

# Sıçan Uterus Şeritlerinde oksitosin İle Uyarılan Kontraktil Yanıtlar Üzerine Tokolitik İlaçların Etkileri

Meral ABAN, Ramazan ÇİÇEK, M. Ensari GÜNELİ, Meral ERDİNÇ, Gönül ÖZER

*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Farmakoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır*

## ÖZET

### KONTRAKTİL YANITLAR ÜZERİNE TOKOLİTİK İLAÇLARIN ETKİLERİ

**Amaç:** Bu çalışmada nifedipin, magnezyum sülfat, ritodrin ve indometasin'in sıçan uterus şeritlerinde oksitosin ile uyarılan kontraktil yanıtlar üzerine olan tokolitik etkilerin karşılaştırmayı amaçladık.

**Materyal ve metod:** Deneyden 24 saat önce 6-8 haftalık dişi Wistar-albino sıçanlarda 0.1 mg/kg dozunda dietilstilbestrol intramüsküler olarak yapıldı. Elde edilen uterus şeritleri üzerine in vitro ortamda oksitosin uyarısıyla kontraktil yanıtlar oluşturuldu. Nifedipin, manezyum sülfat, ritodrin ve indometasin'in oluşan kontraktil yanıtın amplitüd ve frekansını azaltıcı etkileri araştırıldı.

**Bulgular:** oluşturulan ritmik kontraksiyonlar 7µg/ml Nifedipin ile tamamen kayboldu. Kontraksiyonların amplitüdü %100'den 3.5 µg/ml ve 7µm/ml Nifedipin uygulandığında sırasıyla %37.5±2.05 ve %31.8±3.77 değerine düştü (p<0.05). Sıçan uterus şeritleri 20 µg/ml Ritodrin ile inkübe edildiğinde kontraksiyonların sayısı 18±1.4'ten 12.25±0.56'ya düşerken, amplitüd %100'den %58.28±6.96'ya düştü (p<0.001). Magnezyum sülfat 6.6 mEq/L derişiminde kontraksiyonların sayısı 16.22±0.72'den 12.50±0.73'e (p<0.05), amplitüd ise %100'den %69.85±4.66'ya düştü (p<0.001). Sıçan uterus şeritleri 5 µg/ml indometasin ile inkübe edildiğinde kontraksiyon sayısı 15.8±0.55'ten 15.4±0.63'e, amplitüd ise %100'den %99.11±1.08'e düştü ve bu fark anlamsızdı.

**Sonuç:** Nifedipin'in 7µg/ml konsantrasyonda sıçan uterus şeritleri üzerin en etkili tokolitik ilaç olduğunu gördük. Etkinlik bakımından bunu sırasıyla 3.5 µg/ml nifedipin, 20 µg/ml ritodrin, 15 mEq/L magnezyum sülfat ve 6.6 mEq/L magnezyum sülfat izledi. Bu sonuçlar doğrultusunda Nifedipin ve Ritodrin'in tokolitik amaçla kullanılabileceği görüşündeyiz.

**Anahtar kelimeler:** indometasin, magnezyum sülfat, nifedipin, ritodrin, tokoliz.

## SUMMARY

### EFFECTIVENESS OF TOCOLYTIC DRUGS ON OXYTOCIN-INDUCED CONTRACTILE RESPONSES OF RAT MYOMETRIAL STRIPS

**Objective:** In this study, we aimed to compare the tocolytic effects of nifedipine, magnesium sulfate, ritodrine and indomethacine on oxytocin-induced contractile responses of rat myometrial strips.

**Material and method:** Six-eight weeks aged female Wistar-albino rats pretreated with intramuscular injection of 0.1 mg/kg diethylstilbesterol 24 h before the experiment. Contractile responses of myometrial strips obtained from those rats were induced by oxytocin in vitro. The effects of nifedipine, magnesium sulfate, ritodrine and indomethacine on the amplitudes and frequencies of oxytocin-induced contractile responses were investigated.

**Results:** Oxytocin-induced rhythmic contractions was completely abolished by 7µg/ml nifedipine. The amplitudes of contractile responses were reduced from 100% to 37.5±2.03 % and 31.8±3.77 % by µg/ml nifedipine respectively (p<0.05). When rat myometrial tissue strips were incubated with 20 µg/ml ritodrine the frequencies of contractile responses in 10 min reduced from 18± 1.4 to 12.25 ± 0.56 and amplitudes of contractile responses reduced from 100 % 58.28±6.96 % (<0.001). At 6.6 mEq/L concentration, magnesium sulfate reduced the frequencies of contractile responses from 16.22±0.72 to 14.50 ± 1.02 (p<0.05) and the amplitudes of contractile responses from 100% to 91.34±1.45 % (p<0.05). Magnesium sulfate (15 mEq/L) reduced frequencies and amplitudes of contractile responses from 16.22 ±0.72 to 12.50 ± 0.73 (p<0.05) and from 100 % to 69.85±4.66 % (p<0.001) respectively. When the tissue strips were incubated with 5µg/ml indomethacine the frequencies and amplitudes of myometrial tissue strips were observed as from 15.8±0.55 to 15.4 ± 0.63 and from %100 % to 99.11 ± 1.08% respectively, and there was not any statically significant difference.

**Conclusion:** We obviously showed that nifedipine was the most effective tocolytic drug at 7 µg/ml concentration on rat myometrial tissue strips. It was followed by 3.5 µg/ml nifedipine, 20 µg/ml ritodrine, 15 mEq/L magnesium sulfate and 6.6 mEq/L magnesium sulfate in the range of effectiveness. So we concluded that nifedipine and ritodrine may be used for tocolysis.

**Key words:** Nifedipine, ritodrine preterm labor, tocolysis.

**G**elişmiş toplumlarda perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni preterm doğumdur (1). Major anomaliler hariç tutulduğunda perinatal mortalitelerin %75'inden preterm doğumlar sorumludur (2). Günümüzde preterm doğumları engellemek amacıyla birçok tokolitik ilaç kullanılmaktadır. Fakat hiçbiri tam etkili değildir (3).

Çalışmamızda tokolitik amaçlı kullanılan ilaçlardan Ritodrin (Pre-Par amp Eczacıbaşı), Nifedipin (Nidilat Kapsül Doğu İlaç), Magnezyum sülfat (Merck) ve İndometasin'in (Sigma) sıçan uterusunda Oksitosin (Postuitrin-N amp. İ.E) ile uyarılan kontraksiyonların frekansı ve amplitüdü üzerindeki etkilerini in vitro ortamda karşılaştırmayı amaçladık.

### MATERYAL VE METOD

Hamile olmayan, 6-8 haftalık, wistar albino, dişi sıçanlara (200-220 g.), hormonal durumlarında standardizasyonu sağlamak amacıyla, 24 saat önce intramüsküler olarak 0.1 mg/kg dozunda etanolde çözülmüş dietilstilbestrol (Östrogeinn amp. İ.E) enjeksiyonu yapıldı. Deney günü ratlar eter anestezi altında arteria carotis'leri kanatılarak sakrifiye edildiler. Karın boşluğu önden longitudinal bir insizyonla açıldı. Bihornikal uterus belirgin bir şekilde görüldükten sonra çevre dokulardan dikkatle disseke edilerek yerinden çıkarıldı ve soğutulmuş Tyrode solüsyonu içine alındı. Burada çevre dokularından ve yağ dokusundan temizlenen doku horizontal olarak her iki uterus boyunca ikiye bölünerek en fazla dört parçaya bölündü. Tüp şeklinde 1.5-2 cm uzunluğunda uterus şeritleri elde edildi. Myometrial doku örnekleri içinde Tyrode solüsyonu bulunan, 37°C'a kadar ısıtılmış ve devamlı olarak %95 O<sub>2</sub> + % 5CO<sub>2</sub> karışımı ile havalandırılan 10 ml'lik organ banyosuna yerleştirildi. Diğer doku parçaları 4°C'ta en fazla 5 saat süreyle saklandı. Her bir uterus şeritli bir kez kullanıldı ve her bir sıçandan elde edilen uterus örneklerinde tokolitik ilaçlar bir kez denendi. Tyrode solüsyonunun içeriğinde (mmol/l): NaCl 137, KCl 2.7, CaCl<sub>2</sub> 1.8, MgCl 1.1, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.42, NaHCO<sub>3</sub> 11.9 ve glukoz 5.5 bulunmaktaydı.

