

Estrojen ve progesteron tedavisi yapılan ovariektomili sıçanlarda ritodrin ve nikardipinin tokolitik etkilerinin karşılaştırılması

Dr. Mehmet KILIÇ*, Dr. Ayşe Saide ŞAHİN*, Dr. Esra ATALIK*, Dr. Necdet DOĞAN*

* S.Ü.T.F. Farmakoloji Anabilim Dalı

ÖZET

İzole sıçan uterusunda yapılan bu *in vitro* çalışmada, kasıtcı ajan olarak kullanılan asetilkolin (10^{-9} - 10^{-4} M), oksitosin (100 mU/ml) ve KCl (80 mM)'e bağlı kasılmaların ritodrin ve nikardipin gibi uterus gevşetici ilaçlarla inhibisyonunda hormonal durumdaki değişimlerin etkinliği araştırılmıştır.

Kontrol grubundaki hayvanlara çalışmadan 24 saat önce 1 mg/kg dozunda estradiol benzoat verilmiş, diğer bir grup sıçanda ise ovariektomi yapıldıktan sonra 9. - 12. günler arası estradiol benzoat (1 mg/kg/gün) ve 13. - 16. günler arası da yukarıda belirtilen dozda estrojenle birlikte progesteron (1 mg/kg/gün) uygulanmıştır. Dokular temperaturü 37 °C'de sabit tutulan ve karbojen ile sürekli gazlandırılan de Jalon solüsyonu içerisine alınmış ve cevaplar izotonik olarak kaydedilmiştir.

Kontrol ve ovariektomi yapılan sıçan gruplarında asetilkoline ait pD_2 değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Asetilkolinle elde edilen kasılmaların üç farklı konsantrasyonda ritodrin veya nikardipinle (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} M) inhibisyonunda, ritodrin deneme grubunda daha etkin bulunmuştur. Submaksimal konsantrasyonda (3.10^{-5} M) uygulanan asetilkoline bağlı kasılma cevaplarında ritodrinle elde edilen % maksimum gevşeme cevapları farksız olduğu halde deneme grubunda ritodrin için hesaplanan IC_{50} ve $t_{1/2}$ değerleri daha düşük bulunmuştur. Benzer durum nikardipin-asetilkolin etkileşimi için de geçerlidir.

Ritodrin veya nikardipin (10^{-8} , 10^{-7} , 3.10^{-7} , 10^{-6} M), oksitosinle elde edilen kasılma cevaplarını deneme grubunda daha güçlü bir şekilde antagonize etmiştir. Benzer şekilde potasyum klorürle elde edilen kasılma cevaplarının inhibisyonunda da nikardipin deneme grubunda daha etkin bulunmuştur.

Sonuçlar, ritodrinin asetilkolin ve oksitosinle elde edilen kasılmaları deneme grubunda daha belirgin olarak antagonize ettiğini, nikardipin-asetilkolin etkileşiminin hormonal duruma göre farklılık göstermediğini, buna karşın nikardipinin oksitosin ve potasyum klorürle oluşturulan kasılmaları deneme grubunda daha belirgin bir şekilde inhibe ettiğini göstermektedir. Ayrıca deneme grubunda oksitosin ile oluşan kasılma cevapları üzerine nikardipinin inhibitör etkileri ritodrine oranla daha yüksek bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: *In vitro*, rat uterus, nikardipin, ritodrin

SUMMARY

Comparison of tocolytic effects induced by ritodrine and nicardipine in ovariectomised rat treated with istrogen and progesterone

An *in vitro* study was designed to carry out a comparative study to show the antagonistic effect of ritodrine and nicardipine against acetylcholine-, oxytocin- and KCl-induced contractions in isolated rat uterus, treated with hormones estrogen or estrogen and progesterone.

In control groups rats were treated with 1 mg/kg estradiol benzoat 24 hrs. prior to excision of uterus. On the other hand, the trial group of rats were ovariectomised 9. - 12. days before estradiol benzoat treatment and to the same group of rats estradiol benzoat plus progesteron was administered between 13. - 16. days. The two horns of the uterus were placed in isolated organ baths containing de Jalon solution maintained at 37 °C and aerated with 95 % O_2 and 5 % CO_2 gas mixture.

In both control and ovariectomized rats, pD_2 values of acetylcholine were not statistically significant. The inhibition induced by ritodrine and nicardipine (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} M) in the contractions initiated by acetylcholine was evaluated. Ritodrine was found to be more effective on the trial group. Maximal percent relaxations caused by ritodrine and nicardipine were similar in the preparations precontracted by submaximal concentration of acetylcholine (3.10^{-5} M). In trial group IC_{50} and $t_{1/2}$ values of ritodrine and nicardipine were lower than those of control groups.

The inhibition of oxytocin-induced contractions by ritodrine and nicardipine was more pronounced in trial group than control group. Similarly, the inhibition of KCl-induced contraction by nicardipine was clearly more effective on trial group.

Results showed that acetylcholine- and oxytocin-induced contractions were antagonized more effectively by ritodrine in trial group. Two different hormonal treatments did not affect nicardipine-acetylcholine interaction, however, oxytocin- and KCl- induced contractions were inhibited by nicardipine more clearly in control group. Furthermore, in trial groups the inhibitory effect of nicardipine on oxytocin-induced contractions was greater than those of ritodrine.

Key words: *In vitro*, rat uterus, nicardipine, ritodrine

GİRİŞ

Pratikte prematür doğum eylemini durdurmak ve gebeliği miyadına kadar sürdürmek amacıyla tokolitik (uterus düz kasını gevşeten) ilaçlar kullanılmaktadır. Alkol, magnezyum sülfat ve prostaglandin sentez inhibitörleri gibi tokolitik etkili ilaçlar (1,2) günümüzde yerlerini β_2 -adrenerjik reseptör agonisti ilaçlara ve bunlardan özellikle ritodrin'e bırakmışlardır (3). Ancak ritodrin, uterus düz kasına ilaveten kalp, damar düz kası ve çizgili kas gibi diğer yapılarda bulunan β -adrenerjik reseptörleri de stimüle ederek bazı önemli yan tesirlere, örneğin hipotansiyon, taşikardi ve tremorlara neden olmaktadır (4). Bu nedenle son yıllarda ritodrin ve diğer β_2 -agonistlere alternatif ilaç bulunması çabası hızlanmıştır. Çalışmalar daha ziyade ilk Ca^{++} -antagonistleri olan ve oldukça tanınan verapamil ve nifedipin üzerinde yoğunlaşmıştır (5,6). Buna karşın, yeni sentezlenen Ca^{++} -antagonistlerinden özellikle nikardipinle yeterli sayıda çalışma bulunmadığı dikkati çekmektedir. Diğer önemli bir nokta da, gerek Ca^{++} -antagonistlerinin ve gerekse diğer tokolitik ilaçların etkinliklerinin hormonal duruma ve özellikle ekstraselüler sıvıdaki estrogen ve progesteron düzeylerine göre değişebilmesidir (7). Bu nedenle, normal ve gebelik modeline uygun hormon tedavisi yapılmış sıçanlardan alınan uteruslarda yapılan bu invitro çalışmada kasıcı ajan olarak asetilkolin, oksitosin ve potasyum klorür kullanılmış ve bu ilaçlara bağlı kasılmaların inhibisyonunda ritodrin ve nikardipinin tokolitik etkileri karşılaştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada östrus siklusu gözetilmeksizin seçilen 180-230 g ağırlığında dişi sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar kontrol ve deneme grubu şeklinde gruplandırıldı. Gebelik ve emzirme dönemlerinde bulunan hayvanlar çalışmaya dahil edilmedi. Deneme grubundaki sıçanlara eter anestezisi altında ventral laparotomi ile bilateral ovariektomi yapılarak operasyondan sonraki 9., 10., 11. ve 12. günlerde s.c. yolla 1 mg/kg/gün dozunda estradiol benzoat ve bu uygulamadan sonra 13., 14., 15. ve 16. günlerde de yukarıda belirtilen dozda estradiol benzoatla birlikte 4 gün süreyle s.c. yolla 1 mg/kg/gün dozunda pro-

gesteron enjekte edildi. Deneme grubundaki hayvanlara yapılan bu uygulamanın deneysel gebelik modeli oluşturduğu bilinmektedir (8). Hayvanlar son progesteron enjeksiyonundan 24 saat sonra denemeye alındılar. Kontrol grubundaki hayvanlara ise çalışmadan 24 saat önce s.c. yolla tek doz şeklinde 1 mg/kg estradiol benzoat enjekte edildi.

Çalışma günü, kontrol veya deneme grubundaki sıçanlar a. carotisleri kesilerek öldürüldü ve karın boşluğu açılarak cornu uteri'ler çıkarıldı. Çevre dokulardan temizlenen cornu'lar % 95 O_2 - % 5 CO_2 gaz karışımı ile sürekli olarak gazlandırılan ve 37 °C'de ısıtılan de Jalon solüsyonu içeren izole organ banyosuna alındılar. Preparatlara 0.5 g gerilim uygulandı. Kullanılan ilaçlara bağlı cevaplar 10 kez büyütülerek izotonik olarak kimograf tamburuna sarılı isli kağıda yazdırıldı. Cornu uteri'ler, 15 dk. aralıklarla besleyici solüsyonla yıkanarak 1.5 saat süreyle dinlendirildiler.

