



## Gebe ratlarda isradipinin uterus kontraksiyonları üzerine inhibitör etkileri

Selahattin Kumru<sup>1</sup>, Mehmet Nalbant<sup>2</sup>, Selim Kutlu<sup>3</sup>, Mete Özcan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Düzce

<sup>2</sup>Sağlık Bakanlığı Tokat Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tokat

<sup>3</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya

<sup>4</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Elazığ

### Özet

**Amaç:** Kalsiyum kanal blokörü olan isradipinin geç gebe rat miyometriyumu üzerindeki etkilerini in vitro koşullarda araştırmaktır.

**Yöntem:** Gebeliğin 18. gününde dekapite edilen gebe ratların miyometriyumlarından şeritler elde edildi. İsradipinin miyometrium üzerindeki etkileri dört grupta ve dört kümülatif dozda araştırıldı; 1 ng/ml, 10 ng/ml, 0.1 µg/ml, 1 µg/ml. Grup I: Spontan, Grup II: Oksitosinle indüklenmiş, Grup III: Prostaglandin ile indüklenmiş, Grup IV: Kalsiyumsuz ortamda oksitosinle indüklenmiş miyometrial kontraksiyonlar. İstatistiksel analiz için Wilcoxon *signed ranks* testi kullanıldı ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Grup I: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 10 ng/mL ve 0.1 µg/mL isradipin, uterus kontraksiyonlarının amplitüdünü azalttı. Grup II: 0.1 µg/mL isradipin, kontraksiyonların frekansını azalttı (p=0.02). İsradipin 10 ng/mL ve 0.1 µg/mL dozlarında kontraksiyonların amplitüdlerini azalttı (her iki doz için p=0.02). Grup III: 0.1 µg/mL isradipin, kontraksiyonların frekansını azalttı (p=0.02). İsradipin 10 ng/mL ve 0.1 µg/mL dozlarında kontraksiyonların amplitüdlerini azalttı (her iki doz için p=0.02). İsradipin 1 µg/mL tüm spontan ve indüklenmiş kontraksiyonları tamamen ortadan kaldırdı. Grup IV: Kalsiyum bulunan ortamlarla karşılaştırıldığında bu grupta kontraksiyonların hem amplitüdüleri hem de frekansları daha düşük bulundu (p<0.001). İsradipin sadece 1 µg/mL dozunda kullanıldı ve kontraksiyonları tamamen ortadan kaldırdı.

**Sonuç:** İsradipin, geç gebe ratlarda miyometrial kontraksiyonları in vitro inhibe etmektedir ve erken doğumun önlenmesinde etkili olabilir.

**Anahtar sözcükler:** Erken doğum, tokolitik, kalsiyum kanal blokörü, isradipin, prostaglandin, rat.

### Abstract: Inhibitory effects of isradipine on uterine contractions in pregnant rats

**Objective:** To investigate the effects of isradipine, which is a calcium channel blocker, on late pregnant rats' myometrium under in vitro conditions.

**Methods:** Stripes were obtained from the myometriums of pregnant rats which were decapitated on the 18 days of gestation. The effects of isradipine on myometrium were investigated in four groups and four cumulative doses: 1 ng/ml, 10 ng/ml, 0.1 µg/ml, 1 µg/ml. Group I: spontaneous myometrial contractions, Group II: myometrial contractions induced by oxytocin, Group III: myometrial contractions induced by prostaglandin, Group IV: myometrial contractions induced by oxytocin in calcium-free medium. Wilcoxon signed ranks test was used for the statistical analysis and p<0.05 was considered statistically significant.

**Results:** Group I: compared to the control group, 10 ng/mL and 0.1 µg/mL isradipine decreased the amplitude of uterine contractions. Group II: 0.1 µg/mL isradipine decreased the frequency of contractions (p=0.02). Isradipine decreased the amplitudes of contractions in the doses of 10 ng/mL and 0.1 µg/mL (p=0.02 for each dose). Group III: 0.1 µg/mL isradipine decreased the frequency of contractions (p=0.02). Isradipine decreased the amplitudes of contractions in the doses of 10 ng/mL and 0.1 µg/mL (p=0.02 for each dose). One µg/mL isradipine completely removed all spontaneous and induced contractions. Group IV: when compared to mediums with calcium, both amplitudes and frequencies of the contractions were found lower in this group (p<0.001). Isradipine was only used in the dose of 1 µg/mL and it completely removed all contractions.

**Conclusion:** Isradipine inhibits in vitro myometrial contractions in late pregnant rats and it may be effective in preventing early labor.

**Keywords:** Early labor, tocolytic, calcium channel blocker, isradipine, prostaglandin, rat.

**Yazışma adresi:** Dr. Selahattin Kumru. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Düzce. e-posta: selahattinkumru@gmail.com

**Geliş tarihi:** Aralık 24, 2014; **Kabul tarihi:** Kasım 10, 2015

**Bu yazının atf künyesi:** Kumru S, Nalbant M, Kutlu S, Özcan M. Inhibitory effects of isradipine on uterine contractions in pregnant rats. Perinatal Journal 2015;23(3):158-164.