750 mg'lık istirahat gerilimi uygulanan doku şeritlerinin ortama adepte olabilmeleri için 30 dakika beklendi ve 10 dakikada bir organ banyosu içindeki solüsyon değiştirilerek doku yıkandı. Doku örnekleri ortama adepte olduktan sonra banyo içine 1 mU/ml derişiminde oksitosin ilave edildi. 10 dakika süreyle kontrol yanıtlar elde edildi. Oksitosinin sıçan uterus şeritlerine uyardığı kontraktıl yanıtların amplitüd ve frekansı izotonik olarak bir kimografa kaydedildi. Bu periyodun sonunda doku şeritleri 5 dakika içinde 3 kez yıkandı ve ortama bir tokolitik ilaç ilave edildi. 10

dakikalık bir inkübasyondan sonra tokolitik ilacın varlığında 1 mU/ml derişiminde oksitosin tekrar organ banyosuna katıldı ve tokolitik ilaç tarafından etkilenmiş myometrial doku şeritlerinin oksitosin ile indüklenen yanıtlar 10 dakika süreyle kaydedildi. Kullanılan tokolitik ilaçların organ banyosundaki derişimi insan için elde edilen maksimal etkili plazma konsantrasyonuna uygun olarak seçildi. Ritodrin'in farmokokineği karışık olduğu için ritodrinin maksimal etkili konsantrasyonu tamin edildi. Nifedipin'in ise plazmadaki serbest oranı gözönüne alınarak organ banyosundaki derişimi belirlendi.

Sıçan myometrial doku şeritlerinde tokolitik ilaçlar tarafından etkilenmiş oksitosin ile indüklenen kontraktıl yanıtların amplitüd ve frekansı aynı dokunun kontrol yanıtlarının amplitüd ve frekansı ile kıyaslandı. Sonuçlar yapılan deneylerin ortalama  $\pm$  S.D değeri şeklinde ifade edildi. Yapılan ölçümler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını anlamak için eşleştirilmiş student's t- testi veya ANVA kullanıldı  $p < 0.05$  olduğunda ortalama değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğuna karar verildi.

### BULGULAR

30 dakikalık adaptasyon periyodundan sonra sıçan uterus şeritlerinin bazılarında spontan ritmik kasılmalar gezlendiği halde bir kısmında bu kasılmalar gözlemlendi. Ortalama 1 mU/ml oksitosin ilavesinden sonra bütün doku örneklerinde ritmik kasılmalar gözlemlendi. Sıçan uterus şeritleri 3.5µg/ml derişiminde nifedipin ile niküme edildikten sonra 1 mU/ml oksitosin ile uyarıldığında 9 preperattan sadece ikisinde zayıf bir ritmik kasılma görüldü diğer 7 uterus şeritinde ritmik kasılma gözlenmedi. 7 µg/ml nifedipin kullanıldığında ise oksitosin ile indüklenen ritmik kasılmalar tamamen kayboldu. Bu nedenle nifedipinin oksitosin ile indüklenen ritmik kasılmaları ortadan kaldırdığına karar verildi. Kontrol kasılmaların amplitüdü %100 olarak bul edildiinde 3.5 µg/ml ve 7 µg/ml nifedipin uygulaması ile kasılmaların amplitüdü sırasıyla  $37.57 \pm 2.03$  ve  $31.83 \pm 3.77$ 'ye düştü ( $n=7$ ) ( $p < 0.05$ ). Nifedipin uygulaması ritmik kontraktıl aktiviteyi önlediği halde düşük amplitüdü tonik bir kasılmanın meydana gelmesine engel olmadı. Ancak 10µg/ml ve 50 µg/ml derişiminde nifedipin kullanıldığında sıçan uterus şeritleri oksitosine herhangi bir kontraktıl yanıt vermedi (bulgular gösterilmedi). Bu da uterus dokusunda oksitosin ile indüklenen kasılmaların ekstraselüler kalsiyuma bağlı olduğunu göstermektedir.

Sıçan uterus şeritleri 20 µg/ml ritodrin ile inküme edildiğinde oksitosin ile indüklenen 10 dakikadaki ritmik kontraksiyonların sayısı  $18 \pm 1.4$ 'ten  $12.25 \pm 0.56$ 'ya düşerken ( $n=8$ ) ( $p < 0.005$ ), kontraksiyonların amplitüdü %100'den  $58.28 \pm 6.96$ 'ya düştü ( $n=7$ ) ( $p < 0.001$ ).