Çalışmanın bir bölümünde, asetilkolin ve oksitosinle alınan kasılma cevapları üzerine ritodrin ve nikardipinin inhibitör etkileri araştırıldı. Bu amaçla, dinlenme periyodunun bitiminde dokulara kümülatif tarzda asetilkolin (10^{-9} - 10^{-4} M) veya tek doz oksitosin (100 mU/ml) uygulanarak kontrol kasılma cevapları alındı. Dokular besleyici solüsyonla yıkanarak gevşetildi. Ortama 10^{-8} M konsantrasyonda ritodrin veya nikardipin ilave edilerek 20 dk. süreyle inkübe edildikten sonra asetilkolin veya oksitosinle alınan kasılma cevapları tekrarlandı. Kasıcı ajan olarak asetilkolinin kullanıldığı bölümde ritodrin veya nikardipin 10^{-7} , 10^{-6} M ve oksitosinin kullanıldığı bölümde ise bu ajanlar 10^{-7} , 3.10^{-7} , 10^{-6} M konsantrasyonlarda da denendi.

KCl ile oluşan kasılma cevapları üzerine nikardipinin inhibitör etkilerinin araştırıldığı bölümde, dokular yüksek K^+ (80 mM) içeren solüsyonla kasıldı. Besleyici solüsyonla yıkanarak dinlendirilen preparatlar 0.77 mM Na_2 -EDTA içeren kalsiyumsuz ortamda 1 saat süreyle inkübe edildi. Bu sürenin bitiminde kalsiyumsuz yüksek K^+ lu solüsyonla muamele edilen dokuya kümülatif konsantrasyonda kalsiyum (10^{-4} - $2.5.10^{-3}$ M) ilave edilerek kasılma cevapları alındı. Aynı işlem, kümülatif konsantrasyonda Ca^{++} uygulamasından 20 dk önce, or-

Tablo 1. Asetilkolin'e bağlı kasılma cevabının ritodrin ve nikardipin'le % inhibisyonu.

ANTAGONİST	KONSANTRASYON (M)	KONTROL GRUBU	n	DENEME GRUBU	n
Ritodrin	10-8	25.2 ± 3.96	8	55.5 ± 12.12	7
	10-7	31.4 ± 7.01	8	59.5 ± 5.73	7
	10-6	60.4 ± 3.18	8	90.3 ± 1.43	7
Nikardipin	10-8	8.0 ± 2.78	7	9.6 ± 6.17	7
	10-7	13.7 ± 6.95	7	13.6 ± 6.05	7
	10-6	36.6 ± 2.61	7	36.4 ± 9.17	7

tama 10^{-8} M nikardipin ilave edilerek tekrarlandı.

Çalışmanın bir diğer bölümünde, submaksimal konsantrasyonda asetilkolin ($3 \cdot 10^{-5}$ M) ile oluşan kasılma cevabı üzerine ritodrin veya nikardipinin gevşetici etkileri araştırıldı. Belirtilen konsantrasyonda asetilkoline verilen cevaplar maksimum kararlı amplitüde ulaşıldıktan sonra ortama kümülatif tarzda ritodrin veya nikardipin ilave edildi.

Deneylerde kullanılan de Jalon solüsyonunun içeriği mM olarak şöyledir: NaCl: 153, KCl: 5.63, $CaCl_2$: 0.54, $NaHCO_3$: 5.90, glukoz: 2.77. Yüksek K^+ (80mM)'lu solüsyon ekimolar miktarda NaCl yerine KCl ilavesiyle hazırlandı.

Çalışmada kullanılan ilaçlar: Asetilkolin (Haver), oksitosin (Sigma), ritodrin (Duphar-Eczacıbaşı), nikardipin (Sigma), estradiol benzoat (Sigma), progesteron (Sigma). Estradiol benzoat ve progesteron etil alkolde, nikardipinin stok solüsyonu (10^{-4} M) metanolde ve diğer ilaçlarla nikardipinin alt dilüsyonları distile suda hazırlandı.

İstatistiksel değerlendirme: Çalışmada kontrol ve deneme gruplarında asetilkolin için pD_2 ($-\log EC_{50}$), ritodrin ve nikardipin için % inhibisyon, IC_{50} , $t_{1/2}$ (maksimum gevşeme için geçen sürenin % 50'si) ve % maksimum gevşeme değerleri hesaplanmış ve değerler ortalama \pm standart hata şeklinde verilmiştir. Ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık derecesi Student'in "t" testi ile saptanmış (9), grup içi analizlerde eşleştirilmiş ve gruplararası analizlerde de eşleştirilmemiş test uygulanmıştır.

BULGULAR

Kontrol ve deneme grubunda kümülatif konsantrasyonda uygulanan asetilkolin, konsantrasyona bağımlı bir şekilde kasılma oluşturmuş ve asetilkolin için hesaplanan pD_2 değeri kontrol ve deneme grubunda sırasıyla 7.09 ± 0.35 ve 6.37 ± 0.19 olarak bulunmuştur. Her iki grup için hesaplanan bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$).

Kontrol ve deneme grubunda 3 farklı konsantrasyonda uygulanan ritodrin (Şekil 1) ve nikardipin asetilkolinle elde edilen maksimum kasılma

Tablo 2. Oksitosin'e bağlı kasılma cevabının ritodrin ve nikardipin'le % inhibisyonu.

ANTAGONİST	KONSANTRASYON (M)	KONTROL GRUBU	n	DENEME GRUBU	n
Ritodrin	10-8	4.84±4.05	8	26.0±5.18	8
	10-7	11.0±3.26	8	36.8±4.31	8
	3×10^{-7}	11.67±5.53	8	52.4±6.88	8
	10-6	28.0±6.65	8	65.4±7.09	8
Nikardipin	10-8	8.34±0.70	6	53.67±3.76	7
	10-7	23.84±1.10	6	70.0±3.94	7
	3×10^{-7}	43.5±2.67	6	86.0±0.93	7
	10-6	59.34±2.12	6	92.34±0.84	7

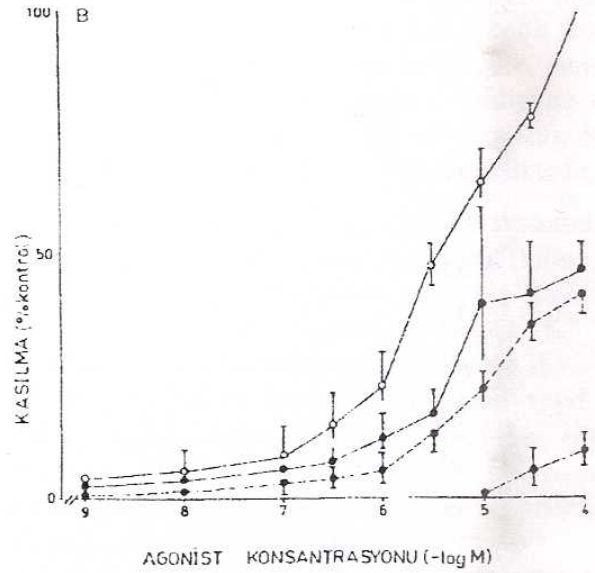
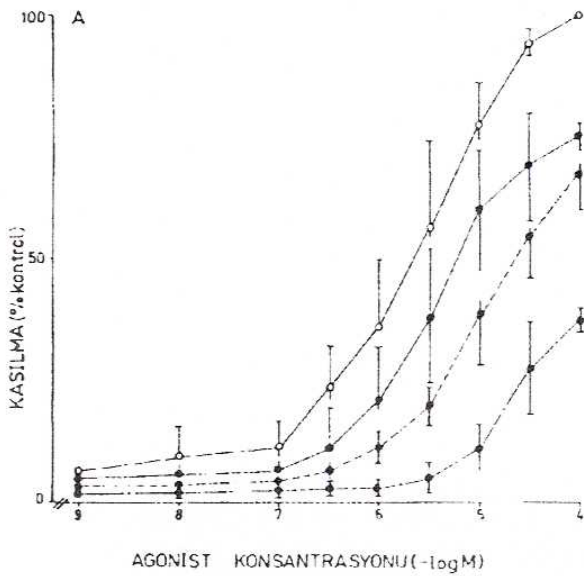
Tablo 3. Asetilkolin'e bağlı kasılmaların ritodrin ve nikardipin'le inhibisyonunda IC_{50} , $t_{1/2}$ ve maksimum gevşeme değerleri

	ANTAGONİST	$IC_{50}(M)$	$t_{1/2}$ (dk)	% MAKSİMUM GEVŞEME	n
KONTROL	Ritodrin	$2.30 \times 10^{-8} \pm 0.51$	2.59 ± 0.58	90.67 ± 3.29	7
GRUBU	Nikardipin	$5.62 \times 10^{-6} \pm 0.11$	8.99 ± 1.32	91.40 ± 2.92	7
DENEME	Ritodrin	$2.58 \times 10^{-9} \pm 0.58$	0.93 ± 0.11	82.67 ± 3.09	7
GRUBU	Nikardipin	$3.19 \times 10^{-9} \pm 1.74$	1.32 ± 0.36	98.40 ± 1.66	7

cevabını doza bağımlı bir şekilde ve anlamlı olarak inhibe etmişlerdir ($p < 0.05$, Tablo 1). Kontrol ve deneme gruplarında ritodrinle elde edilen maksimum inhibisyon değerleri karşılaştırıldığında, ritodrinin deneme grubunda kullanılan her üç konsantrasyonda da daha etkin olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Buna karşın, nikardipin kullanılan çalışmalarda asetilkoline bağlı maksimum kasılma cevabının inhibisyonunda kontrol ve deneme grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kontrol grubunda sabit konsantrasyonda uygulanan oksitosinin oluşturduğu kasılma ce-

vaplarının ritodrinle inhibisyonu değerlendirildiğinde 10^{-8} M ritodrin etkisiz olduğu halde, denenen diğer üç ritodrin konsantrasyonu (10^{-7} , 3×10^{-7} , 10^{-6} M) maksimum kasılma cevabında anlamlı olarak inhibisyona neden olmuştur. Buna karşın, deneme grubunda ritodrin yukarıda belirtilen tüm konsantrasyonlarda da oksitosin cevaplarını anlamlı olarak azaltmıştır ($p < 0.05$; Tablo 2). Kontrol ve deneme gruplarında oksitosinle oluşan kasılmaların ritodrin ile inhibisyonu karşılaştırıldığında, 4 farklı ritodrin konsantrasyonunun da deneme grubunda daha etkin olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).



ŞEKİL 1- Kontrol (A) ve deneme (B) grubu rat uterusunda asetilkolinin etkisi (o—o) ve ritodrin (10^{-8} M ●—●; 10^{-7} M ●---●; 10^{-6} M ●-.-●) ile etkileşimi. Deneme grubu ratlara ovariektomi sonrası 9.-12. günler arası 1 mg/kg/gün dozunda estradiol benzoat ve 13.-16. günler arası da belirtilen dozda estradiol benzoatla birlikte 1mg/kg/gün dozunda progesteron uygulanmıştır.

Nikardipin (10^{-8} , 10^{-7} , 3×10^{-7} , 10^{-6} M), kontrol ve deneme gruplarında oksitosine bağlı maksimum kasılma cevabını anlamlı olarak inhibe etmiştir ($p < 0.05$). Her iki grupta elde edilen % maksimum inhibisyon değerleri karşılaştırıldığında nikardipinin deneme grubunda daha etkin olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$; Tablo 2).

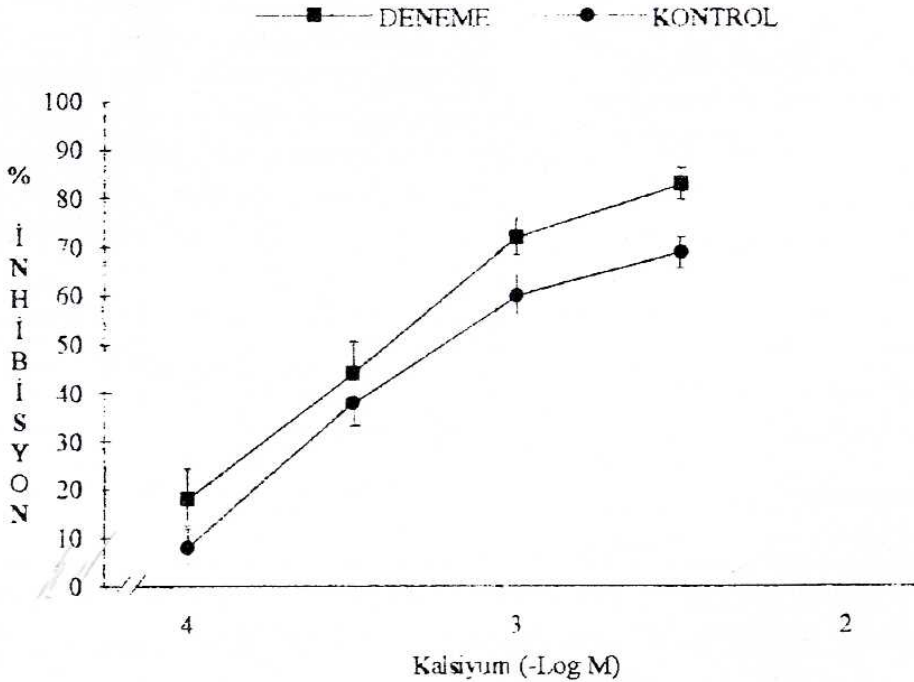
Deneme grubunda, oksitosinle oluşan kasılma cevapları üzerine ritodrin ve nikardipin için bulunan % maksimum inhibisyon değerleri karşılaştırıldığında kullanılan tüm konsantrasyonlarda nikardipinin daha etkin olduğu görülmüştür ($p < 0.05$; Tablo 2).

Kontrol grubunda, yüksek K^+ (80 mM)'lu- Ca^{++} 'suz ortama 10^{-4} - $2,5 \times 10^{-3}$ M aralıkta ilave edilen kalsiyumla elde edilen uterus kasılmaları üzerine 10^{-8} M nikardipinin oluşturduğu maksimum inhibisyon % 69.57 ± 1.95 olarak bulunmuştur. Buna karşın deneme grubunda aynı dozda uygulanan nikardipinle % 83.86 ± 3.96 oranında maksimum inhibisyon elde edilmiş olup, bu değer kontrol grubunda elde edilen değere göre anlamlı olarak yüksektir ($p < 0.05$, Şekil 2).

Kontrol ve deneme gruplarında submaksimal konsantrasyonda (3×10^{-5} M) uygulanan asetilkolinle oluşan kasımlarda ritodrin ve nikardipinin gevşetici etkisi karşılaştırılmış ve IC_{50} , $t_{1/2}$ ve % maksimum inhibisyon değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Ritodrin ve nikardipin için hesaplanan IC_{50} ve $t_{1/2}$ değerleri deneme grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Buna karşın, her iki grupta ritodrin ve nikardipinle elde edilen % maksimum gevşeme cevapları arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$).

Deneme grubunda hormon tedavisinin uterus büyümesi üzerine olan etkisini belirlemek amacıyla, her çalışmanın bitiminde cornu uteri'ler tartılarak kontrol ve deneme gruplarında elde edilen tartım sonuçları karşılaştırılmıştır. Cornu ağırlıkları kontrol ve deneme gruplarında, sırasıyla 132 ± 0.11 ve 177.3 ± 0.6 mg olarak bulunmuştur. Bu iki değer birbirinden anlamlı olarak farklıdır ($p < 0.05$).

Nikardipin çalışmalarında, bu ilacı eritmek amacıyla kullanılan metanol'un banyodaki toplam konsantrasyonu ile yapılan solvent kontrolü denemelerinde, solvente ait bir etki gözlenmemiştir.



Şekil 2. Kontrol ve deneme grubu rat uterusunda kalsiyum'suz 80mM KCl solüsyonuna kalsiyum ilavesiyle oluşan kasılma cevabının 10^{-8} M nikardipinle inhibisyonu (Dikey çubuklar standart hatayı göstermektedir).

TARTIŞMA

Sunulan bu çalışmada, kontrol ve deneme grubundaki sıçanlardan alınan uterusların ağırlıklarının farklı olduğu görülmüştür. Bu fark estrogenle yapılan tedavinin süresi ile ilişkilidir. Nitekim, estrogenin intraselüler estrogen reseptörleri aracılığıyla uterusu büyüme hızlandırıcı etki oluşturduğu bilinmektedir (10).

İzole sıçan uterusunda yapılan bu çalışmada kasıcı ajan olarak kullanılan asetilkolin, oksitosin ve KCl'e bağlı kasılmaların ritodrin ve nikardipin gibi uterus gevşetici ilaçlarla inhibisyonunda hormonal durumdaki değişimlerin etkinliği araştırılmıştır. Gonadal steroidlerle yapılan tedavinin şekline göre iki farklı hormonal durum oluşturulmuştur. Kontrol grubundaki hayvanlara sadece estrogen verilmiş, buna karşın, deneme grubuna ayrılan sıçanlara da ovariektomi yapıldıktan sonra estrogenle birlikte progesteron uygulanmıştır.

Estrogen tedavisi veya estrogenle birlikte progesteron uygulanması uterus düz kasında asetilkolinle oluşan kasılma cevaplarını değiştirmemiştir. Nitekim asetilkolin için hesaplanan pD_2 değerleri kontrol ve deneme gruplarında farksız bulunmuştur. Bu bulgu asetilkolinin afinitesinin hormonal durumdan etkilenmediğini göstermektedir. Bulgularımızdan farklı olarak, diğer bir muskarinik agonist olan metakolinle izole tavşan uterusunda yapılan bir çalışmada (11) estrogen tedavisinin metakoline bağlı cevabı artırdığı buna karşın estrogenle birlikte progesteron uygulamasının uterus cevaplarında bir artmaya neden olmadığı savunulmuştur. Bu durum, hormonal tedaviye bağlı olarak uterus kasılmalarında oluşabilecek değişimlerin kullanılan ajana ve dokunun türüne göre farklı olabileceğini ortaya koymaktadır.

İzole sıçan uterusunda yapılan bu çalışmada ritodrin asetilkoline bağlı kasılma cevaplarını deneme grubunda kontrol grubuna göre daha belirgin olarak antagonize etmiştir. Benzer özellik asetilkolinle oluşan kasılmalarda ritodrinin gevşetici etkisinin araştırıldığı bölümde de görülmüş ve ritodrine ait IC_{50} ve $t_{1/2}$ değerleri deneme grubunda daha düşük bulunmuştur. Buna ilaveten, kasıcı ajan olarak oksitosin kullanılan çalışmalarda da kontrol grubunda oksitosine bağlı cevapların inhibisyonunda, 10^{-8} M ritodrin etkisiz bulunduğu halde aynı konsantrasyon deneme grubunda oksitosin cevaplarını anlamlı ola-

rak inhibe etmiştir. Bu bulgular uterus düz kasında ritodrinle oluşan tokolitik etkinin derecesinin kasıcı ajanın türünden ziyade hormonal durumdaki farklılığa bağlı olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada, asetilkoline bağlı cevapların nikardipinle inhibisyonunda, nikardipine ait IC_{50} ve $t_{1/2}$ değerleri deneme grubunda daha düşük bulunmuş, ancak nikardipinle elde edilen % maksimum inhibisyon değerleri açısından kontrol ve deneme grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu asetilkoline bağlı cevapların nikardipinle inhibisyonunda hormonal değişimlerin bir farklılığa neden olmadığını ortaya koymaktadır.

Hormonal durum nikardipin-asetilkolin etkileşmesinde belirleyici faktör olmadığı halde, nikardipin-oksitosin etkileşmelerinde önemli bir role sahiptir. Sunulan bu çalışmada nikardipin oksitosine bağlı kasılma cevaplarını deneme grubunda kontrol grubuna nazaran daha belirgin olarak inhibe etmiştir. Sıçan uterusunda in vivo şartlarda nifedipinle yapılan bir çalışmada (12) bu ilacın uterus kasılmalarını inhibe etme potansiyelinin gebe uterusda normal uterusu nazaran daha güçlü olduğu savunulmuştur. Sıçanlarda ovariektomi yapıldıktan sonra 9.- 12. günler arasında estradiol ve bunu takiben 13.- 16. günler arasında da estrogenle birlikte progesteron uygulamasının deneysel gebelik modeli oluşturduğu bilinmektedir (8). Buna göre, sunulan bu çalışmada deneme grubunda nikardipinle elde edilen bulgular, nifedipinin gebe uterusu daha etkili olduğunu savunan çalışma ile benzer niteliktedir.

Sunulan bu çalışmada nikardipinin ekstraselüler kalsiyumun intraselüler ortama geçişini (influx) ne şekilde etkilediğini araştırmak amacıyla 0.77 mM Na_2 -EDTA içeren kalsiyum'suz yüksek K^+ (80 mM)'lu solüsyon kullanılmıştır. Solüsyona ilave edilen Na_2 -EDTA'nın hücre membranına zayıf bir şekilde bağlı bulunan kalsiyum'u mobilize ederek bağladığı bilinmektedir (13). Yukarıda belirtilen ortamda inkübe edilen dokuda kasılma oluşmamıştır. Buna karşın kümülatif tarzda kalsiyum ilavesi kontrol ve deneme grubunda kalsiyum konsantrasyonu ile ilişkili olarak cevap oluşturmuştur. Ortama 10^{-8} M nikardipin konulması her iki grupta da kalsiyum ilavesiyle elde edilen kasılmaları inhibe etmiş ve deneme grubunda nikardipin daha etkin bulunmuştur.

Yüksek K^+ 'lu ortam kullanılarak yapılan bir çalışmada, estrogen veya estrogenle birlikte pro-

gesteron uygulanması KCl'e bağlı kasılmaların amplitüdünde artma oluşturmuştur (7). Buna karşın, aynı çalışmada sadece progesteron verilmesinin kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılığa neden olmadığı savunulmuştur. Bu bulgu estrojen tedavisinin ekstraselüler kalsiyum influx'ını stimüle ettiğini ve böylece intraselüler serbest kalsiyum düzeyinde yükselme oluşturduğunu ortaya koymakta olup bu özellik diğer bazı araştırmacılar (14) tarafından da doğrulanmıştır. Ancak izole sıçan uterusunda yapılan bu çalışmada nikardipinin etkinliği estrojenle birlikte progesteron verilen grupta sadece estrojen uygulaması yapılan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, Ruzycky ve arkadaşlarının (8) estrojenle birlikte progesteron uygulanan sıçan uteruslarında elde ettikleri bulgulara uymaktadır. Bu araştırmacılar yüksek K^+ (80 mM)'lu kalsiyum'suz ortamda kalsiyum ilavesiyle elde edilen cevapların inhibisyonunda nifedipin, diltiazem ve D 600 gibi kalsiyum antagonistlerini kullanarak yaptıkları çalışmada, kalsiyum için hesaplanan IC_{50} değerlerini mukayese ederek, uterusun belirtilen agonistlere duyarlılığının gebelik modeli (estrojen-progesteron tedavisi)'nde doğum modeli (estrojen tedavisi)'ne nazaran daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar bu bulguya dayanarak gebelik modelinde kalsiyum ka-

nallarının ekstraselüler kalsiyum'a duyarlılığının arttığını belirtmişlerdir. Ayrıca, gebelik ve doğum modellerinde, belirtilen kalsiyum antagonistlerinin güç sıralamasının değişmediğini de savunmuşlardır.

Literatürde nikardipin-KCl etkileşmesinin gonadal steroid tedavisiyle ne şekilde değiştiği konusunda bir bilgi bulunmamaktadır. Sunulan bu çalışmada, bir dihidropiridin grubu kalsiyum antagonisti olan nikardipinin KCl'e bağlı cevapları deneme grubunda daha güçlü bir şekilde inhibe ettiği saptanmıştır.

Sonuç olarak, izole sıçan uterusunda yapılan bu çalışmada, asetilkolin veya oksitosinle oluşan kasılmaların ritodrinle inhibisyonu hormonal duruma göre farklılık göstermiştir. Benzer şekilde, oksitosin veya potasyum klorür ile alınan kasılma cevapları üzerine nikardipinin inhibitör etkileri de hormonal durumdan etkilenmektedir. Ayrıca, deneysel gebelik modeli uygulanan grupta oksitosinle oluşan kasılmaların inhibisyonunda nikardipinin ritodrine oranla daha potent olduğu bulunmuştur. Bu bulguya dayanarak, tokolitik amaçla nikardipinin kullanılması daha uygun gibi görünse de bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Steer CM, Petrie RH. A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 1-4.
2. Niebyl RJ, Blake DA, White RD. The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 1014-9.
3. Larsen JF, Eldon K, Lange AP. Ritodrine in the treatment of preterm labor: second danish multicenter study. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 607-13.
4. Higby K, Xenakis E, Pauerstein C J. Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1247-59.
5. Ferguson J E, Dyson D C, Schutz T, Stevenson D K. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: Analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 105-11.
6. Fenakel K, Lurie S. The use of calcium channel blockers in obstetrics and gynecology: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 37: 199-203.
7. Ishii K, Kano T, Ando J. Calcium channel. Ca^{++} mobilization, and mechanical reactivity of oestrogen and progesterone treated rat uterus. *Japan J Pharmacol* 1986; 41: 47-54.
8. Ruzycky AL, Crankshaw SJ, Triggler DJ. Ca^{++} channel ligand activities in uterine smooth muscle: Influence of hormonal status. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65: 2085-92.
9. Goldstein A. Biostatistics and introductory text. The Mc Millan . New York, 1971.
10. Hamoir G. Biochemistry of the myometrium. In biology of the uterus. Edited by Wynn, R H Plenum Press. New York: 1977 ; 377-421.
11. Nissenon R, Flouret G, Hechter O. Opposing effects of estradiol and progesterone on oxytocin receptors in rabbit uterus. *Proc Nath Acad Sci* 1978; 75: 2044-8.
12. Downing SJ, Hollingsworth M, Miller M. The influence of oestrogen and progesterone on the actions of two calcium entry blockers in the rat uterus. *J Endocr* 1988; 118: 251-68.
13. Karaki H, Weiss GB. Effects of stimulatory agents on mobilization of high and low affinity sites Ca^{++} in rabbit aortic smooth muscle. *J Pharmac Exp Ther* 1980; 213: 450-455.
14. Batra S, Sjörgen C. Effect of oestrogen treatment on calcium uptake by the rat uterine smooth muscle. *Life Sci* 1983; 315-9.