

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**GEBE SIÇANLARDA İSRADİPİNİN İZOLE MYOMETRİYUM
KASILMALARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet NALBANT

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr Selahattin KUMRU

ELAZIĞ – 2008

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

.....**Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

..... _____

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Tez aşamasında bilimsel ve akademik tecrübesiyle daima yol gösteren danışman hocam Sayın Doç. Dr Selahattin KUMRU'ya, asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr Bilgin GÜRATESH'e, Sayın Doç. Dr Hüsnu ÇELİK'e, Sayın Yrd. Doç. Dr Mehmet ŞİMKEK'e ve tez hazırlanmasında yakın ilgisinden dolayı Sayın Doç. Dr Selim KUTLU'ya, Sayın Prof. Dr Ahmet AYAR'a ve öğretim görevlisi Sayın Dr. Mete ÖZCAN'a teşekkür ederim. Eğitim süresince tanışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire, ebe, sekreter ve diğer yardımcı sağlık personeline ayrıca teşekkür ederim. Bu zorlu maratonda bana olan desteğini esirgemeyen sevgili eşim Seda NALBANT'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Dünya sağlık örgütünün tanımlamasına göre 20–37. haftalar arasında olan doğumları erken doğum olarak tanımlanmaktadır. Erken doğum, perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Farklı sebeplerden dolayı erken doğumun sıklığı giderek artmaktadır. Prematür ölümlerin çoğu organ yetmezliğine bağlı olup, respiratuar distres sendromu, nekrotizan enterekolit ve intraventriküler kanama bunlardan bazılarıdır. Yeni doğan ölümlerinin % 83'ü 37 haftadan önceki doğumlarda görülür ve bunun da en önemli kısmını 29. haftadan önceki doğumlar nedeniyledir. Prematürite bakımı pahalı ve uzun bir süreç olduğundan erken doğumun önlenmesi daha da önem kazanmaktadır. Tedavide kullanılan tokolitik maddeler gebelik süresini artırmalı, yeni doğan sonuçlarını iyileştirmeli ve maternal ve fetal yan etkileri bulunmamalıdır. Ancak günümüzdeki mevcut tedavi seçenekleri bunların hepsini karşılayamadığından yeni tedavi seçenekleri araştırılmaktadır.

Çalışmamızda ikinci kuşak dihidropiridin grubu kalsiyum kanal antagonisti olan İsradipin'in erken doğumun engellenmesindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda izole organ banyosu kullanılarak, gebeliğin 18. günündeki sıçanlardan alınan myometriyum şeritlerindeki spontan, oksitosin ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ verilerek oluşturulan kasılmalar üzerinde İsradipin'in tokolitik etkisi incelenmiştir. 7 adet gebe sıçan uterusundan hazırlanan myometriyal şeritler rastgele gruplara ayrıldı. İsradipin 1 ng/ml, 10 ng/ml, 0.1 µg/ml ve 1 µg/ml dozlarında kümülatif olarak kullanıldı. Grup 1 (n=7)'de spontan kasılmalar üzerine, grup 2 (n=7)'de oksitosinle uyarılmış kasılmalar üzerine, grup 3 (n=7)'te PGF $_{2\alpha}$ ile uyarılmış kasılmalar üzerine İsradipin etkisi araştırıldı. Grup 4 (n=7)'de kalsiyumsuz ortamdaki oksitosinle indüklenmiş kasılmalar izlendi. Grup 5 (n=7)'te ise kalsiyumsuz ortamdaki oksitosin ile uyarılmış kasılmalar üzerine İsradipin'in 1 µg/ml dozdaki etkisi araştırıldı. Verilerin istatistiksel analizi Wilcoxon Signed Ranks Test ile gerçekleştirildi. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

İsradipin, 1., 2. ve 3. gruplarda kasılmaların frekans ve genlik parametrelere üzerinde istatistiksel olarak anlamlı inhibisyon yaptı. 1 µg/ml dozda ise bütün gruplarda tam inhibisyon ortaya çıktı. Elde edilen bu sonuçlar erken doğumun

önlenmesinde İsradipin'in etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak in vitro hayvan modelindeki bu etkiler insan çalışmalarıyla desteklenmeli ve diğer tokolitik ajanlarla etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Erken doğum, tokoliz, isradipin

ABSTRACT

World Health Organization defines preterm labour as labour occurring between 20-37 weeks of gestation. Preterm labour is still an important cause of perinatal mortality and morbidity. Due to different reasons, the incidence of preterm labor is gradually increasing. Majority of preterm death are due to organ failure and respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhages are few examples of these organ failures. 83% of neonatal deaths are observed in neonates coming to death before 37 weeks of gestation and an important proportion of these are because of pregnancies terminated before 29 weeks. Since premature care is an expensive and long lasting process, the prevention of premature delivery becomes a more important process. Tocolitics used in treatment must increase the pregnancy duration, must make the neonatal outcomes better and must not have adverse effects on mother and fetus. Since the treatment used today do not answer these, new treatment options are still investigated. In our study, the effect of isradipine, a dihydropyridine group calcium channel antagonist, has been examined to prevent the preterm labor.

In this study, we examined the tocolitic effect of isradipine on spontaneous and, oxytocin and prostaglandin $F_{2\alpha}$ induced myometrial contractions in strips obtained from rat, 18th day of pregnancy, by using isolated organ bath. Myometrial strips obtained from 7 pregnant rats are grouped randomly. Isradipine used at cumulative doses as 1ng/ml, 10ng/ml, 0.1 μ g/ml, 1 μ g/ml. The effect of isradipine on spontaneous contractions in group 1 (n=7), on oxytocin induced contraction in group 2 (n=7) and on prostaglandin $F_{2\alpha}$ induced contraction in group 3 (n=7) were investigated. Oxytocin induced contractions in calcium free medium are observed in group 4 (n=7). The effect of 1 μ g/ml dose of isradipine on oxytocin induced contraction in calcium free medium is examined in group 5 (n=7). Data were analyzed by Wilcoxon Signed Ranks Test. $p < 0.05$ is consider statistically significant.

Isradipine had significant inhibition on frequency and amplitude parameters of contractions in 1st, 2nd, and 3rd groups. Isradipin completelly abolished the contractions in 1 μ g/ml dose in all groups. These results show that isradipine may be

an effective agent in prevent of preterm labour. But, these results provide by in vitro experimental animal model need to be supported with human studies and effectiveness and reliability of this agent must be compared with other tocolytics.

Key Words: Preterm labour, tocolysis, isradipine.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMA LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.2. Myometrial Kasılmaların Düzenlenmesi	2
1.3. Faz 0 Gebelik Dönemi	4
1.4. Faz 1 Gebelik Dönemi	6
1.4.1. Hipotalamo Hipofizer Adrenal Eksen Matürasyonu	7
1.4.2. Kortizolün Etkisi	8
1.4.3. Primat Fetuslarda Hipotalamo Hipofizer Adrenal Eksen Fonksiyonu ve Doğumun Aktivasyonu	8
1.4.4. Progesteronun Gebelik Üzerine Etkisi	9
1.5. Faz 2 Gebelik Dönemi	9
1.5.1. Oksitosinin Rolü	9
1.5.1.1. Oksitosin Reseptörleri	10
1.5.1.2. Sinyal Mekanizması	10
1.5.2. Prostaglandinlerin Rolü	11
1.5.2.1. Prostaglandinlerin Biyosentezi	12
1.5.2.2. Prostaglandinlerin Metabolizması	14
1.5.2.3. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 'nın Myometriyal Kasılmadaki etki Mekanizması	15
1.5.2.4. Prostaglandinler ve Enfeksiyon	16
1.5.3. Kortikotropin Serbestleştirici Hormonun Rolü	16
1.6. Faz 3 Gebelik Dönemi (İnvölüsyon)	16
1.7. Kalsiyum Kanalları	16
1.8. Kalsiyum Transport Mekanizmaları ve Kasılmada Kalsiyumun Etkisi	17
1.8.1. Hücre zarından kalsiyum akımı	17
1.8.2. Sarkoplazmik Retikulumdan Kalsiyum Salınması ve Tutulması	18
1.8.3. Uterus Kasılma ve Gevşeme Mekanizması	18
1.9. Spontan Myometriyal Kasılmaları	19

1.10.	Erken Doğum	21
1.10.a.	İnsidans	21
1.10.b.	Patogenez	21
1.10.c.	Mortalite ve Morbidite	22
1.10.d.	Epidemiyoloji	22
1.10.e.	Sosyoekonomik Durum ve Maternal Yaş	22
1.10.f.	Çoğul Gebelik	23
1.10.g.	Parite ve Üreme Hikayesi	23
1.10.h.	Uterin Anomaliler	23
1.10.ı.	Enfeksiyon	23
1.10.j.	İmmunolojik Nedenler	23
1.10.k.	Erken Doğum Öyküsü	24
1.10.l.	Tokolitik ajanlar	24
1.10.l.a.	Beta (β) Adrenerjik Agonistler	24
1.10.l.b.	Magnezyum Sülfat	24
1.10.l.c.	PG sentetaz inhibitörleri	25
1.10.l.d.	Nitrit oksid donörleri	2
1.10.l.e.	Atosiban	25
1.10.l.f.	Kalsiyum kanal blokerleri	26
1.11.	İsradipin	26
2.	GEREÇ ve YÖNTEM	29
2.1.	Deney Hayvanlarının ve Deney Materyalinin Hazırlanması	29
2.2.	İzole Organ Banyosu ve Kayıt Sistemi	30
2.3.	Deney Protokolü	31
2.6.	İstatistiksel Analiz	32
3.	BULGULAR	33
4.	TARTIŞMA	41
5.	KAYNAKLAR	44
6.	ÖZGEÇMİŞ	61

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No:
Şekil 1: Spontan Kasılmalara İsradipin'in Etkisi.	33
Şekil 2: İsradipin'in Spontan Kasılmaların Frekansına Etkisi	34
Şekil 3: İsradipin'in Spontan Kasılmaların Genliğine Etkisi	34
Şekil 4: Oksitosinle İndüklenmiş Kasılmalara İsradipin'in Etkisi.	35
Şekil 5: İsradipinin Oksitosin İle Uyarılmış Kasılmaların Frekansına Etkisi	36
Şekil 6: İsradipinin Oksitosin İle Uyarılmış Kasılmaların Genliğine Etkisi.	36
Şekil 7: $PGF_{2\alpha}$ İle İndüklenmiş Kasılmalara İsradipin'in Etkisi.	37
Şekil 8: İsradipin'in $PGF_{2\alpha}$ ile Uyarılmış Kasılma Frekansına Etkisi	38
Şekil 9: İsradipin'in $PGF_{2\alpha}$ ile Uyarılmış Kasılma Genliği Üzerine Etkisi	38
Şekil 10: Kalsiyumsuz ortamda OT'le indüklenmiş kasılmalar.	39
Şekil 11: Kalsiyumsuz ortamda oksitosinle uyarılmış kasılmalara isradipinin etkisi.	40

KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
AVP:	Arginin vasopresin
ATP:	Adenosine Three Phosphate
Ca ⁺² :	Kalsiyum
cAMP:	cyclic Adenosine Mono Phosphate
cGMP:	cyclic Guanosine Mono Phosphate
CX-43:	Konneksin-43
CRH:	Kortikotropin Serbestleştirici Hormon
DAG:	Diaçilgliserol
Dk:	Dakika
DHEA:	Dehidroepiandrosteron
DHEAS:	Dehidroepiandrosteron sulfat
E:	Östrojen
ED:	Erken Doğum
Fİ:	Fosfoinositol
FLA ₂ :	Fosfolipaz A ₂
FLC:	Fosfolipaz C
GTP-Gs:	Guanosine Three Phosphate-binding protein Gs
GJ:	Gap Junction
HHE:	HipotalamoHipofizer Adrenal Eksen
IP ₃ :	İnositoltrifosfat
KAM:	Kalmodulin
KİP:	Kontraksiyon İlişkili Protein
MMP:	Matriks Metalloproteinaz
mRNA:	messenger Ribonucleic Acid
Mg:	Miligram
ml:	Mililitre
MHZK:	Miyozin Hafif Zincir Kinaz
nM:	Nanomol
NO:	Nitrik Oksit

NOS:	Nitrik Oksit Sentetaz
OT:	Oksitosin
OTR:	Oksitosin Reseptörü
PKC:	Protein Kinaz C
PTHİP:	Paratiroit Hormon İlişkili Peptit
PGI ₂ :	Prostasiklin
PGS-1:	PG Sentaz tip 1
PKA:	Protein Kinaz A
PG:	Prostaglandin
SR:	Sarkoplasmik Retikulum
TGFβ:	Transforming Growth Faktör β

1. GİRİŞ

Dünyada var olan bütün canlı türlerinde, nesillerin devamı için üreme esas süreci oluşturmaktadır. Memeli türlerinde gebelik ve doğuma hazırlanma, birçok fizyolojik mekanizma sonucu şekillenmektedir. Doğum ise bugün tam olarak anlayamamış birçok nöronal, endokrin ve lokal faktörlerin oluşturduğu karmaşık bir süreçtir.

1.1. Genel Bilgiler

Doğum fetal ve maternal faktörlerin karşılıklı etkileşimleri sonucunda fetusun uterustan uterus dışına atılması olayıdır. Gebelik süresince uterus sessiz olarak kalmaktadır. Ancak koordine ağrılar başladığında buna servikal yumuşama ve dilatasyon eşlik ederek fetusun geçişini mümkün kılmaktadır. Miat doğumlarda fetal organ maturasyonu ile doğum süreci arasında senkronizasyon bulunmaktadır. Ancak erken doğumlarda (ED) bu senkronizasyonun kaybolduğu görülmektedir. ED bütün gebeliklerin % 8-10'unu oluşturmakta ve son 40 yıldır ED insidansı artmaktadır (1). Düşük sosyoekonomik durum ve fertilitate tedavisinin etkisi ED'un insidansının artmasına katkıda bulunan faktörlerden sadece birkaçıdır (2). ED, yeni doğan mortalite ve morbiditesinde önemli bir faktör olarak kalmaya devam etmektedir. Bununla birlikte ED'un önlenmesinde kullanılmakta olan ajanlardan hiçbiri tokolitik bir ajandan beklenen hedefleri tam olarak karşılayamamaktadır.

Yeni doğan bakımındaki gelişmeler prematürite nedeniyle olan yeni doğan mortalitesini azaltsa da prematürite yeni doğan ölümlerinin hala en önemli nedenidir. ED'un efektif olarak önlenmesi için myometriumun rölatif sessiz olduğu dönemden aktif kontraksiyonların olduğu döneme geçiş esaslarının iyi anlaşılması gerekmektedir. ED'un nedenleri başlıca üç grup altında toplanabilir. Bunlar a) iyatrojenik (fetal distres, preeklampsi gibi obstetrik müdahale gerektiren durumlar), b) enfeksiyonun eşlik ettiği veya etmediği erken membran rüptürü, c) idiyopatik. Bu faktörlerin önem sırası değişmekle beraber birçok kaynak ED'ların % 30-40'nın altta yatan bir enfeksiyon durumuyla, % 40-50'sinin de idiyopatik olduğunu belirtmektedirler (3).

1.2. Myometriyal Kasılmaların Düzenlenmesi

Gebelik süresince olan myometrial kontraksiyonlar koordine olmayan veya Braxton-Hicks kontraksiyonları olarak adlandırılmaktadır. Gebeliğin son dönemlerinde uterus kontraksiyonlara ve doğuma yol açan uyarılara hazırlanmaktadır (4).

Bu uyarılar maternal, fetal, lokal ve mekanik olabilmektedir. Gebeliğin sonlarında koordine uterus kontraksiyonlarının artması yüksek frekans ve genlikli kontraksiyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu spontan veya eksojen uterotoninlere cevap olarak ortaya çıkabilmektedir. Uterusun sessiz dönemden kontraksiyonların olduğu döneme geçişi 'aktivasyon' olarak tanımlanmaktadır (5).

Uterus, gebelik süresinin % 95'inde faz 0 dönemiyle ilişkili olarak sessiz olmaktadır. Faz 1 dönemiyle bağlantılı olarak aktivasyon önemli ölçüde mekanik uyarılardan etkilenmektedir ve bu östrojen (E) gibi uterotrofinler tarafından düzenlenmektedir. Faz 2 dönemindeki uyarılarla bağlantılı olarak prostaglandin (PG) ve oksitosin (OT) gibi endojen uterotoninler aktive myometriumu etkilemektedirler. Postpartum involüsyon faz 3 dönemiyle ilişkilidir.

Myometriyumun preterm ve term kasılması aktin ve myozin moleküllerinin konfirmasyonel değişikliklerine bağlı olup bu değişiklikler kontraktıl proteinlerin birbirlerinin üzerinden kayarak myositlerin kısalmalarına neden olmaktadır. Konfirmasyonel değişiklikler için gerekli olan *Adenosine Three Phosphate* (ATP), Miyozin Hafif Zincir Kinaz (MHZK) enzimi tarafından myozin hafif zincirinin fosforilasyonundan sonra myozin tarafından oluşturulmaktadır. MHZK enzimi myometrial kasılmaların uyarılması ve engellenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. MHZK doğrudan kalsiyum (Ca^{+2}) bağlayıcı protein olan kalmodulin (KAM) tarafından aktive edilmektedir ve bu aktivasyon için dört adet Ca^{+2} iyonu gerekmektedir. Aktive KAM'ın MHZK bağlanmasıyla gerçekleşen konfirmasyonel değişiklikler myozin hafif zincirinde fosforilasyona neden olmaktadır. MHZK ayrıca Protein Kinaz A (PKA) tarafından da fosforilasyona maruz kalmaktadır. Ancak, bu etkileşim enzimin Ca^{+2} -KAM'e afinitesini azaltarak inhibisyona neden olmaktadır (6).