**Tablo 1. Tokolitik İlaçların 10 Dakikadaki Ritmik Kasılma Sayısını Azaltmadaki Etkilerinin Varyans Analizi ile Karşılaştırılması**

No	Tokolitik Ajan	İlaç Öncesi Mean ± SD.	Tokolitik İlaç İle Mean ± SD	p
1	Nifedipin (3.57 µg/ml)	16.78 ± 0.89	0	p<0.001
2	Ritodrin (20 µg/ml)	18 ± 1.4	1.25 ± 0.56	P<0.005
3	MgSO <sub>4</sub> (15 mEq/L)	16.22 ± 0.72	12.50 ± 0.73	p<0.05
4	MgSO <sub>4</sub> (6.6 mEq/L)	16.22 ± 0.72	14.50 ± 1.02	p<0.05
5	Indometasin (5 µg/ml)	15.8 ± 0.55	15.40 ± 0.63	p>0.05

Organ banyosuna Tyrode solüsyonu içindeki magnezyum iyonu da göz önüne alınarak µg/L derişiminde Mg\*\* verecek şekilde magnezyum sülfat ilave edildiğinde oksitosin ile uyarılan 10 dakikadaki ritmik kasılmaların sayısı 16.22±0.72'den 14.50 ±1.02'ye düşerken (n=8) (p<0.05) kasılmaların amplitüdü %100'den %91.34±1.45'e düştü (n=7) (p<0.05). Mg\*\* için plazmadaki toksik doz sınırı olan 15 mEq/L derişimi elde edildiğinde ise 10 dakikadaki ritmik kasılmaların sayısı 16.22±0.72'den 12.50±0.73'e düşerken (n=8) (p<0.05), kasılmaların amplitüdü %100'den %69.85±4.66'ya düştü (n=7) (p<0.05)

Sıçan uterus şeritleri 5 µg/ml derişiminde indometasin ile 10 dakika inkübe edildikten sonra 1 mU/ml oksitosin ile 10 dakika inkübe edildikten sonra 1 mU/ml oksitosin ile 10 dakika süreyle uyarıldığında ise elde edilen kasılmaların sayısı sırasıyla 15.8±0.55 ve 15.4±0.63 olarak elde edilirken kasılmaların amplitüdü ise sırasıyla %100 ve %99.11±1.08 olarak gözlemlendi. Veriler arasında fark bulunmadığı tespit edildi (n=10) (p>0.05). Bu gözlem bize oksitosin ile indüklenen rat uterus kontraksiyonlarında prostaglandinlerin rolünün bulunmadığı izlenimi vermektedir.

Kullanılan ilaçların ve ilaç derişimlerin oksitosin ile indüklenen uterus kontraksiyonlarının frekansı üzerine olan etkileri kıyaslandığında en güçlü ilacın 7µg/ml ve 3.5µg/ml derişimdeki nifedipin olduğu ve nifedipini sırasıyla 20 µg/ml ritodrin, 15 mEq/L magnezyum sülfat ve 6.6 k, eg/L magnezyum sülfatın izlediği saptandı (p<0.001) (Tablo 1-2).

Tokolitik ilaçların oksitosin ile indüklenen sıçan uterusu kontraksiyonlarının amplitüdü üzerine etkileri kıyaslandığında en etkiliden en az etkiliye doğru sıralamanın 7 µg/ml nifedipin, 3.5 µg/ml nifedipin, 20 µg/ml ritodrin, 15 mEq/L magnezyum sülfat ve 6.6 mEq/L magnezyum sülfat şeklinde olduğu gözlemlendi (p<0.001) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Günümüze kadar yapılan birçok klinik çalışmada tokolitik etkili ilaçların etkili karşılaştırılmıştır (4,7). Biz de çalışmamızda tokolitik etkili ilaçların etkilerini hastaların klinik durumlarından etkilenmeden in vitro ortamda karşılaştırmayı amaçladık.

Tokolitik amaçla kullanılan ilaçlardan magnezyum sülfatın major endikasyonu eklampatik ve ağır preeklampatik kadınlarda konvülsiyonları engellemektedir. Magnezyum sülfat, uterus düz kasında hücre içi serbest kalsiyum iyonu konsantrasyonunu azaltarak myozin hafif zincirinin fosforilasyonunu inhibe eder. Bu nedenle tokoliz amacıyla da kullanılmaktadır (8). Magnezyum sülfatın intravenöz 4 gr yükleme ve daha sonra 2 gr/saat dozunda devamlı İ.V. infazyonla verildiğinde erken doğum eyleminin durdurucu etkisi olduğu gösterilmiştir. (9,10). Watt-morse ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada, gebe koyunları preterm dönemde oksitosin ile uyarılmışlar ve preterm doğumu önlemede magnezyum sülfatın nontoksik dozlarda etkili olmadığını göstermişlerdir (11). Yine yapılmış olan iki ayrı klinik çalışmada magnezyum sülfat 4 gr yükleme dozu ve 2 gr/saat idame dozunda uygulanmış ve etkileri ritodrin ve plasebo karşılaştırılmıştır. Magnezyum sülfatın plazma konsantrasyonu 5.5 mEq/L'de tutulmuştur ve bu tedavinin preterm doğum tedavisinde başarılı olmadığı gösterilmiştir (12,13).

İn vitro ortamda insan uterusundan alınan şeritler üzerinde yapılan bir çalışmada ritodrin, nifedipin ve magnezyum sülfat'ın etkileri karşılaştırılmış ve ritodrin ve nifedipinin tokolitik etkileri magnezyum sülfat'tan daha güçlü bulunmuştur (14). Biz çalışmamızda magnezyum sülfatı 6.6 mEq/L ve 15 mEq/L konsantrasyonlarında uyguladık ve her iki konsantrasyonda da magnezyum sülfatın rat uterus şeritlerinde oksitosin ile uyarılmış kontraksiyonların frekansını ve amplitü-

**Tablo 2. Tokolitik İlaçların Kontraksiyon Frekansını Azaltıcı Etkilerinin Yüzde Olarak Varyans Analizi ile Karşılaştırılması.**

No	Tokolitik Ajan	İlaç Öncesi Mean ± SD	Tokolitik İlaç İle Mean ± SD	p
1	Nifedipin (3.57 µg/ml)	100	0	p<0.001
2	Ritodrin (20 µg/ml)	100	69.62 ± 3.53	p<0.001
3	MgSO <sub>4</sub> (15 mEq/L)	100	76.50 ± 3.25	p<0.05
4	MgSO <sub>4</sub> (6.6 mEq/L)	100	90.25 ± 3.66	p<0.05
5	Indometasin (5 µg/ml)	100	97.40 ± 1.53	p>0.05

**Tablo 3. Tokolitik Etkili İlaçların Kontraksiyon Amplitüdünü Azaltıcı Etkilerinin (100 üzerinden) Varyans Analizi ile Karşılaştırılması**

No	Tokolitik Ajan	İlaç Öncesi Mean ± SD	Tokolitik İlaç İle Mean ± SD	p
1	Nifedipin [7 µg/ml]	100	31.83±3.77	p<0.05
2	Nifedipin [3.5 µg/ml]	100	37.57 ± 2.03	p<0.05
3	Ritodrin [20 µg/ml]	100	58.28 ± 6.96	p<0.001
4	MgSO <sub>4</sub> [11.5 mEq/l]	100	69.85 ± 4.66	p<0.05
5	MgSO <sub>4</sub> [6.6 mEq/l]	100	91.34 ± 1.45	p<0.05
6	Indometasin [5 µg/ml]	100	99.11 ± 1.08	p>0.05

dünü azaltıcı etkisinin nifedipin ve ritodrin'in etkisinden daha az olduğunu saptadır (p<0.001).

Ritodrin nispeten selektif bir  $\beta_2$  adrenerjik reseptör agonistidir. Klasik olarak  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  olmak üzere iki tür b reseptör mevcuttur,  $\beta_1$  reseptörler dominant olarak kalp ve barsakta,  $\beta_2$  reseptörler ise dominant olarak myometriyum, kan damarları ve bronşiollerden bulunur.  $\beta_2$  mimetik bir ilaç uterus geçmesini myometrial hücreden siklik adenosin monofosfat konsantrasyonunun artırması vesakorplazmik retikulum kalsiyum girişini artırmasıyla gerçekleştirir. Bu etkili hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonunu düşürüp myometrial hücrenin kontraktıl aktivitesini azaltır. (15).

Klinik çalışmalarda ritodrin preterm doğumu engellemek amacıyla kullanılmış ve başarılı bulunmuştur. (7,16). Ayrıca in vitro çalışmada insan uterusundan alınan şeritlerde ritodrin'in tokolitik etkisi nifedipin ve magnezyum sülfat ile karşılaştırıldığında, nifedipine benzer ve magnezyum sülfattan daha etkili bulunmuştur. (14). Yine Bird ve arkadaşlarının yaptıkları in vitro çalışmada intraselüler etkileri b-mimetik etkili ilaçlara benzeyen bir ilaç olan aminofilin gebe insan myometriyuma üzerinde oluşturulan kontraksiyonları engellemede başarılı bulunmuştur (17). Bizim çalışmamızda da in vitro ortamda ritodrinin oksitosin ile uyarılmış ra uterus şeritlerinin kontraksiyonlarının frekans ve amplitüdünü azaltmada etkili olduğu fakat bu etkisinin nifedipinden daha az olduğu gözlemlendi (p<0.001).

Nifedipin kalsiyum kanallarını bloke eden bir ilaçtır. Myometriyum dahil tüm düz kaslardaki kasılma sitoplazma içindeki serbest kalsiyum ile ilişkilidir. Kalsiyum kanal blokerleri arteriollerdeki düz kasları da etkilediklerinden dolayı koroner arter hastalıkları ve hipertansiyon tedavisinde de kullanılır [#3]. Sadece ve arkadaşları (14) in vitro ortamda nifedipini tokolitik etkisini ritodrin ile benzer olarak bulmuşlar, Bird ve arkadaşları (17) ise in vitro olarak yaptıkları çalışmada nifedipinin tokolitik bir ilaç olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir. Biz in vitro ortamda nifedipinin siçan uterus kontraksiyonlarının frekansını ve amplitüdünü azaltıcı etkinin ritodrin, magnezyum sülfat ve indometasin'in etkilerinden daha güçlü olduğunu gözledik (p<0.001). Ulmsten ve arkadaşları 1980

yılında ilk olarak nifedipin ile klinik bir çalışma yapmışlar ve nifedipin tedavisinin preterm doğumu en az 3 gün ertelediğini, ciddi maternal ve fetal yan etkilerinin olmadığını göstermişlerdir (18). Nifedipin'in ritodrin ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda nifedipin'in tokolitik etkisinin ritodrin'in etkilerine göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. (19, 20).

İndometasin prostaglandin sentezini dolayısıyla hedef organlarda prostaglandinlerin etkilerini inhibe eden bir ilaçtır. Prostaglandinlerin sentezini inhibe eden ilaçların fetus üzerine duktus arteriosusun etken yapmabı, nekrotizan enterokolit ve intrakranial kanama gibi olumsuz yan etkileri mevcuttur ve bu yan etkilerinden dolayı tokoliz amacıyla yaygın olarak kullanılmaları sınırlanmaktadır (21).

Panter ve arkadaşları indometasin ve beta-agonistlerinin tokolitik etkilerini karşılaştıran bir çalışmada indometasinin ritodrin kadar etkili olduğunu göstermişler fakat indometasinin yan etkilerini değerlendirecek daha fazla çalışmalar yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (22).

In vitro ortamda prostaglandin F2a ve oksitosin ile uyarılmış rat uterus kontraksiyonlarının prostaglandin sentez inhibitörü olan naproksen ile değiştirilemediği ancak naproksen'in pontan kontraksiyonların frekansını azalttığı gösterilmiştir (23). Biz de bu çalışmamızda oksitosin ile uyarılan rat uterus kontraksiyonlarından indometasinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığını gözlemledik (p<0.05).

Sonuç olarak, preterm doğumu önlemek için günümüzde kullanılan ilaçların etkileri hala tartışmalıdır. İdeal olan ilaç doğum zamanını istenildiği kadar uzatabilen, maternal ve fetal yan etkileri en az olan ilaçtır. Otokoliz amaçlı kullanılan ilaçların doğum zamanını geciktirmedeki etkileri servikal bishop skoru, enfeksiyon varlığı, uterin anomali gibi hastanın klinik durumun etkileyen faktörlere de bağlıdır. Biz çalışmamızda, in vitro ortamda tokoliz başarısını etkileyebilen klinik durumlar hariç tutulduğunda, kontraksiyonların frekans ve amplitüdünü azaltmada en etkili ilaç nifedipin ve ondan sonra da ritodrin olduğunu gözlemledik. Bu bulgular ve literattür bilgilerinin ışığında tokoliz için uygun hasta seçildiği zaman nifedipin'in ve ritodrin'in preterm doğumda doğum süresini uzatabileceği kanısına vardık.

**KAYNAKLAR**

1. Creasy RK. Preterm labor. In: Eden RD, Boehm F. Assessment and care of the fetus: physiological, clinical and medicolegal principles. Norwalk, Connecticut. Appleton-Lange, 617-30, 1990.
2. Fuchs I. Prevention of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 126: 809-20, 1976.
3. Preterm birth. In: Cunningham FG, MacDonald FC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hanks GDV, Clark SI. Eds.): *Williams Obstetrics*, Appleton & Lange, USA 20th Edition. Pp: 797-826, 1997.
4. Beall MH, Edgar BW, Paul RH, Smith-Wallace T. A comparison of ritodrine, terbutaline, and magnesium sulfate for the suppression of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 153: 854-9, 1985.
5. Hollander DI, Nagey DA, Pupkin MJ. Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride: A randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol* 156: 631-7, 1987.
6. Wilkins IA, Lynch I, Mehalek KE, Berkowitz GS, Berkowitz RL. Efficacy and side effects of magnesium sulfate and ritodrine as tocolytic agents. *Am J Obstet Gynecol* 159: 685-9, 1988.
7. Meyer WR, Randall HW, Graves WL. Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. *J Reprod Me.* 35: 649-53, 1990.
8. Popper LD, Batra SL., Akerlund M. The effect of magnesium on calcium uptake and contractility in human myometrium. *Gynecol obstet Invest* 28: 78-81, 1989.
9. Steer CM, Petrie RH. Comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J obstet Gynecol* 129: 1, 1977.
10. Elliot JP. Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol* 147: 277, 1983.
11. Watt-Morse ML., Caritis SN, Kridgen PL. Magnesium sulfate is a poor inhibitor of oxytocin-induced contractility in pregnant sheep. *J Matern. Fetal Med.* 4: 139, 1995.
12. Cotton DB, Strassner HT, Hill LM, Schifrin BS, Paul RH. Comparison between magnesium sulfate, terbutaline and a placebo for inhibition of preterm labor. A randomized study. *J Reprod Med.* 29: 92, 1984.
13. Cox SM, Sherman ML, Leveno KJ. Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 163: 767, 1990
14. Saade GR, Taksin O, Belfort Ma, Erturan B, moise KJ, in vitro comparison of four tocolytic agents alone and in combination. *Obstet Gynecol* 84: 374, 1994.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm labor. Technical Bulletin no 206, June 1995.
16. Merkatz IR, Peter JB, Barden TP. Ritodrine hydrochloride: A betamimetic agent for use in preterm labor, 2. Evidence of efficacy. *Obstet Gynecol* 56: 7, 1980.
17. Bird LM, Anderson NC, Chandler ML, Young RC. The effects of aminophylline and nifedipine on contractility of isolated pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 157: 171-7, 1987.
18. Ulmsten U, Andersson K-E, Wingerup L. treatment of premature labor with the calcium antagonists nifedipine. *Arch Gynecol* 229: 1, 1980.
19. Childress CH, Katz WL. Nifedipine and its indications in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 83: 616, 1994.
20. Paptsonis DNM, van Gejin HP, Bleker OP, Lange FM, Ader HJ, Dekker GA. Tocolytic efficacy of nifedipine versus ritodrine: Results of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 174: 306, 1996.
21. Norton ME, Merrill J, Cooper BAB, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Eng J Med* 329: 1602, 1993.
22. Panter K, Tan B, Hannah M. Indomethacin vs b-mimetics for the tocolysis of preterm labor: *Obstet Gynecol* 174: 466, 1996.
23. Modzelewski P, szamatowicz J, Laudoski T, Moniuszkojankoniuk J, akerlund M. The influence of lead ions on uterine activity in the rat. *Int Gynecol Obstet* 32: 173, 1990..