

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**FARKLI FOSFODİESTERAZ TİP 5 ENZİM İNHİBİTÖRLERİNİN İZOLE SIÇAN
MİYOMETRİYUM KASILMASI ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. DOĞAN KACAR

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2014

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**FARKLI FOSFODİESTERAZ TİP 5 ENZİM İNHİBİTÖRLERİNİN İZOLE SIÇAN
MİYOMETRİYUM KASILMASI ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. DOĞAN KACAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Abdülkerim Kasım Baltacı

KONYA, 2014

1.1.3 Teşekkür

“Farklı fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörlerinin izole sıçan miyometriyum kasılmalarına etkisi” başlıklı tezimin deneysel kısmının yapılmasında yardımlarını gördüğüm Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet Ayar ile istatistik analizlerde yardımını esirgemeyen Selçuk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootekni Bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. İsmail Keskin’e ayrıca tez çalışmamın her safhasında yardımlarını gördüğüm Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Rasim Moğulkoç ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Neyhan Ergene’ye teşekkürü bir borç bilirim.

1.1.4 ÖZET

FARKLI FOSFODİESTERAZ TİP 5 ENZİM İNHİBİTÖRLERİNİN İZOLE SIÇAN MİYOMETRİYUM KASILMALARINA ETKİSİ

Dr. DOĞAN KACAR

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 20014

Amaç: Bu çalışmanın amacı izole sıçan miyometriyumunda spontan kontraksiyonlar üzerine fosfodiesteraz inhibitörleri olan tadalafil ve verdanafilin etkilerinin incelenmesidir.

Yöntem: Araştırma ağırlıkları 250-260 gr arasında toplam 45 adet dişi virigin sıçanın kullanılmasıyla gerçekleştirildi. Her hayvandan alınan 2 farklı doku kesitinde iki farklı ajan kullanıldı. Hazırlanan preparatlarda spontan kasılmalarla birlikte, tadalafil ve verdanafil (200, 400 ve 600 µl) uygulanarak kasılmaların frekans, amplitüd ve kasılma eğrisi altında kalan alan üzerine etkileri 10'ar dakikalık periyotlarda değerlendirildi. İzometrik kasılmalar ossilograf aracılığıyla yazdırılarak ölçüm ve değerlendirmeler bu kayıtlar üzerinde yapıldı.

Bulgular: Tadalafil en yüksek dozda (600 µl) frekansı kontrol değerlerine göre önemli şekilde azalttı ($P<0,01$). Kasılma frekansı üzerine verdanafil herhangi bir etki oluşturmadı. Kasılma amplitüdü üzerine olan etkileri incelendiğinde tadalafilin yine en yüksek dozda amplitüdü önemli şekilde düşürdüğü belirlendi ($P<0,05$). Aynı dozda tadalafilin eğri altındaki kalan alanı da belirgin olarak azalttığı tespit edildi ($P<0,05$).

Sonuç: Çalışmanın sonuçları sıçanlarda izole miyometriyum kontraksiyon parametreleri olan frekans, amplitüd ve kasılma eğrisi altında kalan alanı tadalafil'in doz bağımlı olarak belirgin şekilde baskıladığı belirlenmiştir. Ancak verdanafil tarafından bu parametreler üzerinde herhangi bir etki oluşturmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Miyometriyum kasılmaları, tadalafil, verdanafil, sıçan.

1.1.4 ABSTRACT

THE EFFECTS OF DIFFERENT PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 ENZYME INHIBITORS ON CONTRACTIONS OF ISOLATED RAT MYOMETRIUM

Dr. DOĞAN KACAR

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 20014

Aim: The aim of this study was to investigate the effects of phosphodiesterase inhibitors tadalafil and verdanafil on spontaneous contractions of isolated rat myometrium.

Methods: This study was performed on 45 female virgin rats weighing between 250-260 grams. Two different agents were used on two different tissue samples obtained from each animal. After observing the regular spontaneous contractions of the myometrial tissue samples we applied tadalafil and verdanafil at doses of 200, 400 and 600 µl with 10 minutes intervals. Then the effects of these two agents on contraction amplitude, frequency, and the area below the “contraction- time” curve were evaluated. Isometric contractions were recorded by means of oscillography and measurements and evaluations were performed on these records.

Results: At its highest dose (600 µl) tadalafil reduced the frequency of contractions to a great extent compared with control values ($p<0.01$). Verdanafil had no effect on contraction frequency. When the effects on contraction amplitude were investigated it was observed that tadalafil at its highest dose decreased the amplitude significantly ($p<0.05$). At the same dose it was also observed that tadalafil significantly decreased the area below the “contraction- time “curve ($p< 0.05$).

Conclusion: The results of this study showed that tadalafil suppressed contraction parameters such as frequency, amplitude and the area below the “contraction- time” curve of isolated rat myometrium significantly in a dose dependant manner. Verdanafil had no effect on these parameters.

Key Words: Myometrium contractions, tadalafil, verdanafil, rat.

1.1.5 İçindekiler Dizini	Sayfa
1.2. TEZ METNİ	
1.2.1. Giriş ve Amaç	1
1.2.2. Genel Bilgiler	3
1.2.2.1. Düz Kasların Özellikleri	3
1.2.2.2. Düz Kas Tipleri	4
1.2.2.3. Üniter Düz Kaslar	4
1.2.2.4. Uterusun Yapısı ve Kasılma Mekanizmaları	4
1.2.2.5. Düz kaslardaki kasılma ve gevşemenin düzenlenmesi	7
1.2.2.6. Hormonların Uterus Üzerine Etkileri	7
1.2.2.7. Progesteronun Etkileri	7
1.2.2.8. Östrojenlerin Uterus Üzerine Etkileri	8
1.2.2.9. Prostaglandinlerin Etkisi	8
1.2.2.10. Oksitosinin Etkileri	9
1.2.2.11. Kortikotropin Releasing Hormonun Etkileri (CRH)	9
1.2.2.12. Kortizolün Etkileri	10
1.2.2.13. Uterus Kas Fizyolojisi ve Erken Doğum Patofizyolojisi	10
1.2.2.14. Tokoliz	12
1.2.2.15. Fosfodiesteraz İnhibitörleri	14
1.2.2.16. Sildenafil	15
1.2.2.17. Verdanafil (Levitra)	17
1.2.2.18. Tadalafil	17
1.2.3. Gereç ve Yöntem	18
1.2.3.1. İzole Organ Banyosu	18
1.2.3.2. Kullanılan Solüsyonlar	19

1.2.3.3. Uterus Preparatlarının Hazırlanması	19
1.2.3.4. Deney Prosedürü	20
1.2.3.5. İstatistik Yöntemler	21
1.2.4. Bulgular	22
1.2.5. Tartışma	24
1.2.6. Sonuç ve Öneriler	27
1.3. Kaynaklar Listesi	28

1.2. TEZ METNİ

1.2.1 Giriş ve Amaç

Bu çalışmanın amacı, izole sıçan miyometriyumunda spontan kontraksiyonlar üzerine fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörleri olan verdanafil ve tadalafilin etkilerini incelemektir.

Doğumun indüksiyonu için fetus, plasenta, serviks ve uterus dokusunda aralarında serviksin olgunlaşması, miyometriyal kontraksiyonlar ile fetal membranların yırtılması gibi hücrel ve moleküler değişikliklerin gerçekleşmesiyle oluşur. Bu moleküler değişikliklerin gerçekleşmesinde çeşitli hücrel ikincil haberciler ve iyon kanallarının aktivasyonu aktif rol oynamaktadır.

Bir hücre içi ikincil haberci olan siklik guanozin 3'5' monofosfat (sGMP) düz kas gevşemesi, nötrofil degranülasyonu, platelet agregasyonunun inhibisyonu, görsel sinyal iletiminin başlatılması, spermatozoa motilitesi ve testiküler jerm hücresi üretimi gibi oldukça yaygın fizyolojik olayların düzenlenmesinde önemli roller oynamaktadır. Hücre içi sGMP düzeyleri, sGMP'nin guanilil siklaz tarafından sentezlenme ve spesifik fosfodiesterazlarca yıkılma hızı arasındaki denge tarafından belirlenmektedir. Günümüzde fosfodiesteraz enzim ailesinin en az 11 farklı alt tipi olduğu bildirilmiş ve bunların kinetik ve regülatör özellikleri ile inhibitör profilleri moleküler teknikler kullanılarak belirlenmiştir. Bu enzimlerin inhibisyonu hücre içinde sGMP düzeyinin artmasına yol açarak dokuların fizyolojik fonksiyonlarını etkilemektedir. Fosfodiesteraz inhibitörlerinin düz kas kasılmasını inhibe etme mekanizması aşağıda şematize edilmiştir.

sGMP'nin gebeliğin devamı ve doğum eyleminin başlamasındaki rolü hala tartışmalı olmakla birlikte; L-arjinin-nitrik oksit (NO)- sGMP yolağının gebelik süresince uterusun sakinliğinin devamına katkıda bulunduğu ve miatta uterusun bu sisteme duyarlılığın azalmasının doğum eyleminin başlamasında yer alan mekanizmalar arasında olduğu kabul edilmektedir. Bu sistemin uterus kontraksiyonlarını inhibe edici etkisinde sGMP'nin rol almadığı ve nitrik oksidin, aralarında adenozin trifosfat (ATP) ve kalsiyum duyarlı K⁺ kanallarının aktivasyonunun da yer aldığı çeşitli mekanizmalarla bu inhibisyonu sağladığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Fakat sGMP'nin iskelet kasları ve diğer düz kaslar gibi uterus düz kasında da ikincil haberci olarak rol oynadığı ve miyometriyum kontraktilesinin NO aracılı kontrolünde yer aldığını bildiren çalışmalar da vardır. Nitrik

oksit guanilat siklaza bağlanır ve sGMP düzeyinde artışa yol açarak düz kaslarda gevşeme sağlar. NO ve sGMP uterusu lokal olarak sentezlenmekte olup, her ikisinin de sıçan uterusunda kontraktıl aktiviteyi belirgin olarak baskıladığı tespit edilmiştir.

Potent, geri dönüşümlü ve spesifik bir fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörü olan sildenafil sitrat (Viagra®) sGMP hidrolizini etkin bir şekilde bloklamaktadır. Sildenafil sitrat (Viagra®) bu özelliği dolayısı ile erkek erektil disfonksiyon tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. İlave olarak, yeni bir çalışmada sildenafil sitratın gebe olmayan sıçanlardan izole edilen miyometriyum kesitlerinde oksitotoik ajanlarla indüklenen kasılmaları inhibe ettiğini gösterilmiştir.

Vardenafil (Levitra) bir başka fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörüdür. Vardenafil ve sildenafil arasında bazı farmakolojik benzerlikler bulunmaktadır. Kandaki maksimum seviyeye 0.7-0.9 saatte ulaşılır. 5, 10 ve 20 mg'lık dozlarda kullanılan vardenafil, %80'e varan başarı oranlarına sahiptir ve diğer PDE5 inhibitörlerinden daha üstün izlenimi vermektedir.

Tadalafil de yapısı diğer grup üyelerinden farklı olan yeni bir fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörü olup kavernoza doku gevşemesi yapmaktadır.

Tadalafil, sildenafil ve vardenafil'den daha yavaş kana karışır. Maksimum kan düzeyine 2 saatte ulaşılır. Klinik veriler tadalafil'in yarılanma ömrü, (kan düzeyinin yarı yarıya azalması için gereken süre) rakiplerinden daha uzun (17,5 saat) olup 36 saat boyunca etkinlik sağlar.

Her ne kadar başka dokularda düz kas kasılması üzerine etkileri çalışılmış olsa da; tadalafil ve vardenafilin miyometriyum düz kas dokusunda kasılma üzerine etkileri bilinmemektedir. Karşılaştırmalı olarak etkinlikleri irdelenecek bu deneysel çalışma ile, bu yeni ajanların uterus düz kası üzerine olası inhibitör etkileri belirlenerek, kombine kullanım durumunda yan etki profili bakımından bir avantaj sağlayacak daha düşük dozla etkinlik sağlanabilmesi olasılığı da irdelenecektir.

Bu çalışmanın amacı, izole sıçan miyometriyumunda spontan kontraksiyonlar üzerine fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörleri olan vardenafil ve tadalafilin etkilerini karşılaştırmalı olarak incelemektir

1.2.2 Genel Bilgiler

Preterm doğum 37. Gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlardır, Preterm doğum yaşam kalitesini düşüren hayat süresini kısaltan önemli bir faktördür (Copper ve ark1993). Preterm eylemin önlenmesinde tokoliz tedavisinin uygulanması önem arzeder, bu amaçla kullanılan ilaçlar beta agonistler, kalsiyum kanal blokerleri, P.G. sentetaz inhibitörleri, nitrik oksit donörleri ve oksitosin reseptör antagonistleridir. Preterm doğan bebekler termde doğanlara oranla, enfeksiyonlara, respiratuvar sorunlara, gastrointestinal ve nörolojik hasara açıktırlar (Gonik ve Creasy 1986). Ayrıca preterm doğanlarda ölüm oranı 40 kez daha fazladır. Preterm eylemde ağırlı kontraksiyonların yanında servikal dilatasyon ve silinme, vaginal akıntı, kanama ve pelviste bası hissi mevcuttur. Serviksin olgunlaşma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.

Serviks, bağ dokusunun biyokimyasal ve morfolojik olarak yeniden organizasyonunu içerir. Prostaglandinler belkide bu olayda esas rolü oynamaktadır prostoglandinler fetal membran ve deciduadan köken alırlar. Her iki doku gliserol fosfolipidlerden zengin olup, fosfolipaz A2 etkisi ile araşidonik asite dönüşürler ve sonuçta prostoglandinler sentezlenir. Prostaglandinler direkt etki ile myometriyumda kontraksiyon meydana getirir, birde oksitosin salgılatarak veya myometriyumdaki oksitosin reseptörlerini artırarak kontraksiyon meydana getirir. Tokoliz tedavisinde kullanılan ilaçların istenmeyen yan etkileri vardır, bu alanda kullanılabilcek yan etkileri az olan yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

1.2.2.1 Düz Kasların Özellikleri

İzole uterus dokusu 1900'lu yılların başından itibaren çeşitli kimyasal ajanların fizyolojik ve farmakolojik etkilerinin araştırılması ve klinik açıdan terapötik amaçla kullanılmalarına olanak sağlamak için çalışıla gelen bir dokudur. Bugün hala izole uterus dokusunun kendi fizyolojisinin anlaşılması ve ortaya konması noktasında birçok çalışma yürütülmektedir.

Düz kaslar otonom sinir sistemi tarafından uyarılır ve istemsiz olarak kasılırlar, Ayrıyeten çalışmalarında sinir dışı faktörlerinde rolleri vardır, hormonlar bu uyarıcı faktörlerden biridir. Sempatik sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi birbirinin antagonisti etki ederek kasların çalışmasının düzenli olmasını sağlarlar.

1.2.2.2 Düz Kas Tipleri

Çok birimli ve Üniter düz kaslar olmak üzere iki guruba ayrılırlar. Çok birimli düz kaslar birbirinden ayrı olan kas liflerinden oluşmuştur. Her lif diğerinden bağımsız çalışır, en önemli özelliği her lifin diğerinden bağımsız olarak kasılabilmesi ve sinir sinyalleri ile kontrol edilebilmesidir. Bu özellik sinir dışı uyarılarla kontrol edilen visseral düz kaslara zıttır. Vücutta bulunan çok birimli düz kaslara örnek: Gözün silyer ve irisün düz kas lifleri ile piloerektör kaslar bunlara örnek verilebilir (Cunningham ve ark 1993).

1.2.2.3 Üniter Düz Kaslar

Bu kaslar tek birim gibi çalışarak birlikte kasılan binlerce kas lifinden oluşur! Bu kas liflerinin hücre membranları bir ok noktada birbirlerine bitişiktir, böylece bir kas lifindeki güç diğerine aktarılabilir, ayrıca hücre membranlarını birleştiren birçok yarık bağlantı iyonların bir hücreden yanındaki hücreye serbestçe geçmesini sağlar, oluşan aksiyon potansiyelleri bu sayede kas liflerinin birlikte kasılmasına olanak sağlar. Üniter düz kaslara örnek vermek gerekirse, Barsak, Safra kanalları, Üreter, Uterus, Kan damarları ve birçok iç organların duvarında bu kaslar bulunduğundan visseral düz kaslar olarak adlandırılır (Hall 2014).

1.2.2.4 Uterusun Yapısı ve Kasılma Mekanizmaları

Uterus kaslarının kendine göre anatomik özellikleri vardır. Uterusta hücreler boyunca, rasgele dağılmış, kalın ve ince filament demetleri vardır. Bu sistem düz kas hücrelerin daha fazla kasılma gücü oluşturmasını sağlar (Hall 2014). Kalın mono filamentler myosin, ince olanlar ise aktin ismini alırlar. Kas kasılmasında en büyük önemi olan myosin proteini 1600A° uzunluğunda ve 500.000 dalton ağırlığındadır. Uterus düz kaslarında kasılma myozin flamanlarının enzimatik fosforilasyon ve defosforilasyonu ile olmaktadır. Anahtar rolü myozin hafif zincir kinaz enzimi oynar. Bu enzimin aktivitesi (Ca⁺⁺), kalmodülin ve cAMP tarafından düzenlenir. Myometriyumun esas kasılma mekanizması tam olarak anlaşılammıştır (Challis ve ark 1988; Huszar 1994). Düz kaslarda aksiyon potansiyellerinin başlaması primer olarak hücre membranı boyunca (Ca⁺⁺) 'un hücre içine girmesine bağlıdır.

Myozin hafif zincir kinaz enziminin aktivasyonu için hücre içi (Ca^{++}) konsantrasyonu kritik öneme sahiptir. Hücre içi serbest (Ca^{++}) iyonu 10^{-7} M'den 10^{-5} M'e yükseldiğinde myometriyum kasılma kontraksiyonu başlar. Primer olarak hormonlar ile myometriyal hücrelerin uyarılmasında stoplazmada serbest kalsiyum iyonlarının artmasına sebep olan (Challis ve ark 1988; Garfield ve ark 1988) kalsiyumun myometriyum üzerinde etkili olabilmesi için önce kalmodülin adı verilen reseptörüne bağlanmalıdır. Oluşan Ca-kalmodülin kompleksi myozin hafif zincir kinaz enzimini aktive eder. Kalmodülin intrasellüler serbest kalsiyum miktarının artması ile aktive olan sitoplazmik bir proteindir (Andersson ve ark 1983; Challis ve ark 1988; Garfield ve ark 1988; Huszar 1994).

Aktive myozin hafif zincir kinaz enzimi myozin hafif zincirlerinin fosforilasyonunu katalize eder. Fosforilasyon, myozin başları üzerindeki ATP'azı aktive ederek aktin myozin bağlanmasını gerçekleştirir (Challis ve ark 1988; Huszar 1994; Nuwayhid ve Rahabi 1987). cAMP sentezini uyaran adenilate siklaz ile cAMP yıkımını sağlayan fosfodiesteraz enzimi hücre içindeki cAMP düzeyini ayarlayarak myometriyal kasılmayı düzenlemektedir. Örneğin adenilat siklaz, beta agonistler tarafından aktive edilir ve sonuçta cAMP artar kasılma gücü azalır (Challis 1994; Hirst ve ark 1993) Myozin ATP'az ile sağlanan enerji, hem aktin-myozin ilişkisi için hem'de iyon transferi için kullanılır. Myozin başlarında ATP'nin hidrolize olarak kimyasal enerjinin mekanik enerjiye çevrildiği Mg-ATPaz bölgeleri vardır. Hücre membranındaki Ca-Mg ATP az enzimi hücre membranı boyunca kalsiyumun geriye transportunu sağlayabilir. Oksitosin bu enzimi inhibe eder ve kasılmayı artırır (Cunningham ve ark 1993). Prostaglandinler ve oksitosin kalsiyumun hücre içi depolardan stoplazmaya salınımını artırırken bu depolara kalsiyumun geri dönmesini engeller. Diğer taraftan myometriyal kasılmayı inhibe eden progesteron, relaksin, prostasiklin ve beta agonistler kalsiyum yıkımını ve dışarıya atılımını sağlayarak myometriyal relaksasyonu sağlarlar (Challis 1994).

Şekil.1 Düz Kaslarda Kasılmanın ve Gevşemenin Mekanizması

Myozin Hafif Zincir (MHZ)

MHZ kinaz \downarrow Ca^{++}

Fosforlanmış MHZ

\downarrow
← Aktin

fosforlanmış aktomyozin

ATP $\xrightarrow[Ca^{++}]{ATP\ az}$ ADP

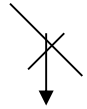
Kontraksiyon

Şekil.2 Düz Kaslarda Kasılmanın ve Gevşemenin Mekanizması

A) fosforlanmış aktomyozin $\xrightarrow{MHZ\ Fosfataz}$ Aktin+myozin

B) MHZ kinaz $\xrightarrow[CAMP\ bağımlı\ protein\ kinaz]{cAMP}$ fosforlanmış MHZ

MHZ



C) Ca^{++} tutulması

D) RELAKSASYON

1.2.2.5 Düz kaslardaki kasılma ve gevşemenin düzenlenmesi

MHZ kinaz aracılığı ile kalsiyum tarafından aktive edilen bir reaksiyonla oluşan fosforlanmış myozinin ATP'nin ADP ye dönüşümünü katalize eden aktomyozini oluşturmak üzere aktin ile birleşmesi gerekir. Kaslarda gevşeme oluşabilmesi için fosforlanmış aktomyozinin myozin hafif zincir fosfataz etkisi ile fosforilize edilmesi, myozin hafif zincir kinazın fosforilasyonu ve sarkoplazmik retikulumlarda kalsiyum ATP basınçlı depolanmasının inhibe edilmesiyle gevşeme olur (Cunningham ve ark 1997).

1.2.2.6 Hormonların Uterus Üzerine Etkileri

Doğum eyleminin gerçekleşebilmesi çok çeşitli faktörlerin bir araya gelmesiyle mümkün olmaktadır. Serviksin olgunlaşması, fetal membranların açılması farklı hormonların etkisi altında gerçekleşmektedir, bu hormonların etkilerinin tek tek irdelenmesi tokoliz tedavisinin gelişmesine ve anlaşılmasında etkili olacaktır.

1.2.2.7 Progesteronun Etkileri

Progesteron sentezi için gerekli kolesterol ve pregnenolon annenin kan akımından sağlanır. Fetal katkı ihmal edilebilir düzeydedir. Gebelikte sentezlenen progesteron plasental-maternal ünitenin iyi çalışmasına bağlıdır. Progesteron gebeliğin 10. haftasına kadar çoğunlukla korpus luteumda üretilir. Erken gebelikte onuncu haftaya kadar eksojen 100 mg progesteron verilmesi gerekir (Shneider ve ark 1993). 10. haftadan sonra progesteron üretimi tamamen plasenta tarafından üstlenilir ve seviyesi giderek yükselir (Begum-Hasan ve Murphy 1992). Progesteron sentezi için kullanılan kolesterol, maternal kan akımından endositozlara yoluyla LDL- kolesterol olarak gelir. LDL'nin hidroliziyle fetusa amino asitler ve esansiyel yağ asitleri sağlanır (Bhattacharyya ve ark 1992; Mitchel ve ark 1987). Progesteron plasentanın yanı sıra desidua ve fetal membranlarda sentezlenir. Burada prekürsör LDL – kolesterol değil pregnenolon sülfattır. Lokal olan bu steroid sentezinin doğumun regülasyonunda rol oynadığı sanılmaktadır. Progesteronun travay ve doğumdaki rolünün, progesteron çekilmesi ile uterusun stimülasyonunun arttığı sanılmaktadır. Bununla beraber progesteronun verilmesiyle doğumun geciktiği bilinmektedir. Progesteronun etkisinin antagonize edilmesi ile (RU-486 ile) uterus kontraksiyonları başlar. Muhtemelen progesteronun lokal etkilerini düzenleyen bir çok mekanizma olduğu sanılmaktadır. Ayrıca progesteronun fetal antijenlere karşı

immünolojik cevabı baskılayarak trofoblastların reaksiyonunu önlediği ileri sürülmektedir. Progesteron endometriyumun implantasyonu için hazırlanmasını ve devamını sağlar. Gebeliğin ilk 5-6 haftasında HSG stimülasyonu ile korpus luteumdan günlük olarak 25 mg progesteron ve 0.5 mg östradiol sekresyonu sağlar. Progesteron invitro şartlarda myometriyal hücrelerde hücre içi kalsiyum düzenlemesinde doğrudan etkilidir.

1.2.2.8 Östrojenlerin Uterus Üzerine Etkileri

Gebeliğin ilk aylarında östrojen sentezi için gerekli androjenik maddeler maternal kan akımından sağlanır. Gebeliğin 20. Haftasına kadar, maternal idrarda atılan östrojenin büyük çoğunluğu fetal androjen kaynaklıdır. Plental östron ve östradiol üretimi için prekürsör olan DHAS fetal adrenalde sentezlenir. Gebelikte östron ve östradiol ekskresyonu gebelik dışı dönemin yaklaşık 100 katıdır. Östriol ekskresyonu ise yaklaşık 1000 katıdır. Gebelik maternal östrojen düzeylerinde belirgin bir artış ile karakterizedir. Maternal kan veya idrardaki östrojen miktarı fetal ve plental enzim durumunu yani iyilik halinin bir göstergesidir. Özellikle maternal östriol(%90'ı fetal prekürsörlerden oluştuğu için) daha önemlidir.

Uteroplasental kan akımında azalma sonucu oluşan fetal hipoksemi, fetal ACTH'da artışa ve buna yanıt olarak adrenal androjen üretiminde artışa yol açar. Böylece maternal östrojen düzeyide artar. Östrojenler deney hayvanlarında invivo ve invitro şartlarda gap junction oluşumunu artırır (Cunningham ve ark 2005).

1.2.2.9 Prostaglandinlerin Etkisi

Prostaglandinler üreme olaylarında temel rol oynarlar. Prostaglandinler araşidonik asitten sentezlenirler. Araşidonik asit prostoglandin oluşumunda hız- kontrol basamağını oluşturur. Tromboksan(tx) ve prostosiklin (Pg₂) Tromboksan ve prostosiklin birbirinin karşıtı gibi görev yaparlar. TXA₂ güçlü bir vasokonstrüktör iken PGI₂ güçlü bir vasodilatatördür. Bunların trombositler üzerine zıt etkileri vardır. Myometriyal kasılmayı başlatabilen PGE₂ ve F₂alfa doğumda önemli bir role sahiptir. PG ve metabolitlerinin doğum eyleminin başlamasıyla uterus, amniotik sıvı, Maternal plazma ve idrardaki yoğunluğun arttığı gösterilmiştir. Bu dönemde prostoglandin artışı servikal yumuşama, myometriyal gap- junctionların oluşumu, myometriyal kalsiyum içeriğinde artış ve buna bağlı olarakta uterus tonusunda kontraksiyonda artışa neden olur (Cunningham ve ark 2005; Kadayıfçı ve ark 1996; Kirschbaum 1993).

1.2.2.10 Oksitosinin Etkileri

Gebeliğin son döneminde uygulandığında oksitosinin uterus aktivitesine yol açtığı bilinmektedir. Oksitosinin, her durumda doğum eylemini başlatabileceğini kabul etmenin nedenleri, eksojen uygulandığında eylemi uyarması ve bunların çoğunda, doğum eyleminde, kan düzeylerinin yükselmesidir. Eylemde olmayan hastaların oksitosin düzeyleri karşılaştırıldığında eylemin ilk evresinde düzeylerin belirgin biçimde yükseldiği ve 2. Evresinde bu yükselişin dahada arttığı görülmüştür. Doğum eyleminin hemen öncesindeki günlerde, uterusun oksitosine duyarlılaştığı kesindir (Ronald 2010). Gebelik ilerledikçe, myometriyum hücre zarında oksitosin reseptörleri önemli ölçüde artar ve artış eylem süresince devam eder. Oksitosin reseptörlerinin yoğunluğu myometriyum kasılma artışının başlıca nedenidir. Oksitosinin muhtemelen etkisi progesteron oluşumunu sağlamak ve hücre içindeki kalsiyum iyonunu artırmaktır, ayrıyeten myozinin hafif zincirindeki fosforilasyona katkı sağlar (Kişnişçi 1996). Oksitosinin doğuma bir katkısında desidua ve myometriyumdaki prostoglandin Sentezini uyarmasıdır (Wilson ve ark 1988).

Doğumların daha çok gece olması oksitosinin geceleri daha fazla olmasına bağlı olabilir. Miada yakın gebelikteki oksitosin reseptör artışı, muhtemelen gen transkripsiyon artışına bağlıdır. Progesteronun buradaki etkisi, olasılıkla östrojenle uyarılmış myometriyal

hücrelerdeki oksitosin reseptörlerinin sentezine engel olmaktadır. Ayrıca progesteron oksitosin reseptör proteinlerinin yıkımını sağlar.

1.2.2.11 Kortikotropin Releasing Hormonun Etkileri (CRH)

Gebeliğin sonunda ve erken doğum eyleminde maternal CRH seviyeleri yüksektir ve bu doğumun başlangıcına bir sinyal oluşturabilir, ancak ratlarda doğum eyleminin başlamasına katkısı olmadığı gösterilmiştir (Benedetto ve ark 1994; Jain ve ark 1998; Keirse 1995; Wolfe ve ark 1990).

1.2.2.12 Kortizolün Etkileri

Koyunlarda doğum eylemiyle sonuçlanan olayların akışının fetal adrenal bezdeki kortizolün salınımıdır. Fetal kortizol salınımındaki ani artış plasentada progesteron yapımını azaltırken östrojen yapımını artırır. Böylece hem progesteron yapımı hemde gap junction yapımı artar (Shneider ve ark 1993). İnsanlarda doğumun birinci döneminin sonunda yükselen ancak doğum eylemine etkisi koyunlardaki kadar belirgin değildir (Cunningham ve ark 1997; Ziatnik 1996; Willcox ve ark 1985).

1.2.2.13 Uterus Kas Fizyolojisi ve Erken Doğum Patofizyolojisi

Preterm ya da term olsun, doğumda kasılarak bebeğin ana rahminden çıkmasını sağlayan uterus kasının (myometrium) fonksiyonel birimleri düz kas hücreleridir. Her düz kas hücresi bir plazma membranı ile çevrili olup, bu zar içinde yapısal ve fonksiyonel proteinler bulunmaktadır. Sarkoplazmada belirgin çekirdek dışında gelişmiş endoplazmik retikulum sistemi, golgi kompleksi ve kasılmada esas rol oynayan myoflamanlar bulunur. Myoflamanlar aktin ve myozin adı verilen iki kontraktıl proteinden oluşur.

Myozinin aktin üzerinde kaymasıyla kasılma meydana gelir. Bunun için myozinin, myozin hafif zincir kinaz (MHZK) enzimi tarafından fosforilasyonu, dolayısıyla aktivasyonu gerekir. Bu enzim de hücre içindeki Ca^{++} konsantrasyonunun artmasıyla bu iyonla bağlanan ve kalsiyuma duyarlı bir protein olan calmodulinin etkisiyle onksiyon

kazanır. Düz kaslarda da kasılma, mekanizması farklı olsa dahi, iskelet kasında olduğu gibi hücre içi Ca^{++} konsantrasyonunun artışına bağlıdır. Bunun için Ca^{++} konsantrasyonunun 10^{-7} ya da daha yüksek olması gerekir. Bu artış hücre dışındaki kalsiyumun hücre içine akışıyla sağlanabileceği gibi, kalsiyum tutma kabiliyeti yüksek olan sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun salınmasıyla da elde edilebilir. Ekstraselüler Ca^{++} , hücre içine plazma membranındaki proteinlerin oluşturduğu özel kalsiyum kanallarından girer. Bu kanallar, voltaja bağımlı çalışan kanallar (voltage/ Potential Operated Channels- VOC veya POC) ve reseptöre bağımlı çalışan kanallar (Reseptör Operated Channels) olmak üzere ikiye ayrılır. Voltaja bağımlı çalışan kanallar membranın depolarize olmasına bağlı olarak açılır ve kasılmayı sağlarlar (elektromekanik eşleme). Reseptöre bağımlı çalışan kanallar ise, reseptöre bağlı maddelerin özelliklerine göre kalsiyum akışına izin vererek kasılmayı sağlarlar (Farmakomekanik eşleme). Böylece, düz kaslarda kasılma, membran potansiyelinde hiçbir değişiklik olmadan, reseptöre çeşitli maddelerin (hormon, ilaç) bağlanması sonucu hücre içine Ca^{++} akışıyla ya da dışardan hücre içine Ca^{++} girmeyip intrasellüler bir organel olan sarkoplazmik retikulumdan, bağımlı kalsiyum iyonlarının hücre içine serbest bırakılmasıyla meydana gelebilir (Johansson ve Somolyo 1980). Kas hücreleri arasında iletişimi sağlayan ara birimlerin (gap junction) ortaya çıkması, oksitosin reseptörlerinin artması (Garfield ve ark 1977; Garfield ve Hayashi 1981), protaglandin sentezinin hızlanması (Challis ve Mitchell 1981; Thorburn ve Challis 1979) ve steroid hormonların (özellikle östrojen ve progesteron) yapım hızlarında meydana gelen değişiklikler (Csapo 1981; Garfield ve Hayashi 1981; MacLennan 1981) uterus kas kontraksiyonunun başlamasında rol oynayan faktörlerdir. Bu etkileşimler sonrasında hızı düşük ancak güçlü ve yayılma özelliğine sahip uterus kontraksiyonları ortaya çıkar (Challis ve Mitchell 1981; Garfield ve Miller 1988). Uterus kontraksiyonları, term veya preterm, pek çok nedenle başlayabileceği halde sonuçta ortak bir son yol izleyerek doğuma ulaşır.

Bu yolda östrojen progesteron oranının tersine dönmesi söz konusudur. Bu oranın değişmesiyle uterusun koordineli kontraksiyonu için gerekli olan yeni protein ürünleri ortaya çıkar, servikal olgunlaşma hızlanır. Servikal doku su moleküllerini çekerek yumuşarken lökositler bölgeye gelerek kollajen yıkımına neden olan enzimleri salarlar. İnsan doğumunda fetal hipotalamo-pituiter-adrenal yolun olgunlaşması, maternal-plasental üniteden özellikle östriol salınımının artmasına, östrojen progesteron oranının ters dönmesine neden olur (Nathanielz 1998). Plasental kortikotropin serbestleştirici faktör

artışı da fetal kortizol salınımını arttırır. İntaruterin ortam fetüsün iyilik halini tehdit ettiğinde, fetoplental ünitenin 'kısa devre' yapmasıyla da erken doğum mekanizması açıklanabilir (MacLennan 1981). Fetüsün stres cevabı anneye artmış östriol seviyesi olarak yansır. cAMP sentezini uyaran adenylate cyclase ile, cAMP yıkımını sağlayan fosfodiesteraz hücre içindeki cAMP düzeyini ayarlayarak myometrial kasılmayı etkilemektedirler. Örneğin adenylate cyclase, betaagonistler tarafından aktive edilir ve sonuçta cAMP artar, kontraktilite azalır (Challis 1994). Oksitosin ve PGF2 α ; gerek hücreiçi kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak ve gerekse de miyosin hafif zincir kınaz fosforilasyonunu arttırarak kontraktiliteyi arttırlar.

Oksitosin ayrıca hücre içi depolardan kalsiyum salınımını arttırır ve sarkoplazmik retikulumun kalsiyum depolamasını inhibe eder. Böylece aktin-miyosin ilişkisini uzatarak adale kasılmasını arttırır. Relaksin ise miyosin hafif zincir kınaz fosforilasyonunu inhibe eden cAMP'nin miktarını arttırarak adale gevşemesini sağlar. Myosin ATP az tarafından ATP'den salınan enerji myometrial kasılma için önemlidir.

ATP hem aktin-miyosin ilişkisi için ve hem de iyon transportu için kullanılır. Eğer uzamış travaylarda olduğu gibi ATP oluşumu için yeterli oksijen ve glukoz sağlanamaz ise kontraktıl özellik giderek inhibe olacaktır. Myosin başlarında ATP'nin hidrolize olarak kimyasal enerjinin mekanik enerjiye çevrildiği Mg-ATP az bölgeleri vardır.

Hücre membranındaki Ca-Mg ATP az enzimi hücre membranı boyunca kalsiyumun geriye transportunu sağlayabilir. Oksitosin bu enzimi inhibe eder ve kontraktiliteyi arttırır (Cunningham ve ark 1993). Prostaglandinler ve oksitosin kalsiyumun hücre içi depolardan sitoplazmaya salınımını uyarırlarken bu depolara kalsiyumun geri dönmesini önlerler. Diğer taraftan myometrial kontraktiliteyi inhibe eden progesteron, relaksin, prostacyclin ve beta-agonistler kalsiyum yıkımını ve dışarıya atılımını uyarak myometrial gevşemeyi sağlarlar (Nathanielz 1998).

1.2.2.14 Tokoliz

Farmakolojik terapi modern yönetimin köşe taşıdır. Ancak hiçbir farmakolojik ajanın doğumu 48 saatten daha fazla uzattığına dair güvenilir veri yoktur (Norwitz ve Robinson 2001). Tokolitik ajanlar kasılma mekanizmasının değişik basamaklarında etki gösterebilirler de, pek çoğu sonuç olarak hücre içi serbest kalsiyum miktarındaki artışı engellerler. Düz

kas gevşemesi sitozolik Ca azalması ve/veya kontraktıl birimlerin Ca'a olan duyarlılığının azalmasının sonucudur. Sitozolik Ca azaltan birçok mekanizma vardır. Bütün bu mekanizmalarda nükleotidlerin (cAMP, cGMP) birikimi ve K kanallarının aktivasyonu ile hiperpolarizasyon söz konusudur. Diğer mekanizma cGMP yolundan bağımsız NO'in Na-K-ATPaz aktivasyonu sonucu trabeküler düz kas gevşemesidir. Na-K-ATPaz stimülasyonu hiperpolarizasyona, hiperpolarizasyon voltaj bağımlı L-tip Ca kanallarının açılmasına engel olur. cAMP ve cGMP protein kinazları aktive ederler. 1- Potasyum kanalları açılır, 2- Hücre içi kalsiyumu endoplazmik retikuluma geçer, 3- Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının inhibisyonu ile kalsiyum girişi bloke olur, Sonuç olarak, sitozolik serbest kalsiyum azalır. Sitozolik serbest kalsiyum seviyesinin azalması ile, Kalmodülin hafif zincir kinazdan ayrılarak onu inaktive eder. Miyozin, myozin hafif zincir fosfataz ile defosforilize olur ve aktin ilamanından ayrılır ve düz kas gevşemesi ile sonuçlanır (Kilicarslan ve ark 2003) sGMP'nin gebeliğin devamı ve doğum eyleminin başlamasındaki rolü hala tartışmalı olmakla birlikte; L-arjinin-nitrik oksit (NO)- sGMP yolağının gebelik süresince uterusun sakinliğinin devamına katkıda bulunduğu ve miatta uterusun bu sisteme duyarlılığının azalmasının doğum eyleminin başlamasında yer alan mekanizmalar arasında olduğu kabul edilmektedir (Buhimschi ve ark 1995). Bu sistemin uterus kontraksiyonlarını inhibe edici etkisinde cGMP'nin rol almadığı ve nitrik oksidin, aralarında adenosin trifosfat (ATP) ve kalsiyum duyarlı K⁺ kanallarının aktivasyonunun da yer aldığı çeşitli mekanizmalarla bu inhibisyonu sağladığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Hennan ve Diamond 1998). Fakat sGMP'nin iskelet kasları ve diğer düz kaslar gibi uterus düz kasında da ikincil haberci olarak rol oynadığı ve miyometriyum kontraktilesinin NO aracılı kontrolünde yer aldığını bildiren çalışmalar da vardır (Telfer ve ark 2001).

Nitrik oksit guanilat siklaza bağlanır ve sGMP düzeyinde artışa yol açarak düz kaslarda gevşeme sağlar. NO ve sGMP uterusu lokal olarak sentezlenmekte olup, her ikisinin de sıçan uterusunda kontraktıl aktiviteyi belirgin olarak baskıladığı tespit edilmiştir (Yallampalli ve ark 1994). Tokoliz amacıyla kullanılan ilaçların bir çoğu birden fazla basamakta etkili olarak preterm eylemi durdurmaya çalışırlar. Tokoliz amacıyla kullanılan ajanlar: Alkol (etanol) Beta adrenerjik agonistler (ritodrin, terbutalin, izoksuprin, salbutamol, fenoterol, heksoprenalin, orsiprenalin) □ adrenerjik reseptörler hücre dış membranında bulunurlar, agonist ve reseptörün etkileşmesi sonucunda ATP'yi C-AMP'ye çeviren adenilat siklazı aktive eder. Hücre içinde C-AMP'nin artması, C-AMP bağımlı protein kinazı aktive eder, bu enzimin artması intrasellüler kalsiyumu azaltır ve myometrial

kontraktiliteyi düşürür (Roberts 1984). Magnezyum sülfat: Magnezyumun artmış seviyeleri kalsiyum bağlanma bölgelerini etkileyerek hücre membranından kalsiyum geçişini bloke eder ayrıca adenilat siklazı aktive ederek C-AMP'yi artırır bu da intrasellüler kalsiyumu azaltır. İnvitro çalışmalarda, magnezyum sülfatın spontan ve oksitosin tarafından indüklenen myometrial kontraksiyonları ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (Caritis 1983; Yallampalli ve ark 1994).

Prostaglandin sentez inhibitörleri (aspirin, indometazin, naproksen, fenopropen, flufenamik asit kalsiyum kanal blokerleri). Kalsiyum kanal blokerleri: Bunlar, ekstrasellüler kalsiyumun hücre membranından içeri girmesini engellerler. adrenerjik agonistlerin preterm eylemde kullanımları ile ortaya çıkan kardiyovasküler yan etkileri azaltmak için kullanılmıştır (Yallampalli ve ark 1994). Bu kombinasyon, preterm eylem tedavisinde etkili değildir ve diğer kalsiyum kanal blokerleri uterin düz kaslara daha etkili olduklarından kombinasyonda kullanılan verapamil artık eylem inhibisyonu için kullanılmamaktadır (Strigl ve ark 1981).

Progesteron ve deriveleri

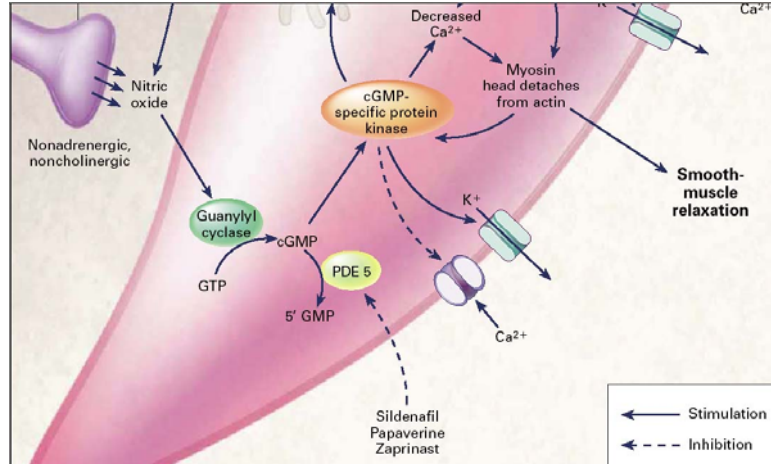
Diazoksit

Aminofilin

Nitrit oksit deriveleri (glyseril trinitrat) Potasyum kanal açıcıları ve oksitosin reseptör antagonisti (deneme aşamasında) (Cunningham ve ark 1993).

1.2.2.15 Fosfodiesteraz İnhibitörleri

Fosfodiesteraz (FDE) inhibitörleri, düz kas tonusunda düzenleyici rol oynamaları nedeni ile günümüzde farklı patolojilerde yaygın olarak araştırılan moleküllerdir (Truss ve ark 2001). Son yıllarda FDE inhibitörlerinin konjestif kalp yetmezliği, romatolojik hastalıklar, astım, koagülopati, depresyon, üriner sistem taş hastalığı, erektil disfonksiyon ve mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı oluşan alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde etkili olduklarına dair çalışmalar mevcuttur (Hall 1993; Schudt ve ark 1996). FDE inhibitörlerinin etkili oldukları bir başka doku ise düz kastır.



Resim1:Fosfodesteraz İnhibitörleri (Francis ve Corbin 2003).

1.2.2.16 Sildenafil

(UK-92480) bir fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörüdür. PDE-5, cGMP yıkımını sağlayan bir enzimdir ve inhibisyonu dokuda cGMP artışına neden olmaktadır. cGMP protein kinaz G'yi (PKG) aktive ederek birçok hücresel işlevi tetiklemektedir. cGMP oluşumunu sağlayan enzim ise guanilat siklaz (GS)'dir. GS'in "soluble" ve "particulate" olmak üzere iki tipi vardır. "Soluble" GS nitrik oksit (NO) ve karbon monoksit ile aktive edilebilmektedir. Hücre zarında bulunan "particulate" GS ise ANP ile aktive olmaktadır. Korpus kavernozumda uyarı ile nöronlardan ve endotel hücrelerinden NO sentezlenip salıverilmektedir. NO düz kasta "soluble" GS aktivasyonu ile cGMP sentezini artırarak, gevşemeye neden olmaktadır. NO hem bazal şartlarda, hem de çeşitli endojen ve ekzojen uyarılarla (Asetil kolin, ADP, ATP, anjiyotensin-II, noradrenalin, vazoaaktif intestinal peptid, araşidonik asit, P maddesi, histamin, bradikinin, serotonin, endotelin, trombin, vazopressin, basınç, makaslama kuvveti) salgılanabilmektedir.

NO'nun yarı ömrü oldukça kısadır. Saniyeler içinde (2-30 sn) inaktive olması nedeniyle etkisi yereldir ve kısa sürmektedir. NO organizmada, L-argininin L-sitrüline dönüşümü sırasında açığa çıkmakta ve bu tepkimeyi nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi gerçekleştirmektedir. Korpus kavernozum ve damar düz kasında NO'nun sonuç etkisi gevşemedir. Düz kas gevşemesi bir dizi reaksiyonla gerçekleşmektedir. FDE inhibisyonu ile intrasellüler cAMP ve cGMP artışı sağlanır. Artmış cAMP ve cGMP, intrasellüler Ca²⁺ azalmasına, Ca²⁺ konsantrasyonundaki azalma ile voltaj bağımlı K⁺ kanallarının açılarak

hücre membranında hiperpolarizasyon ve buna bağlı gevşemeye yol açar (Kühn ve ark 2000). Aynı şekilde, cGMP'ye bağımlı protein kinazın intrasellüler proteinleri fosforillemesi ile de gevşeme oluşur. Diğer mekanizmalar arasında: protein kinazın membran üzerindeki Ca²⁺ kanallarını direk inhibe ederek hücre içine Ca²⁺ girişini engellemesi, hücre dışına Ca²⁺ atılımını sağlayan Ca²⁺/ATPase pompasının cGMP yolu ile aktivasyonu, Ca²⁺'nin hücre içinde artışına yol açan inositol trifosfat (IP₃)reseptörlerinin inhibisyonu ve IP₃ üretiminin azaltılması, artmış cGMP yolu ile kontraktıl sistemin Ca²⁺'ye karşı desensitizasyonu düz kaslarda cGMP ve FDE inhibisyonu ile gerçekleşen gevşemenin başlıca mekanizmalarıdır (Carvajal ve ark 2000).

Düz kaslar dışında da (vücuttaki hemen hemen tüm hücrelerde) cGMP ikinci haberci olarak rol oynamaktadır ve birçok hücre işlevinin tetiklenmesi sitozolik cGMP düzeylerine bağlıdır. Hücre içi cGMP düzeylerini ise sentez (GS) ve yıkım (PDE) enzimleri belirlemektedir. Bugün bilinen 10 ayrı PDE ailesi vardır. Ancak bunlardan PDE 1/2/3/4,5/6'nın özellikleri iyi bilinmektedir. PDE-1 (Kalsiyum-kalmodüline bağımlı PDE):cAMP'yi daha çok da cGMP'yi parçalar. İnhibitörü vinpocetine'dir.PDE-2 (cGMP ile uyarılan PDE): cAMP ve cGMP'yi parçalar. İnhibitörü EHNA'dır. PDE-3 (cGMP ile inhibe edilen PDE): Daha çok cAMP'yi olmak üzere, hem cAMP hem de cGMP'yi parçalar. İnhibitörleri amrinone, milrinone, enoxi-mone, piroximone, trequinsin'dir.PDE-4 (cAMP'ye özgü PDE):cAMP'yi parçalar.

İnhibitörü rolipram'dır.PDE-5 (cGMP'ye özgü PDE): cGMP'yi parçalar. İnhibitörü: zaprinast, dipiridamol, sildenafil'dir. PDE-6 (Retinal PDE) ve PDE-9: cGMP'yi parçalar İnhibitörü: dipiridamol, sildenafil. PDE-7-8 : sadece cAMP ile hidrolize olur. PDE-10-11: camp ve cGMP' yi parçalar. Organizmadaki farklı hücreler farklı PDE tiplerini içermektedir. Korpus kavernozumda PDE-2/3/4/5'in; miyokardiyumda PDE 1/2/3/4/-7/8/9'un; damar düz kasında PDE-1/2/3/4/5'in varlığı gösterilmiştir. Sildenafilin inhibisyonuna neden olduğu PDE-5 enzimi, damar ve korpus kavernozum düz kasları dışında, bağırsak düz kaslarında, trombositlerde ve kondrositlerde de bulunmaktadır. Ayrıca sildenafilin adenosin A_{2a} reseptörlerini (IC₅₀-100 nM), L-tipi kalsiyum kanallarını (IC₅₀ 340 nM) da bloke ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle yüksek derişimlerde yaygın yan etkilerinin ortaya çıkması kaçınılmazdır. Farmakokinetiği: Sildenafilin oral biyoyararlanımı yaklaşık %40'dır.

En yüksek kan derişimine oral alımdan 0.5-2 saat sonra erişmektedir ve plazma proteinlerine yaklaşık % 96 orarında bağlanmaktadır. Bu durumda plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlara (örneğin warfarin) etkileşebileceği (birbirlerinin serbest kan düzeylerini artırabilecekleri) akılda tutulmalıdır. Eliminasyon yarı ömrü 3-5 saattir. Büyük oranda karaciğerdeki sitokrom P450 3A4 enzimleri ile parçalanır ve metabolitleri bağırsak yoluyla atılır. Sitokrom P450 3A4 enzimini inhibe eden ilaçlar ve gıdalar, plazma sildenafil derişimini artırabilirler (bakınız kullanımı sakıncalı olabilecek durumlar).

Yan etkileri: Yan etki olarak baş ağrısı, kızarma (flushing),gastrointestinal rahatsızlık, nazal konjesyon, renki görme bozuklukları, hipotansiyon görülebilir. Nadir olarak akut MI, periarteritis ve ölüm bildirilmiştir.Ancak ölümlerin doğrudan ilaçla ilgili olmaktan çok kullanımla ilgili hatalara bağlı olduğu düşünülmektedir.

1.2.2.17 Verdanafil (Levitra)

Bir başka fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörüdür. Verdanafil ve sildenafil arasında bazı farmakolojik benzerlikler bulunmaktadır. Kandaki maksimum seviyeye 0.7-0.9 saatte ulaşılır. 5, 10 ve 20 mg'lık dozlarda kullanılan verdanafil, %80'e varan başarı oranlarına sahiptir ve diğer PDE5 inhibitörlerinden daha üstün izlenimi vermektedir.

1.2.2.18 Tadalafil

Yapısı diğer grup üyelerinden farklı olan yeni bir fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörü olup kavernoza doku gevşemesi yapmaktadır (Lau ve Adaikan 2006). Tadalafil, sildenafil ve vardenafil'den daha yavaş kana karışır. Maksimum kan düzeyine 2 saatte ulaşılır. Klinik veriler tadalafil'in yarılanma ömrü, (kan düzeyinin yarı yarıya azalması için gereken süre) rakiplerinden daha uzun (17,5 saat) olup 36 saat boyunca etkinlik sağlar (Francis ve Corbin 2003). Her ne kadar başka dokularda düz kas kasılması üzerine etkileri çalışılmış olsa da; tadalafil ve vardenafilin miyometriyum düz kas dokusunda kasılma üzerine etkileri bilinmemektedir.

1.2.3 Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Fırat üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi. Bu çalışmada 45 tane Wirgin cinsi Wistar dişi rat kullanıldı, her gün çalışılacak sayıda rat laboratuvardan günlük olarak temin edildi. Çalışılan ratların diöstrus evresinde ve sekiz haftalıktan küçük olmamasına dikkat edildi.

Servikal dislokasyondan sonra ratların batin bölgesi açıldı batin bölgesindeki iç organlar explore edilerek uterus lokalize edildi uterusun her iki horn bölgesinden disseke edilerek düz kasları zedelemeyen çıkarıldı ve bekletmeden petri kutusunda bulunan krebs solusyonunun içine alındı. Önceden belirlenen ebatlarda hazırlanan preparatlar izole organ banyosuna asılarak oluşan kasılmaları kayıt edilecek hale getirildi.

1.2.3.1 İzole Organ Banyosu

Bu sistem, uterus preparatlarının yerleştirildiği hazne, çözelti bulunan depo ve hazneler arasında krebs çözeltisinin akmasını ve boşalmasını sağlayan iletim hortumlarıyla, izometrik güç dönüştürücüden oluşmaktadır. Tüm sistem ceket tarzındaki yapısı sayesinde, termostatlı dolaşım pompasından sağlanan 37 derecedeki distile suyla dışarıdan ısıtılmaktadır.

İzole organ banyosunun içinde dolaşan krebs solusyonu %95 O₂ ve %5 CO₂ gaz karışımıyla sürekli gazlandırıldı. İzometrik güç dönüştürücüsü (MAY IOBS 99) myometriyum şeridinde meydana gelen kasılmayla oluşan gücü biyoelektriksel potansiyellere dönüştürmektedir. Elde edilen biyoelektriksel potansiyeller de amlifikatöre aktararak amplifiye edilmekte ve oradan analog/dijital ana birim vasıtasıyla bilgisayar ortamına aktararak kayıt edilmektedir. Veriler Biopac 10.0 programının bulunduğu bilgisayar ortamında kaydedilmektedir.

1.2.3.2 Kullanılan Solusyonlar

Çalışmada PH 'ı 7.4 olan Krebs solusyonu kullanıldı. Kullanılan solusyon literatürde izole sıçan myometriyum kasılmalarının kayıt edilmesinde kullanılmış içeriğe sahipti.

Şekil.3 Krebs Solusyonu

	MM/l	Mol ağırlık	g/l	500 ml
NaCL	118	58.44	6.88	3.44
KCL	4.7	74.56	0.35	0.18
MgSO4	1.2	246.4	0.3	0.15
KH2PO4	1.18	136.1	0.16	0.08
Glikoz	11.5	180.2	2.07	1.04
EDTA	0.016	372	0.005	0.0025
NaHCO	15.8	84.1	1.33	0.665
CaCL2	2.0	142.2	0.32	0.16

Distile su kullanılarak hergün taze olarak hazırlanan krebs solusyonunun pH'ını ölçülerek gerektiğinde 7.4'e ayarlandı. Solusyon hazırlanırken kalsiyum klorür ve magnezyum klörür ayrı ayrı çözüldükten sonra toplam çözeltiliye ilave edildi. Solusyon hazırlama esnasında ilave edilen kimyasal içeriğin tamamen çözünmesini sağlamak ve çökmeyi önlemek için solusyon sürekli çalkalandı.

1.2.3.3 Uterus Preparatlarının Hazırlanması

Çalışmada Wistar cinsi 45 yetişkin virjin tipi dişi sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar günlük olarak yapılan deney sayısı kadar temin edildi. Deneyde kullanılan ratların 8 haftalıktan küçük olmamasına dikkat edildi. Servikal dislokasyondan sonra ratların batin bölgesi açıldı ve iç organlar ekarte edilerek, ovaryumlar ve uterus gövdesi arasında kalan iki uterus hornu dikkatlice kesildi. Uterusun disseksiyonundan sonra bekletilmeden krebs solusyonu bulunan petri kutusuna alındı. Uterus dokusu üzerinde bulunan yağ dokuları temizlendikten sonra preperat hazırlanma işlemine geçildi. Preperatlar 1x0.2x0.2 cm ebatlarında hazırlandı. Uterus tüpleri uzunlamasına disseke edilerek açıldı. Alt ucu halka şeklinde bağlanarak içinde krebs çözeltilisi bulunan çift ceketli izole organ banyosu cihazına üst ucu ise düz bir düğüm atılarak güç dönüştürücü transducere bağlandı.

1.2.3.4 Deney Prosedürü

Wistar cinsi 10 haftalık ratlardan 1x0.2x0.2 cm ebadlarında petri kutusunda bulunan krebs solusyonu içinde uterus preparatları hazırlandı. Hazırlanan alt ucu 2.0 ipekle ipele halka şeklinde izole organ banyosunun alt kısmına üst ucu ise düz bir düğümle izometrik güç çevirgecine sabitlenerek organ banyosuna vertikal olarak asıldı. Deney başlamadan önce deneyin gerçekleştiği sistemin standardizasyonu yapıldı. İzometrik güç çevirgecine 1 gramlık ağırlık asılarak yazılım ortamındaki değerler bu ağırlığa göre ayarlandı ve sistem 1 gramlık gerimi göstermek üzere kalibre edildi. Uterus preparatları izole organ banyosuna asıldıktan sonra mikrovida hareket ettirilerek preparata bir gramlık bir istirahat gerimi uygulandı ve myometriyumun bu gerime uyum sağlaması için 30 dakika beklendi. Bu süre içinde düzenli kasılma göstermeyen preparatlar deneysel çalışmadan çıkarıldı. Bu süre içinde on dakikada bir uterus preparatı taze krebs solusyonu ile yıkandı Sürenin sonunda kasılmalar kayıt edilmeye başlandı ve 10 dakika izlenen bu kasılmalar kontrol amaçlı kullanıldı.

Sürenin bitiminde 200Mic. Litre Tadalafil ve verdanafil dozları izole organ banyosunda bulunan uterus preparatına uygulandı, 10 dakika kayıt izlendikten sonra kasılmaların frekans, amplitüd ve eğri altında kalan alan üzerine olan etkileri değerlendirildi. Yine aynı preparata 20. Dakikada 400 mic. Litre 30. Dakikada 600 mic. Litre Tadalafil ve verdanafil dozları verilerek myometriyum kasılmasının frekans, amplitüd ve eğri altında kalan alan üzerine olan etkileri değerlendirildi.



Resim 1. İzole organ kayıt sistemi

1.2.3.5 İstatistik Yöntemler

Bütün veriler ortalama \pm standart hata (Mean \pm SEM) olarak verildi. İstatistiksel değerlendirme ve grafik çizimlerinde sırasıyla SPSS 10.0 ve orgin 5.0 istatistik programı kullanıldı. Amplitüd ve frekans değerlerinin ikili karşılaştırmaları için student's t testi, üçlü karşılaştırmaları için ise Kruskall-Wallis varyans analiz testi kullanıldı. Kasılma eğrisi altınd kalan alanlar yüzde birim olarak hesaplandı. Anlamlılık düzeyi bakımından $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

1.2.4 Bulgular

Çalışmada kullanılan toplam 45 miyometriyum kesitinin 38 tanesinde istirahat gerimine adaptasyon periyodunda düzenli kontraksiyonlar gözlemlendi; düzensiz kontraksiyon gösteren 5 veya spontan aktivite göstermeyen 2 kas çalışma kapsamından çıkarıldı.

Tadalafilin miyometriyum kontraksiyonlarına olan etkisi incelendiğinde 200 ve 400 µl dozunda ilacın uygulanmasının kontraksiyonlar üzerinde herhangi bir etkisi olmazken, 600 µl olarak bu ilacın uygulanmasına bağlı olarak kasılma frekansının spontan kasılmalara göre önemli şekilde azaldığı belirlendi (Tablo 1; $P<0.01$). Kasılma frekansı üzerine verdanafilin bu parametreye olan etkisi incelendiğinde kullanılan dozların herhangi birisinde bir etki oluşturmadığı tespit edildi (Tablo 2).

Tadalafil ve verdanafilin kasılma amplitüdü üzerine olan etkileri değerlendirildiğinde 600 µl dozundaki tadalafil kasılma amplitüdünü belirgin şekilde azaltırken ($P<0.05$), diğer dozlarda herhangi bir etki oluşmadı. Benzer şekilde verdanafil uygulaması da kullanılan bütün dozlarda hiçbir etki oluşturmadı (Tablo 2).

Kasılma eğrisi altında kalan alan üzerine olan etkileri incelendiğinde tadalafilin 600 µl dozunun bu alanı belirgin şekilde azalttığı görüldü (Tablo1; $P<0.05$). Bu parametreye vardenafilin etkisi incelendiğinde kullanılan dozların hiçbirisinde herhangi bir etki oluşmadığı tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1: Tadalafil Kasılma Frekansı, Amplitüdü ve Eğri Altında Kalan Alan Üzerine Etkileri

	Spontan Kasılma	200 µl	400 µl	600 µl
Frekans (kasılma sayısı/ 10 dk.)	7.00±3.00	5.50±2.09	4.44±2.35	2.77±2.22*
Amplitüd (mgr)	1954.10±503.20	1690.40±562.60	1523.00±591.70	1214.30±716.30**
Eğri altında kalan alan	2932±486	2438±332	2072±340	1445±211**

* $P<0.01$; ** $P<0.05$

Tablo 2: Verdanafilin Kasılma Frekansı, Amplitüdü ve Eğri Altında Kalan Alan Üzerine Etkileri

	Spontan Kasılma	200 µl	400 µl	600 µl
Frekans (kasılma sayısı/ 10 dk.)	6.83±2.93	6.00±3.42	5.44±3.97	5.44±2.85
Amplitüd (mgr)	2208.10±1015	1884.40±974	1472.00±1062	1221.30±916.30
Eğri altında kalan alan	6932±525	5161±407	4781±396	3823±360

1.2.5 Tartışma

Çalışmanın bulguların genel olarak değerlendirildiğinde fosfodiesteraz inhibitörlerinden olan tadalafilin izole sıçan miyometriyumundaki spontan kasılmalar üzerine olan etkilerinin doz bağımlı olarak kasılmaları baskıladığı şeklindedir. Özellikle bu baskılanma en yüksek doz olan 600 µl'de belirgin şekilde ortaya çıkmaktadır. Başka bir fosfodiesteraz inhibitörü olan vardenafilin ise tadalafilin aksine kullanılan herhangi bir dozunda çalışılan parametrelerde herhangi bir etki oluşturmadığı görülmüştür.

Fosfodiesterazlar tarafından yıkılmasına ilave olarak, cGMP hücrelerden atılır. Bu atımda cGMP için ATP bağımlı bir atım pompası bulunur. Bu pompa aynı zamanda multiilaç direnç proteini 5 olarak tanımlanır. Bahsedilen bu proteinin fosfodiesteraz 5 (PDE5) ile birlikte genitouriner sistemin düz kasında tanımlanmıştır (Nies ve ark 2002). PDE inhibitörlerinin bu multi ilaç proteinini güçlü bir şekilde inhibe eder. Bu nedenle sildenafil gibi bir PDE inhibitörünün multi ilaç (multidrug) direnç proteinine bağlanması korpus kavernozum kasındaki gevşemenin diğer bir yolunu oluşturur.

cGMP protein kinaz G ile etkileşmek suretiyle sıkı bağlantı yapıları olan gap junction'ı ve iyon kanallarını etkilemek suretiyle kalsiyumun hücreye girişini azaltmak suretiyle sitoplazmik Ca seviyelerini azalttığı, miyozin kinazı inaktive ettiği ve bu yolla düz kas hücrelerinin gevşemesine neden olduğu kabul edilir (Lau ve Adaikan 2006). Ancak, insan kavernozum kasında sildenafilin kalsiyumla aktive edilen potasyum kanallarını aktive etmediği ve direkt gevşetici etkisinin de bu kanalın açılması nedeniyle olmayabileceği rapor edilmiştir (Lee ve Kang 2001).

Gerçekleştirilen başka bir çalışmada sildenafil, tadalafil ve vardenafil gibi fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin, bu inhibe edici aktivitesinden ayrı olarak, kalsiyum mobilizasyonunu düzenlemek suretiyle korpus kavernozum kasında gevşemeye neden olduğu kabul edilmiştir. Vardenafil ve tadalafilin yapılarından kaynaklanan farklılıklarının kalsiyum girişini farklı şekilde etkileyebileceği de rapor edilmiştir (Lau ve Adaikan 2006).

Buna ilave olarak tadalafil yapısı diğer grup üyelerinden farklı olan yeni bir fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörü olup kavernozum doku gevşemesi yapmaktadır (Lau ve Adaikan 2006). Tadalafil, vardenafil'den daha yavaş kana karışır. Klinik veriler tadalafil'in yarılanma ömrünün, (kan düzeyinin yarı yarıya azalması için gereken süre) rakiplerinden

daha uzun (17,5 saat) olup 36 saat boyunca etkinlik sağlayabildiği rapor edilmiştir (Francis ve Corbin 2003). Bu çalışmada da doza bağlı olarak başka dokularda olduğu gibi miyometriyum kontraksiyonlarını belirgin şekilde baskıladığı belirlenmiştir.

Verdanafil bir başka fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörüdür. Verdanafil ve sildenafil arasında bazı farmakolojik benzerlikler bulunmaktadır. Kandaki maksimum seviyeye 0.7-0.9 saatte ulaşılır. 5, 10 ve 20 mg'lık dozlarda kullanılan verdanafil, %80'e varan başarı oranlarına sahip olduğu daha önce ki çalışmalarda farklı dokularda belirlenmesine rağmen bu araştırmada çalışılan miyometriyumda bir etki oluşturmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde gerçekleştirilen başka bir araştırmada fosfodiesteraz inhibitörleri olan sildenafil, tadalafil ve vardenafilin sıçan anococcygeus kasındaki kontraksiyonlara olan etkisi araştırılmıştır. Bahsedilen çalışmada bu PDE5 inhibitörlerinin endojen ve eksojen nitrik oksit seviyelerini artırmak suretiyle etki oluşturduğu ve bu etki de vardenafilin, sildenafil ve tadalafilden daha güçlü olduğu belirlenmiştir (Toque ve ark 2009). Aynı çalışmada in vitro olarak vardenafilin cGMP yıkımını önlemede sildenafil ve tadalafilden daha güçlü olduğu da rapor edilmiştir. Yine Toque ve ark (2008) tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise tadalafilin, verdanafil ile kıyaslandığında kalsiyum tutucu etkisinin daha baskın olduğu ve böylece kalsiyum mobilizasyonunu azalttığı böylece pulmoner arterlerde damar gevşetici etkisinin arttığı belirlenmiştir. Benzer bir bulgu Ghofrani ve ark (2004) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada da rapor edilmiştir. Aksine sıçan aortası üzerinde gerçekleştirilen benzer bir araştırma da ise vardenafilin ilgili dokuda cGMP seviyelerini artırmasına ilave olarak kalsiyum tutulmasını etkilemek suretiyle PDE5'i inhibe ederek gevşemeye neden olduğu, ancak benzer etkinin bahsedilen dokuda tadalafil ve sildenafil tarafından oluşturulmadığı belirlenmiştir (Teixeria ve ark 2006).

Bir PDE5 inhibitörü olan sildenafilin sıçan uterus kontraksiyonları üzerine olan etkisinin incelendiği bir çalışmada sildenafilin değişik oksitotik ajanlar tarafından oluşturulan kasıcı etkiyi inhibe ettiği ve bu etkininde bu ilacın cGMP üzerine olan etkisinden kaynaklandığı belirtilmiştir (Agha ve ark 2001).

Bizim araştırmamızda ise virjin sıçanlarda izole miyometriyum kontraksiyonlarında PDE5 inhibitörleri olan tadalafil ve verdanafil kullanıldı. Konuyla ilgili literatür taramalarında bu ilaçların miyometriyum kontraksiyonları üzerine olan etkisinin incelendiği araştırmaların yeterli düzeyde olmadığı ve ağırlıklı olarak vasküler yataklardaki etkisinin araştırıldığı görülmektedir. Bahsedilen ilaçların aynı dozları

kullanılmasına rağmen elde edilen sonuçlarda farklılıklar olduğu görüldü. Nitekim yukarıda bahsedilen çalışmalarda farklı dokularda PDE5 inhibitörlerinin değişik etkiler oluşturduğu ve bu etkilerin dokulara göre farklılık gösterdiği rapor edilmiştir. Mevcut araştırmanın bulguları fosfodiesteraz inhibitörleri olan tadalafil ve verdanafilin sıçan miyometriyumundaki spontan kasılmalar üzerindeki etkisinin farklı olduğunu ortaya koymaktadır. Ortaya çıkan bu farklılığın her ne kadar ilaçlar PDE5 inhibitörü olsa da bu ilaçların yapısal farklılığı ve ilgili dokunun bu ilaca verdiği farklı cevaptan kaynaklanabileceğini söylemek mümkündür.

1.2.6 Sonuç ve Öneriler

Çalışmanın sonuçları sıçanlarda izole miyometriyum kontraksiyon parametreleri olan frekans, amplitüd ve kasılma eğrisi altında kalan alanı tadalafil'in doz bağımlı olarak belirgin şekilde baskıladığı belirlenmiştir. Ancak verdanafil tarafından bu parametreler üzerinde herhangi bir etki oluşturmadığı görüldü. Verdanafil uygulamasında ortaya çıkan bu etki muhtemelen doz ve süre ilişkisinden kaynaklanabilir. Bundan sonraki çalışmalarda verdanafil uygulamasının farklı doz ve sürelerle uygulanması konuyla ilgili yeni bilgiler edinmemizi sağlayabilir.

1.3 KAYNAKLAR LİSTESİ

- Agha AM1, Taha RA. Sildenafil inhibits agonist-evoked rat uterine contractility: influence of guanylyl cyclase inhibition. *Eur J Pharmacol.* 2001;428(3):343-8.
- Andersson KE, Forman A, Ulmsten U. Pharmacology of labor. *Clin Obstet Gynecol.*1983;26(1):56-77.
- Begum-Hasan J, Murphy BE. In vitro stimulation of placental progesterone production by, 19-nortestosterone and C19 steroids in early human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75(3):838-45.
- Benedetto C, Petraglia F, Marazio L, Chiarolini L, Florio P, Genezzani A.R, Massobrio M. Corticotropin- relasing hormon increase prostoglandin F2 α aktivite on human myometriyum in vitro. *Am j obstet Gynecol.* 1994;171:126-31.
- Bhattacharyya S, Chaudgry J, Das C. Antibodies to HCG inhibit progesterone production from human syncytiotrophoblast cells. *Placenta.* 1992;13(2):135-9.
- Buhimschi I, Yallampalli C, Dong YL, Garfield RE. Involvement of a nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in control of human uterine contractility during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1577-84.
- Caritis SN. Treatment of preterm Labour: A review of the therapeutic options. *Drugs.* 1983;26(3):243-61.
- Carvajal JA, Germain AM, Huidobro-Toro JP, Weiner CP. Molecular mechanism of Cgmp mediated smooth muscle relaxation. *J Cell Physiol.* 2000;184:409-20.
- Challis JR. Characteristics of parturation. In Creasy RK & Resnik R (eds). *Maternal-Fetal Medicine: principles and practice.* Philadelphia: WB Saunders;1994.482p.
- Challis JR. Characteristics of Parturation. In RK Creasy & R Resnik (eds). *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice.* Philadelphia:WB Saunders; 1994:482p.

Challis JRG, Mitchell BF. Hormonal control of preterm and term parturition. *Semin Perinatol.* 1981;5(3):192-202.

Challis JRG, Olson DM. Parturition. In E Knobil & J.Neil (eds). *The Physiology of reproduction.* New York: RavenPress; 1988:2177 p.

Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, DuBard MB, Davis RO, Entman SS, et al. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(1 Pt 1):78-84.

Csapo AI. Force of labor. *Principles and practice of obstetrics and perinatology.* John Wiley and Sons; 1981.761p.

Cunningham F.G, McDonald P.C, Gant N.F,Levano K.J, Gilstrap III L.C, Hankins GDV, Clark SL. 20th Edition. *U.S.A Williams obstetrics;* 1997.

Cunningham FG, McDonald PC, Gant N. *Williams obstetrics.* 22nd Ed. London; WB Saunders Co.;2005.

Cunningham G, Macdonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. *Williams Obstetrics. Physiology of pregnancy.* 19 th Ed. Norwalk: Prentice-Hall, Inc.; 1993.81-246pp.

Cunningham G, Macdonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC: *Willians Obstetrics. Physiology of pregnancy.* 19 th Ed. Norwalk: Prentice-Hall, Inc; 1993; 81-246 pp.

Francis SH, Corbin JD. Molecular mechanisms and pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 antagonists. *Curr Urol Rep.* 2003;4:457-65.

Francis SH, Corbin JD. Molecular mechanisms and pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 antagonists. *Curr Urol Rep.* 2003;4:457-65.

Garfield RE, Hayashi RH. Appearance of gap junctions in the myometrium of the women during labour. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140(3):254-60.

- Garfield RE, Miller SM. Control of myometrial contractility: role and regulation of gap junctions. *Oxf Rev Reprod Biol.* 1988;10:436-490.
- Garfield RE, Sims S, Daniel EE. Gap junctions: Their presence and necessity in myometrium during parturition. *Science.* 1977;198 (4320):958-60.
- Garfield RE, Blennerhassett MG, Miller SM. Control of myometrial contractility: Role and regulation of gap junction. *Oxf Rev Reprod Biol.* 1988;10:436-90.
- Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadaş B, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1488-96.
- Gonik B, Creasy RK. Preterm Labor: its diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(1):3-8.
- Hall IP. Isoenzyme selective phosphodiesterase inhibitors: Potential clinical uses. *Br J Clin Pharmacol.* 1993;35:1-7.
- Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji. Çeviri; Yegen BÇ, Alican İ, Solakoğlu Z. On İkinci Baskı, Yüce Yayınları, Nobel Tıp Kitabevi; 2014.*
- Hennan JK, Diamond J. Evidence that spontaneous contractile activity in the rat myometrium is not inhibited by NO-mediated increases in tissue levels of cyclic GMP. *Br J Pharmacol.* 1998;123:959-67.
- Hirst JJ, Halushan GJ, Cook MJ, Novy MJ. Plasma oxytocin and nocturnal uterine activity: maternal but not fetal concentrations increase progressively during late pregnancy and delivery in rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(2 Pt 1):415-22.
- Huszar G. Physiology of the myometrium. In RK Creasy & R Resnik (eds). *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice.* Philadelphia: WB Saunders; 1994:133p.

- Jain V, Shi SO, Vedernikov YP, Saade GR, Chwalisz K, Garfield RE. In vivo effects of corticotropin-releasing faktör in pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(1 Pt 1):186-91.
- Johansson B, Somolyo AP. Electrophysiology and excitation- contraction coupling. *The handbook of physiology: Baltimore, Williams and Wilkins; 1980.*198p
- Kadayıfçı O, Evrücke İE, Yazır M. Doğum fizyolojisi ve normal doğum temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Editörler: Kışnişci HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderođlu S. Güneş kitapevi, Ankara; 1996.
- Keirse MJ. Nev perspectivee for the for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(2):618-28.
- Kilicarslan H, Yildirim S, Bagcivan I, Gokce G, Sarac B, Sarioglu Y. The effect of chronic renal failure on phosphodiesterase inhibitor-induced relaxation responses in rabbit cavernosal strips. *Eur J Pharmacol.* 2003;462(1-3):155-60.
- Kirschbaum T. Antibiotics in the treathment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168(4):1239-46.
- Kışnişci H. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Güneş kitapevi Ankara; 1996.264s.
- Kühn R, Uckert S, Stief CG, Truss MC, Lietz B, Bischoff E, et al. Relaxation of human ureteral smooth muscle in vitro by modulation of cyclic nucleotide-dependent pathways. *Urol Res.* 2000;28(2):110-5.
- Lau LC, Adaikan PG. Mechanisms of direct relaxant effect of sildenafil, tadalafil and vardenafil on corpus cavernosum. *Eur J Pharmacol.* 2006;541:184-90.
- Lau LC, Adaikan PG. Mechanisms of direct relaxant effect of sildenafil, tadalafil and vardenafil on corpus cavernosum. *Eur J Pharmacol.* 2006;541:184-90.

- Lee SW, Kang TM. Effects of nitric oxide on the Ca²⁺-activated potassium channels in smooth muscle cells of the human corpus cavernosum. *Urol Res.* 2001;29:359–65.
- MacLennan AH. Relaxin-a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1981;21(4):195-202.
- Mitchel BF, Chalis JR, Lukash L. Progesterone Synthesis by human amnion, chorion, and decidua at term. *AM J Obstet Gynecol.* 1987; 157(2):349-53.
- Nathanielz PW. Comparative studies on the initiation of labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;78:127-132.
- Nies AT, Spring H, Thon WF, Keppler D, Jedlitschky G. Immunolocalization of multidrug resistance protein 5 in the human geni-tourinary system. *J Urol.* 2002;167:2271–5.
- Norwitz ER, Robinson JN. A Systematic approach to the management of preterm labor. *Semin Perinatol.* 2001;25(4):223-35.
- Nuwayhid B, Rahabi M. Beta-sympathomimetic agents: use in perinatal obstetrics. *Clin Perinatol.* 1987;14(4):757-82.
- Roberts JM. Current understanding of pharmacologic mechanism in the prevention of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol.* 1984;27(3):592-605.
- Ronald S. Gibbs, Beth Y. Karlan, Arthur FH. Çeviri Editörleri: Ayhan A, Taşkiran Ç, Dursun P. Danforth"s Obstetrics and Gynecology Güneş Kitabevi İstanbul; 2010. 5279-291pp.
- Schudt C, Dent G, Rabe KF. Phosphodiesterase inhibitors. In: Page E (ed). *The handbook of immunopharmacology.* Academic Press, London. 1996.
- Shneider MA, Dauies MC, Honour JW. The timing of placental competence in pregnancy after oocyte donation. *Fertil Steril* 1993;59(5):1059-64.
- Strigl R, Pfeiffer U, Erhardt W, Krieglsteiner P, Fischbach F, Blümel G. Does the administration of the calcium antagonist verapamil in the tocolysis with betasympathicomimetics still make sense? *J Perinat Med.* 1981;9(5):235-47.

- Teixeira CE, Priviero FB, Webb RC. Differential effects of the phosphodiesterase type 5 inhibitors sildenafil, vardenafil, and tadalafil in rat aorta. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006 ;316(2):654-61.
- Telfer JF, Itoh H, Thomson AJ, Norman JE, Nakao K, Campa JS, et al. Activity and expression of soluble and particulate guanylate cyclases in myometrium from nonpregnant and pregnant women: down-regulation of soluble guanylate cyclase at term. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5934-43.
- Thorburn GD, Challis JR. Endocrine control of parturition. *Physiol Rev.* 1979;59(4):863-918.
- Toque HA, Priviero FB, Zemse SM, Antunes E, Teixeira CE, Webb RC. Effect of the phosphodiesterase 5 inhibitors sildenafil, tadalafil and vardenafil on rat anococcygeus muscle: functional and biochemical aspects. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009;36(4):358-66.
- Toque HA, Teixeira CE, Priviero FB, Morganti RP, Antunes E, De Nucci G. Vardenafil, but not sildenafil or tadalafil, has calcium-channel blocking activity in rabbit isolated pulmonary artery and human washed platelets. *Br J Pharmacol.* 2008;154(4):787-96.
- Truss MC, Stief CG, Uckert S, Becker AJ, Wefer J, Schultheiss D, Jonas U. Phosphodiesterase 1 inhibition in the treatment of lower urinary tract dysfunction: from bench to bedside. *World J Urol.* 2001;19(5):344-50.
- Willcox DL, Yovich JL, McColm SC, Philips JM. Progesterone, cortisol and oestradiol-17 Beta in the initiation of human parturition: Parturition between free and bound hormone in plasma. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985;92(1):65-71.
- Wilson T, Liggins GC, Whittaker DJ. Oxytocin stimulates the release of arachidonic acid and prostaglandin F₂ alpha from human decidual cells. *Prostaglandins.* 1988;35(5):771-80.

Wolfe CD, Petruckevitch A, Quertero R, Carabelli P, Poston L, Kerkez S, et al. The rate of rise of corticotrophin releasing factor and endogenous digoxin-like immunoreactivity in normal and abnormal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97(9):832-7.

Yallampalli C, Izumi H, Byam-Smith M, Garfield RE. An L-arginine–nitric oxide cyclic guanosine monophosphate system exists in the uterus and inhibits contractility during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(1 Pt 1):175-85.

Ziatnik FJ. (1996) Normal doğum eylemi ve doğum. Çeviri editörü: Erez S. 1. Baskı, Yüce Yayınevi, İstanbul; 1996.105- 128 s.