MHZK'nın düzenlenmesi büyük ölçüde incelenmiştir. Bu enzimin aktivitesinin hücre içi Ca^{+2} ve *cyclic Adenosine Mono Phosphate* (cAMP) miktarlarını etkileyen

hücre içi mekanizmalar tarafından belirlendiği bilinmektedir. Uterotoninler, hücre içi Ca^{+2} miktarını reseptör aracılı kanallar ile Ca^{+2} akışını artırarak veya sarkoplazmik retikulum (SR) gibi hücre içi depolardan Ca^{+2} salıverilmesini artırarak etkilerini göstermektedir. cAMP veya *cyclic Guanosine Mono Phosphate* (cGMP) miktarını artıran maddeler sırayla Ca^{+2} 'un hücre içi depolardan salıverilmesini veya MHZK aktivitesini azaltarak inhibisyona neden olmaktadır.

Pato ve ark. gebe koyun uterusundan elde edilen MHZK enzimini tanımlamışlardır (7). Bu enzimin 160 kDa ağırlığında ve myozin hafif zinciri için yüksek substrat spesifitesinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca enzim aktivitesi için mutlaka Ca^{+2} ve KAM gerekmektedir, bunların yokluğunda ise enzim inaktif olmaktadır. Ca^{+2} -KAM kompleksinin MHZK'a bağlanması enzimdeki katalitik bölgenin ortaya çıkmasını sağlayan konfirmasyonel değişikliklere neden olmaktadır. Gevşeme, myozin hafif zincirinin tip 2A fosfatazlar tarafından defosforilasyonu ile ya da MHZK enzim aktivitesinin azaltılması yoluyla olmaktadır. Gevşeme mekanizmasında son anlatılan yol Ca^{+2} miktarının azaltılarak Ca^{+2} -KAM kompleksinin MHZK'dan ayrılması şeklinde olmaktadır. β adrenerjik agonist, relaksin ve prostasiklin (PGI_2) gibi inhibitör ajanlar etkilerini hücre içi cAMP düzeyini artırarak göstermektedirler (8).

Bu inhibitör etkili maddelerin hücredeki spesifik reseptörlerine bağlanması *Guanosine Three Phosphate-binding protein Gs* (GTP-Gs) kompleksinin α , β ve γ alt birimlerine ayrılmasına neden olmaktadır. α ünitesi cAMP miktarını artırmak için adenilat siklaz aktivitesini artırır. cAMP, PKA'yı aktive ederek düzenleyici proteinlerin fosforillenmesine neden olmaktadır. Aktive PKA, MHZK'ı fosforilize ederek onun Ca^{+2} -KAM bileşiğine bağlanmasını azaltır ya da membranda Ca^{+2} bağlanmasını artıran bölgelerin fosforillenmesine neden olarak hücre içi serbest Ca^{+2} miktarının azalmasına neden olmaktadır.

Myometrial Ca^{+2} seviyelerinin düzenlenmesini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır (9,10). Kasılma sırasında hücre içindeki serbest durağan Ca^{+2} miktarı 150 (nanomol) nM'den 500 nM'e kadar artabilir ve bu artış; hücre dışı ortamdan hücre içine olan akımla, hücre içi Ca^{+2} bağlanma bölgelerinden veya hücre içi depolardan salıverilmenin artması ile meydana gelmektedir (11).

Hücre dışından içeriye Ca^{+2} girişi reseptör aracılı kanallar aracılığı ile veya voltaj bağımlı kanallar aracılığı ile gerçekleşmektedir. Sarkoplasmik retikulumdan (SR) Ca^{+2} saliverilmesi fosfoinositol (Fİ) yoluyla harekete geçirilmektedir. Uterotoninlerin plazma membran reseptörlerine bağlanması G protein transduserlerini, fosfolipaz C (FLC)'nin bağlanmasını, inositoltrifosfat (IP_3) ve diaçilgliserol oluşmasını aktive eder. IP_3 hücre içi depolardan Ca^{+2} saliverilmesini artırır. İlginç olarak myometriyumda bağlanan IP_3 , Ca^{+2} tarafından inhibe edilebilirki bu da IP_3 cevabını Ca^{+2} seviyesindeki değişiklikler tarafından düzenlendiğini göstermektedir.

Miat veya ED sırasında myometriyum fonksiyonu için, hücre membranının iç kısmına bitişik iyi gelişmiş hücreler arası gap junction (GJ) bağlantı noktalarına gereksinim vardır (12). GJ'ları oluşturan proteinler konneksin olarak bilinir ve molekül ağırlıklarına göre de sınıflandırılırlar. Garfield, gebe myometriyumda GJ bağlantı noktalarının olmamasının yüksek uyarı direncine ve iyi koordine olamayan uterus kasılmalarına neden olduğunu göstermiştir (13). Doğum başlangıcında GJ bağlantı noktalarında önemli derecede bir artma olmakta, bu artışta elektrik akımının önemli oranda artmasına ve eşzamanlı yüksek amplitüdü uterus kasılmalarının artmasına neden olmaktadır. Sıçanlarda konneksin-43 (CX-43) *messenger ribonucleic acid* (mRNA) ve protein seviyeleri gebelik süresince düşüken, doğumdan 48 saat önce artmaktadır (14). En yüksek mRNA ve protein seviyeleri doğum sırasında görülmektedir.

1.3. Faz 0 Gebelik Dönemi

Farklı canlı türlerinde yapılan çalışmalarda çok sayıda inhibitör maddelerin gebe myometriyum üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bunlardan bir veya birkaçının olmaması doğum başlangıcını, bu maddelerin erkenden yokluğu ise prematür doğum başlangıcını belirleyebilir.

Paratiroid Hormon İlişkili Peptit (PTHİP), myometriyumda üretilir ve onun transkripsiyon hızı progesteron ve *transforming growth faktör β* (TGF β) tarafından artırılır. PTHİP reseptör mRNA sıçan myometriyal dokularında vardır, bu da G protein üzerinden etkisini göstererek hücre içi cAMP düzeyinin artırılabilceğini düşündürmektedir (15).

Relaksin, myometriyal cAMP'yi artırır ve cAMP bağımlı protein kinaz aracılığı ile OT'in uyardığı Fİ döngüsünü inhibe eder (16). Porter ve ark. relaksinın sıçan ve kobaylarda spontan uterus kontraksiyonlarını azalttığını fakat myometriyumun OT'ne duyarlılığını koruduğunu göstermişlerdir (17). Bunun için relaksinın en önemli etkilerinden biri frekans modülasyonudur. ED olgularında ve erken membran rüptüründe relaksin gen ekspresyonu artmaktadır (18). Relaksin proteininin eksojen verilmesi simfizis pubisin ayrılmasını uyarmaktadır ki, bu ayrılma bazı türlerin doğumunda gerekmektedir (19). İn vitro çalışmalarda relaksinın, FLC bağımlı G proteinin PKA aracılı fosforilasyonu ile OT, karbakol ve norepinefrin gibi uyarıcı maddelerin myometriyum üzerindeki etkilerini bloke ettiği bildirilmiştir (3). Relaksinın gebelikteki etkisinin kesin rolü araştırılmaya devam ederken, doğum başlangıcından önce progesteronda azalma, E miktarlarında artma olduğu sırada (insanlarda bu konu tam olarak ispatlanamamıştır) uterus sessizliğinin devamının korunması için relaksin kullanılabilir. Ek olarak relaksinın, santral opioid bağımsız mekanizmalarla plazma OT ve vazopresin seviyelerini artırdığına dair raporlar mevcuttur (20).

İlk defa Lye ve Challis PGI₂ infüzyonunun gebe olmayan koyunlarda uterus kasılmalarını azalttığını göstermişlerdir (21). Sonraki çalışmalarda PGI₂'in insan myometriyumunda da inhibitör etkisi gösterilmiştir ve PGI₂ insanları da içeren birçok türde myometriyumdaki en önemli eikanoit olduğu kesin olarak bilinmektedir.

Son zamanlarda myometriyal kasılmanın endojen inhibitörü olarak nitrik oksit'in (NO) potansiyel rolü üzerinde yoğun çalışmalar vardır. NO prekürsörü olan L-arginin veya NO donörü olan sodyum nitroprussit verilmesi, endojen NO sentezini artırarak insanlarda ve sıçanlarda myometriyal kasılmaları inhibe etmektedir. NO sentetaz izoformları RT-PCR kullanılarak insan fetal membranlarında ve koriodesiduada saptanmıştır (22). Birçok araştırmacı NO'in progesteronla birleşerek gebelik boyunca myometriyal durgunluk sağladığını düşünmektedir ancak bu görüş tartışmalıdır. Sıçan gibi türlerde doğumdan önce myometriyum ve desiduada Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) aktivitesi uterus üzerindeki inhibitör etkinin kalkmasını sağlayacak şekilde azalmaktadır.

Kalsitonin gen ilişkili peptit, vazoaaktif intestinal polipeptit ve endojen β adrenerjik polipeptit gibi diğer inhibitör maddeler de etkilerini hücre içi cAMP artmasıyla ve/veya hücre içi Ca^{+2} miktarının azaltılmasıyla gösterirler (23).

1.4. Faz 1 Gebelik Dönemi

Myometriyumun durağan dönemden aktivasyon dönemine geçişi yüksek seviyedeki uterotonik ajanların eş zamanlı, yüksek frekans ve genlikli kasılmaların oluşturmasında anahtar rolü vardır. Challis ve ark. 1994 yılında kontraksiyon ilişkili proteini (KİP) tariflemişlerdir (8). KİP'ler iyon kanallarını, agonist reseptörlerini ve GJ bağlantı noktalarını içermektedir (13).

Myometriyal aktivitenin regülasyonu genetik olarak düzenlenmektedir. Farklı türlerde gebelik süresi de farklılık göstermektedir. Embriyo transferi çalışmalarından da anlaşıldığı gibi gebeliğin süresini belirleyen fetal genotiptir (18).

Fetal genotipin gebeliğin süresini nasıl etkilediğine ait çeşitli mekanizmalar bulunmakla beraber Challis ve ark. hem endokrin hem de mekanik uyarıların bu mekanizmalarda etkili olduğunu savunmuşlardır (3).

Ou ve Lye tek taraflı gebe ratları kullanarak yaptığı çalışmada her iki hornda aynı hormonal uyarılara maruz kalmasına rağmen KİP geni, CX-43, Oksitosin reseptör (OTR) ekspresyonunun gebe horn ile gebe olmayan horn arasında paralellik olmadığını saptamışlardır. Aynı araştırmacılar daha sonraki çalışmalarında 3 mm'den küçük çaptaki tüpü bilateral oferektomize sıçanların uterin hornlarına yerleştirmişlerdir. Tüp yerleştirilen horndaki CX-43 kodlayan mRNA seviyeleri karşı tüpe göre yüksek bulunmuştur. Bu hayvanlara progesteron verilmesi gerilmenin uyardığı CX-43 artışını bloke etmiştir (24). Takip eden deneylerde gerilmenin KİP gen ekspresyonunu artırmasını etkileyip etkilemediğini araştırmışlardır. Buna göre uterusun gerilmesi KİP'lerin up regülasyonunu uyarabilir, ancak bu büyük oranda endokrin çevreye bağımlı olmaktadır (5).

Lye ve ark. (5), gebelik süresince uterus büyümesini 3 ayrı fazda incelemişlerdir. Birinci faz; uterus büyümesi hiperplazi nedeniyle ve endokrin faktörler tarafından kontrol edilmekte olup bu birinci trimesterde gerçekleşmektedir. İkinci faz; gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerini kapsamakta, uterusun büyümesi fetal boyuttaki artma ile yakından ilişkilidir. Üçüncü fazda ise; uterus büyümesinde

fetal büyümeye kıyasla azalma vardır bu yüzden uterus gerginliğinde ve içerisindeki basınçta artma söz konusu olmaktadır. Araştırmacılar artan fetal boyutlarla uyumlu olarak gebeliğin ikinci yarısındaki gerilmenin uyardığı hipertrofi için progesteronun gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Miada yakın zamanlarda birçok türde progesteronda azalma gözlenmektedir bu hormon değerlerindeki azalma uterus büyümesinin fetal büyümeye kıyasla daha az olmasına sebep olmaktadır. Myometriyumdaki bu rölatif daha az büyüme, sırayla KİP gen ekspresyonunda artma ve myometriyal aktivasyona katkıda bulunmaya neden olur.

1.4.1. Hipotalamo Hipofizer Adrenal Eksenin Matürasyonu

Hipotalamo Hipofizer Adrenal eksen yolun matürasyonu primatlarda ve birçok memelide gebeliğin sonlarına doğru görülmektedir. Sir Graham (Mont) Liggins ve Geoffrey Thorburn, koyun ve keçilerde yaptığı çalışmada doğumu başlatan mekanizmanın uterus içindeki fetus olduğunu, bunu da fetusa ait bu eksenin aktivasyonu yoluyla gerçekleştiğini kesin olarak ortaya koymuşlardır. Bu eksenin aktivasyonunun son aşaması da progesteron azalmasıdır (3). Fetal kaynaklı plazma adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol, gebeliğin sonlarına doğru anne karnındaki kuzularda progresif olarak artmaktadır (25). Fakat bu artış gebeliğin son 10 gününde daha da artarak gebeliğin son günlerinde en üst seviyeye çıkmaktadır. Bu bulgular ACTH'un gebeliğin geç dönemlerinde fetal adrenal korteks gelişimi için önemli olmasıyla da uyumludur. Kortizolün doğumdan önce artması özellikle akciğer ve böbrek gibi birçok organ sisteminin matürasyonu için önemlidir. Ayrıca kortizol artması beyin programlarının normal gelişimi içinde kritik öneme sahiptir.

Kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) ve AVP doz bağımlı olarak ACTH üretimini artırmakta ve farklı yollarla kortikotropinleri etkilemektedir. CRH hücre içi cAMP seviyesini artırarak, AVP ise protein kinaz C (PKC) ve FLC aktivasyonu yoluyla etkisini göstermektedir.

1.4.2. Kortizolün Etkisi

Fetal kortizol, koyun plasentası üzerinde steroidogenez paternini değiştirerek etkisini gösterir. Sonuç olarak progesteron üretimi azalır ve plazma E yoğunluğu artar (26).

Plasental steroid yapımındaki değişiklik, plasental P450_{C17}'nin aktivite ve ekspresyonundaki değişiklik ile bağlantılıdır. Plasentadaki bu enzimin gebeliğin sonlarında uyarılması insanlar ile koyunlar arasındaki en önemli farklardandır. Koyun plasental dokuları P450 aromataz aktivitesi içerir, gebeliğin sonlarında bu enzim geninin düzenlenmesinde artma olmaktadır. Progesteron retiminde azalma ve gebeliğin sonlarında maternal ve fetal E retiminde artma myometriyal kasılmayla uyumlu olarak intrauterin dokulardan PG üretimini artırır (27). Fetoplasental niteden E retimi fetal adrenal bezlerde 19 karbonlu bileşiklerin sekresyonu ve aromatisasyonuyla gerçekleşir. Spontan doğumdan 24–48 saat önce PG'lerin plasental üretimi sınırlandırılmaz ve plasentadaki PG sentetaz aktivitesi ve ekspresyonundaki artma, plazma PGE₂ yoğunluğundaki artma ile yakından ilişkilidir.

1.4.3. Primat Fetuslarda Hipotalamohipofizer Eksen Fonksiyonu ve Doğumun Aktivasyonu

İnsan ve diğer primatlarda son zamanlara kadar gebelik süresinin kontrolü koyun fetuslarındaki kadar iyi anlaşılamamıştır. Bununla birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalarda, primatlardaki fetal Hipotalamohipfizer Eksen (HHE) aktivasyonuna neden olan mekanizma koyunlardaki mekanizma ile önemli ölçüde benzerlik göstermektedir. Diğer bir ifadeyle, bu aktivasyonda fetal kortizol ve 19 karbonlu bileşikler önemli rol oynamaktadır.

Babon ve insanlarda olduğu gibi Rhesus maymunlarında da, gebeliğin son dönemlerinde maternal E yoğunluğundaki artma ile fetal adrenal 19 karbonlu steroidlerin özellikle dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS) artması arasında paralellik vardır (28).

Primatlarda maternal E yoğunluğu kademeli olarak artarken gebeliğin son aşamalarında ani bir artış gerçekleşir ve östriol maternal plazma ve idrarda zamanında ve ED'larda artan önemli bir bileşiktir (29).

1.4.4. Progesteronun Gebelik Üzerine Etkisi

Eksojen progesteron verilmesi, sadece KİP gen ekspresyonunu engellemez aynı zamanda doğumun başlamasını bloke eder (30). İnsanlarda maternal plazma veya uterus dokusundaki progesteronda azalmaya ait kanıt yoktur, RU486 gibi progesteron reseptör antagonistlerinin kullanılması uterus aktivitesinin artmasına ve doğumun başlamasına neden olabilir. İnsanlarda progesteron yapımındaki lüteoplasental şift 5–6. haftalarda görülür. Bu çalışmalara göre progesteron reseptör sistemi, gebelik sırasında alt segment üzerinde fonksiyonel olmaktadır. CX–26 gibi progesteron cevap genlerinin ekspresyonundaki artma progesteronun gebelik sırasında alt uterus segmentinin fonksiyonu için gerekli olduğunu desteklemektedir.

1.5. Faz 2 Gebelik Dönemi

Myometriyal aktivasyon, myometriyumun kontraktıl ajanlara karşı hazırlanmasında önemlidir. Çok sayıda agonist tanımlansa da ençok OT ve stimulatuar PG'ler üzerinde durulmaktadır.

1.5.1. Oksitoinin Rolü

Uterus düz kasını (myometriyum) stümüle ederek uterusun motilitesini artıran ilaçlara oksitosik ilaçlar denir. Bunlar genellikle : (a) doğum eylemini başlatmak için (indüksiyon), (b) doğumdan sonra uterus büzülmesini ve plasentanın atılmasını hızlandırmak, postpartum kanamayı önlemek veya kontrol altına almak için ve (c) bazı durumlarda tıbbi aborsiyon yapmak için kullanılır. OT desiduada PG sentezini de artırır. Desidudaki prostağlandinler myometriyuma nüfuz ederler; uterus tonus ve motilitesini artırarak OT'in aynı yerdeki direkt etkisini pekiştirirler (31).

Son çalışmalarda OT genlerinde null mutasyon taşıyan sıçanların normal gebelik ve doğuma sahip olmaları AVP'nin kompensatuar etkisini yansıtabilir (32). ED'un önlenmesinde OTR antagonistlerinin rölatif inefektif olduğunu gösteren çalışmalarda bu hormonun doğuma katkıda bulunduğunu ancak doğum için zorunlu bir element olmadığını düşündürmektedir (33). Dolaşımdaki OT ve doğum arasındaki görünen çelişkinin açıklanmasının bir yönü de, myometriyumun doğum öncesi ve doğum sırasında OT duyarlılığının önemli derecede artması bunun da myometriyal OTR gen ekspresyonunun birkaç katı oranında artmasıyla açıklanabilir (34). Ayrıca

güncel çalışmalarda, OT'in doğumun lokal mediyatörü olarak da etki ettiği düşünülmektedir. İnsan ve sıçanların uterus ve fetal membranlarında OT gen ekspresyonu gösterilmiştir (35). İnsan fetal membranları OT mRNA sentezler ve bu dokularda OT mRNA transkript seviyeleri doğum sırasında artmaktadır (36).

1.5.1.1. Oksitosin Reseptörleri

OT etkisini reseptörleri üzerinden gerçekleştirmektedir. Yedi adet transmembran bölgesi vardır ve sınıf 1 G protein kenetli reseptör ailesinin üyesidir. OT'den ziyade OTR fonksiyon ve ekspresyonundaki değişiklikler doğumun başlamasında daha önemli olabilir. Diğer G protein ailesi üyelerinden farklı olarak OTR ekspresyonunda ani ve hücreye özel artma ve azalmalar gözlenebilir. Gebelik sırasında, uterustaki OTR ekspresyonu iki kat artabilir ve bu da OT'e olan duyarlılığın artmasına neden olabilir. Gebeliğin sonunda OTR'nde artma, insanlar ve diğer birçok türlerde görülmektedir. OTR ve doğum, steroid yoğunluğundaki değişiklikler bağlı olarak etkilenmektedir. E, gebe olmayan oferektomize sıçan uterusundaki OTR sayısını artırabilir (37). Östrojen reseptör antagonistlerinin gebeliğin sonlarına doğru kullanılması OTR mRNA ve peptit seviyelerinde azalmaya neden olarak doğumun gecikmesine sebep olabilmektedir (38). E'in bu etkisi eş zamanlı progesteron verilmesiyle engellenebilir. İlginç olarak, seks siteroitlerinin oferektomize koyunlarda OTR ekspresyonuna direk etkisi gösterilememiştir (39). Ayrıca endometriyum epitelyal hücre kültürlerinde de progesteron OTR mRNA seviyelerini etkilemez (40). Bu da bize OTR'nün dolaşımdaki faktörlerden ziyade bölgesel faktörler tarafından düzenlendiğini düşündürmektedir.

İnsanlardaki OTR daha kompleks bir regülasyon sistemine sahiptir. OTR gen protomor bölgesinin yapısal özelliği proenflamatuar sitokinlerin OTR gen transkripsiyonunda etkili olduğunu desteklemektedir.

1.5.1.2. Sinyal Mekanizması

Miyositlerde OTR Gαq/11 alt üniteleri aracılığıyla membran fosfolipitlerine bağlı bulunmaktadır. Sinyal iletilmesi bu yolun aktivasyonu ile gerçekleşir. FLC, IP₂'in IP₃ ve 1,2 diaçilgliserol'e (DAG) hidrolizini uyarır. IP₃, SR üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak Ca⁺² salıverilmesine neden olmaktadır. Sitoplazmadaki bu

Ca^{+2} artışı hücre dışından hücre içine doğru Ca^{+2} akımını artırabilir. Uterus kasılmaları için hücre içi depoların hücre dışı depeolara kıyasla önemi tam olarak bilinmese de her iki deponun da maksimum uterus kasılması için gerekli olduğu düşünülmektedir. Artan Ca^{+2} KAM'e bağlanır ve Ca^{+2} -KAM kompleksi MHZK'ı aktive eder. Aktive olmuş MHZK, miyositlerin kasılma mekanizmasını başlatan myozin hafif zincirinin fosforilasyonuna neden olmaktadır. DAG'un uterustaki etkisi oldukça karışıktır. DAG, PKC'yi aktive eder. PKC için uterustaki substratının ne olduğu kesin olarak bilinmemektedir. OTR sinyal yolunun DAG-PKC basamağı uterusta açık şekilde çalışılmamıştır. Gebe uterusunda birçok PKC izoformu eksprese edilmektedir. PKC'nin uterustaki rolüne ait bilgiler çelişkilidir. Bazı çalışmalarda PKC'nin OT ve endotelin-1'in kasılma etkisini göstermesinde gerekli olduğunu savunurlar (41). Buna karşın endojen DAG'un farmakolojik dozlarda artması OT ile uyarılmış kasılmaların inhibisyonuna neden olur ve bu etki gebelik süresince artarak devam etmektedir (42). Böylece PKC stimülasyonunun etkisi izoformun varlığına, uyarının doz ve süresine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır ve bu etki türe özel olabilir. PKC yolu doğum sürecinde etkili olabilir. Desidua, yüksek yoğunlukta OTR içerir ve bu uterus aktivasyonu sırasında artmaktadır (43). İnsan desidual dokuları OT ile karşılaştırıldığında güçlü uterotonik bir madde olan $PGF_{2\alpha}$ üretilmesini artırır.

1.5.2. Prostaglandinlerin Rolü

PG'lerin preterm ve term doğum sürecinde etkili olduğuna dair sağlam kanıtlar vardır (44). PG'ler doğum sürecini başlatmaktan ziyade faz I den faz II ye geçiş aşamasında etkilidirler. $PGF_{2\alpha}$ reseptörlerinde, sitozolik fosfolipaz A_2 (FLA_2) ve PG sentaz tip 1'de (PGS-1) null mutasyon içeren sıçanlarda doğumun başlamasında gecikme olmakla beraber neonatal viyabilite de azalmıştır (45). $PGF_{2\alpha}$ reseptör yokluğu gebeliğin sonunda efektif lüteolizi engeller, böylece plazma progesteron yoğunluğu korunmaktadır.

Hayvan uterusundaki OTR ekspresyonu progesteron artmasına cevap olarak baskılanır. PG'lerin doğumdaki rolünü gösteren en iyi yöntem kasılmaların başlamasından önce PG üretiminin ölçülmesidir (46). Ayrıca PG sentez inhibitörleri myometriyal kasılmayı baskılar ve gebeliğin uzamasına neden olur. PG'ler, FLA_2 ve

FLC izoenzimlerinin aktivitesiyle membran fosfolipitlerinden oluşturulmaktadır. PLA₂ izoenzimi fetal membranlarda ve myometriyumda lokalizedir. Fosfolipaz A₂'nin sitozolik ve sekretuar formları vardır. Sitozolik PLA₂ aktivitesi, miadında veya erken gebelikte olup da doğum eyleminin başlamadığı hastaların amnion mayisinde doğum eyleminin başladığı hastalara göre daha yüksek olmaktadır. Bu da sitozolik PLA₂'nin bu zamanda baskılandığı şeklinde yorumlanmasına neden olmaktadır. Bu konuda farklı açıklamalar bildirilse de, genel kanı insan gebeliklerinde PLA₂'nin ekspresyonunun fetal membranlarda kademeli olarak arttığı, ancak doğum sırasında önemli derecede artma olmadığı şeklindedir (47).

1.5.2.1. Prostaglandinlerin Biyosentezi

Belirli yağ asitlerinden prostanoid sentezini yapan enzim sistemi vücutta hücre çeşitlerinin tümünde bulunur. Bu nedenle vücutta PGE'ler ve PGF'ler gibi primer PG'lerin sentez edilmediği doku yok gibidir. PG'lerin, PGI₂'lerin ve tromboksanların biyosentezi üç basamaklıdır: a) membran fosfolipidlerinden serbest yağ asitlerinin oluşması, b) serbest yağ asitlerinin siklooksijenazlarla siklik endoperoksidlere oksitlenmesi, c) Siklik endoperoksidlerden yukarıda sayılan 3 prostanoid türünün oluşması. Bu basamaklar aşağıda açıklanmıştır (31).

A. Serbest yağ asitlerinin oluşması: Eikozanoidlerin sentezinde kullanılan yağ asitlerinin kaynağı hücre membranında bulunan fosfolipidlerdir. Fosfolipidlerden serbest yağ asitlerinin oluşumu başlıca iki yolak üzerinden olmaktadır.

1. Fosfolipaz A₂ yolağı: Eikozanoid salıverilmesini artıran stimuluslar, kendilerine özgü reseptörleri ve onlarla ilişkili G proteinlerini aktive ederek veya hücre içine Ca⁺⁺ girişini artırarak genellikle hücre membranında bulunan FLA₂ enzimini aktive ederler. Sonuçta fosfolipidlerin deasilasyon sonucu yağ asitleri serbest duruma geçerler ve geride deasil fosfolipid kalır. Fosfolipaz A₂, Ca⁺²'a bağımlı bir enzimdir. FLA₂ yolağı eikozanoid sentezinde tüm hücre çeşitlerinde aktive edilen yolaktır, fakat hücre çeşitlerinin eikozanoid biyosentezine elverişli fosfolipid havuzunun kapasitesi değişiklik gösterir. Fosfolipidlerden araşidonik asid ve diğer yağ asitlerinin oluşumu, eikozanoid biyosentezinde hız kısıtlayan basamağı oluşturur. Fosfolipaz A₂'nin en az iki izoformu vardır. Bunlardan, salgılanan sekretuar izoformu (sPLA₂) ekstraselüler ortamda sitoplazma membranı

fosfolipidlerinden araşidonik asidi koparabilir. Hücre içi eikozanoid üretimini sağlayan sitosolik PLA₂ (CPLA₂) izoformu ise hücrelerin Ca²⁺ ile aktivasyonu sırasında perinükleer membrana transfer edilir ve bu membrandaki fosfolipidlerden araşidonik asidi koparır.

2. Fosfolipaz C yolağı: Bu PG sentez yolağı hücre membranında oldukça yaygın bir sinyal transdüksiyon sistemi çeşidini oluşturan fosfoinozimid (fosfatidilinozitol) hidroliz sistemi ile kenetlenmiştir. FLC, fosfolipidin fosfodiester bağını kırar. Böylece meydana gelen DAG'den digliserid lipaz enzimi tarafından araşidonik asid veya benzeri prekürsör yağ asidi koparılır. Sonunda digliserid, 1-asil gliserol üzerinden lizofosfatidik aside çevrilir. Başka bir olayla digliserid, digliserid kinaz aracılığı ile fosfatidik aside çevrilir. Fosfatidik asid, FLA₂ tarafından etkilenerak yeniden araşidonik asid oluşturabilir. Hücre membranındaki serin proteazlar, FLA₂ ve FLC enzimlerini aktive ederler.

B. Siklooksijenazlar (COX) ve serbest yağ asitlerinin siklik endoperoksidlere oksitlenmesi: Bu basamakta araşidonik asid ve diğer yağ asitleri siklooksijenaz (PG G/H sentaz) enziminin etkisine maruz kalırlar. Böylece, araşidonik asid siklik endoperoksidler olan PGG₂ ve sonra PGH₂'ye dönüştürülür. Siklooksijenaz proteini hem siklooksijenaz ve hem de peroksidaz etkinliği gösterir; birinci etkinlik araşidonik asidden PGG₂ oluşmasını, ikinci etkinlik ise PGH₂ oluşmasını katalize eder. Her iki enzim de (COX-1,2) hücrelerde membranlara yerleşmiştir. Membranda çeşitli faktörlerin etkisiyle fosfolipidlerden koparılan araşidonik asidi metabolize ederler. COX-1 ile COX-2 arasındaki en önemli fark COX-1'in esas olarak konstitütif (yapısal) olması yani üretildiği hücrelerde sürekli sentez edilmesi nedeniyle daima var olmasıdır. COX-2 ise bir çeşit reaktif protein sayılabilir. Bu nedenle COX-2 indüklenebilir bir enzimdir. İltihap dokusunda, iltihap hücrelerindeki COX-2 ekspresyonunun artması nedeniyle bol miktarda prostanoidler oluşur ve sistemik enfeksiyon halinde ise bunların plazma düzeyi daha fazla yükselir. COX-1 ve COX-2 moleküllerinde, aspirin ve benzeri-COX inhibitörü non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların bağlandığı inhibitör bağlanma yerlerinin genişliği ve konfigürasyonu farklıdır. Gerek PGG₂ ve gerekse PGH₂ stabil olmayan maddelerdir.

C. Siklik endoperoksidlerden üç prostanoid türünün oluşumu: Biyosentezin siklik endoperoksidlerden sonraki basamakları PG'ler, PGI₂'ler ve tromboksanlar

için farklıdır. Şöyle ki: 1) Hücrelerde oldukça yaygın olarak bulunan endoperoksid E-izomeraz enzimi PGH_2 'den PGE_2 oluşturur. PGH_2 , endoperoksid redüktaz enzimi tarafından $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'ya indirgenir. İnsanda sadece mast hücrelerinde ve trombositlerde bulunduğu gösterilen endoperoksid D-izomeraz enzimi bu hücrelerde PGH_2 'den PGD_2 oluşturur. Karaciğerde ve diğer bazı dokularda varlığı gösterilen 9-hidroksiPG dehidrojenaz enzimi, PGF 'leri PGE 'lere dönüştürebilir. PGE 'ler 9-ketoredüktaz enziminin aracılığı ile PGF 'lere indirgenebilirler. Bu dönüşümlerin biyolojik önemi vardır; çünkü PGE 'ler ve PGF 'ler bazı sistemleri zıt yönde etkilerler. 2) Esas olarak damar ve kapiler endotelinde yerleşmiş bulunan PGI_2 sentaz enzimi PGH_2 'yi stabil olmayan PGI_2 'e çevirir. PGI_2 enzimatik olmayan hidrolizle hızlı bir şekilde 6-keto- $\text{PGP}_{1\alpha}$ 'ya dönüştürülür. Bu, PGI_2 'ye göre daha stabil olan ve onun etkilerini zayıf olarak gösteren veya bazı etkilerini hiç göstermeyen bir metabolittir. Böbrek, karaciğer ve bazı dokularda bulunan 9-hidroksi prostaglandin dehidrojenaz enzimi, 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ yı diğer bir stabil PGI_2 metaboliti olan 6-keto- PGE_1 'e çevirir. Bu sonuncu metabolitin kardiyovasküler ve antitrombotik etkileri insanda PGI_2 'inkilere göre oldukça zayıftır. Aspirin ve benzeri ilaçlarla trombositlerde siklik endoperoksidlerden tromboksan sentezi inhibe edilirse, bu hücrelerde biriken endoperoksidler damar endotel hücrelerine transfer edilirler ve sonuçta endotelde PGI_2 sentezi artırılır. Çeşitli maddeler endotel hücrelerinde PGI_2 üretimini artırır; bunlara örnek olarak Ca^{+2} antagonistleri, kaptopril, dipiridamol, furosemid ve tiazidler gibi diüretikler, nitrogliserin ve diğer nitratlar, hidralazin, propranolol, streptokinaz ve trombin sayılabilir. 3) Trombositlerde bulunan tromboksan sentaz enzimi PGH_2 'yi tromboksan A_2 'ye (TXA_2) dönüştürür.

1.5.2.2. Prostaglandinlerin Metabolizması

PG 'lerin metabolizmasındaki en önemli enzim PG dehidrojenazdır (PGDH). Enfeksiyonun neden olduğu ED olgularında, korionik trofoblast hücrelerinde PGDH mRNA ve aktivitesinde azalma saptanmıştır (48). Enfeksiyonun olmadığı idiyopatik ED olgularındaki PGDH aktivitesi korionik trofoblast hücrelerinde düzenlenmektedir (3).

1.5.2.3. Prostaglandin F_{2α}'nın Myometriyal Kasılmalarındaki Etki Mekanizması

Sitozolik Ca⁺² salıverilmesi, hücrelerin çeşitli hormon ve nörotransmitterlere yanıt olarak birçok hücre tipinde görüldüğü bilinmektedir (49). Buna göre, fosfatidilinositol (Fİ) sinyal mekanizması, Ca⁺² salıverilmesinin görülmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu hadise sırasında fosfoinositid spesifik fosfolipaz C'nin (FİFLC) reseptör aracılı uyarılması, inositol fosfatların özellikle de hücre içi depolardan Ca⁺² salıverilmesine neden olan IP₃ üretiminin artmasına neden olmaktadır. Daha sonra hücre içi depolar aracılığı ile Ca⁺² salıverilme ve geri alınma siklusu sitozolik Ca⁺² salıverilmesinin sürdürülmesine katkıda bulunur. Kadın genital yollarındaki düz kas fazik kasılmaları, sitozolik Ca⁺² salıverilmesi ile eş zamanlı olarak gerçekleşmektedir (50).

Son zamanlara kadar PG'lerin sinyal iletim mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Bugüne kadar PG'lerin hücre membran reseptörlerine bağlandıklarını, bir adet PGF (PGF) reseptörü ve dört adet prostaglandin E (PGE) reseptörü tanımlanmıştır. PGE birçok hücre içi mekanizmayı kullanarak etkilerini gösterirken PGF çoğunlukla Fİ yolunu kullanarak etkilerini gösterir. Daha önceki çalışmalar, uterus myometriyal hücrelerinin PGF_{2α} uyarısına cevap olarak inositol fosfat üretiminin arttığını ortaya koymuşlardır. Philippe ve ark. PGF_{2α}'nın fazik myometriyal kasılmalarındaki hücrel mekanizmalarını açıklamışlardır. Buna göre Fİ yolunun PGF_{2α} ile uyarılması sitozolik Ca⁺² salıverilmesi neden olmaktadır. Hem hücre içi depolarından salıverilme hem de hücre dışından Ca⁺² girişi sonucunda aralıklı Ca⁺² dalgalanması, kontraktıl proteinlerin aktivasyonuna ve fazik myometriyal kasılmaların oluşmasına neden olmaktadır (51).

Hücre içi mekanizmaların anlaşılması, myometriyal sinyal mekanizmalarının aktivasyonunu düzenleyen hormonal ve fizyolojik olayların açığa çıkarılmasında faydalı olabilir. Bundan dolayıdır ki kasılma mekanizmalarının bilinmesi, prematür eyleminin tedavisinde en iyi farmakolojik maddenin belirlenmesi açısından büyük öneme sahiptir.

1.5.2.4. Prostaglandinler ve Enfeksiyon

ED'ların yaklaşık % 30–40'ında altta yatan bir enfeksiyon vardır. Romero ve ark. enfeksiyonun ED'daki rolünü açıkça göstermişlerdir (52). Bakterilerden salıverilen fosfolipaz enzimi, intrauterin dokulardan araşidonik asit salıverilmesini ve PG üretimini artırır. Ayrıca lipopolisakkarit gibi bakteriyel endotoksinler, amniotik veya membran makrofajlarını etkileyerek PG veya sitokin salıverilmesine neden olmaktadır. Enfeksiyondan bağımsız ED, amniotik sıvı PGE yoğunluğu ve fetal membranlarda PG biyosentez aktivitesinde artma olmadan da gerçekleşebilir (3).

1.5.3. Kortikotropin Serbestleştirici Hormonun Rolü

İntrauterin dokulardan üretilen CRH'nın insanların gebeliği ve doğumundaki muhtemel rolü hakkında önemli çalışmalar bulunmaktadır. Pro-CRH mRNA, plasental dokularda ve desiduada gebelik süresince artarak bulunmaktadır (53). Birçok araştırmacı, maternal plazma CRH yoğunluğunun preterm eylemde önemli derecede arttığını açıklamışlardır (54). Maternal plazmadaki CRH artışı, doğum zamanının tahmin edilmesinde kullanılabilir (55). CRH'nın biyolojik aktivitesi dolaşımdaki CRH bağlayıcı protein (CRH-BP) tarafından azaltılır. Normal gebeliğin sonlarına doğru ve preterm eylemden önce CRH-BP seviyelerinde azalma olmaktadır (56).

1.6. Faz 3 Gebelik Dönemi (İnvölüsyon). Fetus ve plasentanın doğumunu takiben uterusun involüsyonunu içerir. Bu küçülme öncelikli olarak OT'in etkisine bağlı gelişmektedir.

1.7. Kalsiyum Kanalları

Hücreyi çevreleyen ve geçirgen olmayan membranda, çeşitli atom ve moleküllerin hücre dışı ve içi arasında transferini sağlayan özel proteinler vardır. Hücre zarından transport iki mekanizma aracılığı ile gerçekleşmektedir. Bunlar ya taşıyıcılar aracılığı ile ya da kanallar aracılığı ile olmaktadır. Kanalların açılması iki şekilde olabilir; birincisi, direk olarak kanal proteinine veya kanalla bağlantılı membran proteinine bağlanarak, ikincisi; transmembran voltajını etkileyerek olmaktadır. İkinci mekanizma voltaj bağımlı kanallar olarak da bilinmektedir. Ca^{+2}

kanalları birkaç alt birimden oluşur. α_1 ünitesi, voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının en önemli alt ünitesidir (iletken porlar oluşturur) ve β , α_2 , γ alt üniteleri yardımcı fonksiyona sahiptir. Bazı Ca^{+2} kanallarının aktivasyon için küçük bir depolarizasyona ihtiyacı varken diğerleri aktivasyon için yüksek derecede membran voltajına ihtiyaç duymaktadır. Düşük membran potansiyelinde açılabilen kanallara T tipi, yüksek membran potansiyelinde açılabilen kanallara ise L tipi kanallar denir. L tipi kanallar, iskelet kasında, düz kaslarda, kalp kasında ve sinir dokusunda bulunabilir.

1.8. Kalsiyum Transport Mekanizmaları ve Kasılmada Kalsiyumun Etkisi

Organizmadaki düz kas kasılması, hücre içi Ca^{+2} dengesinin ayarlanmasına bağlıdır. Ca^{+2} düzeyi, kasılmadan önce düşük yoğunlukta tutulur ve kasılma anında ise çeşitli mekanizmaların yardımıyla hücre içi Ca^{+2} seviyesi artar. Ca^{+2} 'un transportu hücre içi Ca^{+2} dengesinin sağlanmasında anahtar role sahiptir.

1.8.1. Hücre Zarından Kalsiyum Akımı

Visseral düz kas hücrelerindeki Ca^{+2} akımı, voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları tarafından belirlenen membran potansiyeli aracılığı ile kontrol edilmektedir (57). L tipi Ca^{+2} kanalları, birçok düz kasta açığa çıkarılan en sık kanal tipidir (58). L tipi kanallar, ED ve hipertansiyonda myoflamanların aktivasyonu için gerekli Ca^{+2} desteğini sağlar. T tipi Ca^{+2} kanallarının düz kaslardaki fonksiyonel rolü kesin olarak belirlenmemiştir. Düz kas hücrelerine Ca^{+2} akımı, nonspesifik katyon kanalları ve reseptör aracılı kanallar ile de gerçekleşebilir (59).

Hücre membranında iki adet Ca^{+2} transport ailesi vardır. Bunlar plazma membran Ca-ATPaz (PMCA) ve Na/Ca değiştirici'dir. Her ikisinin de etkisi Ca^{+2} 'un hücre dışına atılmasıdır. Plazma membranındaki PMCA, P tipi Ca-ATPaz'dır ve KAM tarafından regüle edilir (60). PMCA'nın dört farklı izoformu vardır ve her birinin farklı bazal aktivitesi, KAM affinitesi, aktivasyon ve inaktivasyon oranları vardır (61). PMCA'nın Ca^{+2} homeostazı ve fonksiyonunda önemli bir rolü vardır (62). İzole uterus düz kas hücrelerindeki Ca^{+2} atılmasında % 70 PMCA ve % 30 oranında da Na/Ca değiştirici sorumludur (63).

Bununla birlikte SR'un da hücre içi Ca^{+2} dengesinin sağlanmasında önemli bir rolü vardır. Na/Ca değiştirici, birçok hücrede bulunur, bir Ca^{+2} iyonunu hücre dışına

atar üç sodyum iyonunu hücre içine alır. Hücre içi yüksek potasyum ve düşük sodyum yoğunluğunun sağlanması için her ikisinin de hücre membranından Na-K ATP az aracılığı ile transportu gereklidir. Bu enzimlerin her birinin spesifik fizyolojik rolü olan farklı izoformlar vardır (64). Na-K ATP az $\alpha 2$ izoformu, Na/Ca değiştirici ile eşleşerek Ca^{+2} hemostazında etkilidir (65).

1.8.2. Sarkoplazmik Retikulum'dan Kalsiyum Salıverilmesi ve Tutulması

Agonistler, hücre membranında IP_3 ve DAG üretilmesine neden olur. IP_3 'nin ana etkisi, spesifik reseptörleri aracılığı ile SR'dan Ca^{+2} salıverilmesini uyarmaktır (66). Ca^{+2} 'un kendisi de SR üzerinde bulunan ryanodin reseptörlerine bağlanarak Ca^{+2} salıverilmesine neden olabilir ve hücre içi depolar kasılma anında sitoplazmik Ca^{+2} 'un artırılmasında önemli etkiye sahiptirler (67). Ca^{+2} 'un SR içine alınması enerji gerektirir. Bu işlem sırasında, SR membranında bulunan Ca-ATP'az kullanılır. Birçok düz kasta Ca^{+2} salıverilmesi ile potasyum (K^+) ve klorür (Cl^-) arasında yakın bir bağlantı vardır (68). Ca^{+2} duyarlı potasyum ve klorür kanalları myometriyumda da bulunmaktadır. Ca^{+2} tarafından aktive edilen potasyum ve klorür kanallarının inhibisyonunun spontan kasılmaların frekansında önemli artma ve azalmalara neden olması bu kanalların kasılmanın kontrolünde önemli olabileceğini düşündürmektedir (69).

1.8.3. Uterus Kasılma ve Gevşeme Mekanizması

Uterus veya diğer düz kaslardaki myozin ve aktin arasındaki ilişki için myozin hafif zincirindeki serin aminoasitinin fosforilasyonu gereklidir (70). Bu fosforilasyon için MHZK'ın Ca^{+2} -KAM kompleksi tarafından uyarılması gerekmektedir. Hücre içindeki Ca^{+2} 'un iki kaynağı vardır; voltaj bağımlı L tipi kanallar aracılığı ile hücre dışından ve SR'dan gelen Ca^{+2} 'dir. Düz kas hücreleri depolarizasyonu sonrasında L tipi Ca^{+2} kanallarını açılmasına neden olur (71). Her fazik kasılma Ca^{+2} akışına eşlik eder ve Ca^{+2} akışı ve kasılmalar L tipi Ca^{+2} kanal blokörleri tarafından engellenir (70). T tipi Ca^{+2} kanallarının insan myometriyumunda Ca^{+2} akışına katkıda bulunduğuna ait bazı kanıtlar vardır (72). Hücre içi Ca^{+2} arttığı halde MHZK inhibe olmuş ise kasılma meydana gelmez (73). Dolayısıyla Ca^{+2} , KAM ve MHZK uterus mekanik aktivitesi için vazgeçilmez öneme sahiptir. Ca^{+2} 'un SR'dan salıverilmesi hem insan hem de hayvan myometriyumunda

gösterilmiştir (74). Hem IP₃ ve hem de ryanodin reseptörleri SR'da bulunur. Bu reseptörlerin aktivasyonu kasılma mekanizmasında önemli rol oynamaktadır.

Myometriyumun gevşemesinde Ca⁺², KAM, MHZK kompleksindeki mekanizmalar devreye girmektedir. Burada myozin hafif zincir kinaz, myozin fosfatazlar tarafından defosforilize edilir. Hücre içi Ca⁺² yoğunluğu, L tipi kanallar kapandığı ve Ca⁺² atılma mekanizması aktive olduğu için azalır. Bu azalma Ca⁺²'un KAM'den ayrılmasına ve MHZK'in inaktivasyonuna neden olur (70). Ca⁺²'un hücre dışına atılması PMCA ve Na/Ca değiştirici tarafından gerçekleştirilir. Uterus her iki taşıyıcıyı açığa çıkarabilir (75). Na/Ca değiştirici Ca⁺²'a düşük affinitesi vardır ancak yüksek kapasiteye sahiptir. Subplazma membran aralığındaki iyon konsantrasyonu stoplazmadan farklıdır (76). Bu durum Na⁺¹/Ca⁺² değiştirici'nin yüksek Ca⁺²'un yoğunluklarında Ca⁺²'un hücre dışına atılmasını kolaylaştırmaktadır. Na⁺¹/Ca⁺² değiştirici'nin aktivitesi hücre zarının her iki tarafındaki Na⁺¹ gradientine bağlıdır. PMCA'nın hücre içi istirahat Ca⁺² seviyelerinin korunmasında etkili olduğu sanılmaktadır ve Ca⁺² için yüksek affiniteye sahiptir (71). SR da sitozolik Ca⁺² azaltılmasına katkıda bulunur. Gevşeme mekanizması birçok agonist için hedef olabilir. OT, hücreden Ca⁺² atılımını azaltarak kasılma gücünün artmasına neden olabilir. Birçok vazodilatör etkilerini NO-cGMP sinyal yolu üzerinden göstermektedir. Ca⁺² desensitizasyonu olarak bilinen yol ise cGMP tarafından myozin fosfatazların uyarılmasıyla fosfatın myozinden ayrılmasını sağlayarak inhibitör etki sağlanır, diğer taraftan myozin fosfatazların inhibisyonu ile Ca⁺² duyarlılığı artırılabilir. Bu sensitizasyon tonik kasılmalara neden olabilir. Hücreye Ca⁺² girişini ve myozin fosforilizasyonunu belirleyen aksiyon potansiyelidir.

1.9. Spontan Myometriyum Kasılmaları

Prostanoid reseptörleri vasküler ve nonvasküler visseral düz kaslarda bulunmakta olup düz kas kasılmasını düzenlemektedir. PG'ler *invivo* ve *invitro* uterus kasılmalarını değiştirebilir, COX inhibitörleri ve PGF reseptör antagonistleri doğumu geciktirebilir. PG'ler ve reseptörleri, servikal olgunlaşmaya ve uterus kasılmasına düz kas hücrelerine direk etkiyle veya OTR'nü artırarak indirek etkiyle katkıda bulunmaktadır (77,78). Myometriyumda hem COX-1 hem de COX-2 yapılsa da doğum başlangıcında özellikle COX-2 mRNA ve protein ekspresyonunda

anlamli derecede artma olmaktadır (79). Bu da, COX-2 mRNA ve protein ekspresyonunun gebelik ve dogum sirasinda uterus kasilmalarinin duzenlenmesinde kritik bir oneme sahip oldugunu dusundurmektedir. Indometazin gibi PG sentez inhibitörleri ve SC-560 gibi COX-1 selektif inhibitörlerin uterusun spontan kasilmalari üzerine etkili olmalari, endojen PG'lerin uterusun kasilma aktivitesinde etkili olabilecegini dusundurmektedir. Gebe olmayan hayvan uterusundan hazirlana şeritlerde genellikle ritmik spontan kasilma paterni görülmektedir. Ancak spontan kasilmalarin tam olarak mekanizmasi ortaya konamamakla birlikte spontan kasilma ile baglantili bazı mekanizmalar ileriye sürülmüştür.

Cao ve ark. (80), gebe olmayan hayvanlarda COX-PG üzerine yoğunlaştıkları çalışmada COX-1'in PG sentezinde önemli bir enzim olduğunu ve endojen PG'lerin özellikle longitudinal düz kasların spontan kontraktile aktivitesini düzenlediğini göstermişlerdir. COX-1 inhibitörleri spontan kasilmaların hem frekans hem de genliklerini azaltarak etki eder. Gebe olmayan domuz uterus şeritlerindeki çalışmada COX-2 inhibitörlerinin spontan kasilmalar üzerine etkili olmadığını ancak PGE₂ ve PGF_{2α} yoğunluklarını azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları COX-1 tarafından sentezlenen PG'lerin uterusun longitudinal tabakasındaki spontan kasilmaların pozitif regülasyonuna katkisi olduğunu düşündürmektedir. COX-1 inhibitörlerinin uterus spontan kasilmalar üzerindeki etkisi özellikle longitudinal kaslarda belirgindir. Longitudinal ve sirküler tabakalar arasında spontan kasilmaların farklı olması, COX-1 ve kontraktile prostanoit reseptörlerinin farklı dağılımından kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak, COX-1 ve PG reseptör sistemi memelilerin uterusunda hem gebelik hem de gebelik haricinde uterusun kasilma aktivitelerini düzenleyen önemli bir mekanizmadır.

Gebe ve gebe olmayan insan çalışmalarının sonuçları da Cao ve ark. nın sonuçlarıyla uyumaktadır (81-84). Ovaryum steroidleri uterus motilitesini etkileyen önemli etkenlerdir. Spontan kasilmalardaki değişiklikler bu hormonların direk etkisine bağlı olabilir. Uterus aktivitesi gebelik evresine ve östrus durumuna göre değişmektedir (85). İnsanlarda foliküler dönemdeki E seviyeleri yüksek olduğu için uterus kasilmalarinin genlikleri yüksek olmaktadır (86).

Bundan başka, invitro koşullarda 17-β östradiol verilmesi ovaryektomili sıçanlarda uterus kasılmalarını artırırken (87), progesteron ise PG ve OTR'nü ve Ca⁺² kanallarını azaltarak kontraksiyonları azaltmaktadır (88).

Son zamanlarda, NO'in seks steroidlerinin uterus üzerine etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir (89). NO'in üreme sistemindeki etkilerinden biri de spontan kasılmaların düzenlenmesidir (90). NO, guanilat siklaz aktivitesini dolayısıyla cGMP yoğunluğunu artırarak (91) gebelik veya menstruasyonun safhasına göre uterus kasılmalarını azaltır (92) veya inhibe eder (93). Bununla beraber üreme sistemindeki NOS dağılımı ve onun aktivitesindeki değişiklikler uterus kasılmalarının düzenlenmesinde etkili olabilir (94). Uterus büyüyen fetus, plasenta ve amniotik mayiye adaptasyon sağlamak için boyutlarını hiperplazi ve hipertrofi ile artırmaktadır. Doğumdan önce myometriyum sessiz ve serviks kapalıdır. Uterus büyümesine paralel olarak OTR mRNA ve protein ekspresyonunda önemli derecede artmaktadır. Bu artış gebe olmayanlara göre 300 kattan daha fazladır. Yapılan hayvan deneyleri tarafından da desteklenen bulgulara göre (95) polihidramniyos, çoğul gebelik ve fetal makrozomi gibi klinik durumlarda ED sıklığındaki artma, mekanik uyarılar neticesinde OTR mRNA ekspresyonundaki artmayla bağdaştırılabilir (96). Bu OTR mRNA'daki artış OT duyarlılığının artmasında ve spontan kasılmaların başlamasında etkili bir mekanizmalardan biridir.

1.10. Erken Doğum

Son adet tarihi kesin olarak bilinen bir gebenin 20–37 haftalar arasında doğumun gerçekleşmesi ED olarak tanımlanmaktadır. ED, perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Farklı sebeplerden dolayı ED'un sıklığı giderek artmaktadır.

1.10.a. İnsidans: Irklar arasında farklı olmakla beraber tüm gebeliklerin %7-12'sinde görülmektedir. Ciddi perinatal mortalite ve morbiditeye neden olan ED'un insidansı mevcut tanı ve tedavi seçeneklerine rağmen azalmamıştır (97).

1.10.b. Patogenez: Eldeki mevcut bilgilere göre uterusun preterm kontraktıl aktivitesi; desidua, fetal membranlar ve myometriyum arasındaki karşılıklı lokal reaksiyonların ürünüdür. Bunlardan en önemlileri uterus kasılmalarına, servikal dilatasyona ve fetal membranların zayıflamasına neden olan interlökin, PG, endotelin

ve diğer parakrin proenflamatuar mediyatörlerdir. Bu maddelerin salınması ve olayların tetiğini çeken en önemli etken ise enfeksiyondur.

1.10.c. Mortalite ve Morbidite: Perinatal ölümlerin % 75'i prematür doğumlar nedeniyledir ve bu ölümlerin 2/3'den fazlası 32. gebelik haftasından önce olan doğumlara bağlıdır (98). Prematür ölümlerin çoğu organ yetmezliğine bağlıdır. Yeni doğan ölümlerinin % 83'ü 37 haftadan önceki doğumlarda görülür ve bunun da en önemli kısmını 29. haftadan önceki doğumlar nedeniyledir (99).

1.10.d. Epidemiyoloji: 37. haftadan önce doğan çocuk prematür olarak tanımlanmaktadır. ED, toplumun coğrafi ve demografik özelliklerine bağlı olarak tüm doğumların % 6–15'ni oluşturmaktadır. ED'un nedenleri ve oranları şu şekilde sıralanabilir.

1. Spontan ED
2. Çoğul gebelik ve ilişkili komplikasyonlar
3. Preterm prematür membran rüptürü
4. Gebeliğin hipertansif hastalıkları
5. İntrauterin gelişme geriliği
6. Antepartum kanama
7. Uterin anomali, servikal yetmezlik

1.10.e. Sosyoekonomik Durum ve Maternal Yaş: Meslek, gelir düzeyi ve eğitim durumundaki olumsuzluklar artmış ED eğilimiyle bağlantılıdır ve ED eyleminin en bağlantılı olduğu konulardan biri de anne yaşıdır (100). Anne yaşına bağlı etkenler yaştan ziyade yaşın getirdiği faktörlere bağlı olabilir. İleri anne yaşındaki gebelerin daha çok seksüel eş ve genital enfeksiyonlar ve artmış myom riskinden kaynaklanabilir. İleri anne yaşı ile beraber yaşla birlikte artan myom gibi faktörlerin etkili olabileceği Jacobson ve ark. tarafından da ortaya konulmuştur (101). Gebeliğin son don dönemindeki folat eksikliği, düşük anne yaşı ve vücut-kitle indekleri preterm eylem ile ilişkili bulunan diğer faktörlerdir (102,103). ED eğiliminin artması kötü beslenme, sigara içiciliğinde artma, kokain gibi keyif verici ilaçların kullanılmasında artma, artmış fetal büyüme geriliği, yetersiz antenatal bakım, genital yol enfeksiyonlarında artma, fiziksel güç gerektiren işlerde çalışma ve olumsuz psikolojik faktörlerin artması nedeniyledir. Günümüzün sağlık sorunlarından olan sigara erken membran rüptürüne, plasenta dekolmanına,

intrauterin gelişme geriliğine, düşük doğum ağırlığına ve perinatal mortalitenin artmasına neden olur.

1.10.f. Çoğul Gebelik: Yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmasıyla son zamanlarda çoğul gebelik sıklığında artma vardır. Tüm gebeliklere kıyasla ikiz doğurma oranının artmasının yanında çoğul gebelikler arasındaki prematür doğum oranı da giderek artmaktadır.

1.10.g. Parite ve Üreme Hikayesi: Yapılan bir çalışmaya göre ED oranı, beyaz ırktaki 20-24 yaş arası kadınların ilk doğumlarında ve 25-29 yaş arasında ikinci doğumlarında en az olurken, siyah ırktan olan 25-29 yaş arasındaki kadınların ilk ve ikinci gebeliklerinde en az görülmektedir (101). Bununla beraber 20 yaş altındaki doğum yapan kadınlarda da ED oranı artmaktadır. İkinci trimester gebelik kaybı ve önceden ED hikâyesi olanlarda ED riski artar. Son zamanlarda yaygınlaşan yardımcı üreme tekniklerinin de ED riskini artırdığı bilinmektedir.

1.10.h. Uterin Anomaliler: ED sıklığı uterin anomalilerde artar. Servikal bölge ve uterustaki mülleryan anomaliler sırayla servikal disfonksiyon ve plasenta yerleşim bozukluklarına neden olur (104).

1.10.i. Enfeksiyon: *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* ve gram negatif anaerobların neden olduğu vajinal enfeksiyonlar perterm doğumu artırabilir (105). 456 hastada yapılan 15–17. gebelik haftaları arasındaki amniyosentezde *M. hominis* saptanan hastaların saptanmayan hasta grubuna göre 5 kat daha fazla ED eylemi görülmüştür (106). Kiss ve ark. asemptomatik vajinal enfeksiyonu bulunan hastalardan tedavi edilenlerin ED riskinin anlamlı derecede azaldığını böylece antenatal bakım yönetiminde enfeksiyon taramasıyla ED'un azalacağını belirtmişlerdir (107).

1.10.j. İmmunolojik Nedenler: ED'a neden olabilen başlıca immunolojik faktörler; antifosfolipit sendromu ve sistemik lupus eritamatozistir. Bunlar lupus antikoagülan (LA) ve antikardiolipin antikorlarının varlığı ile karakterizedir. Bu hastalıkların en sık özellikleri, embriyo gelişiminin herhangi bir aşamasında başarısızlığa neden olabilen uygunsuz implantasyon, trofoblast gelişim bozuklukları ve plasental damarlarda trombotik değişikliklerdir. Rekürren abortuslar ve ED'larda otoantikorlar yüksek oranda müspet olmaktadır.

1.10.k. Erken Doğum Öyküsü: Daha önce ED hikâyesinin olması sonraki gebeliğindeki ED insidansını artırmaktadır. ED hikâyesi olan hastaların 20. gebelik haftasında kısa servikal uzunluk ve hunileşme saptanması durumlarında spontan ED riski daha da artmaktadır (108).

1.10.l. Tokolitik ajanlar:

1.10.l.a. Beta (β) Adrenerjik Agonistler: β mimetik agonistler yapısal olarak endojen katekolaminler, epinefrin ve norepinefrine benzerler ve etkilerini β adrenerjik reseptörleri uyararak gösterirler (109). ED tehditinin tedavisinde bu gruptan ritodrin kullanılmaktadır. Bu maddelerin hem β_1 hem de β_2 reseptör üzerine etkileri bulunmaktadır. β_1 reseptörleri üzerinden kalp, yağ dokusu ve ince bağırsaklar üzerine etkileri vardır. β_2 reseptörleri ise uterus düz kası, kan damarları ve diğer bazı dokularda bulunur. Tokolitik olarak kullanılan β mimetik maddeler etkilerini uterus düz kası üzerindeki β_2 reseptörlerini etkileyerek gösterirler. Bu reseptörler aracılığı ile hücre içinde adenilat siklaz aktivasyonunu sağlayarak cAMP'nin artmasına neden olurlar. cAMP artması fosforilasyonun inhibisyonuna dolayısıyla kas gevşemesine neden olur (109). Ritodrinin sürekli olarak verilmesi reseptör konsantrasyonunda azalmaya dolaylı olarak etkinin azalmasına neden olmaktadır (110). Anotayanonth ve ark. 1332 hasta üzerinde β_2 agonist ve plasebo karşılaştırması yaptıkları çalışmada β_2 agonist verilen grupta 48 saat içerisindeki doğumları durdurmada etkili olduğunu ancak 48 saatten sonra tedavi etkinliğinin azaldığını göstermişlerdir (111). β_2 agonistlerin tedavinin kesilmesine neden olan ciddi maternal yan etkileri bulunmaktadır. Bunlar; göğüs ağrısı, dispne, taşikardi, tremor, baş ağrısı, hipokalemi, hiperglisemi, bulantı/kusma ve burun tıkanıklığıdır. Perinatal ölüm, respiratuar distres sendromu, serebral palsy, neonatal ölüm ve nekrotizan enterekolit gibi perinatal sonuçlar β_2 agonist tedavisiyle azaltılamamıştır (111). β_2 agonist tedavisinin en önemli faydası steroid verilerek akciğer matürasyonunun sağlanması ve hastanın daha iyi bir merkeze sevk edilebilmesi için zaman kazandırmasıdır (112).

1.10.l.b. Magnezyum Sülfat: Preeklamsi ve eklamside konvülziyonların önlenmesinde yaygın olarak kullanılmakta olan bu ajan myometriyum üzerindeki etkilerinden dolayı da preterm eylem tedavisinde de kullanılmıştır. Hücre membranında kalsiyumla yarışarak kasılmayı inhibe edici etkileri vardır (113). Dolayısıyla ortamda yüksek konsantrasyonda bulunan magnezyum kasılmayı

inhibe eder. Tedavi edici doz aralığının dar olması nedeniyle hastalar yakın takip altında tutulmalıdır. Maternal yan etkileri arasında bulantı, kusma flushing, respiratuar ve kardiyak arrest, baş ağrısı ve akciğer ödemi sayılabilir. Yeni doğan üzerinde ise hiporefleksi, emme gücünü ve solunum depresyonu görülebilir. Crowther ve ark. 23 çalışmada 2000'den fazla kadını içeren çalışmaları incelediklerinde, MgSO₄'ün fetal ve pediatrik ölümleri azaltmadığı ve MgSO₄'ün tokolitik ajan olarak kullanılmasını gerektirecek bir kanıt olmadığı belirtmektedirler (114).

1.10.1.c. PG Sentetaz İnhibitörleri: Bu gruptan özellikle indometazin preterm eylem tedavisinde kullanılmıştır ve etkisini PG sentezini azaltarak göstermektedir (115). Ancak ciddi fetal yan etkilerinin olması bunların kullanılmasını engellemiştir. Bu yan etkiler arasında duktus arteriozusun kapanması, nekrotizan enterekolit ve intrakranial kanama sayılabilir (116). Bu yan etkiler, ilacın 32. haftadan sonra ve 48 saatten fazla kullanılmasını engellemektedir. Bulantı, kusma, kanama zamanının artması ve postpartum kanama gibi maternal yan etkileri olan bu tokolitik ajanın ayrıca neonatal morbiditeyi de artırdığı bilinmektedir (117).

1.10.1.d. Nitrit Oksid Donörleri: NO endojen kas gevşetici bir maddedir. Uterus üzerinde kasılmaya olan etkilerinden dolayı ED'un engellenmesinde kullanılabilir. Ancak yenidoğan sonuçları ve kasılmalar üzerine etkileri değerlendirildiğinde çok fazla olumlu etkiye rastlanmamıştır. Duckitt ve Thornton, 2002 yılında toplam 446 kadını içeren 5 adet randomize kontrollü çalışmayı incelemişlerdir (118). Buna göre NO donörlerinin 32–34. gebelik haftalarından önce ED'u engellemediğini ve plasebo ve diğer tokolitik ajanlarla karşılaştırıldığında yeni doğan sonuçlarını iyileştirmediği gösterilmektedir.

1.10.1.e. Atosiban: Atosiban kompetitif OT reseptör antagonistidir. Goodwin ve ark. (119) randomize çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalarında Atosiban'ın uterus kasılma frekanslarında önemli derecede azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Öte yandan Romero ve ark. (120) 551 hastada atosiban ve plasebo karşılaştırması yaptıkları çalışmada iki grup arasında doğum zamanı ve tedavi başarısızlığı açısından belirgin fark bulunamamış ve atosibanın 28. haftadan önceki perinatal sonuçları iyileştirmedeki etkisi yetersiz olduğu belirtilmiştir.

1.10.i.f. Kalsiyum Kanal Blokerleri: Günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan bu grup tokolitik ajanlar 1980 yılından itibaren kullanıma girmiştir. Aynı zamanda bunlar antihipertansif ve aritmi tedavisinde de kullanılmaktadır. Ca^{+2} kanal blokörleri hem myometriyum hücre membranındaki L tipi kanalları inhibe ederek hem de hücre içi depolardan Ca^{+2} salıverilmesini etkileyerek intrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonunu azaltmaktadır. (121). Fakat en önemli etkisi hücre membranındaki reseptörleri etkileyerek olmaktadır. Bu maddelerin etki gücü kalsiyumu azaltma oranına bağlıdır. Nifedipin ve nikardipin gibi dihidropiridin grubu Ca^{+2} kanal blokörleri myometriyum üzerine yüksek selektif etkileri vardır. Nifedipin doz bağımlı olarak flushing, baş ağrısı bazen de taşikardi ve hipotansiyona neden olabilmektedir (122). Nifedipinin yenidoğan üzerinde ciddi yan etkisi bilinmemektedir ve yenidoğan kilosunu etkilemez (123). Papatsonis ve ark. (124) Ca^{+2} kanal blokörlerinin neonatal sonuçlar üzerindeki etkilerini araştırdıklarında; yenidoğan yoğun bakım ünitesine başvurmada, intraserebral hemorajide ve yenidoğan sarılığında azalma olduğunu belirtmişlerdir. King ve ark. (125) Ca^{+2} kanal blokörlerin kullanıldığı çalışmaların metaanalizinde, Ca^{+2} kanal blokörlerinin β_2 agonistlerden daha efektif olduğunu ve daha az maternal yan etki ve neonatal morbiditeye neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Yine bu çalışmada maternal ilaç reaksiyonları, nekrotizan enterekolit, respiratuar distres sendromu, intraserebral kanama ve yoğun bakım ihtiyacı gibi yenidoğan sonuçları üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmektedir.

1.11. İsradin

Dihidropiridin grubu Ca^{+2} kanal blokörü olan İS'in L tipi Ca^{+2} kanallarına yüksek affinitesi bulunmaktadır. Ayrıca sinoatrial düğüm üzerinde minimal depresan etkisi bulunmakla birlikte insan kardiyak iletim sisteminde nötral etkili olduğu belirtilmektedir (126). Normal sinoatriyal ve atriyoventriküler nod fonksiyonuna sahip kişilerde önemli bir olumsuz kronotropik ve dromotropik etki gözlenmediği bildirilmektedir (127,128).

Tahmini sistemik biyoyararlanımı %17 olarak hesaplanmıştır (129). İS, önemli ölçüde gıdalardan etkilenmemekte ve karaciğerde belirgin ilk geçiş etkisine maruz kalmaktadır. Dolayısıyla ilk geçiş etkisinin farklı olmasına bağlı olarak kişiler arasında farklı biyoyararlanım söz konusu olabilmektedir (130). İS'in oral veya

intravenöz uygulama sonrası farmakokinetik parametreleri gebelik sırasında da benzerlik göstermektedir ancak, gebelik sırasında biyoyararlanımda azalma görülmektedir (131). İS, özellikle α_1 asit glikoproteinleri olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır (132). İS plasental bariyeri geçebilmektedir. Buna karşın fetal yoğunluklardaki ilaç önemli etkilere sahip olamayıp, neonatal sonuçlar üzerinde olumsuz etkisinin olmadığı bildirilmiştir (133).

İS, karaciğerde esterifikasyon ve aromatisasyon ile biyotransformasyona uğramaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda doz ayarlanması gerekebilir. Oral uygulama sonrası %70 idrar, %30 feçeş yoluyla atılmaktadır (129). Yarılanma ömrü sağlıklı bireylerde 6.12-10.7 saat olarak saptanmıştır (134).

İS tedavisinde görülen en önemli yan etkiler ilacın vazodilatör etkisine bağlı olup, başağrısı, ödem, bayılma, taşikardiye neden olabilmektedir. Bu yan etkiler hafiften orta dereceye kadar değişmektedir. Flushing ve ödem dışındaki yan etkiler ilk başlangıç zamanındakine göre tedavi süresi ilerledikçe azalmaktadır (135). Bir çalışmada İS'in nifedipin'in eşdeğer antihipertansif dozlarına göre benzer oranda yan etkilerinden bahsedilirken (136), başka bir çalışmada ise İS'in daha az yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (137).

Lunell ve ark. İS'in fetus üzerinde yan etkisinin olmadığını ayrıca uteroplasental veya fetal kan akımını değiştirmeden hipertansif gebelerde maternal kan basıncını düşürdüğünü göstermişlerdir (138). Normotansif gebelerde de İS uterin ve umbilikal arter kan akım hızlarında önemli değişikliğe neden olmamaktadır (139).

İkinci kuşak Ca^{+2} kanal blokörü olan İS başlıca nifedipin benzeri ajandır. İS'in daha uzun yarı ömürlü olması, daha az direk inotropik etki göstermesi gibi kinetik nitelikleri nifedipinden üstünlüğü olarak görülmektedir (140,141). İS, hipertansif aynı zamanda Tip I ve Tip II diyabetik hastaların tedavisinde kullanıldığında glikoz parametrelerinde plaseboya göre önemli değişikliklere neden olmamışlardır (142-144).

ED nedenleri arasında birçok faktör suçlanmaktadır. Dolayısıyla tedavide kullanılmakta olan maddelerin hiçbirisi bu faktörlere tam olarak yanıt verememektedir. Bu çalışmada ED'un önlenmesine yönelik yapılan birçok araştırmaya ışık tutabilecek yeni bir açılım yapılması amaçlanmıştır. Bu amaçla in

vitro deney hayvanı modeli oluşturularak, izole organ banyosunda hazırlanan uterus şeritlerinin kasılma paternleri üzerinde, potent bir Ca^{+2} kanal inhibitörü olan İS'in olası etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleti Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan 7 adet 200-250 g. ağırlığında erişkin Wistar cinsi dişi sıçan Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden temin edilmiştir.

2.1 Deney Hayvanlarının ve Deney Materyalinin Hazırlanması

Sıçanların östrus siklusları günlük vajinal *smear* bakılarak takip edildi. Proöstrus evresindeki hayvanlar gece boyunca birer erkek sıçanla aynı kafese kondu. Ertesi sabah vajinal smearde sperm belirlenenler gebeliğin 0. günü kabul edildi. Sıçanlar gebelik süresi boyunca bireysel kafeslerde tutuldu. Standart pellet yem ve suyla beslenmeleri sağlandı. Karanlık-aydınlık döngüsü 12'şer saat olarak (06.00-18.00 aydınlık, 18.00-06.00 karanlık) ayarlandı. Gebeliğin 18. günü sabah saat 10.00'da hayvanlar dekapite edilerek deneyler gerçekleştirildi. Hayvanların batın içi açılarak uterusu ulaşıldı. Çıkarılan uterus dokuları, fetal dokular ve plasentalarından ayrılarak içerisinde Krebs çözeltisi bulunan petri kaplarına alındı. Uterus üst kutuplarından itibaren antimezenterik kenarlar boyunca 1x0,2x0,2 cm. boyutlarında longitudinal olarak miyometriyum şeritleri hazırlandı. Her bir sıçan uterusundan 5'er adet şerit hazırlandı ve her deney grubu için bir sıçandan bir tane şerit kullanıldı. Hazırlanan şeritler izole organ banyosunun hazne bölümüne yerleştirildi. Şeritlerin alt uçları ipek sütün ipliyle haznenin alt kısmındaki aparata bağlandı. Üst uçlar ise yine ipek sütün ipliyle izometrik güç dönüştürücüye sabitlendi. Haznenin Krebs çözeltisi bulunan iç bölümünde yer alan şeritlere, alt bölgedeki aparat kullanılarak 1 gr şiddetinde gerim uygulandı. Bu gerim bütün deney periyodunda sabit olarak kaldı. Bu düzenek sayesinde kas şeritlerinin oluşturduğu izometrik kontraksiyonlar senkronize bir şekilde sisteme kaydedildi.

Çalışmada kullanılan Krebs çözeltisi, kas hücrelerinin in vivo ortamdaki fizyolojik şartlarını in vitro olarak sağlayabilen bir içeriktir. Bu çözeltide bulunan madde yoğunlukları, miyometriyum hücrelerinin elektrofizyolojik aktivitelerinin oluşabilmesine imkân tanımaktadır. Deney sırasında ise sıcaklığı, pH'sı ve gaz

yoğunlukları optimal düzeyde sağlanarak fizyolojik şartlarda kontraksiyonların in vitro olarak oluşabilmesi Krebs çözeltilisindeki maddelerin uygun yoğunluklarıyla elde edilebilmektedir. Deneylede kullanılan Krebs çözeltilisinin içeriği mM/L olarak; NaCl 118, KCl 4.7, MgSO₄ 1.2, glukoz 11.5, CaCl₂ 2, KH₂PO₄ 1.18, NaHCO₃ 15.8 ve EDTA 0.016 şeklinde hazırlanmıştır. pH'sı kontrol edilerek gerektiğinde 1 M NaOH eklenerek 7.4'e ayarlanmıştır.

2.2. İzole Organ Banyosu ve Kayıt Sistemi:

Çift çeperli yapıya sahip olan izole organ banyosu stant, depo, hazneler, termostatlı dolaşım pompası, sıvı ve gaz taşıma aparatlarından oluşmaktadır.

Termostatlı dolaşım pompası, içerisinde bulunan distile suyu istenen sıcaklığa ayarlayarak izole organ banyosunun çift çeperli bütün bölümlerinde sirküle ederek ısınmasını sağlayan bir cihazdır. Bizim sistemimizde cihaz 37 °C sıcaklığa ayarlanmış ve bütün deney periyodunda myometriyum şeritlerinin, sıçanların optimal vücut sıcaklığı olan 37 °C'de kalmaları sağlanmıştır.

Deneylede 10 ml hacimde 2 adet hazne kullanılmıştır. Hazneler de tüm sistem gibi çift çeperlidir ve haznenin dış çeperinde termosirkulatörde ısıtılmış distile su sirküle olmaktadır. İç çeperde ise Krebs çözeltilisi yer alır. Myometriyum şeritlerinin yerleştirildiği iç çeperde bütün deneysel uygulamalar gerçekleştirilmektedir. Bütün deney boyunca haznenin alt bölgesindeki bir girişten % 95 O₂ ve % 5 CO₂ karışımıyla haznedeki Krebs çözeltilisi sürekli olarak gazlandırılmıştır.

İzometrik güç dönüştürücü, haznelerdeki düz kas şeritlerinde oluşan izometrik kontraksiyonlardan kaynaklanan fiziksel kuvvetleri algılayarak, bunları elektriksel sinyallere çevirmektedir. Bu sinyaller eşzamanlı olarak amplifikatöre iletilmektedir. Amplifiye edilen elektriksel sinyaller orijinal trasedekilerle eşit frekans ve genlik parametreleri olarak kayıt ünitesine iletilmektedir.

Veri kayıt ve analiz sistemi bilgisayar ve yazılım programından (Biopac) oluşmaktadır. Kayıt ünitesinde, organ banyosundaki kas şeritlerinin kontraksiyonlarının oluşturduğu genlik ve frekans parametreleri eşzamanlı olarak kaydedilmektedir. Bu kayıtlar daha sonra analiz edilerek, her bir kas şeridinde ilaç uygulamalarından önce ve sonraki sürelerde ortaya çıkan kasılma parametreleri belirlenmektedir. Her gün deneyler başlamadan önce en az 1 saat süreyle sistem açık

tutularak, 2 gr ağırlık izometrik güç dönüştürücüye uygulanmış, kayıt ünitesinde de 2 gr olarak kaydedilebilmesi için kalibrasyon işlemi uygulanmıştır. Bu sayede kasımlara ait parametrelerin standardizasyonu sağlanmıştır.

2.3. Deney Protokolü:

Deneyler 5 grup halinde gerçekleştirilmiştir. Her sıçandan elde edilen şeritlerin her biri farklı grupta kullanılmıştır.

Grup 1: Bu grupta İS'in spontan kontraksiyonlar üzerindeki etkisinin araştırılması için oluşturuldu. Şeritler izole organ banyosuna yerleştirildikten sonra, 1 gr gerim uygulanarak spontan kasımlar kayıt edildi. 30 dk'lık süre kasımların dengelenmesi için beklendikten sonra, düzenli spontan kasımlar 10 dk'lık periyotta kaydedildi. Bu süre bu grup için analiz aşamasında kontrol olarak kullanıldı. Bu 10 dk'lık kontrol kaydından hemen sonra, yine 10'ar dk'lık periyotlarda 1 ng/ml, 10 ng/ml, 0.1 µg/ml ve 1 µg/ml olacak şekilde İS (Dynacirc SRO, Novartis, İstanbul) dozları kümülatif olarak uygulandı. Son doz uygulandıktan 10 dk sonra kayıt işlemine sonverildi.

Grup 2: Bu gruptaki myometriyum şeritlerinin gerçekleştirdiği spontan kasımlar bitene kadar beklendi. Spontan kasımlar bittikten veya iyice azaldıktan sonra 0.0004 Ü/ml OT (Synpitan Forte, Deva Holding A.Ş., İstanbul). hazneye uygulanarak kasımlar indüklendi. OT'le indüklenmiş kasımlar 10 dk'lık sürede kaydedildi ve bu grup için bu dönem kontrol olarak kullanıldı. Bu kontrol kaydından hemen sonraki periyotlarda İS'in aynı dozları uygulandı ve bu doz süreleri yine 10'ar dk'lık sürelerde kaydedilerek işlemler sonlandırıldı.

Grup 3: Bu grupta PGF_{2α} ile indüklenmiş kontraksiyonlar üzerinde İS'in etkisi araştırıldı. Spontan kasımların bitmesini takiben organ banyosuna sentetik bir PGF_{2α} olan d-Kloprostenol (Dalmazin, VETAŞ, İstanbul) 1 µM yoğunlukda uygulandı. İndüklenen kasımlar 10 dk'lık kontrol grubu kaydından sonra yine İS'in 1 ng/ml, 10 ng/ml, 0.1 µg/ml ve 1 µg/ml dozları, 10'ar dk'lık sürelerde kümülatif olarak uygulanarak, kasımlar kaydedildi.

Grup 4: Bu gruptaki myometriyum şeritleri yerleştirilmeden önce hazneye, Ca⁺²,suz Krebs çözeltisi kondu ve böylece Ca⁺²,suz ortam sağlandı. Bu gruptaki spontan kasımların birkaç kez oluştuktan sonra bittiği gözlemlendi. Daha sonra 0.0004

Ü/ml OT uygulanarak kontraksiyonlar indüklendi. Ca^{+2} 'suz ortamdaki OT'le indüklenmiş kasılmalar 30 dk süreyle kaydedildi. Bu grubun oluşturulmasının amacı, Ca^{+2} 'suz ortamda OT'le indüklenmiş kontraksiyonların ne kadar süre ile devam ettiğinin belirlenebilmesi idi.

Grup 5: Bu grupta da grup 4'teki gibi Ca^{+2} 'suz ortamda spontan kasılmalar bittikten sonra, 0.0004 Ü/ml OT uygulanarak kontraksiyonlar indüklendi. OT'le indüklenmiş kontraksiyonlar 5 dk kaydedildikten sonra, tek doz olarak 1 µg/ml İS uygulanmıştır. Bu uygulamadan 15 dk sonra kayıt sonlandırıldı.

2.4. İstatistiksel Analiz

Kayıt sistemi ile elde edilen verilerin değerlendirilmesi sırasında iki adet parametre kullanılmıştır. Frekans olarak, kontrol ve ilaç uygulanan dönemler olan 10'ar dk'lık periyotlardaki kasılmaların sayısı ele alınmıştır. Genlik (amplitüt), analiz sisteminde kasılmaların gücüyle birebir orantılı olan miligram (mg) olarak değerlerdir. Her 10 dk'lık periyottaki bütün kontraksiyonlara ait genlik değerlerinin ortalaması alınarak ilgili periyodun genliği olarak ifade edildi.

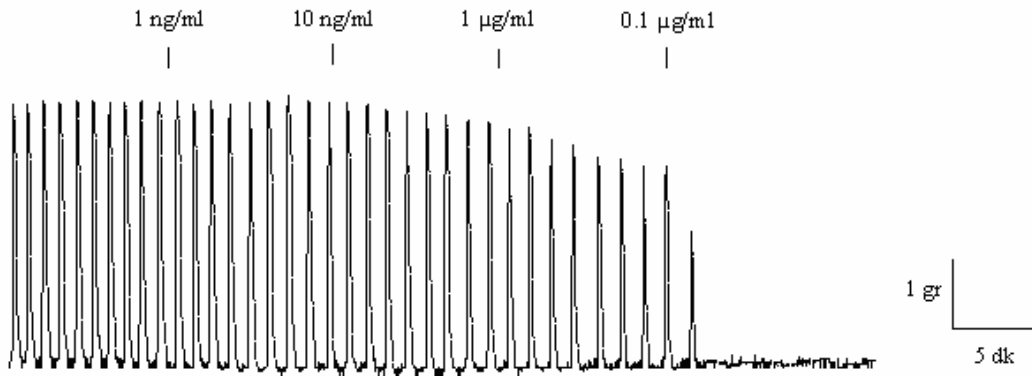
Bütün veriler ortalama \pm standart hata ($O\pm SH$) olarak sunuldu. Gruplardan elde edilen sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Nonparametrik *Wilcoxon Signed Ranks Test* uygulandı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bütün istatistiksel değerlendirmeler *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 12.0 programı kullanılarak bilgisayar ortamında gerçekleştirildi.

3. BULGULAR

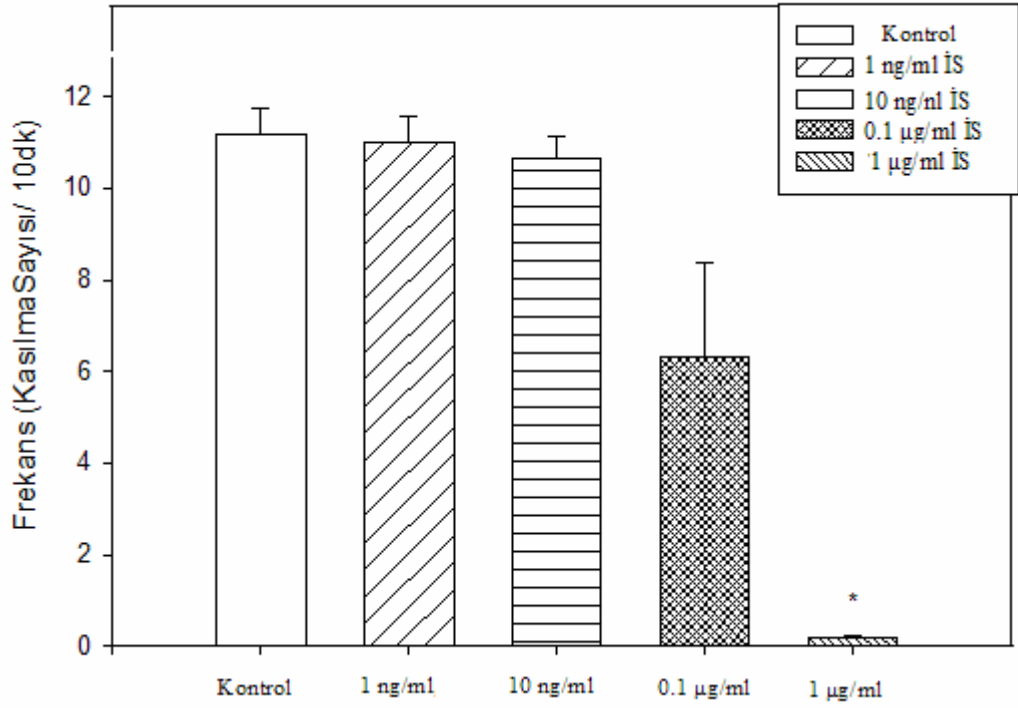
Grup 1

10 dk lık kontrol kaydı sırasında oluşan kasılmaların sayısı 11.17 ± 0.60 /10 dk olarak ölçüldü. 1 ng/ml İS uygulandıktan sonra bu değer 11.0 ± 0.58 /10 dk oldu ve kontrol ile karşılaştırıldığında kasılmaların sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadığı tespit edildi ($p=0.317$). 10 ng/ml doz uygulandığında frekans değeri 10.67 ± 0.49 /10 dk olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak frekans değerleri açısından farklılık yine tespit edilemedi ($p=0.180$). 0.1 µg dozdaki frekans değeri 6.33 ± 2.03 /10 dk olarak ölçüldü. Bu değer kontrol ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tesbit edilemedi ($p=0.68$). 1 µg İS uygulaması sonucunda ise kasılmalar tamamen inhibe oldu (Şekil 1,2).

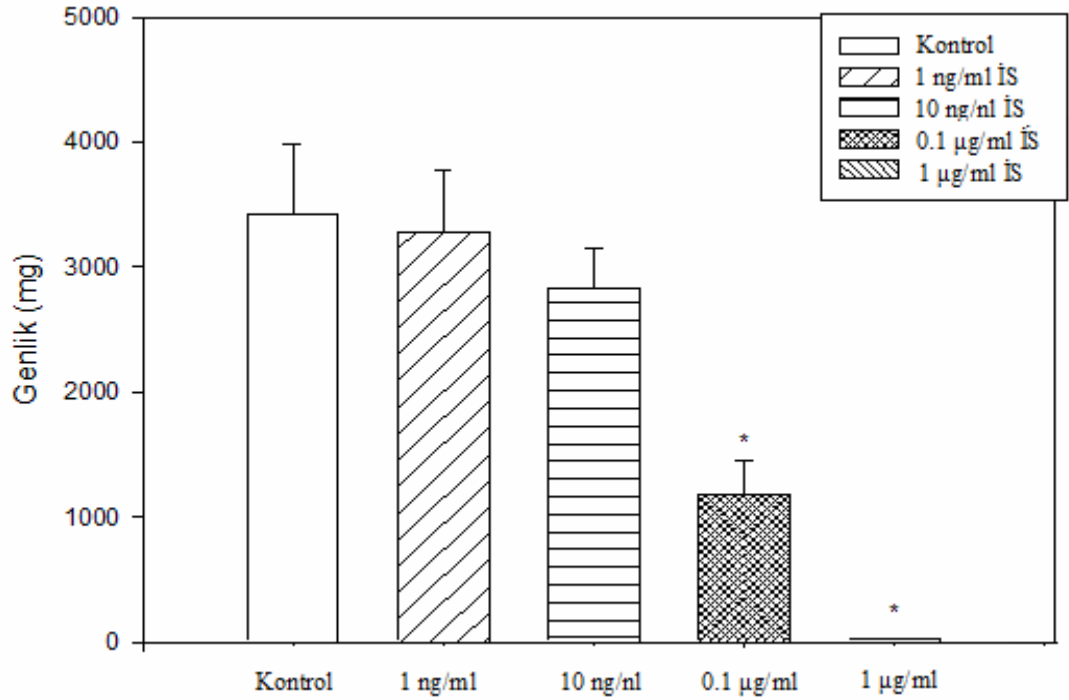
Kontrol grubunda genlik 3416.33 ± 560.29 mg olarak belirlendi. 1 ng/ml İS verildikten sonra genlik 3281.50 ± 494.34 mg olarak ölçüldü ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında genlik değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilemedi ($p=0.08$). 10 ng doz verilmesiyle genlik 2834.83 ± 324.24 mg oldu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir inhibisyona neden olduğu gözlemlendi ($p=0.04$). 0.1 µg/ml dozdaki genlik 1188.83 ± 271.68 mg olarak ölçüldü ve genlik değerleri bakımından kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir inhibisyona neden olduğu gözlemlendi ($p=0.02$). 1 µg/ml İS uygulaması sonucunda ise kasılmalar tamamen inhibe oldu (Şekil 1,3).



Şekil 1: Spontan Kasılmalara İsradipin'in Etkisi.



Şekil 2: İsradipin'in Spontan Kasılmaların Frekansına Etkisi (* $p < 0.05$, *Wilcoxon Signed Rank Test*).

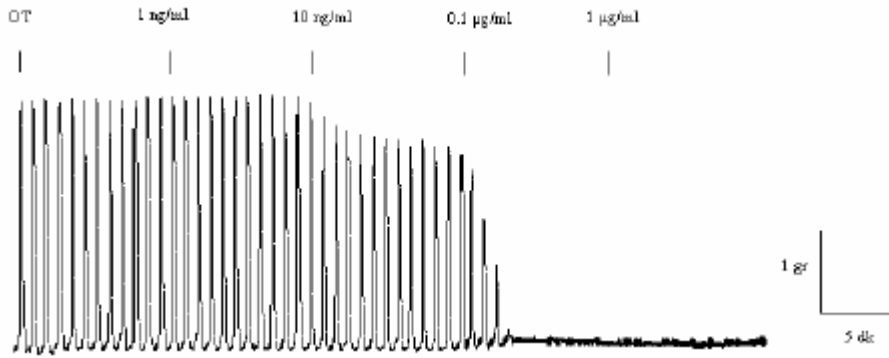


Şekil 3: İsradipin'in Spontan Kasılmaların Genliğine Etkisi (* $p < 0.05$, *Wilcoxon Signed Rank Test*).

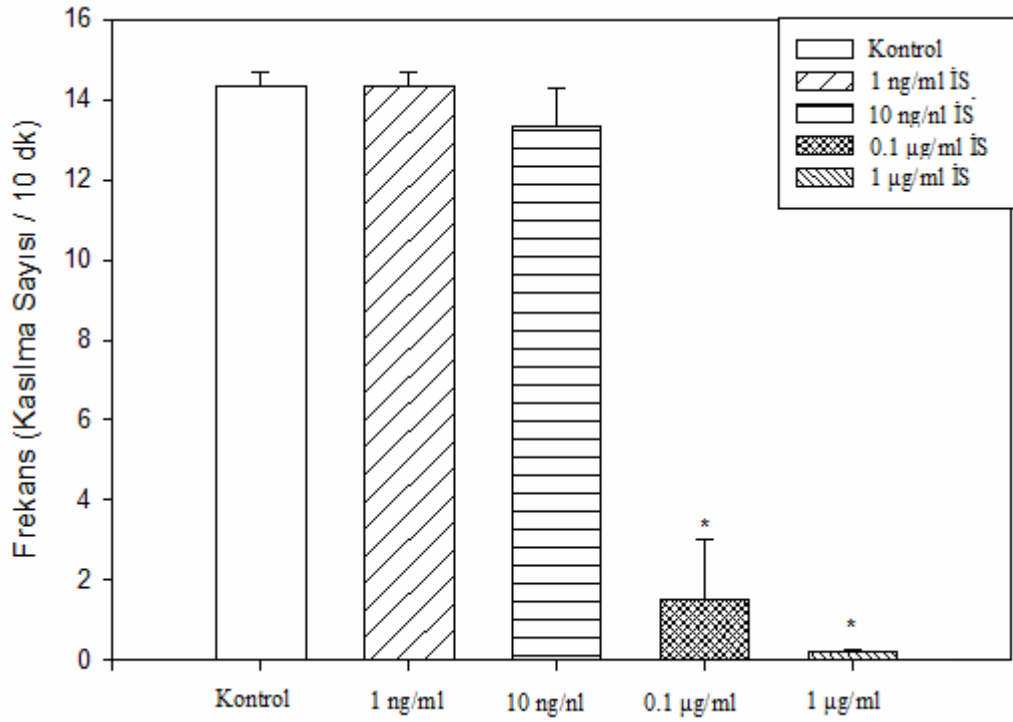
Grup 2

OT sonrası frekans $14.33 \pm 0.33/10$ dk olarak bulundu. 1 ng/ml İS uygulaması sonucunda $14.33 \pm 0.33/10$ dk oldu ve kontrol ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=1$). 10 ng/ml İS uygulamasından sonra frekans $13.33 \pm 0.95/10$ dk oldu ve kontrol ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.1$). 0.1 µg dozdaki frekans $1.50 \pm 1.50/10$ dk olarak bulundu ve kontrol ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p=0.02$). 1 µg İS uygulaması sonucunda ise kasılmalar tamamen inhibe oldu (Şekil 4,5).

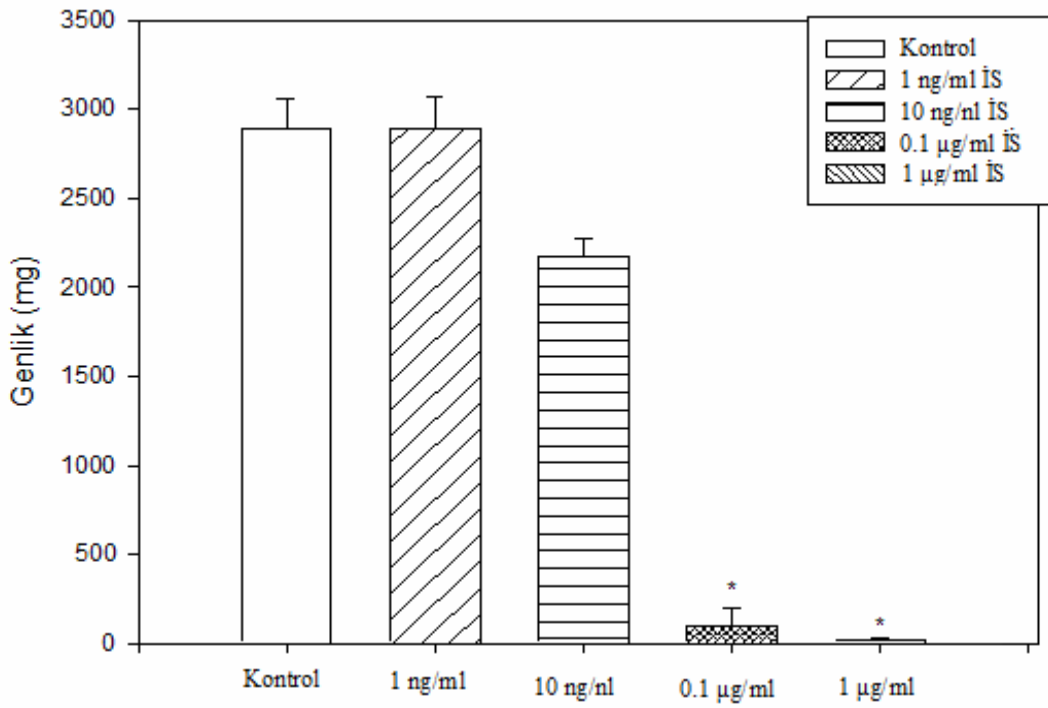
Kontrol grubundaki genlik 2892.33 ± 165.73 mg olarak saptandı. 1 ng/ml İS uygulaması sonucunda 2894.66 ± 176.04 mg oldu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.5$). 10 ng/ml İS uygulamasında genlik 2168.50 ± 100.01 mg olarak hesaplandı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p=0.02$). 0.1 µg dozdaki genlik 100.33 ± 100.33 mg olarak ölçüldü kontrol ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.02$). 1 µg İS uygulaması sonucunda ise kasılmalar tamamen inhibe oldu (Şekil 4,6).



Şekil 4: Oksitosinle İndüklenmiş Kasılmalara İsradipin'in Etkisi.



**Şekil 5: İsradipinin Oksitosin İle Uyarılmış Kasılmaların Frekansına Etkisi (*
p<0.05, Wilcoxon Signed Rank Test)**

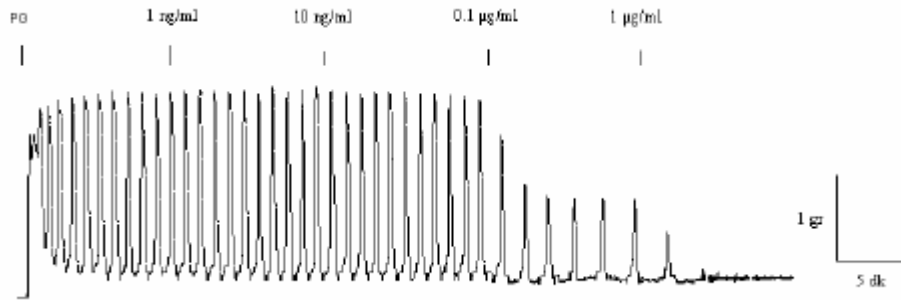


**Şekil 6: İsradipinin Oksitosin İle Uyarılmış Kasılmaların Genliğine Etkisi. (*
p<0.05, Wilcoxon Signed Rank Test).**

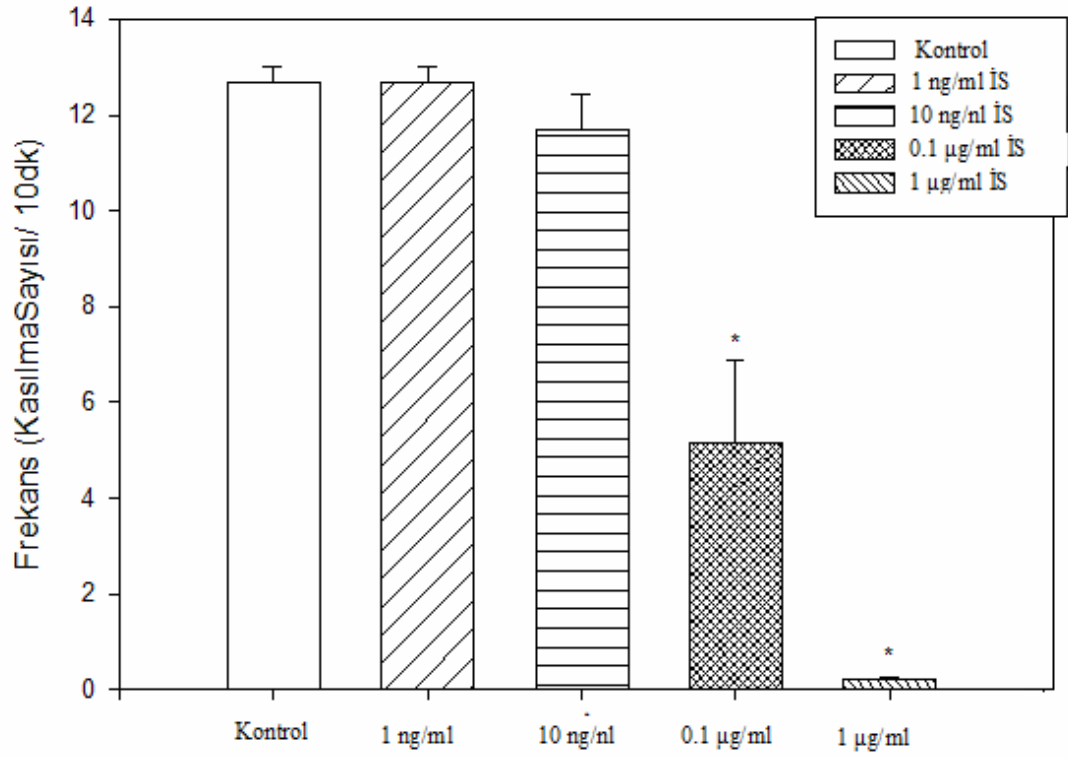
Grup 3

Kontrol grubundaki ortalama frekans $12.67 \pm 0.33/10$ dk olarak tesbit edildi. 1 ng/ml İS uygulaması sonucunda $12.67 \pm 0.33/10$ dk bulundu ve kontrol ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1$). 10 ng/ml İS uygulamasında $11.67 \pm 0.76/10$ dk ve istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilemedi ($p=0.10$). 0.1 µg dozdaki frekans değeri 5.17 ± 1.72 olarak bulundu ve kontrol ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.02$). 1 µg İS uygulaması sonucunda ise kasılmalar tamamen inhibe oldu (Şekil 7,8).

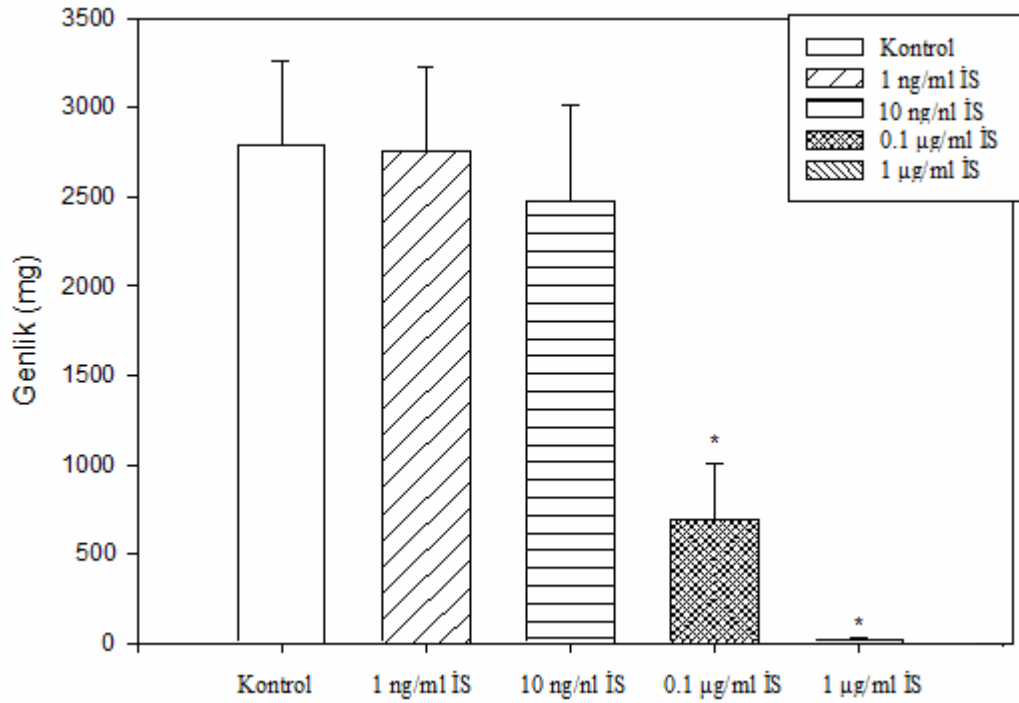
Kontrol grubundaki genlik 2787.17 ± 471.89 mg saptandı. 1 ng/ml İS uygulaması sonucunda genlik 2756.17 ± 469.30 mg oldu ve kontrol ile karşılaştırıldığında genliklerin istatistiksel olarak farklı olmadığı gözlemlendi ($p=0.08$). 10 ng/ml İS uygulamasında genlik 2474.83 ± 535.69 mg olarak hesaplandı. Bu değer kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı idi ($p=0.02$). 0.1 µg dozdaki inhibisyon daha da fazla olup genlik değeri 695.67 ± 306.94 mg olarak hesaplandı. Bu değer kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı idi ($p=0.02$). 1 µg İS uygulaması sonucunda ise kasılmaların tamamen inhibe olduğu görüldü (Şekil 7,9).



Şekil 7: PGF_{2α} ile İndüklenmiş Kasılmalara İsradipin'in Etkisi.



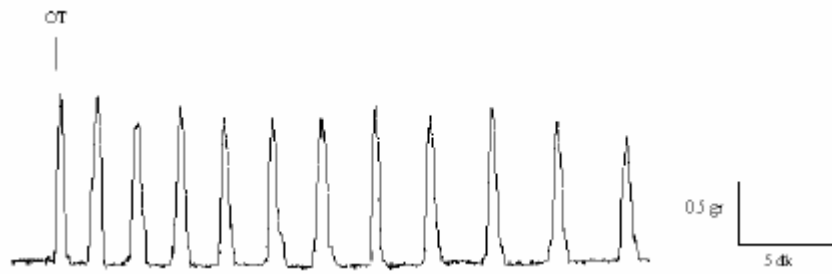
Şekil 8: İsradipin'in PGF_{2α} ile Uyarılmış Kasılma Frekansına Etkisi (* p<0.05, Wilcoxon Signed Rank Test)



Şekil 9: İsradipin'in PGF_{2α} ile Uyarılmış Kasılma Genliği Üzerine Etkisi (* p<0.05, Wilcoxon Signed Rank Test).

Grup 4

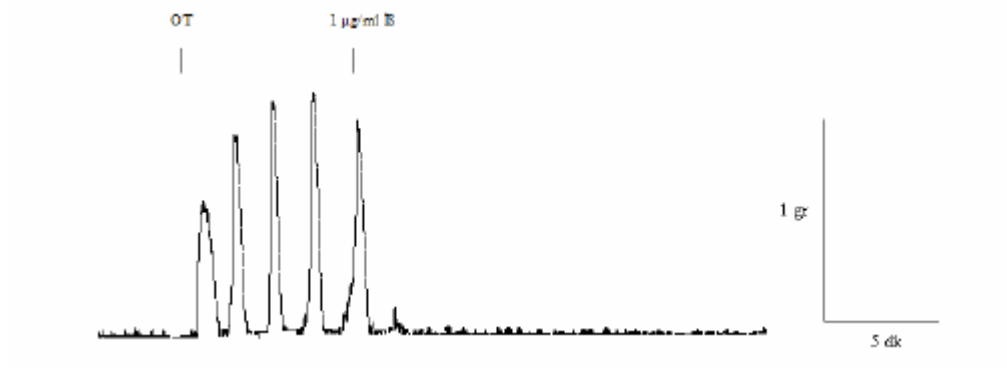
Bu gruptaki kasılma deneyleri Ca^{+2} 'suz Krebs çözeltisi kullanılarak gerçekleştirildi. OT'le indüksiyon yapıldı ve 30 dk süreyle kasılmalar kaydedildi. Bu grupta, 30 dk'lık süredeki kasılma sayısı 14.67 ± 1.49 şeklindeydi. Aynı süre içinde kasılma genliği ise 984.83 ± 136.01 mg'dı. Her iki parametre de Ca^{+2} 'lu ortamda OT'le indüklenmiş kasımlardan daha küçük değerlerdedi (Şekil 10). Parametre olarak genlik değerleri karşılaştırıldığında, OT'le indüklenmiş Ca^{+2} 'suz ortamdaki kasımların genliği, yine OT'le indüklenmiş Ca^{+2} 'lu ortamdaki kasımların genliğinden anlamlı şekilde daha küçük değerlerdedi ($p < 0.001$).



Şekil 10 : Ca^{+2} 'suz ortamda OT'le indüklenmiş kasılmalar.

Grup 5

Ca^{+2} 'lu gruplara göre oldukça az sayıda olan spontan kasılmalar bittikten sonra kayıtlara başlandı. Birkaç dk sonra OT uygulanarak kasılmalar indüklendi. Yine Ca^{+2} 'lu ortama göre daha düşük frekans ve genlikte kasılmalar başladı. 7 dk sonra 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ dozda İS uygulandı. Kasılmaların tamamen inhibe olduğu gözlemlendi (Şekil 11). Bu grupta, Ca^{+2} 'lu ortamdakiler gibi İS'in kümülatif dozları uygulanmadı. Çünkü Ca^{+2} 'suz ortamda OT'le indüklenmiş kasılmalar uzun süre devam etmemektedir. Yaklaşık 30. dk'lara doğru azalmakta ve bitmektedir. Bu nedenle, Ca^{+2} 'lu gruplarda tam inhibisyonun görüldüğü 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ İS dozu uygulanarak oluşan etki gözlemlendi.



Şekil 11: Kalsiyumsuz Ortamda Oksitosin ile Uyarılmış Kasılmalara İsradipin'in Etkisi.

4. TARTIŞMA

Erken doğumun önlenmesi yeni doğan sonuçlarında anlamlı derecede iyileşmeye neden olmaktadır. Yine de halen kullanılmakta olan ilaçlar tokolitik tedaviden beklenenleri tam olarak karşılayamaması yeni ajanlar ile hayvan ve insan çalışmalarının yapılmasını gerektirmektedir.

Çoğul gebelik ve polihidramnios gibi uterusun aşırı distansiyona maruz kaldığı durumlarda ED daha sık görülmektedir. Benzer şekilde invitro myometriyum şeritlerinin gerilmesi spontan kasılmaların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Myometriyumun gerilmesi v OTR proteini, aktivatör protein 1 (AP-1) grubundan Fos ve Jun proteinlerinin, COX-26 ve CX-43 proteinlerinin ekspresyonunda artmaya ve membran potansiyellerinde azalmaya neden olmaktadır (145,24). Bütün bunların sonucunda spontan kasılmalarda son basamak myometriyumun uyarılabilirliğinin ve hücre içi Ca^{+2} seviyesinin artmasıdır. Eldeki çalışmada, spontan kasılmalar üzerine Ca^{+2} kanal blokörü olan isradipinin inhibitör etkisinin olduğu gösterilmiştir. İS, kasılma inhibisyonunu L tipi Ca^{+2} kanalları bloke ederek, hücre içi depolardan Ca^{+2} salıverilmesini azaltarak ve Ca^{+2} 'un hücre dışına atılmasını kolaylaştırarak gerçekleştirdiği bildirilmektedir (146,147). Mevcut çalışmada İS ile ortaya çıkan inhibisyonun öncelikle spontan kasılmaların genlikleri üzerinde belirgin olduğu artan dozlarda frekans üzerine inhibitör etkinin olduğu gözlenmiştir. ED tedavisinde kullanılacak bir ajanın kasılmanın hem frekans hem de genlikleri üzerine etkili olması beklenmektedir. Kantaş ve ark. gebe sıçan ve insan myometriyum şeritlerindeki spontan kasılmalar üzerine İS'in etkilerini araştırmışlardır (148). İS, öncelikle kasılma genliği üzerinde inhibisyon yaparken, artan dozlarda frekans üzerinde de aynı etki ortaya çıkmaktadır. Bu sonuç çalışmamızın spontan kasılma grubunun sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Başka bir çalışmada İS'in gebe ve gebe olmayan sıçanlardaki izole myometriyumun spontan kasılmaları üzerindeki etkileri araştırılmış ve bizim bulgularımıza benzer şekilde, İS uygulanması ile doz bağımlı inhibisyon gözlendiği bildirilmiştir (149).

Çalışmamızın ikinci grubunda oksitosinle uyarılmış kasılmaların İS ile inhibe olduğu gözlenmiştir. Spontan kasılmalarda olduğu gibi, OT'le indüklenmiş kasılmalar üzerindeki İS etkisi de doz bağımlı olarak ortaya çıkmıştır. Bu inhibisyon

düşük dozlarda daha belirgin olarak genlik üzerinde meydana gelmiştir. Kümülatif olarak uygulanmış olan daha yüksek dozlarda ise frekans üzerinde de anlamlı inhibisyon gözlenmiştir. Eldeki çalışmayla benzer şekilde, gebe ve gebe olmayan sıçanlardaki OT ile uyarılmış kasılmalar üzerine İS etkisini araştıran bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (149). Bu çalışmada OT'le indüklenmiş kasılmaların, uygulanan en yüksek dozda da tam inhibe olmadığı belirtilmektedir. Bu çalışmada araştırmacıların kullandığı doz aralığı farmakolojik olarak daha düşük olup, en yüksek doz olarak 10^{-4} mol/l'tyi kullanmışlardır. Bizim çalışmamızda ise uygulanan en yüksek dozda tam inhibisyon gözlenmiştir. OT spesifik OTR'ne bağlanarak membran fosfolipitlerinin hidrolizi aracılığıyla inozitol trifosfat yolağını aktive ederek hücre içi depolardan Ca^{+2} salıverilmesine neden olmaktadır. Hücre içi depolardan Ca^{+2} salıverilmesine bağlı olarak hücre dışından sitozole Ca^{+2} akımında artma meydana gelmektedir (150). Ayrıca OTR uyarılması Ca^{+2} 'la aktive edilmiş kation kanallarının açılmasına yol açarak membran depolarizasyonuna neden olmakta ve bu depolarizasyon L tipi Ca^{+2} kanallarının açılmasını sağlamaktadır (151). İS gibi L tipi Ca^{+2} kanal blokörlerinin kullanılması membran hiperpolarizasyonuna neden olarak hücre içine Ca^{+2} girişini, ayrıca hücre içi depolardan da Ca^{+2} salıverilmesini azaltmaktadır (146,147). Bu da bize İS'in, OT ile uyarılmış kasılmaları hangi mekanizmayla inhibe edebileceğini açıklamaktadır.

Mevcut çalışmadan elde edilen veriler, İS'in $PGF_{2\alpha}$ ile indüklenmiş myometriyal kasılmaları inhibe ettiğini göstermektedir. Bu etki yine doz bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu sonuç, İS'in $PGF_{2\alpha}$ ile indüklenmiş uterus kontraksiyonları üzerindeki etkisini gösteren ilk bulgu özelliğini taşımaktadır. Prostaglandinler, doğumun enflamatuar sürecinde merkezi bir rol oynamaktadır. Etkilerini sadece myometriyumda değil aynı zaman da serviks ve fetal membranlar üzerinde de göstermektedir. $PGF_{2\alpha}$ etkilerini çeşitli mekanizmalar aracılığı ile gerçekleştirebilir. Bunlar, myositler arasındaki GJ formasyonunu artırma, OTR sayısını artırma ve kendi spesifik reseptörleri bağlanma şeklinde olmaktadır (152). ED'ların yaklaşık % 30–40' ında altta yatan bir enfeksiyon vardır ve enfeksiyonun ED'daki rolü açıkça gösterilmiştir (52). Bakterilerden salıverilen fosfolipaz enzimi, intrauterin dokulardan araşidonik asit salıverilmesini ve PG üretimini artırır. Ayrıca lipopolisakkarit gibi bakteriyel endotoksinler amniotik veya membran makrofajlarını

etkileyerek PG veya sitokin salıverilmesine neden olmaktadır. Dolayısıyla çalışmamızda kullandığımız İS'nin PGF_{2α} ile uyarılmış kasılmalarda etkili olması ED tedavisinde önemli bir etkinliğe sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın bulguları değerlendirildiğinde, Ca⁺²'suz ortamda OT'le indüklenmiş kontraksiyonların Ca⁺²'lu ortamdakine kıyasla çok daha düşük genlik ve frekansta ortaya çıktığı görülmüştür. Bilindiği gibi myometriyum gibi bütün düz kasların kasılma süreçlerinde daha çok ekstraselüler kompartmandaki Ca⁺² rol oynamaktadır. Hücre dışı Ca⁺² kaynağından yoksun olarak kasılan myometriyum şeritleri bu nedenle daha düşük profilli kontraksiyon paterni sergilemektedir. Ca⁺²'suz ortamda OT'le indüklenmiş kasılmalar üzerinde en yüksek doz olan 1µg/ml tek doz olarak uygulandığı zaman tam inhibisyon ortaya çıkmıştır. Bu bulgu, İS'in hücre içi depolardan OT'le indüklenmiş Ca⁺² salıverilmesini engellediğini göstermektedir. Kaya ve ark. da İS'in hücre içi depolardan Ca⁺² salıverilmesini inhibe edebileceğini bildirmişlerdir (153). Bu sonuçlar İS'in L tipi Ca⁺² kanallarını kapatarak hem hücre dışından Ca⁺² girişini, hem de SR gibi hücre içi depolardan Ca⁺² salıverilmesini engelleyerek myometriyum kasılmalarını inhibe edebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, deneysel olarak oluşturulmuş in vitro hayvan modelinde, İS spontan ve indüklenmiş myometriyal kasılmalar üzerinde belirgin olarak inhibisyon oluşturmaktadır. Bu bulgular, ED eylemi tedavisinde İS'in tokolitik bir ajan olarak kullanılabilmesi düşüncesini desteklemektedir. Daha ileri çalışmalar ile ilacın invivo etkinliği ve güvenilirliğinin incelenmesi, ED tedavisi konusunda İS'in yerinin netleşmesine yardımcı olacaktır.

5. KAYNAKLAR

1. Creasy RK. Preventing preterm birth. *N Engl J Med* 1991; 325(10): 727–729.
2. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer JE, Iams JD, et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(3): 562–567.
3. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 2000; 21(5): 514–50.
4. Lye SJ. The initiation and inhibition of labour: towards a molecular understanding. *Semin Reprod Endocrinol* 1994; 12: 284–297.
5. Lye SJ, Ou CW, Teoh TG, Erb G, et al. The molecular basis of labour and tocolysis. *Fetal Matern Med Rev* 1998; 10 (3): 121–136.
6. Garfield RE. Structural and functional studies of the control of myometrial contractility and labour. In: McNellis D, Challis JRG, MacDonald PC, Nathanielsz PW, Roberts JM (eds). *The Onset of Labour: Cellular and Integrative Mechanisms*. Perinatology Press, Ithaca, NY, 1988; 55–80.
7. Pato MD, Lye SJ, Kerc E. Purification and characterization of pregnant sheep myometrium myosin light chain kinase. *Arch Biochem Biophys* 1991; 287(1): 24–32.
8. Challis JRG, Lye SJ. Parturition. In: Knobil E, Neil JD (eds). *The Physiology of Reproduction*. Raven Press, New York, 1994; 985–1031.
9. Sanborn BM, Anwer K. Hormonal regulation of myometrial intracellular calcium. In: Garfield RE (ed) *Uterine Contractility*. Serono Symposia USA, Norwell, MA, 1990; 69–82.
10. Spencer GG, Khan I, Grover AK. Ca^{2+} regulation in smooth muscle. In: Garfield RE (ed) *Uterine Contractility*. Serono Symposia USA, Norwell, MA, 1990; 53–68

11. Word RA, Stull JT, Kamm K, Casey ML. Regulation of smooth muscle contractility: Ca^{2+} and myosin phosphorylation. In: Garfield RE (ed) Uterine Contractility. Serono Symposia USA, Norwell, MA, 1990; 43–53.
12. Lye SJ, Freitag CL. An in vivo model to examine the electromyographic activity of isolated myometrial tissue from pregnant sheep. *J Reprod Fertil* 1988; 82(1): 51–61.
13. Garfield RE. Intercellular coupling and modulation of uterine contractility. In: Garfield RE (ed) Uterine Contractility. Serono Symposia USA, Norwell MA, 1990; 21–40.
14. Chow L, Lye SJ. Expression of the gap junction protein, connexin-43, is increased in the human myometrium towards term and with the onset of labour. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(3): 788–795.
15. Ferguson II JE, Gorman JV, Bruns DE, Weir EC, Burtis WJ, et al. Abundant expression of parathyroid hormone related protein in human amnion and its association with labor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(17): 8384–8388.
16. Downing SJ, Sherwood OD. The physiological role of relaxin in the pregnant rat. II. The influence of relaxin on uterine contractile activity. *Endocrinology* 1985; 116(3): 1206–1214.
17. Porter DG. Unsolved problems of relaxin's physiological role. *Ann NY Acad Sci* 1982; 380: 151–162.
18. Bryant-Greenwood GD. The human relaxins: consensus and dissent. *Mol Cell Endocrinol* 1991; 79(1-3): 125–132.
19. MacLennan AH, Grant P, Borthwick AC. Relaxin and relaxin c-peptide levels in human reproductive tissues. *Reprod Fertil Dev* 1991; 3(5): 577–583.
20. Way SA, Leng G. Relaxin increases the firing rate of supraoptic neurones and increases oxytocin secretion in the rat. *J Endocrinol* 1992; 132(1): 149–158.

21. Lye SJ, Challis JRG. Inhibition by PGI₂ of myometrial activity in vivo in nonpregnant ovariectomized sheep. *J Reprod Fertil* 1982; 66(1): 311–315.
22. Chwalisz K, Garfield RE. Regulation of the uterus and cervix during pregnancy and labor. Role of progesterone and nitric oxide. In: Bulletti C, De Ziegler D, Guller S, Levitz M (editors) *The Uterus: Endometrium and Myometrium*. New York Academy of Sciences, New York. 1997; 238.
23. Riemer RK, Goldfien A, Roberts JM. Rabbit myometrial adrenergic sensitivity is increased by estrogen but is independent of changes in a adrenoceptor concentration. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240(1): 44–50.
24. Ou CO, Lye SJ. Expression of connexin–43 and connexin–26 in the rat myometrium during pregnancy and labour is regulated by mechanical and hormonal signals. *Endocrinology* 1997; 138(12): 5398–5407.
25. Winterhager E, Stutenkemper R, Traub O, Beyer EC, Willecke K. Expression of different connexin genes in rat uterus during decidualization and at term. *Eur J Cell Biol* 1991; 55: 133–142.
26. Power SGA, Patrick JE, Carson GD, Challis JRG. The fetal membranes as a possible source of progesterone in the amniotic and allantoic fluids of pregnant sheep. *Endocrinology* 1982; 110: 481–486.
27. Wu WX, Ma XH, Nathanielsz PW. Changes in prostacyclin synthase in pregnant sheep myometrium, endometrium, and placenta at spontaneous term labor and regulation by estradiol and progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 744–749.
28. Challis JRG, Davies IJ, Benirschke K, Hendrickx AG, Ryan KJ. The concentrations of progesterone, estrone and estradiol–17 β in the peripheral plasma of the rhesus monkey during the final third of gestation and after the induction of abortion with PGF₂ α . *Endocrinology* 1974; 95: 547–553.
29. Pepe GJ, Albrecht ED. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocr Rev* 1995; 16: 608–648.

30. Lye SJ, Porter DG. Demonstration that progesterone “blocks” uterine activity in the ewe in vivo by a direct action on the myometrium. *J Reprod Fertil* 1978; 52: 87–94.
31. S. Oğuz Kayaalp. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Hacettepe Taş yayınevi (2005).
32. Gross GA, Imamura T, Luedke CE, Vogt SK, Olson LM, et al. Opposing actions of PG’s and oxytocin determine the onset of murine labor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11871–11875.
33. Honnebier MBOM, Figueroa JP, Rivier J, Vale W, Nathanielsz PW. Studies on the role of oxytocin in late pregnancy in the pregnant rhesus monkey: plasma concentrations of oxytocin in the maternal circulation throughout the 24h day and the effect of the synthetic oxytocin antagonist [1-b-Mpa(b-(CH₂)₅) 1.(Me(Tyr₂,Orn₈)] oxytocin on spontaneous nocturnal myometrial contractions. *J Dev Physiol* 1989; 12: 225–232.
34. Riemer RK, Goldfien AC, Goldfien A, Roberts JM. Rabbit uterine oxytocin receptors and in vitro contractile response: abrupt changes at term and the role of eicosanoids. *Endocrinology* 1986; 119: 699–709.
35. Lefebvre DL, Giaid A, Bennett H, Lariviere R, Zingg HH Oxytocin gene expression in rat uterus. *Science* 1992; 256: 1553.
36. Chibbar R, Miller FD, Mitchell BF. Synthesis of oxytocin in amnion, chorion and decidua may influence the timing of human parturition. *J Clin Invest* 1993; 91: 185–192.
37. Soloff MS. Uterine receptor for oxytocin: effects of estrogen. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 65: 205–212.
38. Fang X, Wong S, Mitchell BF. Relationships among sex steroids, oxytocin, and their receptors in the rat uterus during late gestation and at parturition. *Endocrinology* 1996; 137: 3213–3219.

39. Wathes DC, Mann GE, Payne JH et al. Regulation of oxytocin, oestradiol and progesterone receptor concentrations in different uterine regions by oestradiol, progesterone and oxytocin in ovariectomized ewes. *J Endocrinol* 1996; 151: 375–393.
40. Horn S, Bathgate R, Lioutas C et al. