2\alpha}$, Ca^{++} 'un hücre içine girişini hızlandırarak myometrium kontraksiyonlarını stimüle edersede progesteron varlığında etkisiz kalır. İnsanlarda progesteron ile birlikte verilen $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın etkisiz kalması ve $\text{PGF}_{2\alpha}$ veya oksitosin verilmesinden sonra kontraksiyonların hemen başlamayıp zamanla ortaya çıkması $\text{PGF}_{2\alpha}$ ların reseptör sistemi üzerinden progesteron çekilmesine neden olduğu izlenimi vermektedir(26). PG inhibitörü olan indometazinin myometrium kontraksiyonlarını durdurduğu invitro olarak gösterilmiştir(23,27). Son zamanlarda yapılan çalışmalar PG'lerin steroid reseptörlerini ve steroidlerin bu reseptörlere bağlanmalarını kontrol ettiklerini göstermektedir(47). Eğer bu doğruysa PG'ler steroid reseptörleri azaltarak veya bağlanmayı engelleyerek fizyolojik bir progesteron çekilmesine neden olabilirler.

Oksitosin ve Relaxin: Oksitosin uterus kontraksiyonlarını stimüle relaxin ise inhibe etmektedir. Travayın başlamasının oksitosine duyarlılığın artması ile birlikte olduğu uzun süredir bilinmektedir(21). Bu duyarlılığın nedeni myometriumda oksitosin reseptörlerinin artmasıdır(3,20). Reseptör sayısının artmasından ise steroid hormon seviyesindeki değişiklikler sorumludur(3).

Duyarlılık ve reaktivitede artış için kas hücreleri arasında Gap Junction'ların gelişmiş olması gerekir. Fizyolojik olarak Gap Junction oluştuktan sonra kas aktivitesini başlatmak için oksitosin veya $PGF_{2\alpha}$ gibi stimülatörlere gereksinim vardır ve terapötik olarak Gap Junctionlar oluşana kadar oksitosin travayı başlatamaz.

Oksitosinin $PGF_{2\alpha}$ salınımını stimüle ettiğinin gösterilmesinden sonra, uterusun oksitosine duyarlılığının $PGF_{2\alpha}$ üzerinden olduğu öne sürülmüştür(20). Bu durumda myometriumun termdeki duyarlılığının nedeni; 1)reseptör sayısında artış, 2) Gap Junction miktarında artış, 3) $PGF_{2\alpha}$ sentez kapasitesinde artış olmak üzere özetlenebilir. Bu üç komponentin gelişmesinden önce oksitosinin kısa süreli kullanımı ile travayı başlatma çabası başarısız olacaktır. Fakat uzun süreli kullanımda PG ve steroid sentezini stimüle eder ve reseptör ve Gap Junction sentezi tamamlanır. Daha sonrada uterus kontraksiyonları başlar. Bu olay kısa süreli uygulamada başarı şansının uzun süreli kullanıma göre daha az olmasını açıklamaktadır.

Oksitosin kendi reseptörlerine bağlanarak Ca^{++} un hücre içine girmesini aktive eder ve kontraksiyonları başlatırsa da

hücreler arası iletişim sağlanamazsa düzenli kontraksiyonlar olmaz. Oksitosin hem Pacemaker aktivitesini uyarır hem de hücreler arası iletimi sağlar. Aynı zamanda PG sentezini artırarak indirekt bir etkiyle kontraksiyonlara yardım eder.

Kontraksiyonları inhibe edici ajanların PG sentezini de inhibe etmeleri beklenirse de Gap Junction oluştuktan ve diğer reseptörler geliştikten sonra inhibitör ajan fetus dışarda yaşama şansını artıracak büyüklüğe erişene kadar verilmelidir. Çünkü bu faktörler irreversibldir. Bu bir kere travay başladıktan sonra niye progesteronun etkisiz olduğunu açıklayabilir(16).

Relaxinin fizyolojik etkileri şunlardır(36):

1. Symphysispubis ve diğer ligamentleri gevşetir.
2. Myometrial aktiviteyi azaltır fakat doğumu kolaylaştırıcı bir rol oynar.
3. Uterusun kollagen sentezini stimüle eder.
4. Serviksi yumuşatır.

İnsanlarda doğumdan iki hafta sonra relaxin kanda sap-
tanabilir. Myometriumu inhibe edici etkisini adenyl sıklaz ve
cAMP üzerinden gösterir.

MYOMETRİUM KONTRAKSİYONLARININ İNHİBİSYONU

Myometrium kontraksiyonlarını inhibe eden ilaçlar daha
öncede belirtildiği gibi stimülasyon mekanizmasını herhangi
bir seviyede bloke ederek etki gösterirler. Fakat çoğu hücre
içi serbest Ca^{++} seviyesinin yükselmesini engellerler. Gerçekte
kullanılan pek çok ilaç birkaç seviyede birden etki ederek kont-
raksiyonları inhibe eder(45). Bu ajanlar;

Magnesium:

Preeklamps ve eklamps tedavisi sırasında yan etki olarak uterus kontraksiyonlarının azaldığının gözlenmesi erken travay tedavisinde kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. Nitekim çift kontrollü çalışmalarda etkinliğinin ethanoldan daha çok, terbutalin ile aynı olduğu gösterilmiştir(4,40).

Magnesiumun etki mekanizması açık değildir. ATP'ase aktivasyonu yoluyla ATP seviyesini düşürerek etki yaptığı bildirilirse de ATP'nin hızlı sentezi bu düşüncayı çürütmektedir. Mg^{++} 'un Ca^{++} ile yarışa girerek hücre içine girmesini engellediği ve uterus kontraksiyonlarını inhibe ettiği düşünülmektedir(40).

Kanda 4-8 mEq/dl seviyesinde etkisini gösterir, 12-15 mEq/dl seviyesinde ise solunum sistemi depresyonu yapar(45).

Ethanol:

Obstetrikte analjezik olarak kullanıldığında uterus kontraksiyonlarını azalttığı gözlenmiş ve erken travayın önlenmesinde yaygın olarak kullanılmışsa da yan etkileri nedeniyle terkedilmiştir. Ayrıca etkisi beta adrenerjik ajanlardan daha düşüktür(4).

Ethanolun invitro olarak myometrium kontraksiyonları üzerinde etkili olmaması(5), in vivo çalışmalarda ise belirgin inhibisyonun görülmesi etkisinin oksitosin salınımı üzerinden olduğu düşüncesini desteklemektedir(37). Nitekim ethanolun diüretik etkisi ile ADH inhibisyonu olmakta ve birlikte oksitosin salınımı da indirekt olarak baskılanmaktadır. Ethanol ayrıca

myometriyumda oksitosin ile noncompetetif yarışa girerek kontraksiyonların uyarılmasına engel olur(45).

Ethanolün en önemli yan etkisi bağımlılık ve sarhoşluk belirtileridir. Plasentadan serbestçe fetusa geçerek intrauterin depresyon yapar.

Prostaglandin inhibitörleri:

Özellikle $\text{PGF}_{2\alpha}$ ve PGE_2 myometriyum kontraksiyonlarını etkilerler. Düz kas kontraksiyon fizyolojisi ve Ca^{++} un hücre içine girmesi hakkında bilgilerin artması PG lerin önemini artırmıştır. PG ler sadece kontraksiyonları değil, PGE_2 gibi servikal kollagen yapısını da etkileyerek serviksin kolay açılmasına neder olurlar(49).

İndometazin tokolitik özellikleri en fazla araştırılan PG inhibitörüdür. Cyclooxygenase enzimi üzerinden etkiyle PG sentezini durdururlar. Böylece PG'lerin stimüle edici etkisi ortadan kalkar ve uterus kontraksiyonları azalır(27).

En önemli yan etkisi fetal kardiovasküler sistem üzerinedir. Ductus arteriosus'un açık kalması dolaşımdaki PG lere bağlıdır. Bu nedenle PG inhibitörlerinin duktus arteriosus'un inutero kapanmasına neden olacağı korkusuyla tokolitik olarak kullanılması sakıncalı kabul edilir(45).

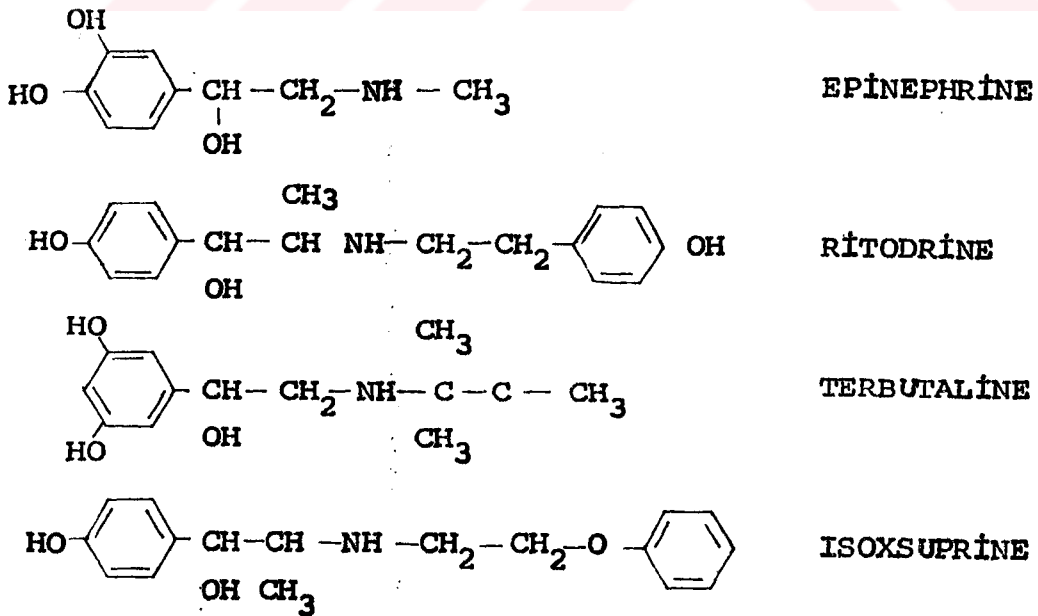
Ca^{++} hücre içine girişini bloke eden ajanlar:

Bu grup ilaçlar voltaja bağlı çalışan kanalları etkileyerek Ca^{++} un hücre içine girmesini engeller ve kontraksiyonları durdururlar. Başta vasospastik angina ve hipertansiyon olmak üzere pekçok kalp hastalığında kullanılırlar. Uterus kası üzerindeki etkileri ise invivo ve invitro olarak araştırılmak-

tadır. Etkinliği konusunda yeterli çalışma yoksada yan etki görülmeden travayı durdurduğu bildirilmektedir(19). Bu grupta nifedipine mit verici bir ilaç olarak araştırılmaktadır.

Beta Adrenerjik Agonistler:

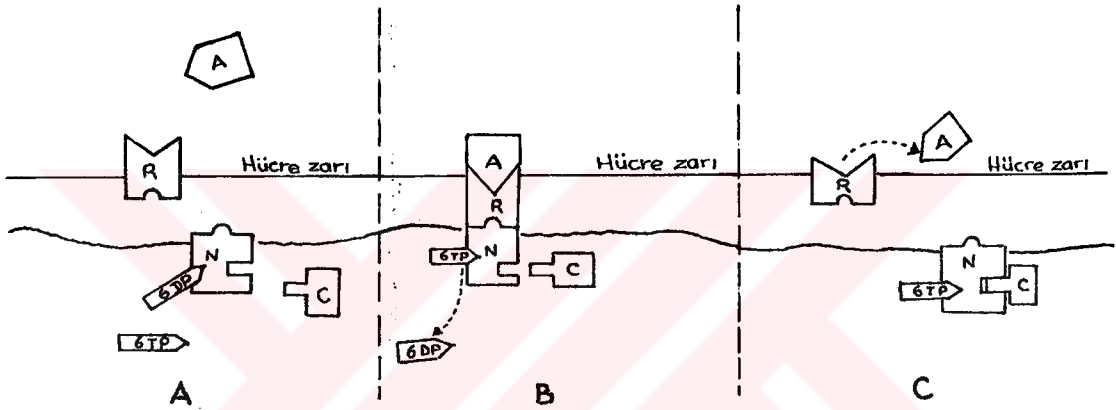
1940 lardan beri myometriumda beta adrenerjik reseptör-lerin stimülasyonu ile myometrium kontraksiyonlarının inhibe edileceği bilinmesine rağmen(1), bu ajanların kardiovasküler sistem üzerindeki etkileri klinik olarak kullanılmasını olanak-sız kılmaktaydı. Sonraları ritodrin, isoxsuprine ve terbutaline gibi beta₂ spesifik agonistlerin sentezi ile uterus kontraksi-yonlarının inhibisyonu pratikleşmeye başlamıştır(45). Erken tra-vayın tedavisinde olguların % 75-85'inde etkili olmaktadır(4,6). Ritodrine, isoxsuprine, terbutaline ve endojen bir katekolamin olan epinefrinin açık formüllü Tablo II'de gösterilmiştir.



Tablo II: Bazı beta adrenerjik ajanların açık formülleri

Epinefrindeki bu yapısal değişiklikle sentetik agonistler güç metabolize olarak yarı ömürleri uzamaktadır.

Beta agonistler etkilerini cAMP üzerinden gösterirler. cAMP hücre içi konsantrasyonunun artması ile birlikte Ca^{++} hücre içi bağlanması artar ve myosine light chain kinase'ın aktivasyonu azalır ve böylece myometrium kontraksiyonları inhibe edilmiş olur. Beta adrenerjik agonistlerin reseptöre bağlanması ve etki mekanizması Şekil VI'da gösterilmiştir



Şekil VI: Beta Agonistlerin Etki Mekanizmaları

- A) Agonistin reseptöre bağlanmadan önceki durumu.
A: Agonist ajan, R: Hücre zarındaki reseptör, N: hücre zarı iç yüzeyinde yerleşmiş düzenleyici protein, GDP ile bağlanmış durumda, C'ye karşı afinitesi yoktur.
- B) Agonist reseptöre bağlanınca N'ye afinitesi artar ve kendisine bağlar. N-AR'ye bağlanınca GDP'ye afinitesi azalır, GDP kompleksinden ayrılır ve yerine GTP girer.
- C) GTP-ARN kompleksine bağlanınca, 1) ARN'nin C'ye afinitesi artar ve C ARN'ye bağlanır, 2) N'nin AR'ye ve A'nın R'ye afinitesi azalır ve kompleks çözülür. Ancak N'ye bağlanan C aktif şekle dönüşmüştür. C bu durumda adenil siklazı aktive eder.

İnaktif adenil siklaz $\xrightarrow{\text{Aktif C}}$ Aktif edilen siklaz $\rightarrow$ ATP $\rightarrow$ cAMP

Ca^{++} hücre içi konsantrasyonu azalır $\leftarrow$ $\begin{cases} \text{-Myosin light chain kinase'ın aktivitesi azalır} \\ \text{-}Ca^{++}\text{ hücre içi bağlanması artar.} \end{cases}$

Kontraksiyonlar Durur

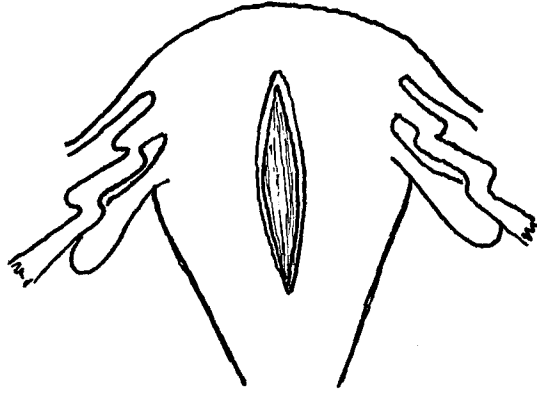
Beta agonistler vücuttaki tüm beta₂ reseptörleri etkileyebilirler. Bu durumda hipotansiyon, taşikardi, aritmi, pulmoner ödem, myokard iskemisi ve hipokalemi gibi çeşitli sistemik etkiler gözlenir.

G E R E Ç v e Y Ö N T E M

Bu çalışma 1 temmuz 1985-30 Kasım 1985 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı kliniğinde yapıldı. Çeşitli endikasyonlar ile histerektomi yapılan olgulardan alınan myometrium şeritleri üzerinde invitro çalışıldı.

Myometrium örneğinin alınması ve myometrium şeridinin hazırlanması:

Gebe olmayan olgulara yapılan histerektomi sırasında beslenmenin bozulmaması için A.Uterinalar bağlanmadan önce korpus uteriden istmusa doğru uzanacak şekilde longitudinal kas şeritleri alındı(Şekil VII). Kas şeritleri alındıktan hemen sonra daha önceden hazırlanmış ve oksijenlendirilmiş özel fizyolojik solüsyon içerisine kondu. Bu solusyon litrede 9000 mgr.NaCl, 400 mgr KCl, 400 mgr NaHCO₃, 240 mgr CaCl₂ ve 100 mgr glukoz içermekte idi(solusyon hazırlanırken NaHCO₃ ve CaCl₂'ün birbirleriyle reaksiyona girmesini engellemek için önce birisini eriyikte iyice karıştırdıktan sonra diğerini eklemek gerekiyordu).



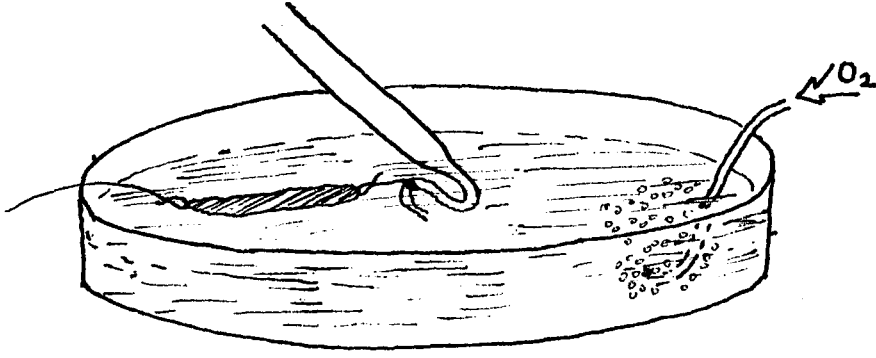
Şekil VII: Myometrium Örneğinin Alınması

Alınan bu kas örnekleri genellikle bekletilmeden çalışıldı. Hemen çalışılamıyan kas örnekleri ise $+4^{\circ}\text{C}$ de(buzdolabında) 24 saat kadar saklandı.

Çalışılacak kas örnekleri zedelenmeden ve fizyolojik solüsyondan çıkartılmadan içi parafin ile kaplı petri kutusu içine alındı. Yaklaşık olarak boyutları $0.2 \times 0.2 \times 2-3$ cm olacak şekilde kas örneği hazırlandı. Örnekleri seroza kesilerek ayrıldıktan sonra hemen altında kalan bölgeden hazırlamaya özen gösterildi. Böylece anatomik yapıya uygun olarak uzun liflerin bütünlüğü sağlanmaya çalışıldı. Daha sonra hazırlanan örneğe yine zedelenmemesine özen gösterilerek her iki ucundan ince bir iğne ile birer ip geçirildi. Bir ucu oksijenatörün sabit olan ucuna bağlandı. Diğer ucu kimografin koluna bağlanmak üzere serbest bırakıldı(Şekil VIII). Tüm bu işlemler sırasında petri kabının bir kenarından oksijen verildi.

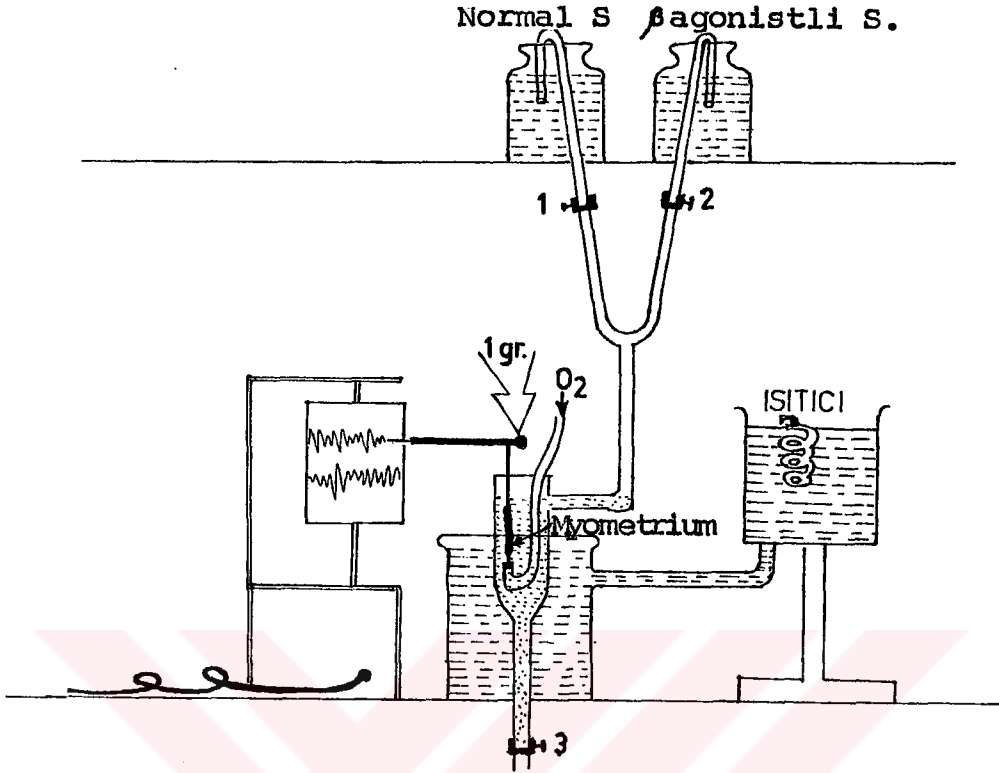
Kas Örneklerinin Asılması ve Yıkanması

Yukarda anlatılan şekilde hazırlanan kas örneği Şekil IX'da gösterildiği gibi bir sistemde 37°C de 20 ml lik devamlı oksijen(% 5 CO_2 , % 95 O_2) verilen bir fizyolojik banyo



Şekil VIII: Hazırlanan kas örneği

içerisine bir ucu oksijenatöre sabit uç olacak şekilde, diğer ucu ise 1 gr.lık gerilim uygulanan kimografin koluna bağlandı. 1 gr.lık gerilim izotonik kontraksiyonların büyütülmesini amaçlamakta(7-10 kat) idi. Kas örnekleri asıldıktan sonra Şekil IX' daki 1 nolu klemp açılarak doku 10 ar dakikalık aralıklarla yıkanarak beklendi. Operasyondan hemen sonra beklenmeden asılan kaslar için 15-20, buzdolabından çıkartılan kaslar için 60-120 dakikalık bir bekleyişten sonra düzenli bir spontan aktivite görüldü ve bu aktivite ıslı kağıt üzerine yazdırıldı. Düzenli aktivite göstermeyen kaslar çalışma kapsamına alınmadılar. Spontan aktivite 30 dakika süreyle yazdırıldıktan sonra 2 nolu klemp açılarak kas örneği deney solusyonu ile yıkandı. Daha sonra deney solusyonu içerisinde yine 10 dakikada bir yıkanarak 45 dakika süreyle aktivitesi yazdırdı. Daha sonra kimograf durdurularak 10 dakika aralıklarla fizyolojik solusyonla yıkandı ve takiben 45 dakika daha spontan aktivite yazdırıldı.



Şekil IX: Çalışma Düzenegi

Deney Gruplarının Ayrılması:

Kas örnekleri 4 gruba ayrıldılar;

1. Kontrol grubu. Bu grupta 10 kas örneği çalışıldı. Herbir kas örneğinde spontan aktivite başladıktan sonra önce 75 dakika yazdırıldı. Takiben 45 dakikalık bir duraklamadan sonra yeniden 45 dakika aktivite yazdırıldı.

2. Ritodrine grubu : Bu grupta kendi arasında 25 µg/ml ve 50 µg/ml olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Her iki grupta da 10 kas örneği yukarıda tarif edildiği gibi (30' spontan, 45' ilaçlı, 45' bekleme, 45' spontan) yazdırıldı.

3. Isoxuprine grubu. Bu grupta 25 ve 100 µg/ml olmak üzere iki ayrı alt gruba ayrıldı ve her iki grupta yine 10 ar örnek aynı şekilde çalışıldı.

4. Plasebo grubu. Bu grupta birbirinin aynı olan iki alt gruba ayrıldı. Aynı sayı, şekil ve sürede çalışıldı. Plasebo olarak serum fizyolojik kullanıldı.

Her grubun solusyonları bir yardımcı tarafından hazırlanarak üzeri rakamla işaretlendi. İşaretlerin gösterdiği solusyon cinsi ise araştırmacıya ancak sonuçların istatistikî değerlendirilmesi bittikten sonra verildi.

Sonuçların Değerlendirilmesi:

Her deneyde 15,30,45,60,75,120,135,160 ve 165. dakikalardaki kontraksiyonların yüksekliği (amplitüdü) ve onbeşer dakikalık periyotlardaki frekansı saptandı. Bu değerlerin her grup için ayrı ayrı ortalaması alınarak sütun grafiği halinde değerlendirildi. Ayrıca yine aynı sürelerde bazal tonus değişimi saptanarak lineer grafilere çizildi. Şekil X 'da amplitüd, frekans ve bazal tonus ölçümleri gösterildi.



Şekil X: Örnek grafide amplitüd frekans ve bazal tonus ölçümleri

Daha sonra isoxsuprine ve ritodrine grupları hem kontrol hem plasebo gruplarıyla hem de birbirleriyle karşılaştırıldı. İstatistiksel önemlilik testi olarak student t testi kullanıldı.

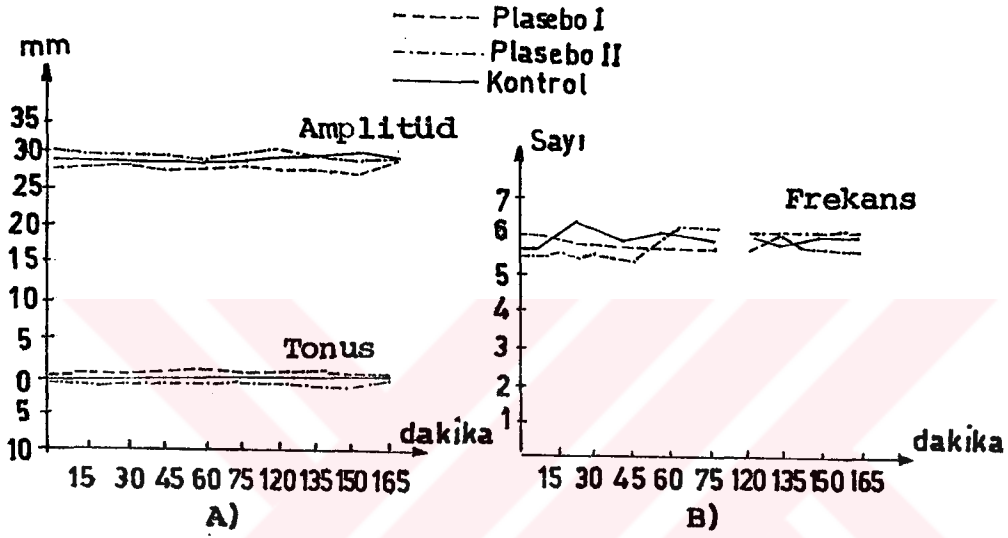
B U L G U L A R

Belirtilen süre içerisinde 82 ayrı olgudan alınan 115 kas örneği üzerinde çalışıldı. Bunlardan düzenli aktivite gösteren 70 tanesi çalışma kapsamına alındı. 45 tanesi(% 39.2)düzenli aktivite göstermedi. Düzenli aktivite gösteren kasların alındığı olguların yaş ortalaması 41.85 ± 6.2 iken diğerlerinin yaş ortalaması 53.5 ± 7.6 idi. Çalışma 7 ayrı grub üzerinden yapıldı. Her grubun arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktu($p > 0.05$). Bu özellikler Tablo III'de gösterildi.

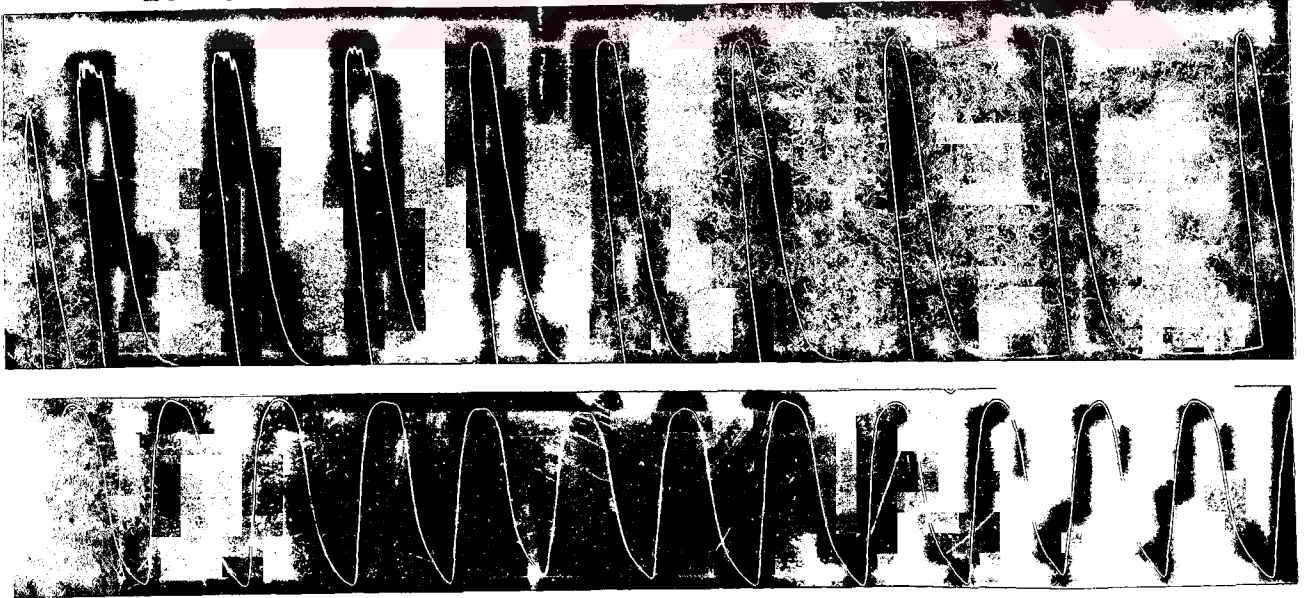
Grup	Yaş	Gravida	Para	Endikasyon			Toplam
				Myoma	Displazi	Desensus	
Kontrol	42	5.3	4.1	7	1	2	10
Plasebo I	40.3	5.6	4.3	6	2	2	10
Plasebo II	41.4	6.2	4.1	8	1	1	10
Ritodrin I	41.2	6.3	4.4	7	1	2	10
Ritodrin II	43.4	6.1	4.5	6	2	2	10
isoxsuprine I	43.2	6.1	5.1	8	1	1	10
isoxsuprine II	41.5	6.4	5.4	7	-	3	10
Ortalama	41.8	6.0	4.55	49	8	13	70

Tablo III: Grupların Özellikleri

Kas örneği düzenli aktivite göstermeye başladıktan sonra kontraksiyonlar ıslı kâğıt üzerine yazdırılmaya başlandı, Şekil XI'de kontrol ve plasebo gruplarına ait ritmik çalışan iki kasın grafiği görülmektedir. Yine bu grupların frekans ve amplitüd ortalamaları ve tonus değişimleri aynı şekilde gösterilmiştir.



A) Amplitüd ve tonus değişim- B) Frekans ortalamaları leri.



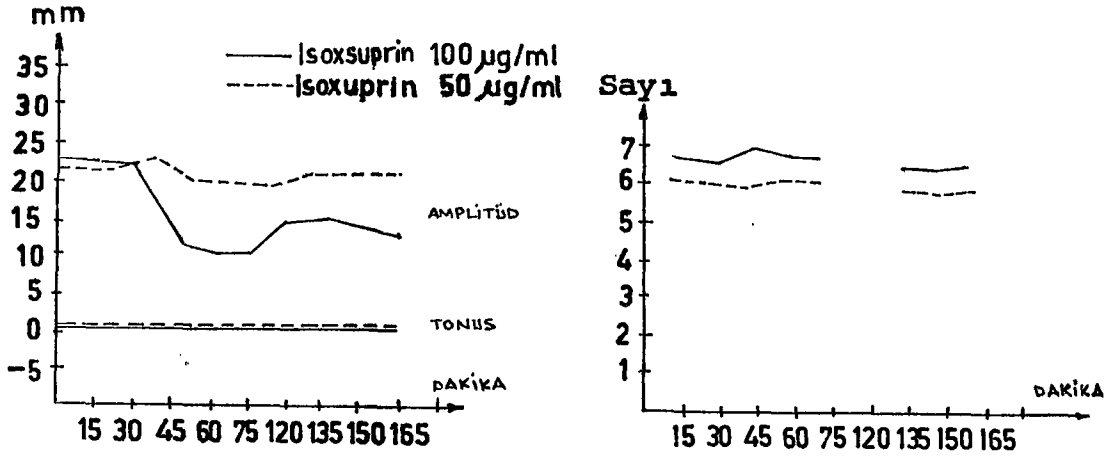
C) Örnek Grafiler

Şekil XI: Kontrol ve plasebo Grupları Sonuçları.

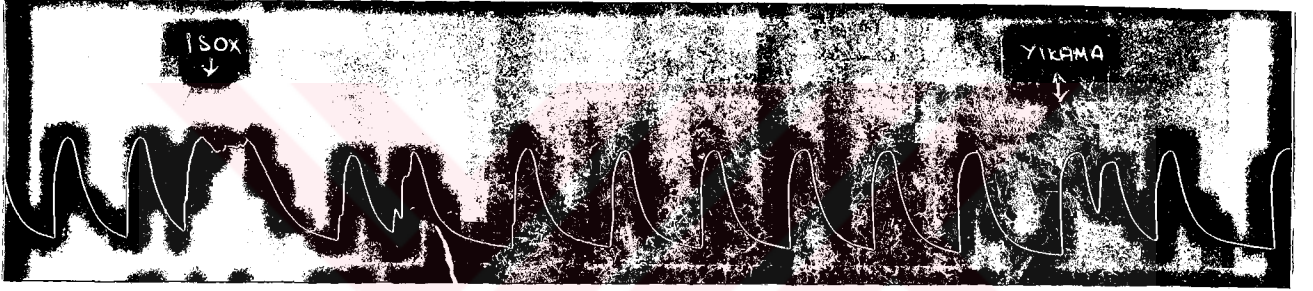
Kontrol grubu ve plasebo grubuna ait kaslar grafiklerden ve fotoğraflardan kolaylıkla görülebileceği gibi düzenli bir aktivite göstermişler ve 165 dakikalık zaman dilimi içerisinde gerek tonus gerek amplitüd ve gerekse de frekansda bir değişiklik görülmemiştir. Kontrol ve plasebo grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Isoxsuprine grubu sonuçları: Bu grupta 25 µg/ml ve 100 µg/ml lik konsantrasyonlarda olmak üzere 10'ar kas şeridiyle deney yapıldı. İlk konsantrasyonda spontan aktivitenin ortalama amplitüd, frekans ve tonus üzerine önemli bir etkisi görülmedi. 100 µg/ml lik konsantrasyonda ise ortalama amplitüd üzerinde önemli bir düşme meydana gelmesine rağmen frekans ve tonusda bir değişme görülmedi. Ancak bu grupta 4 kas şeridinde frekansda anlamlı bir düşme, 5 kas şeridinde ise anlamlı bir artma gözlemlendi. Bir kas şeridinde frekansda değişim gözlenmedi. Sonuçlar Şekil XII'de gösterildi.

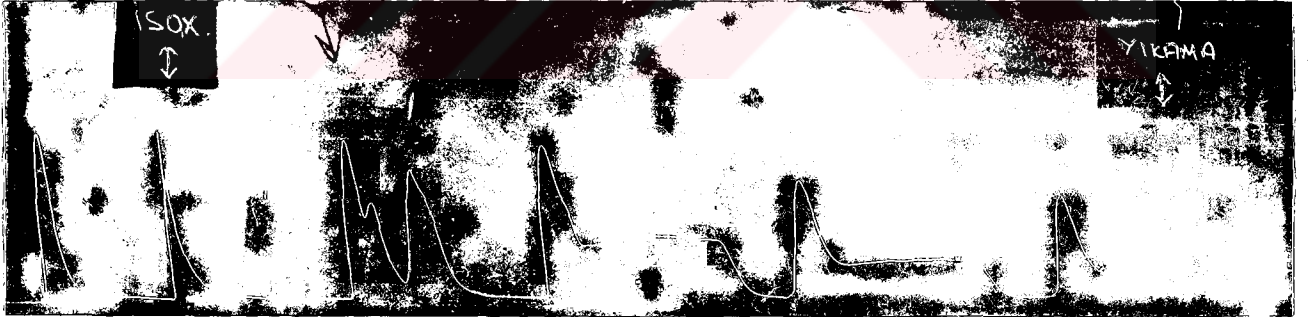
Ritodrin grubu sonuçları: Bu grupta 25 µg/ml ve 50 µg/ml olmak üzere iki ayrı konsantrasyonda çalışıldı. İlk konsantrasyonda spontan aktivitenin ortalama amplitüd ve frekansı üzerinde bir değişim gözlenmedi. Ancak tonus üzerinde gözle görülen fakat istatistiksel olarak önemsiz bir artma gözlemlendi ($p > 0.05$). 50 µg/ml lik konsantrasyonda ise amplitüdde ani bir düşme, frekansda artma ve bazal tonusda yükselme saptandı. Bu değişiklikler istatistiksel olarak önemli idi ($p < 0.05$). Sonuçlar Şekil XIII'de gösterildi.



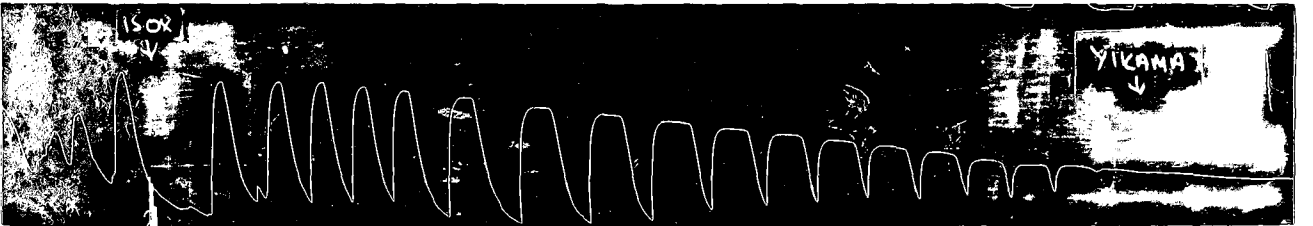
A) Amplitüd ve tonus değişimleri B) Frekans ortalamaları değişimi



25 µg/ml lik gruptan örnek bir grafi

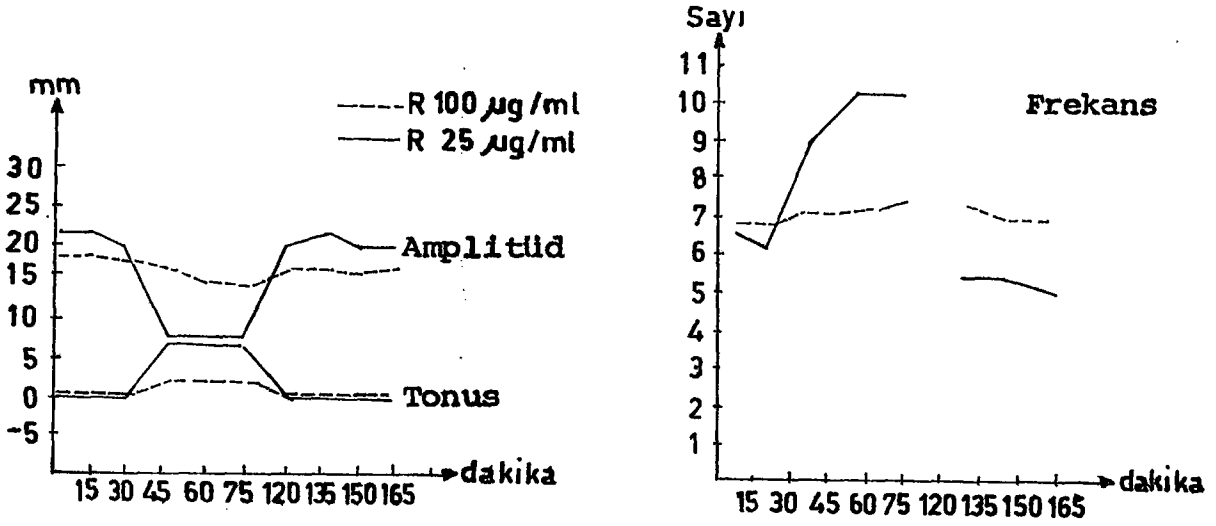


100 µg/ml lik gruptan örnek bir grafi

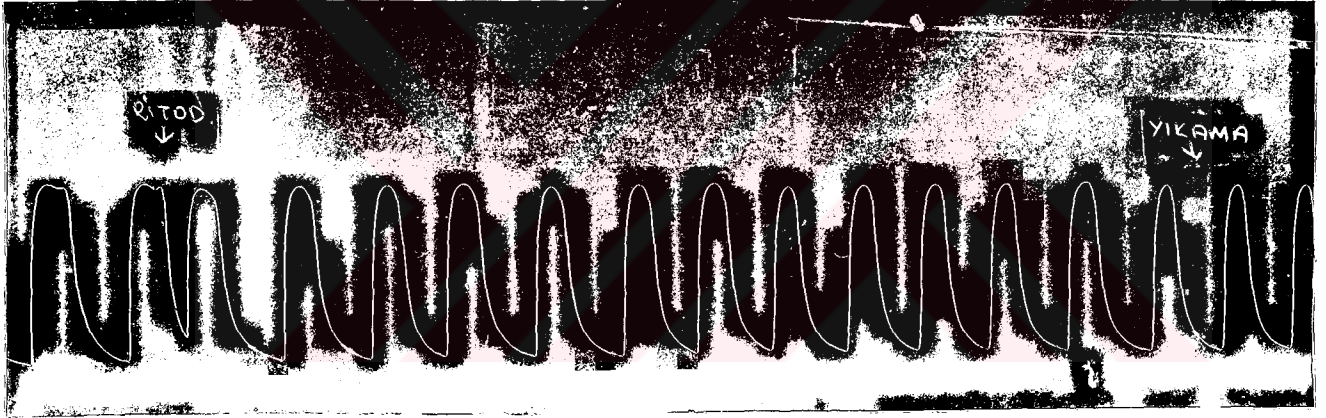


100 µg/ml' lik gruptan diğer bir örnek grafi

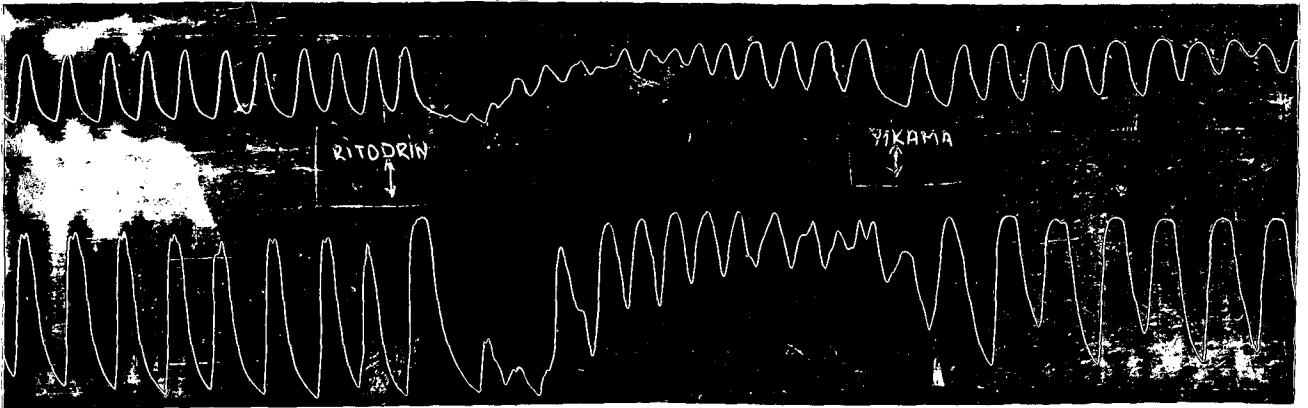
Şekil XII- Isoxsuprine grubu sonuçları



A)Amplitüd ve Tonus Değişimleri B)Frekans Ortalamaları Değişimi



C) 1.25 µg/ml lik gruptan örnek bir grafi.



D) 2.50 µg/ml lik gruptan örnek iki grafi

Şekil XIII- Ritodrine Grubu Sonuçları

50 µg/ml lik konsantrasyonda ritodrin grubunda amplitüd tonus ve frekans üzerindeki değışiklikler, 25 µg/ml lik ritodrin, kontrol, plasebo ve 25 µg/ml lik isoxsuprine grubu ile karşılaştırlıldığında istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$). 100 µg/ml lik konsantrasyondaki isoxsuprine grubu ile karşılaştırlıldığında ise amplitüd üzerindeki değışikliklerde fark olmamasına karşın frekans ve tonus üzerindeki farklar önemli idi ($p < 0.05$).

T A R T I Ŗ M A

Bu araştırmamızda insan myometriumdandan alınan şeritler invitro olarak çalışılarak kontraksiyon fizyolojisine ve kontraksiyonları inhibe edici ajan olarak kullanım alanı bulmuş olan isoxsuprine ve ritodrin'in etki mekanizmasına açıklık getirmeye çalışılmıştır. Önceden belirtildiği gibi uterus kontraksiyon mekanizması oldukça karışıktır ve çeşitli kontrol sistemleri arasında belli bir denge içinde olaylanır. Bu nedenle invitro sistem içinde myometriomla yapılan araştırmalarda varılan sonuçların klinik uygulamalarda direk olarak kullanılması olanaksızdır. Ancak klinik uygulamalara ve etki mekanizmasının anlaşılmaya yardımcı olabilir.

İnvitro çalışmalarda önemli bir engel myometrium örneğinin bozulmadan ve zedelenmeden alınarak laboratuara taşınmasıdır. Kas zedelenirse veya aşırı gerilirse açığa çıkan PG'ler nedeniyle düzensiz kontraksiyonlar ortaya çıkmaktadır(32). Myometrium örneğinin olumsuz etkilenmesini önlemek için A.Uterinaller bağlanmadan kas alınmalı ve havada kurumaması için soğuk

ve oksijene solusyon içerisine konarak en kısa zamanda laboratuara götürülüp çalışılmalıdır. Buzdolabında saklandıktan sonra çalışılan kaslarda ritmik kontraksiyon oranı az olduğu gibi amplitüdlerde daha kk olmaktadır.

Kasların kontraksiyonlarını etkileyen önemli etkenlerden biride örnek alınan olgunun yaşıdır. Düzenli aktivite gösteren kasların alındığı olguların yaş ortalaması 41.8 ± 6.2 iken çalışmayan kasların alındığı olguların yaş ortalamasının 53.5 ± 7.6 olması bu görüşü desteklemektedir.

Invitro ortamı oluşturan en önemli etken hiç şüphesiz deney solusyonudur. Deney solusyonunun tüm elemanları eksiksiz olarak in vivo koşullardaki ile aynı oranda olmalıdır. Bu şartları sağlayan en ideal solusyon Krebs-bikarbonat-glukoz solusyonudur (NaCl 118, KCl 4.75, $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 2.53, KH_2PO_4 1.2, MgSO_4 7, H_2O 2.44, NaHCO_3 17.3, glukoz 13 mM) (53,54). Bunun yanında değişik araştırıcılar Munsick solusyonu, Krebs-ringer bicarbonate, Locke, Tyrode solusyonu v.s. gibi değişik oranlarda elemanlar içeren solusyonlar kullanmışlardır (7,13,23,32). Bunların içerisinde Lehrer'in çalışmalarında kullandığı solusyon pratik ve ucuz olmasının yanısıra uterus kontraksiyonları için uygun ve yeterli bir ortam oluşturmaktadır (5,34). Bu nedenle çalışmalarımızda litrede 9 gr NaCl , 0.4 gr KCl , 0.24 gr CaCl_2 , 0.4 gr NaHCO_3 ve 0.1 gr glukoz içeren bu solusyon kullanılmıştır.

Alınan kasların % 60.8'inde düzenli aktivite görülmüştür. Alınan kas örnekleri içinde düzenli aktivite gösterenlerin oranını veren tek literatürde bu oran % 55.3'dr (13). Aynı literatürde sezeryan sectio sırasında alınan kas örneklerinde

bu oran % 71.3 olarak verilmektedir.

Gruplar arasında gerek operasyon endikasyonları, gerekse yaş ve gebelik sayısı arasında fark olmaması grupların birbirleriyle karşılaştırılabilmesini mümkün kılmıştır.

Isoxsuprine verilen grupta kasların 25 µg/ml den daha yüksek konsantrasyonlarda etkilendikleri saptandı. 100 µg/ml lik konsantrasyonda ise belirgin etki gözlenmekte idi. İlginç bir gözlem ortalama frekansda istatistiksel olarak önemli olmayan hafif bir artma saptanmasına rağmen 5 kas örneğinde frekansda anlamlı bir artışın saptanması idi ($p < 0.05$). Bu olayın nedeni tam açıklanamamakla birlikte bazı kas örneklerinde isoxsuprine'in kontraksiyonların gücünü azaltmakla birlikte frekansını artırdığı açıktır. Bu olaya tavşan uterusunda yapılan invitro bir çalışmada rastlanmıştır(15). Ancak 1978 yılında Arıdoğan tarafından yapılan bir çalışmada insan myometriumu üzerinde isoxsuprine'in frekansı değiştirmedeği gösterilmiştir(5).Yine bir başka çalışmada isoxsuprine'in ancak 300 µg/ml lik konsantrasyonda gerek amplitüd gerekse frekansda azalmaya neden olduğu bildirilmiştir(32). Bu olayın isoxsuprine'in etkisinden daha çok kas örneği alınan bölgenin özelliğinden kaynaklanması olasılığı daha fazladır. Böyle kaslarda isoxsuprine'in beta agonist etkisiyle kontraksiyon gücünü azaltırken bilmediğimiz bir etkiyle eksitabilitiyi artırdığı düşünülebilir. Frekansdaki bu artış daha belirgin olarak 50 µg/ml konsantrasyonda ritodrin ile de saptanmıştır. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Bu grupta tipik olarak bazal tonus üzerinde değişiklikler ortaya çıkmıştır. Ritodrin verildikten hemen sonra tipik

olarak tonusda artma olmaktadır. Bu artış hem her kasda, hem de diğer grup ortalamalarıyla karşılaştırıldığında anlamlıdır. Yine bu grupta isoxsuprine ile farklı olarak normal solusyonla bir süre yıkanan kas örneği ilk baştaki ritmik kasılmalarına ve tonusuna dönmektedir. Isoxsuprine'in etkisi ise kalıcı olmaktadır.

Literatürde ritodrin ile insan uterusu üzerinde yapılan invitro çalışma sayısı azdır. Bunlardan birinde 200 µg/ml lik konsantrasyonda amplitüdde anlamlı bir azalma saptanırken frekans ve tonusda bir değişik gözlenmemiştir(32). Bir başka araştırmada ise uterus kontraksiyonları üzerinde çok yüksek dozda bile spesifik etki görülmemiştir(31).

Klinik olarak isoxsuprine 250-500 µg/ml, ritodrin ise 50-450 µg/dakika dozlarında kullanılmaktadır. Invitro ortamda uygulanan 100 µg/ml lik isoxsuprine ve 50 mg/ml lik ritodrin dozu invivo olarak hedef organda ulaşılması olanaksız olan dozlardır. Ancak özellikle ritodrin olmak üzere beta agonistlerin erken travay tedavisinde etkinliğinin(% 75-85) gösterilmesi verilen dozun kontraksiyonları inhibe etmekte yeterli olduğunun göstergesidir(6). Bu dozların invitro çalışmamızda etkisiz olup çok yüksek konsantrasyonlar gerektirmesini açıklamak güçtür. Bir açıklama yolu bu iki ajanın uterus kontraksiyonlarını inhibe etme mekanizmasının invivo ve invitro şartlarda farklı olması olabilir. Gerçekten gerek tonusda artma gerekse frekansda artma invivo olarak gösterilememiştir ki zaten böyle bir olay erken travay tedavisi ilkeleri ile bütünüyle zıttır. Benzer şekilde insan myometrium şeritleri üzerinde lokal anestetiklerin

invitro etkisini araştıran bir çalışmada lidocaine, prilocaine, bupivacaine ve etidocaine'in amplitüdlerde belirgin azalmaya karşın bazal tonusu belirgin şekilde artırdığı gösterilmiştir (53). Aynı araştırmada bu ilaçların konsantrasyonu arttıkça frekansda artmaya neden olduğu da saptanmıştır. Tonusda ve frekansda kaslar arasında görölen bu farklılıklar değişik reseptör sistemlerinin uyarılmasına bağlı olabilir. Myometriumdaki relaksasyona neden olan β_2 reseptörler yanında kontraksiyonların stimölasyonuna neden olan alfa reseptörlerde vardır. Bu reseptörlerin uyarılması ile intrauterin basıncın arttığı bilinmektedir. Belkide isoxsuprine ve ritodrine saf β agonisti olmayıp, invitro şartlarda ve yüksek konsantrasyonlarda alfa reseptörleride etkilemekte ve tonus ve frekansda artışa neden olmaktadır. Kaslar arasındaki tonus ve frekansda etkilendirme farklılığı ise primer olarak içerdiği reseptöre göre değişmektedir. Hangi reseptör dominant ise, ona uygun cevap alınmaktadır(1,41). Bu teörinin doğru olup olmadığını anlamak için benzer çalışmayı kas örnekleri alfa reseptör blokerleri içinde tutularak blokaj yapıldıktan sonra yapmak gerekir. Bu şekilde fizyolojik banyoya phentolamine konarak yapılan bir çalışmada, kontraksiyonların amplitüdünde ve tonusunda bir değişme olmadığı yayınlanmıştır. Ancak aynı yayında, isoxsuprine ve ritodrin'in kaslar üzerindeki nonspesifik etkisi β blokörlerle de önlenememiş ve gebe olmayan insan myometriumdaki β agonistlerin spesifik bir etkisi olmadığı öne sürölmüştür(31). Buna göre ancak gebe uterusu β reseptörler gelişmekte ve β agonistlerin spesifik etkisi ortaya çıkmaktadır.

Gerçekten invivo şartlarda ve kullanılan klinik dozlarda beta agonistlerin uterus tonusunu ve kontraksiyon sıklığını azalttığı bilinmektedir(15). Berg ve arkadaşları ise gebeliğin sonlarına doğru beta reseptörlerde bir azalma olduğunu bildirmişlerdir(9).

Belki de beta agonistler etkilerini ancak invivo şartlarda oluşturulabilen bir mediatör veya endometrium dışı merkezler üzerinden göstermektedir. Bu konunun açıklığa kavuşturulabilmesi için daha derinlemesine çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmanın gebe olmayan uterus kasları ile yapılmış olması sonuçların direk olarak erken travay tedavisine uygulanmasını bir ölçüde sınırlamaktadır. Her ne kadar invitro şartlarda yapılan çalışmalarda tokolitik ajanların gebe olan ve olmayan insan uterus kası üzerinde etkileri arasında fark olmadığını savunan yayınlar varsa da(7,32) şekil III'de açıkça görüldüğü gibi uterus kontraksiyonlarının koordine bir şekilde ortaya çıkması için gerekli gap junction oluşumu ancak terme yakın gerçekleşmektedir. Yine gebe uterusda kontraksiyonların başlatılması için myometrium dışında sentezlenen oksitosin ve myometriumda da sentezlenebilen prostaglandinlere gereksinim vardır. Invitro şartlarda myometrium şeridinde PG sentezine devam edilebilmesine rağmen(27) oksitosin ortamda bulunmamaktadır. Bunlara rağmen gebe olmayan uterus kasının invitro şartlarda ritmik kontraksiyonlarının gözlenmesi ve bu kontraksiyonların çok yüksek dozda bile olsa beta agonistler tarafından belirgin şekilde inhibe edilmesi beta agonistlerin myometrium

üzerine direk etkisi olduğunu göstermektedir(31).

Beta adrenerjik reseptörlerde uzun süreli aşırı stimülasyona karşı doğal bir savunma mekanizması olarak desensitizasyon fenomeninden bahsedilir(30). Phosphodiesterase enzimi, myometrium kontraksiyonlarının başlamasında tetiği çeken faktör olan cAMP'yi hidrolize ederek inaktif hale getiren bir enzimdir. Beta agonist verilen olgularda bu enzimin artması ile desensitizasyonun ortaya çıktığı öne sürülmektedir(10,11). Bu nedenle beta agonistlerin bu enzimi inhibe eden ilaçlarla (örn. theophylline ile) kombine olarak kullanılmasını öneren yayınlar(11) olduğu gibi, uterus kontraksiyonların eski şiddet ve frekansına dönmesini önlemek için aralıklı olarak beta agonist kullanmak gerektiğini öne süren yayınlar da vardır(54). Böylece aynı zamanda ilaca bağlı yan etkilerde teorik olarak minime edilecektir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Johnson ve ark.nın çalışmalarında da böyle bir etkiye rastlanmamıştır(31). Klinik olarakda erken travay tedavisinde beta agonistler olguya devamlı olarak verilmekte, infüzyona ara verildiği takdirde tedavi başarısızlıkla sonuçlanmaktadır(6,28).

Bu çalışma ile klinikte yaygın olarak kullandığımız ritodrine ve yerini almış olduğu isoxsuprine'in gebe olmayan insan uterusundan elde edilen myometrium şeritleri üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Ancak etki mekanizmasının tam açıklanabilmesi için daha ileri araştırmalara gerek vardır.

Ö Z E T

Bu çalışma ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı kliniğinde histerektomi yapılan olgulardan elde edilen myometrium şeritlerinin spontan kontraksiyonlarının invitro bir sistemde β agonist iki ajan, ritodrin ve isoxsuprine ile inhibisyonu incelendi. 1 temmuz- 30 kasım 1985 tarihleri arasında 82 ayrı olgudan alınan 115 kas örneği üzerinde çalışıldı. Bunlar içerisinde düzenli aktivite gösteren 70 tanesi kontrol, plasebo, 25 ve 100 $\mu\text{g/ml}$ lik konsantrasyonlarda isoxsuprine, 25 ve 50 $\mu\text{g/ml}$ lik konsantrasyonlarda ritodrine olmak üzere gruplara ayrıldı. Kas örnekleri 38°C 'lik bir banyo içerisinde devamlı O_2 verilen Lehrer solüsyonu içerisinde tutularak kontraksiyonları isli kimograf üzerine yazdırıldı. β agonist iki ajanında, klinik olarak hedef organda ulaşılması olanaksız olan yüksek dozlarda myometrium kontraksiyonlarını etkilediği saptandı. Amplitüdlerde belirgin inhibisyona karşılık ($p < 0.05$) özellikle ritodrinde olmak üzere bazal tonus ve frekansa artma saptandı. 50 $\mu\text{g/ml}$ 'lik ritodrin grubunda

görülen amplitüdde azalma ve bazal tonusda artma ve 100 µg/ml. lik isoxsuprine grubunda görülen amplitüdde azalma kontrol ve plasebo gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı bulundu($p < 0.005$). β agonist ajanlara karşı bir desensitizasyon görülmedi.

K A Y N A K L A R

1. Ahlquist RP: A study of adrenotropic receptors. Am J Physiol 53: 586, 1948.
2. Aitken JT, Cavsey G, Joseph J. A manual of human anatomy. Abdomen and Pelvis, III ed. Livingstone, London pp. 73, 1966.
3. Alexandova M, Soloff MS: Oxytocin receptors and parturition 1. Control of oxytocin receptor concentration in the rat myometrium at term, Endocrinology 106: 730, 1980.
4. Anderson KE, Forman A, Ulmsten V: Pharmacology of labor. Clin Obstet Gynecol. 26: 56, 1983.
5. Arıdoğan N: Gebe olmayan insan uterus kas aktivitesi üzerinde klinik yönden önemli bazı ilaçların etkilerinin in vitro araştırılması. Ç.Ü.T.F. Derg. 3: 1, 1978.
6. Arıdoğan N, Köker İ, Altıntaş A, Karanfil H, Gümirdülü B, Bişak U. Erken travay önlenmesinde ritodrin. Kadın Doğum Dergisi 1: 159-162, 1985
7. Barnafi L, Larraguibel R.: The invitro effect of progesterone and oestrogens on the spontaneous and oxytocin-induced activity of the human myometrium Acta endocrinologica 76: 172-177, 1974

8. Bell C: Autonomic nervous control of reproduction circulatory and other factors. *Pharmacol Rew.* 24:657, 1972.
9. Berg G, Andersson RG, Ryden G: α -adrenergic receptors in human myometrium during pregnancy changes in the number of receptors after β mimetic treatment. *Am.J Obstet Gynecol* 151:392-6, 1985.
10. Berg G, Andersson RGG- Ryden G: In vitro study of phosphodiesterase-inhibitory drugs: A complement to beta-sympathomimetic drug therapy in premature labor? *Am J Obstet Gynecol* 152:802-6, 1983.
11. Berg G, Andersson RGG, Ryden G. Effects of selective beta-adrenergic agonists on spontaneous contractions, cAMP levels and phosphodiesterase activity in myometrial strips from pregnant women treated with terbutaline. *Gynecol, Obstet Invest*, 14:56-59, 1982.
12. Boehm FH, Acker D; Prevention and treatment of premature labor. In Sclarra JJ *Gynecology and Obstetrics*. Harper-Row Philadelphia Vol.2, Chapter 31, 1984.
13. Bryman I, Sahni S, Norström A et al: Influence of prostaglandins on contractility of the isolated human cervical muscle. *Obstet Gynecol* 63:280-86, 1984
14. Challis JRG, Michell BF: Hormonal control of preterm and term parturition. *Semin perinatal* 5:192, 1981.
15. Csapo AI, Herczeg J, Pitkanen Y et al: The effects of isoxsuprine on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 46:58-63, 1975
16. Csapo AI, Eskola J, Ruther J: The biological meaning of progesteron levels. *Prostaglandins* 19: 203, 1980.

17. Csapo AI, Pulkkinen MO: Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy luteectomy evidence. *Obstet Gynecol Surv.* 33:69,1978.
18. Csapo AI: Progesteron block. *Am J Anat.*98:273, 1956.
19. Forman A, Andersson KE, Ulmsten V: Inhibition of myometrial activity by Ca antagonists. *Semin Perinatol* 5:288,1981.
20. Fusch AR, Fusch F, Huslein P, Soloff MS: Oxytocin receptors and human parturition. A dual role for oxytocin in the initiating of labor. *Science* 215:1396,1982.
21. Fuchs A-R: Hormonal control of myometrial function during pregnancy and parturition. *Acta Endocrinol(suppl)*22:1,1978
22. Garfield RE, Sims S, Kannan MS, Daniel EE: The possible role of gap junction in activation of the myometrium during parturition. *Am J Physiol.*235:C168,1978
23. Garfield RE, Merrett D, Grover AK: Studies on gap junction formation and regulation in myometrium. *Am J Physion* 239: C217,1980.
24. Garfield RE, Hayashi RH. Appearance of gap junction in the myometrium of women during labor. *Am J Obstet Gynecol* 140: 254,1981.
25. Garfield RE- Puri CP. Csapo AI: Endocrine, structural and functional changes in the uterus during premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 142:21,1982.
26. Garfield RE: Control of myometrial function in preterm versus term labor. *Clin Obstet Gynecol.*27:572,1984.
27. Garrioch DB: The effect of indomethacin on spontaneous activity in the isolated human myometrium and on the response to oxytocin and prostaglandins. *Br J Obstet Gynecol* 85:47-52.1978.

28. Hill WC, Katz M, Kitzmiller JL et al. Continuous long-term intravenous β -sympathomimetic tocolysis. Am J Obstet Gynecol 152: 271-274,1985
29. Johanson B, Somylo AP: Electrophysiology and excitation-concentration coupling. In. Bohr DR, Somylo AP, Sparks HV.
30. Johanson SRM, Andersson RGG: Mechanisms of beta adrenergic desensitization in rat myometrium. Acta pharmacol toxicol 49:241-5,1981
31. Johnson PB, Nesheim BI: Action of isoprenaline, isoxsuprine and ritodrine in the human non-pregnant myometrium. Acta Pharmacol et toxicol 39:209-13,1976
32. Johnson WL, Harbert GM, Martin CB: Pharmacologic control of uterine contractility: Am J Obstet Gynecol 123: 364-375, 1975.
33. Kawarabayashi T, Marshal JM: Factors influencing circular muscle activity in the pregnant rat uterus. Biol reprod 24: 373,1956
34. Lehrer DN: Effect of some spasmolytic drugs on the isolated human myometrium. J.Pharm pharmacol.17:584-88,1965
35. Lodge S, Sproat JE: Resting membrane potentials of pacemaker and nonpacemaker areas in rat uterus. Life Sci.28: 2251, 1981
36. MacLennan AH: Relaxin, a review. Aust NZ Obstet Gynecol. 22: 195,1981
37. Mantell CD, Liggin GL: The effect of ethanol on the myometrial response to oxytocin in women at term. Br J Obstet Gynecol 77: 976,1970

38. Marshall JM: Effects of ovarian steroids and pregnancy on adrenergic nerves of uterus and oviducts. Am J Physiol 240:C165,1981.
39. Marshall JM: Regulation of activity of uterine smooth muscle Physiol Rew. 42:213,1962
40. Miller JM Jr, Keane MW, Harger ED:A comparison of magnesium sulfate and terbutaline for the arrest of premature labor. A preliminary report.J.Repor Med 27:348,1982.
41. Quaas L, Zahradnik HP: The effects of α - and β -adrenergic stimulation on contractility and prostaglandin production of pregnant human myometrial strips. Am J Obstet Gynecol 152:852-6, 1985.
42. Peracchia C: Structural correleates of gap junction permat-ion. Int.Rew Cytol. 66:81, 1980.
43. Pinard A: Note pour servis al'histoire de la puericulture. Bull Soc Med Hyk Prow XVIII, 326, 1895.
44. Puri CP, Garfield RE: Changes in hormone levels an gab junc-tion in rat uterus during pregnancy and parturition.Biol Repord.27: 967,1982.
45. Roberts JM: Current understanding of pharmacologic mecha-nism in the prevention of preterm birth.Clin Obstet Gynecol, 27:592,1984.
46. Rush RW, Keirse MJNC, Howart P et al: Contributions of pre-term delivery to perinatal mortality. Br Med J 2:965,1976.
47. Sanfilippo JS, Tiechmen J, Malvin JR et al: Influence of certain PG synthetase inhibitors on cytoplasmic estrogen reseptors in the uterus. Am J Obstet Gynecol 145: 100, 1983.

48. Sims JM, Daniel EE, Garfield RE: Improved electrical coupling in uterine smooth muscle is associated with increased number of gap junction at parturition J Gen Physiol 80: 353,1982.
49. Steiner AL, Creasy RK: Methods of cervical priming. Clin Obstet Gynecol 26:1,1983.
50. Thorbert G: Regional changes in structure and function of adrenergic nerves in quinea pig uterus during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. Suppl. 79:5,1979.
51. Thorbert G, Alm P, Owman D: Regional distribution of autonomic nerves in quinea pig uterus. Am J Physiol 233:C25,1977.
52. Thornburn GD, Challis JRG: Endocrine control of parturition. Physiol Rev. 59:863, 1979.
53. Willdeck LG, Nilsson BA: The effect of local anaesthetic agents on the contractility of human myometrium in late pregnancy. Acta anaesth Scand 23:78-88,1979.
54. Vohra MRK, Casper R: Prolonged inhibition of human myometrial contractility by intermittent isoproterenol. Am J Obstet Gynecol 149: 841-844,1984.