

Oksitosin ile kontrakte edilen izole gebe insan myometriyumuna klaritromisinin etkisi

Hüsnu ÇELİK*, Ekrem SAPMAZ*, A. AYAR**

* F.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,

** F.Ü.T.F. Farmakoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: İzole insan miyometrium örneklerinde oksitosin ile uyarılmış kontraksiyonlar üzerine klaritromisin etkisinin araştırılması. **Gereç ve Yöntem:** Sezaryan operasyonu sırasında alınan 15X3 mm boyutlarında miyometrium örnekleri oksitosin ile uyarıldı. Sırasıyla 0.5mg/ml (Grup I) ve 1mg/ml (Grup II) konsantrasyonda olmak üzere klaritromisinin iki farklı dozu ve plasebo(Grup III)'nun kontraksiyonların amplitüt ve frekansı üzerine olan etkileri belirlenerek sonuçlar değerlendirildi. **Bulgular:** Klaritromisinin iki farklı dozunda amplitütlerde doz ve zaman bağımlı bir inhibisyon, frekansta ise zaman ve dozdan bağımsız bir artış tespit edildi ($P<0,05$). Plasebo uygulanan grupta frekans ve amplitütlerde anlamlı bir değişiklik bulunmadı. **Sonuç:** İnvitro ortam şartlarında klaritromisinin doz ve zaman bağımlı olarak kontraksiyonların amplitütlerini inhibe ettiği, frekanslarını ise doz ve zamandan bağımsız olarak artırdığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Miyometrium, klaritromisin, oksitosin

SUMMARY

The effect of clarithromycin on the isolated pregnant women myometrium contracted by oxytocin

The aim of this study was to investigate the effect of clarithromycin on the isolated pregnant human myometrium contracted by oxytocin. The myometrium strips (15X3 mm in size) were obtained during caesarean section. Different concentration of drug; 0.5 mg/ml (Group I) and 1 mg/ml (Group II) was used and no drug was applied to the placebo group (Group III). The two different doses of clarithromycin inhibited the amplitudes, the inhibition was dose and time dependent. However the frequency was increased independent of dose and time. No changes was observed in both amplitude and frequency of the placebo group. In conclusion, clarithromycin dose dependently inhibits the amplitude of contractions but also increases frequency of contractions induced by oxytocin in human myometrial strips in vitro.

Key Words: Myometrium, clarithromycin, oxytocin

Preterm eylem, 37. haftadan önce uterus kontraksiyonları ile beraber servikal değişikliklerin olduğu, doğum eylemini düşündürecek bulguların görülmesi olarak tanımlanır (1). Ülkeler ve ırklar arası taşınan risklere bağlı olmakla birlikte görülme sıklığı yaklaşık %10'dur. Yeni doğan döneminde anomalilere bağlı olmayan ölümlerin %83-85 inde neden prematürite ve getirdiği sorunlardır (2). Yapılan bütün çalışmalara rağmen tedavisindeki gelişmelerin tatmin edici düzeyde olmaması ve mevcut tokolitiklerin istenmeyen etkilerinden dolayı yeni tokolitik ajan arayışı sürmektedir (3-6). Etiyolojisinde suçlanan birçok faktörden biriside enfeksiyonlar olup değişik

yayınlarında oranı % 20-25 ile %38 arasında bildirilmektedir (7,8). Daha önceki bir çok çalışmada preterm eylem vakalarında eritromisin yada başka antibiyotiklerin kullanılmasıyla gebelik süresinin uzadığına dair sonuçlar alınmıştır (9,10). Bunların yanısıra son zamanlarda eritromisinlaktobionatin antibiyotik etkisinin dışında izole rat myometrium örneklerinde doz bağımlı olarak, stimulanlardan bağımsız bir şekilde kontraksiyonları baskıladığı gösterilmiştir (11).

Bu çalışmamızda gerek kullanım kolaylığı gerek daha düşük dozlarda yüksek serum konsantrasyonu ve antimikrobial özelliğe sahip, kullanıma yeni girmiş bir makrolid antibiyotik olan klaritromisinin (12) insan

myometriumunda oluşturulan kontraksiyonlara etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fırat Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan miyometrial kas örnekleri, Fırat Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde sezaryen operasyonu ile doğum yapan bilgilendirilmiş gönüllü toplam 37 gebeden alındı. Çalışmaya 37-40. gebelik haftaları arasında ilerlemeyen travay, geçirilmiş sezaryen operasyonu öyküsü, fetal distres, prezentasyon anomalilerine bağlı yapılan sezaryen operasyonu dahil edildi. Gebelikte komplike olmuş hipertansiyon, diyabet, eklampsi, preeklampsi, çeşitli bağ doku hastalıkları gibi herhangi bir hastalığa sahip olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Myometrial örnekler sezaryen esnasında uterusu yapılan alt segment transvers kesinin üst dudağından yaklaşık 15x3 mm boyutunda alındı. Alınan myometrium kesitleri hemen, +4 °C'de, 7.4 pH'da saklanan Lehrer solüsyonu (Litrede 9 gr NaCl, 0,4 gr KCl, 0,4 gr NaHCO₃, 0,24 gr CaCl₂, 0,1 gr Glukoz içeren solüsyon) içerisine alınarak kullanılmak üzere laboratuvara sevk edildi. Laboratuvarında ya hemen yada en geç iki saat içerisinde kullanıldı. Deney sırasında miyometriyum kesiti, 5/0 cerrahi ipek ile içerisi önceden Lehrer solüsyonu ile doldurulmuş ve %5 CO₂ + %95 O₂ içeren gaz ile havalandırılan uygun ısıdaki (37°C) izole organ banyosunun tabanında bulunan halkaya, üst ucu ise aynı no bir ipek ile "izometrik güç çevirgeci"ne (Harward Apparatus Limited, Kent, İngiltere) bağlandı. Asma işleminden sonra kasa 2 gramlık bir gerim uygulandı. Kas bu gerime uyum sağlayana kadar beklendi, bu süre genelde 60-90 dakika arasında gerçekleşti. Bu esnada kas her 20 dakikada bir taze kayıt solüsyonu ile yıkandı. Kasta meydana gelen gerim değişiklikleri (kasılma ve gevşemeler) ossilografin transduser data görür (Transduser Interface) kısmına aktarıldı. Spontan kasılma gösteren kaslarda 10 dakikada ortalama 3-4 kontraksiyon oluşturulana kadar 20 dak ara ile 1mÜ/ml konsantrasyon sağlayan oksitosin (Sympitan amp) ilavesi yapıldı. İstenilen kontraksiyonlar elde edildikten sonra en az 20 dakika daha kayıt alınarak 20.dakikada klaritromisin (Klacid Flakon-

Abbot) sırasıyla 0,5mg/ml (Grup I), 1mg/ml (Grup II) konsantrasyonları sağlanacak şekilde gerekli dozları organ banyosuna ilave edildi. Grup III, plasebo (serum fizyolojik) verilen kontrol grubu olarak değerlendirildi. Her grup 7 ayrı kasta çalışıldı.

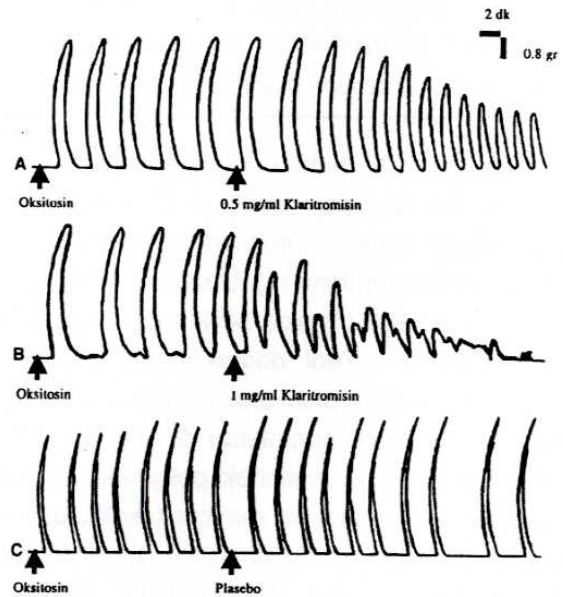
İlaç uygulama sonrası 20 dakika daha kayıt alındı. Bütün kasılmaların amplitütleri gram cinsinden hesaplandı. Etkili kontraksiyonun elde edildiği son oksitosin dozu başlangıç noktası kabul edildi. Bu noktadan itibaren 0-10-20-21-30 ve 40. Dakikalarda belirlenen amplitütler ile 0-10, 10-20, 20-30 ve 30-40 dakikalar arasındaki frekans sayıları belirlenerek kendi aralarında karşılaştırıldı.

Grup içi amplitüt ve frekansların değerlendirilmesinde Freidman tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Gruplar arası frekanslar Freidman tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, amplitütler ise Kruskal Wallis analizi ile değerlendirildi P<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Deney sırasında spontan aktivite göstermeyen beş kas şeridi çalışma kapsamından çıkarıldı. Deney spontan aktivite gösteren 32 kas üzerinde gerçekleştirildi.

A,B,C traselerinde görüldüğü gibi klaritromisin uygulanan Grup I ve II de oksitosin aracılı miyometrial kontraksiyonların amplitüdlerinin baskılandığı, frekansların ise arttığı, plasebo uygulanan grup III'de ise değişiklik olmadığı görüldü (Şekil 1).



Şekil 1. A, B, C traselerinde sırasıyla 0,5 mg/ml, 1 mg/ml, plasebo konsantrasyonlarının oksitosin ile uyarılmış miyometrial kontraksiyonlara etkisi.

Tablo 1. Oksitosinle uyarılmış kontraksiyonların amplitütlerindeki değişiklikler.

Amplitüt	GrupI (n=7)	GrupII (n=7)	GrupIII (n=7)
0.dak	4,3 + 0,3 ^a	4,3 + 0,2 ^a	4,3 + 0,2 ^a
10.dak.	4,3 + 0,2 ^a	4,3 + 0,2 ^a	4,3 + 0,3 ^a
20.dak.	4,3 + 0,2 ^a	4,3 + 0,2 ^a	4,3 + 0,2 ^a
21.dak.	4,2 + 0,3 ^a	3,9+ 0,1 ^b	4,3 + 0,3 ^a
30.dak.	2,9 + 0,1 ^b	1,5 + 0,2 ^c	4,3 + 0,3 ^a
40.dak	2,2+ 0,1 ^c	0,6 + 0,5 ^d	4,3 + 0,2 ^a

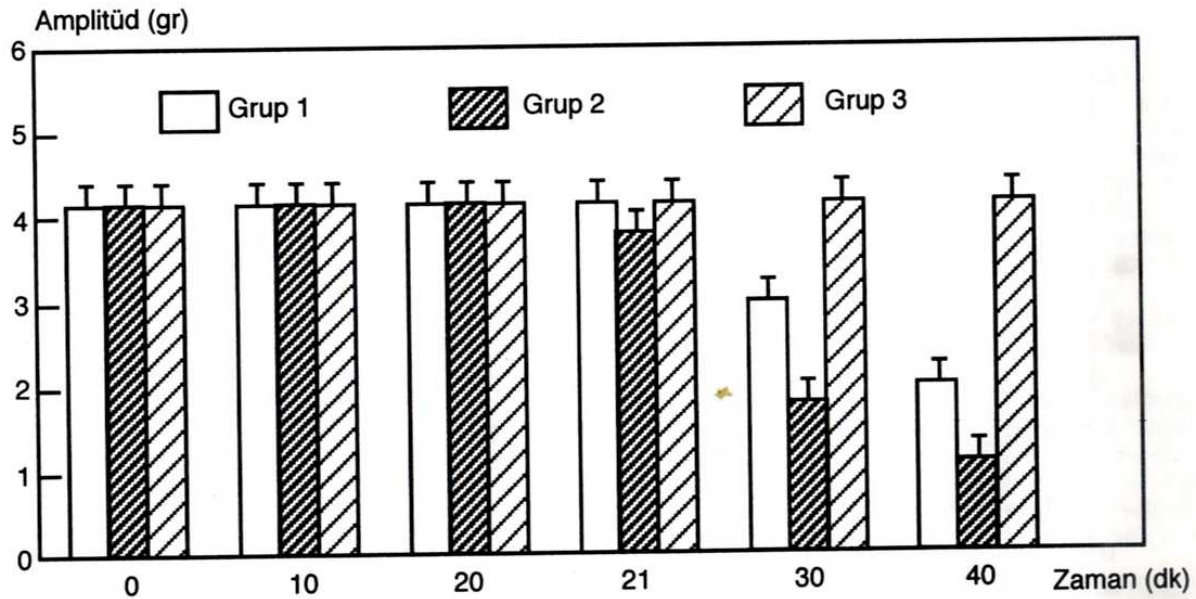
Aynı sütundaki farklı harfler ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel anlamlı olduğunu göstermektedir ($p<0.02$, Wilcoxon Rank Testi).

Aynı satırdaki farklı harfler ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel anlamlı olduğunu göstermektedir ($p<0.05$, Mann Whitney U Testi).

Başlangıç noktasına göre (0.dakika) 10. ve 20. dakikalardaki amplitütlerde grup içerisinde ($p>0.02$, Wilcoxon Rank testi), gruplar arasında ($p>0.05$, Mann Whitney U testi) anlamlı bir değişiklik bulunamadı ($p>0.05$). 20.dakikaya göre 21. dakikada grup I ve III' de anlamlı bir değişiklik yokken grup II'de amplitütteki baskılanma anlamlıydı ($P<0.05$ Wilcoxon

Rank testi). 20.dakikaya göre 30.dakikada, 30. dakikaya göre 40. dakikalarda grup III hariç diğer iki grupta anlamlı değişiklik bulundu ($P<0.05$ Wilcoxon Rank testi) (Tablo 1, Şekil 2).

On'ar dakikalık zaman dilimlerindeki frekansların bütün gruplarda, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmasında 0-10 ve 10-20 dakikalar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmadı ($P>0.05$). Grup içi



Şekil 2. Oksitosin ile uyarılmış myometrial kontraksiyonların amplitüdlerindeki zamana bağlı değişiklikler.

Tablo 2. Oksitosinle uyarılmış kontraksiyonların frekanslarındaki değişiklikler.

Frekans	Grup I (n=7)	Grup II (n=7)	Grup III (n=7)
0-10dak	3,3+ 0,5 ^a	3,2+ 0,2 ^a	3,3+ 0,2 ^a
10-20 dak	3,3+ 0,5 ^a	3,2+ 0,2 ^a	3,3+ 0,2 ^a
20-30 dak	4,9+ 0,3 ^b	5,2+ 0,2 ^b	3,3+ 0,2 ^a
30-40 dak	4,9+ 0,3 ^b	5,2+ 0,2 ^b	3,3+ 0,2 ^a

Aynı sütundaki farklı harfler ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel anlamlı olduğunu göstermektedir ($p<0.02$, Wilcoxon Rank Testi).

Aynı satırdaki farklı harfler ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel anlamlı olduğunu göstermektedir ($p<0.05$, Mann Whitney U Testi).

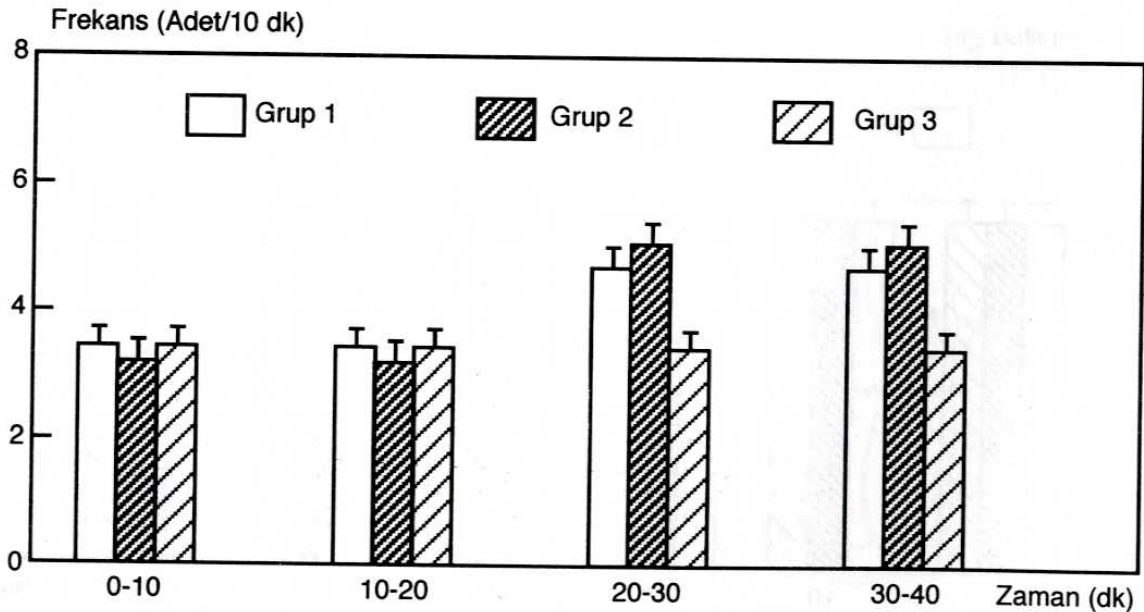
karşılaştırmada 0-10 ve 10-20 'ye göre 20-30, 30-40. dakikalar arasında Grup I ve II'de anlamlı artış bulundu ($P<0.03$) (Tablo 2).

20-30. ve 30-40.dakikalar arası frekansların bir-biriyle karşılaştırmasında hem grup içi ($p>0.03$) hem de gruplar arası ($p>0.05$) grup I ve grup II'de anlamlı bir değişiklik bulunamadı (Şekil 3).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Klaritromisin makrolid grubu antibiotiklerden birisi olup bu grubun en iyi bilinen üyesi eritromisine göre

daha uzun etkilidir. Eritromisine göre gerek pozolojisi gerek gastrointestinal yan etkiler bakımından üstünlükleri olan ve kullanıma yeni girmiş bir ilaçtır. Kimyasal yapısı 6 metil-eritromisindir (12). Yapılan çalışmalarda eritromisin ve türevlerinin antimikrobal özelliklerinden başka özellikle gastrointestinal sistemin bazı kısımlarında gerek reseptör aracılı gerekse reseptörden bağımsız motilin benzeri stimulan etkileri açığa çıkarılmıştır (13). Bununla birlikte kolon ve ince barsağın bazı kısımlarında inhibitör etki



Şekil 3. Oksitosin ile uyarılmış myometrial kontraksiyonların frekanslarındaki zamana bağlı değişiklikler.

gösterdiği tespit edilmiştir (14). Gastrointestinal sistemdeki bu etkisine karşılık yenilerde yapılan ve rat myometriumda stimulanlardan bağımsız olarak kontraksiyonlardaki inhibe edici etkisi gösterilmiştir (11). Antibiyotiklerle ilgili olarak yapılan önceki çalışmalarda neomisin, oksitosin ve aliminyum florit ile oluşturulmuş kontraksiyonları intrasellüler kalsiyum salınımını inhibe ederek doz bağımlı şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (15). Yine gentamisin in vitro koşullarda gebe insan myometriumunda güçlü gevşetici etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (16).

Bizim çalışmamızda klaritromisin kullanılan deneylerde amplitütlerde zaman ve doz bağımlı bir inhibisyon frekansta ise doz ve zamandan bağımsız bir artış görülmüştür.

Klaritromisinin kontraktilete üzerine olan etkisi onun preterm eylem tedavisinde kullanılıp kullanılmayacağı sorusunu akla getirmektedir. Food and Drug Administration (FDA) tarafından hayvan çalışmalarında teratojenik etkinliği gösterilen ancak insanlarda etkileri bilinmeyen ilaçların grubu olan C

sınıfına dahil edilmiştir. Şu ana kadar gebelikte klaritromisin kullanımı ile yapılmış geniş çaplı çalışmalar yoktur ve bu yönde 122'si ilk trimester toplam 157 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada teratojenik yönden ciddi bir etki göstermediği fakat spontan düşüklerde belirgin artış yaptığı bildirilmiştir (17). Klaritromisin gruplarında frekanslardaki belirgin artış bu çalışmanın sonuçlarına açıklık getirebilir. Buna benzer yapılacak daha geniş çaplı çalışmalar klaritromisinin gebelik üzerine etkisinin gestasyonel yaş ile korelasyonunu ortaya koyabilir ve ilerleyen gebelik aylarında bir güven aralığı bulunabilir. Ayrıca her ne kadar böyle bir etkisi olup olmadığı şimdiye kadar bildirilmemiş olsa da postpartum hastalarda endikasyonu dahilinde kullanılması halinde myometriyum gevşetici etkisine bağlı olarak uterus tonus kaybına sebep olabilir ve buna bağlı olarak postpartum kanamalara sebep olabilir. Bütün bu ümit ve endişelerin açığa kavuşturulması için daha geniş çaplı, invivo ağırlıklı ve mekanizmanın açıklanabilmesi için moleküler düzeyde çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap RC, Hankins GDV, Obstetrics. 20 th Ed, pg:306 Appleton ange, USA, 1997
2. Cooper RL, Goldenberg RL, Creasy RK. A multicenter study of preterm birth wight and gestational age specific mortality, Am J Obstet Gynecol 1993; 168:78-84.
3. Steer P. Grand Rounds - Hammersmith Hospital (beta) Adrenergic agonists and pulmonary oedema in preterm labour must be used with care BMJ 1994; 308: 260-2.
4. Goodwin TM, Paul R, Silver H, Spellacy W, Parsons M, Chez R, et al. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. Am J Obstet Gynecol 1994 Feb;170(2):474-8.
5. Goodwin TM, Millar L, North L, Abrams LS, Weglein RC, Holland ML. The pharmacokinetics of the oxytocin antagonist atosiban in pregnant women with preterm uterine contractions. Am J Obstet Gynecol 1995;173:913-7.
6. Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. Br J Obstet Gynaecol 1999;106(7):736-9.
7. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL. A reiew of premature birth and subclinical infection. Am J Obstet Gynecol 1992; 166:1515-28.
8. Lettieri L, Vintzileos AM, Rodis JF, Albin SM, Solafia CM. Does "idiopathic" preterm labor resulting in preterm birth exist? Am J Obstet Gynecol 1993;168:1480-5.
9. Mc Gregor JA, French JI, Relier LB, Todd JK, Makowski EL. Adjunctive erythromycine treatment for idiopathic preterm labor: results of a randomized, double blinded, placebo controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1986; 154:98-103.
10. Romero R, Avila C, Mazor M, Oyarzun E. Can antimicrobials prevent preterm delivery. Cont Ob Gyn 1989; 11:81-3.
11. Granovsky-Grisaru S, Ilan D, Grisaru D, Lavie O, Aboulafia I, Diamant YZ. Effects of erythromycin on contractility of isolated myometrium from pregnant rats. Am J Obstet Gynecol 1998 Jan;178(1 Pt 1):171-4.
12. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi farmakoloji. 8. Basım. Ankara; Hacettepe -TAŞ 1998 .
13. Frederick H, Weber J, Robert D, Richards, M. Erythromycin : A motilin agonist and gastrointestinal prokinetic agent. Am J Gastroenterology 1993;88:485-90.
14. Zara G, Qin XY, Pilot M. Response of the human gastrointestinal tract to erythromycin. J Gastro Motil 1991;3:26-31.
15. Phillippe M. Neomycin inhibition of hormone stimulated smooth muscle contractions in myometrial tissue. Biochem Biophys Res Commun 1994;1205:245-50.
16. Kadanali S, Demir N, In vitro relaxant effects of gentamycin and clindamycin on human myometrium at term: A preliminary study. The New Journal of Medicine 1996; 13(2):75-78.
17. Einarson A, Phillips E, Mawji F, D'Alimonte D, Schick B, Addis A, et al. Koren A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. J Perinatol 1998;15(9):523-5.