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:  
www.perinataljournal.com/20150233004  
doi:10.2399/prn.15.0233004  
Karekod (Quick Response) Code:



## Giriş

Erken doğum dünyada neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Uterin fizyolojinin anlaşılmasında ve erken doğumun önlenmesi için yeni ajanların geliştirilmesinde önemli gelişmeler sağlanmasına rağmen erken doğum sıklığı hala aynı kalmaktadır.<sup>[1,2]</sup> Erken doğumların yarısından çoğu spontan kontraksiyonlar sonucu ya da erken membran rüptürü sonucu ortaya çıkmaktadır. Neonatal ölümlerin yaklaşık %75'inin ve çocukluk çağındaki nörolojik sorunların %50'sinin erken doğum ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.<sup>[3]</sup>

Günümüzde tokolitik olarak kullanılan çeşitli ajanlar mevcuttur. Magnezyum sülfat, prostaglandin sentez inhibitörleri (örn. indometazin), nitrik oksit ya da donorleri (örn. nitrogliserin), oksitosin antagonisti atosiban ve kalsiyum kanal blokörleri (örn. nifedipin, nikardipin) tokolitik olarak kullanılmaktadır.<sup>[4-8]</sup>

Kalsiyum kanal blokörleri, tokolitik olarak oldukça yaygın kullanılmaktadır. Tokolitik olarak kalsiyum kanal blokörü kullanılan erken doğum tehdidi olgularında, daha az olguda 7 gün içinde doğum ve 34 haftanın altında doğum gerçekleştiği, ilacı bırakma zorunluluğunun daha az sıklıkta olduğu, daha az respiratuvar distress sendromu, nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama ve sarılık gözlemlendiği bildirilmektedir.<sup>[9]</sup> Kalsiyum kanal blokörlerinin yukarıda sayılan etkinliklerine rağmen bu ilaçların en etkili ve en güvenli dozları henüz ortaya konmuş değildir. İlave olarak nifedipin ve nikardipinin pulmoner ödem gibi ciddi yan etkilerinin olduğu rapor edilmektedir.<sup>[10,11]</sup> Bu koşullarda bu ilaçların en uygun ve güvenli dozlarının anlaşılması ve yeni kalsiyum kanal blokörlerinin uterus miyometriumundaki kasılmalara olası etkilerinin araştırılması amacıyla bir taraftan da yeni çalışmalar gerçekleştirilmektedir.<sup>[8,12,13]</sup>

İsradipin, kalsiyum kanal blokörlerinden birisidir. Bu ilacın miyometrium üzerine etkileri ile ilgili birkaç çalışma mevcuttur.<sup>[14,15]</sup> Ancak mevcut veriler, isradipinin miyometrium üzerindeki etkileri ile tokolitik olarak kullanılmasının uygunluğuna dair sonuç çıkartmaya yetecek kadar güçlü değildir. Mevcut bilgiler ışığında eldeki çalışma isradipinin gebe ratlarda miyometrium kontraksiyonları üzerine etkilerini araştırmak amacıyla planlandı.

## Yöntem

### Deney Hayvanları, Doku Hazırlanmaları ve Deney Modelleri

Çalışma için Fırat Üniversitesi Lokal Etik Komitesi'nden izin alındı. Deneyler için Fırat Üniversitesi Bi-

yomedikal Araştırmalar Ünitesi'nden tedarik edilen dişi Wistar ratlar (220–240 gram) kullanıldı. Deneylerin tamamı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Hayvanlar kontrollü ısı (22±1 °C) ve ışık (07:00–19:00 arası aydınlık) koşullarında barındırıldı. Yiyecek ve su ad libitum şeklinde verildi. Hayvanlara günlük vajinal smear yapıldı, proöstrus evresindeki ratlar o günün gecesinde seksüel olarak aktif ve tecrübeli erkek rat ile birlikte bulunduruldu. Ertesi günü vajinal smear yapıldı ve smeaarda sperm görülmesi durumunda gebeliğin sıfırıncı günü (yani başlangıcı) olarak kabul edildi. Tüm ratlar gebeliğin 18. günü dekapite edildi. Her hayvandan dört adet miyometrial şerit (1 mm kalınlığında 2 mm genişliğinde ve 12 mm uzunluğunda) elde edildi.

İsradipinin artan dozlarının etkisini test etmek için dört grup oluşturuldu. Elde edilen kas şeritleri Krebs solüsyonu ile doldurulan organ banyosuna konuldu. Organ banyosu sürekli 37 °C'de %95 O<sub>2</sub> – %5 CO<sub>2</sub> karışımı ile havalandırıldı. Şeritler alt taraftan sabit bir metal kancaya üst taraftan da simetrik güç değiştirici transdüser (MAY; Commat Ltd., Ankara) bağlandı. Transdüserden gelen sinyaller bir arayüz tarafından (MAY; Commat Ltd., Ankara) amplifiye edildi ve elde edilen veriler bilgisayara yüklendi. İzometrik gerilimin kaydı için şeritler 1 g dinlenme gerginliğinde 30 dakika dengede bırakıldı. Spontan kontraksiyonların ortaya çıkmasından sonra miyometrial kontraksiyonlar ya oksitosin ile (10 mU/ml banyo sıvısında), ya prostaglandin PGF2α ile indüklendi ya da sadece spontan kontraksiyonlar olarak kayıt edildi.

Artan konsantrasyonlardaki isradipinin miyometrial kontraksiyonlar üzerindeki etkileri araştırıldı. İlaç verilmeden önceki (ilaç öncesi: spontan, oksitosin ve PGF2α ile indüksiyon öncesi) 10 dakikalık süre her şerit için kontrol olarak kaydedildi. Kontraksiyonların amplitüd ve frekansları (10 dakikalık sürede gözlenen kontraksiyon sayısı) isradipin öncesi ve artan dozlarında (1 ng/mL, 10 ng/mL, 0.1 µg/mL ve 1 µg/mL), her bir doz için 10'ar dakikalık sürelerde kayıt yapılarak değerlendirildi. Daha ileri deneyler, isradipinin oksitosinle indüklenmiş kontraksiyonlar üzerine kalsiyumsuz ortamdaki etkilerini araştırmak amacıyla gerçekleştirildi. Bu amaçla, tek doz (1 µg/ml) isradipin, kalsiyumsuz Krebs solüsyonu ortamında oksitosin ile indüklenen kontraksiyonlar üzerinde test edildi. Veri kayıt ve analiz işlemleri bir bilgisayar ve üzerindeki yazılım (Biopac System Inc, Goleta, CA, ABD) ile gerçekleştirildi.

## Deneyler

Deneyler 4 grup olarak planlandı ve gerçekleştirildi. Bir rattan alınan 4 farklı şerit, 4 farklı grup olarak kullanıldı.

**Grup I:** İlk 10 dakikalık kontraksiyon süresi, her strip için kendi kontrolü olarak kayıt edildi. Bu kontrol periyodundan hemen sonra isradipin (Dynacirc SRO; Novartis, İstanbul) her bir doz için 10'ar dakikalık sürelerle olacak şekilde sırasıyla 1 ng/mL, 10 ng/mL, 0.1 µg/mL ve 1 µg/mL konsantrasyonda kümülatif olarak eklendi. Kontraksiyonların amplitüd ve frekansları ile eğrinin altında kalan alan (*area under the curve*, AUC) isradipinin 1 ng/ml – 1 µg/ml arasındaki farklı dozlarının uygulamasından önce ve her bir doz için 10'ar dakikalık olmak üzere kayıt edildi. Kayıtlar, en son dozun uygulanmasından 10 dakika sonra stoplandı.

**Grup II:** Bu grupta, miyometrial şeritlerde spontan olarak oluşan kontraksiyonlar duruncaya kadar beklenildi. Spontan kontraksiyonlar durduktan sonra, ortama 0.0004 IU/mL oksitosin (Synpitan Forte; Deva Holding A.Ş., İstanbul) eklenerek kontraksiyonlar indüklendi. Oksitosinle indüklenen kontraksiyon kontrol olarak kaydedildi. Bu 10 dakikalık kontrol periyodundan hemen sonra ortama yukarıda Grup I'de anlatıldığı şekilde isradipin eklendi.

**Grup III:** Spontan kontraksiyonların kaybolmasından hemen sonra ortama sentetik bir PGF2α olan d-cloprostenol (Dalmazin; Vetaş, İstanbul) 1 µM konsantrasyonunda eklendi. PGF2α ile indüklenen kontraksiyon, 10 dakika süre ile kontrol olarak kaydedildi. Bu kontrol kaydının hemen ardından ortama yukarıda Grup I'de anlatıldığı şekilde isradipin eklendi ve kontraksiyonların kaydı yapıldı.

**Grup IV:** Bu grup bir taraftan kalsiyumsuz ortamda myometriyum kontraksiyonlarının amplitüd ve frekanslarını ortaya koymak, diğer taraftan da oksitosinin ve oksitosin+isradipin kombinasyonunun bu şeritlerdeki aktivitelere etkilerini test etmek amacıyla oluşturuldu. Bu grupta, kalsiyumsuz ortamda oksitosin ile oluşturulan kontraksiyonlar üzerine isradipinin etkileri araştırıldı. Miyometrial şeritler yerleştirilmeden önce, ortama kalsiyumsuz Krebs solüsyonu konuldu ve kalsiyumsuz ortam elde edildi. Kalsiyumsuz ortamda oksitosin ile indüklenen kontraksiyonların üzerine ortama tek doz (1 µg/ml) isradipin eklendi. Spontan kontraksiyonlar, birkaç kasılmadan sonra kaybolduğu için kontraksiyonlar kaybolur kaybolmaz ortama oksitosin (0.0004 IU/mL konsantrasyonda) eklendi. İsradipin, ok-

sitosinle indüklenen kontraksiyonların 5 dakika süreyle kaydedilmesinden sonra sadece bir kez ve 1 µg/mL dozda eklendi. Kayıt, isradipin uygulamasının 15. dakikasında sonlandırıldı.

## İstatistiksel Analiz

Tüm veriler ortalama± standart hata (O±SH) olarak sunuldu. Verilerin analizi için nonparametrik Wilcoxon *signed ranks* testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 13.0 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Anlamlılık seviyesi p<0.05 olarak kabul edildi.

## Bulgular

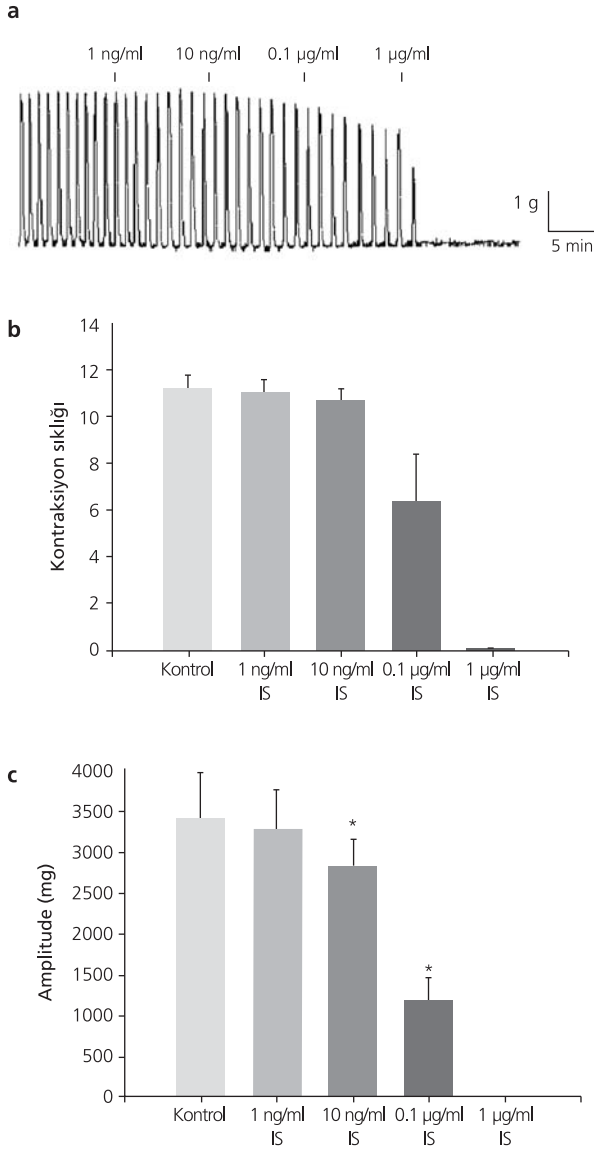
**Grup I:** Spontan kontraksiyonların frekansı 11.2±0.6/10 dk. olarak hesaplandı. Bu değer, 1 ng/mL isradipin eklendikten sonra 11.0±0.6/10 dk. ölçüldü ve kontraksiyonların frekansı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlı değildi (p=0.317). 10 ng/mL ve 0.1 µg isradipin eklendikten sonra kontraksiyon frekansı sırasıyla 10.7±0.5/10 dk. ve 6.3±2.0/10 dk. olarak ölçüldü ve bu değerler de kontrol grubundan farklılık göstermedi (sırasıyla p=0.180 ve p=0.68). İsradipin 1 µg eklenmesi ile spontan kontraksiyonlar tamamıyla ortadan kayboldu (**Şekil 1a** ve **b**).

Bu grupta kontrol kontraksiyonların ortalama amplitüdü 3416.3±560.3 mg olarak ölçüldü. İsradipin 1 ng/mL dozunda eklendiğinde bu değer 3281.5±494.3 mg olarak ölçüldü ve bu değerler birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p=0.08). 10 ng/mL ve 0.1 µg isradipin eklenmesi kontraksiyonlarda istatistiksel olarak anlamlı düşmeye (sırasıyla 2834.8±324.2 mg ve 1188.8±271.7 mg) neden oldu (her ikisi için de p=0.02). İsradipinin 1 µg/mL eklenmesi spontan kontraksiyonların tamamen ortadan kaybolmasına neden oldu (**Şekil 1a** ve **c**).

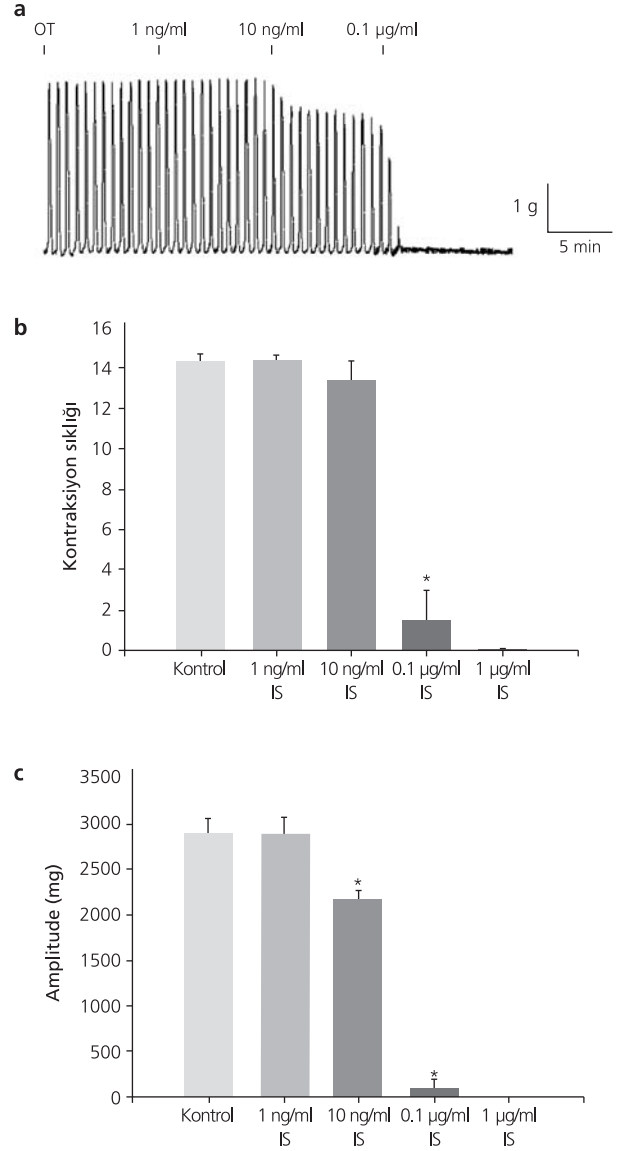
**Grup II:** Oksitosin aplikasyonundan sonra kontraksiyonların frekansı 14.3±0.3/10 dk. olarak ölçüldü. İsradipinin 1 ng/mL ve 10 ng/mL dozlarında eklenmesi kontraksiyon frekanslarında anlamlı değişikliğe neden olmadı (sırasıyla 14.3±0.3/10 dk. ve 13.3±1/10 dk.; p=1 ve p=0.1). İsradipin 0.1 µg/mL dozda kontraksiyon frekansını istatistiksel anlamlı olarak 1.50±1.50/10 dk.'ya (p=0.02) düşürürken, 1 µg/mL isradipin oksitosinle indüklenen kontraksiyonların tamamen kaybolmasına neden oldu (**Şekil 2a** ve **b**).

Kontrol grubunda ortalama kontraksiyon amplitüdü  $2892.3 \pm 165.7$  mg olarak hesaplandı. 1 ng/mL isradipin eklenmesi ile bu değer  $2894.7 \pm 176.0$  mg oldu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p < 0.05$ ). 10 ng/mL ve 0.1  $\mu$ g/mL isradipin eklenmesi ile amplitüd sı-

rasıyla  $2168.5 \pm 100.0$  mg ve  $100.3 \pm 100.3$  mg'a düştü ve bu değerler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (her ikisi için de  $p = 0.02$ ). 1  $\mu$ g/mL isradipin kontraksiyonların tamamen ortadan kaybolmasına neden oldu (Şekil 2a ve c).

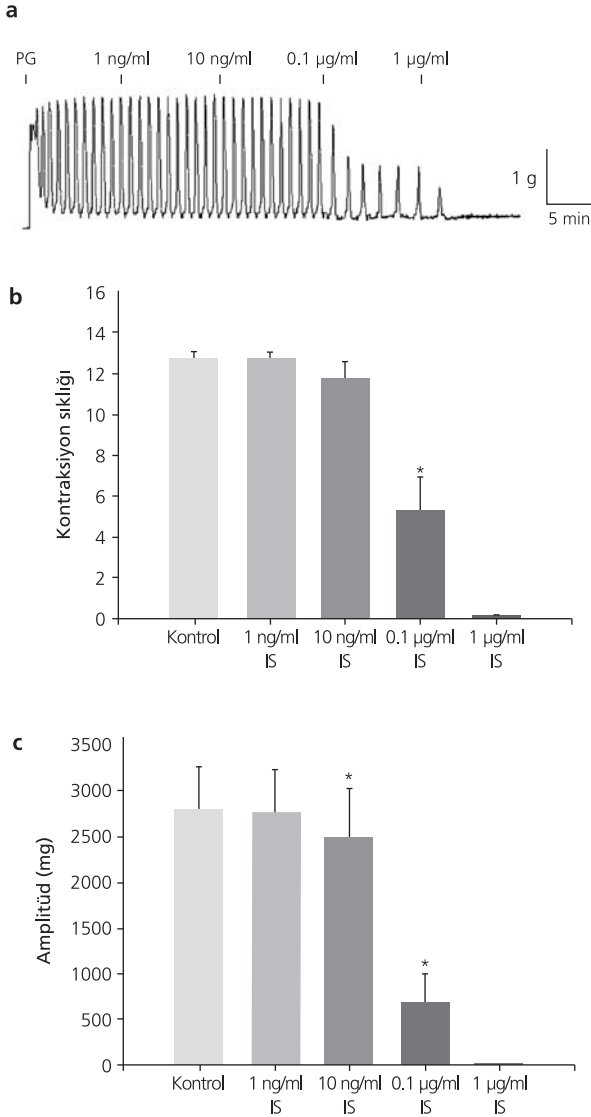


**Şekil 1.** Geç gebe ratlarda artan konsantrasyonlardaki isradipinin (IS) spontan miyometrial kontraksiyonlar üzerindeki etkileri. (a) Isradipinin pik frekansı (10 dakikalık süre içerisinde gözlenen kontraksiyon sayısı), (b) pik amplitüd seviyesi, (c) spontan kontraksiyonlar üzerindeki etkisi. \* $p < 0.05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Wilcoxon signed ranks testi.



**Şekil 2.** Geç gebe ratlarda artan konsantrasyonlardaki isradipinin (IS) oksitosinle indüklenmiş miyometrial kontraksiyonlar üzerindeki etkileri. (a) Isradipinin pik frekansı (10 dakikalık süre içerisinde gözlenen kontraksiyon sayısı), (b) pik amplitüd seviyesi, (c) oksitosinle indüklenmiş kontraksiyonlar üzerindeki etkisi. \* $p < 0.05$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Wilcoxon signed ranks testi. OT: Oksitosin.

**Grup III:** PGF2 $\alpha$  ile indüklenen kontrol grubunda ortalama kontraksiyon frekansı 12.7 $\pm$ 0.3/10 dk. olarak hesaplandı. 1 ng/mL ve 10 ng/mL isradipin, kontraksiyonların frekansında anlamlı bir azalmaya neden olmadı (sırasıyla 12.7 $\pm$ 0.3/10 dk. ve 11.7 $\pm$ 0.8/10 dk.; p=1 ve p=0.1). İsradipin 0.1  $\mu$ g/mL dozda kontraksiyonların frekansında anlamlı azalmaya neden oldu (5.2 $\pm$ 1.7/10



**Şekil 3.** Geç gebe ratlarda artan konsantrasyonlardaki isradipinin (IS) prostaglandin (PG) F2 $\alpha$  ile indüklenmiş miyometrial kontraksiyonlar üzerindeki etkileri. (a) Isradipinin pik frekansı (10 dakikalık süre içerisinde gözlenen kontraksiyon sayısı), (b) pik amplitüd seviyesi, (c) PGF2 $\alpha$  ile indüklenmiş kontraksiyonlar üzerindeki etkisi. \*p<0.05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Wilcoxon signed ranks testi.

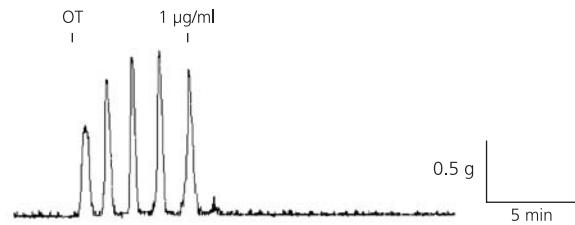
dk., p=0.02). PGF2 $\alpha$  ile indüklenen kontraksiyonlar 1  $\mu$ g/mL isradipin eklenmesi ile tamamen ortadan kayboldu (Şekil 3a ve b).

PGF2 $\alpha$  ile indüklenmiş kontrol grubunda kontraksiyonların ortalama amplitüdü 2787.2 $\pm$ 471.9 mg olarak hesaplandı. 1 ng/mL isradipin eklenmesi kontraksiyonların amplitüdünde anlamlı bir düşmeye neden olmadı (2756.2 $\pm$ 469.3 mg, p=0.08). 10 ng/mL ve 0.1  $\mu$ g/mL isradipin kontraksiyonların amplitüdünü 2474.8 $\pm$ 535.7 mg ve 695.7 $\pm$ 306.1 mg'a düşürdü ve düşme kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (her ikisi için de p=0.02). PGF2 $\alpha$  ile indüklenen kontraksiyonlar 1  $\mu$ g/mL isradipin eklenmesi ile tamamen ortadan kayboldu (Şekil 3a ve c).

**Grup IV:** Bu grupta kontraksiyon deneyleri kalsiyumsuz Krebs solüsyonunda gerçekleştirildi. Kalsiyumsuz ortamda oksitosinle indüklenen kontraksiyonların en az 30 dk. devam ettiği gözlemlendi (kayıtlar sunulmadı). Oksitosinle kontraksiyonlar indükledikten sonra (oksitosin eklenmesinin 7. dakikasında) 1  $\mu$ g/mL isradipin ortama eklendi. İsradipin eklenmesi ile tüm kontraksiyonlar ortadan kayboldu (Şekil 4). Kontraksiyonlar, diğer kalsiyum içeren ortamlardaki gibi devam etmediğinden isradipinin kümülatif dozları bu grupta uygulanmadı.

## Tartışma

Spontan preterm kontraksiyonlar çoğul gebelik ve polihidramniyoz olgularında daha sık görülmektedir. Bu olgularda uterusun aşırı gerilmesinin miyometriumdaki kasılmaları tetiklediği düşünülmektedir. İn vitro çalışmalar, uterusun aşırı gerilmesine benzer şekilde miyometrial şeritlerin gerilmesinin de kontraksiyonları indükleyebileceğini göstermektedir. Miyometriyumun



**Şekil 4.** Isradipinin 1  $\mu$ g/mL konsantrasyonda geç gebe rat miyometriyum şeridinde kalsiyumsuz ortamda oksitosinle indüklemiş kontraksiyonlar üzerine etkisi. OT: Oksitosin.



gerilmesinin aktivatör proteinleri (AP-1), konneksin 26 ve konneksin 43 ekspresyonlarını arttırdığı, membran potansiyelini de düşürdüğü rapor edilmiştir.<sup>[16,17]</sup> Bu gerilmenin net sonucu intraselüler kalsiyum iyon konsantrasyonunda artış ve miyometriyumun uyarılabilirliğinde artmadır.

Eldeki çalışmada geç gebelik dönemindeki gebe rat miyometriyumunda isradipinin spontan miyometrial kontraksiyonları doz bağımlı şekilde inhibe ettiği gözlemlendi. Bu gözlem, Kantas ve ark.'nın önerileri ile uyumlu görünmektedir.<sup>[18]</sup> İsradipin'in L-tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek, intraselüler depolardan kalsiyum salınımını azaltarak ve intraselüler kalsiyumun ekstraselüler alana çıkışını kolaylaştırarak miyometriyum kontraksiyonlarını inhibe ettiği düşünülmektedir.<sup>[19,20]</sup>

İsradipinin in vitro koşullarda miyometrial kontraksiyonları etkin bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiş olsa da, Wide-Swensson ve ark.<sup>[21]</sup> tarafından sunulan çalışma haricinde gebe kadınlar üzerinde yapılan çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada isradipin doğumun aktif fazında kullanılmış ve uterus kontraksiyonları üzerine inhibitör etkisinin görülmediği rapor edilmiştir. Bizim düşüncemiz, doğumun aktif fazının tokolitik ajanlara rölatif olarak dirençli olmasıdır ve isradipin, olası tokolitik etkisinin araştırılabilmesi için ileri çalışmaları hak etmektedir.

Çalışmadaki Grup II'de isradipinin oksitosin ile indüklenmiş miyometrial kontraksiyonları doz bağımlı şekilde inhibe ettiği ve en yüksek dozda tamamen ortadan kaldırdığı gözlemlendi. Çetin ve ark. isradipinin rat miyometriyumunda miyometrial kontraksiyonları in vitro inhibe ettiğini bildirmişlerdir.<sup>[22]</sup> Bizim çalışmamızda isradipinin kontraksiyonları tamamen ortadan kaldırdığı gözlenmiş iken, Çetin ve ark.'nın çalışmasında bu etki gözlenmemiştir. Bu çalışmada kullanılan en yüksek doz, kontraksiyonları tamamen ortadan kaldırmaya yetecek kadar yüksek olmadığı düşünüldü. Zira bu çalışmada kullanılan en yüksek doz  $10^{-4}$  mol/L olup bizim çalışmamızda kullanılan dozdan düşüktür.

Oksitosinin kendi reseptörüne bağlanarak inositol trifosfat yolağını aktive ederek intraselüler depolardan kalsiyum salınımı yaptığı ve membran fosfolipidlerini hidrolize ettiği bilinmektedir. İntraselüler depolardan kalsiyum salınımı, sitozole doğru kalsiyum akışında artmaya neden olmaktadır.<sup>[23]</sup> Oksitosinin aktive olmuş katyon kanallarını açarak membranların depolarizasyonuna neden olduğu da bilinmektedir.<sup>[24]</sup> Böylece, isradipin kullanımını diğer L-tipi kalsiyum kanal blokörlerinde olduğu

gibi kalsiyumun intraselüler mesafeye girişini ve intraselüler depolardan kalsiyum salınımını inhibe etmekte,<sup>[19,20]</sup> bu şekilde de oksitosin ile indüklenen miyometrial kontraksiyonları inhibe etmektedir.

Mevcut çalışmada isradipinin PGF2 $\alpha$  ile indüklenmiş miyometrial kontraksiyonları in vitro baskıladığı ilk kez gösterildi. Bu, isradipinin PGF2 $\alpha$  ile indüklenmiş miyometrial kontraksiyonlar üzerindeki etkisini araştıran ilk çalışmadır. İsradipinin inhibitör etkisinin aynı zamanda doz bağımlı olup, kullanılan en yüksek doz PGF2 $\alpha$  ile indüklenmiş miyometrial kontraksiyonların tamamen ortadan kaybolmasına neden olmuştur. Prostaglandinler, doğumun inflamatuvar sürecinde merkezi bir role sahiptirler. Etkileri sadece miyometriyumda değil aynı zamanda serviks ve fetal membranlarda da gösterilmiştir. Etkilerini miyositler arasındaki *gap-junctions*'ların sayısını arttırarak, oksitosin reseptörlerinin sayısını arttırarak ve kendi reseptörlerine bağlanarak göstermektedirler.<sup>[25]</sup> Enfeksiyonların erken doğumların %30-40'ının nedeni olması<sup>[26]</sup> ve erken doğum eyleminde enfeksiyonların rolünün açıkça gösterilmiş olması, PGF2 $\alpha$  ile indüklenmiş miyometrial kontraksiyonların isradipin ile baskılanabilmesi, isradipinin erken doğum eyleminin tedavisinde etkinliğinin olabileceğini düşündürmektedir.

Kalsiyumsuz ortamdaki miyometrial kontraksiyonlar, kalsiyum bulunan ortamlardakinden daha düşük amplitüd ve frekanslı olarak gerçekleşti. İsradipin 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  dozda kalsiyumsuz ortamda miyometrial kontraksiyonların tümünü ortadan kaldırdı. Bu bulgu, Kaya ve ark.'nın<sup>[27]</sup> raporları ile uyumlu olup, isradipinin kalsiyumsuz ortamdaki inhibitör etkisi, ilacın kalsiyumun intraselüler depolardan salınımını inhibe ederek etki ettiğini düşündürmektedir.

## Sonuç

Sonuç olarak, eldeki çalışmanın bulguları isradipinin gebe rat modelinde in vitro olarak oluşan spontan, oksitosin ile indüklenen ve PGF2 $\alpha$  ile indüklenen miyometrial kontraksiyonları doz bağımlı şekilde inhibe ettiğini göstermektedir. Sonuçlar, isradipinin spontan ve enfeksiyon ilişkili erken eylem olgularında tokolitik etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Daha ileri çalışmalar ilacın etkinliğinin ve güvenilirliğinin ortaya konmasına yardımcı olacaktır.

**Çıkar Çakışması:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

**Kaynaklar**

1. Challis, JRG. Mechanism of parturition and preterm labor. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:650–60.
2. Berkowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* 1993;15:414–43.
3. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev* 1999;53:193–218.
4. Sayin NC, Arda S, Varol FG, Süt N. The effects of ritodrine and magnesium sulfate on maternal and fetal Doppler blood flow patterns in women with preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152:50–4.
5. Sinno A, Usta IM, Nassar AH. A short cervical length in pregnancy: management options. *Am J Perinatol* 2009;26:761–70.
6. Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD002860.
7. Meloni A, Melis M, Alba E, Deiana S, Atzei A, Paoletti AM, et al. Medical therapy in the management of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22 Suppl 3:72–6.
8. Nassar AH, Aoun J, Usta IM. Calcium channel blockers for the management of preterm birth: a review. *Am J Perinatol* 2011;28:57–66.
9. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD002255.
10. Philippe HJ, Le Trong A, Pigeau H, Demeure D, Desjars P, Esbelin J, et al. Acute pulmonary edema occurred during tocolytic treatment using nifedipine in a twin pregnancy. Report of three cases. [Article in French] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009;38:89–93.
11. Abbas OM, Nassar AH, Kanj NA, Usta IM. Acute pulmonary edema during tocolytic therapy with nifedipine. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:3–4.
12. Juon AM, Kühn-Velten WN, Burkhardt T, Krähenmann F, Zimmermann R, von Mandach U. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) as an alternative to slow-release for tocolysis – tolerance and pharmacokinetic profile. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140:27–32.
13. Mandi G, Sarkar SN, Mishra SK, Raviprakash V. Effects of calcium channel blocker, mibefradil, and potassium channel opener, pinacidil, on the contractile response of mid-pregnant goat myometrium. *Indian J Exp Biol* 2005;9:795–801.
14. Kantas E, Cetin A, Kaya T, Cetin M. Effect of magnesium sulfate, isradipine, and ritodrine on contractions of myometrium: pregnant human and rat. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:825–30.
15. Gursoy S, Kaya T, Kunt N, Karadas B, Bagcivan I, Kafali H. Interactive effect of sevoflurane with isradipine or indomethacin on spontaneous contractile activity of isolated pregnant rat myometrium. *Int J Obstet Anesth* 2004;13:234–8.
16. Wu WX, Ma XH, Yoshizato T, Shinozuka N, Nathanielsz PW. Differential expression of myometrial oxytocin receptor and prostaglandin H synthase 2, but not estrogen receptor alpha and heat shock protein 90 messenger ribonucleic acid in the gravid horn and nongravid horn in sheep during betamethasone-induced labor. *Endocrinology* 1999;140:5712–8.
17. Ou CO, Lye SJ. Expression of connexin-43 and connexin-26 in the rat myometrium during pregnancy and labour is regulated by mechanical and hormonal signals. *Endocrinology* 1997;138:5398–407.
18. Kantas E, Cetin A, Kaya T, Cetin M. Effect of magnesium sulfate, isradipine, and ritodrine on contractions of myometrium: pregnant human and rat. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:825–30.
19. Forman A, Andersson KE, Ulmestain U. Inhibition of myometrial activity by calcium antagonist. *Semin Perinatol* 1981;5:288–94.
20. Cauvin C, Loutzeinizer R, Van Breeman C. Mechanisms of calcium antagonist-induced vasodilation. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1983;23:373–96.
21. Wide-Svensson D, Ingemarsson I, Arulkumaran S, Andersson KE. Effects of isradipine, a new calcium antagonist, on maternal cardiovascular system and uterine activity in labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:945–9.
22. Cetin M, Kaya T, Cetin A, Sarioglu Y. Inhibitory effects of isradipine on spontaneous and oxytocin- and carbachol-stimulated contractions of rat myometrium. *Pharmacology* 1998;57:271–8.
23. Sanborn, B.M. Relationship of ion channel activity to control of myometrial calcium. *J Soc Gynecol Investig* 2000;7:4–11.
24. Arnaudeau S, Leprêtre N, Mironneau J. Chloride and monovalent ion-selective cation currents activated by oxytocin in pregnant rat myometrial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:491–501.
25. Garfield RE, Hertzberg EL. Cell-to-cell coupling in the myometrium: Emil Bozler's prediction. *Prog Clin Biol Res* 1990;327:673–81.
26. Romero R, Wu YK, Mazor M, Hobbins JC, Mitchell MD. Amniotic fluid PGE2 in preterm labor. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1988;34:141–5.
27. Kaya T, Cetin A, Cetin M, Sarioglu Y. Effects of nimodipine and isradipine on endothelin-1-induced contraction of pregnant rat myometrium. *Eur J Pharmacol* 1998;346:65–9.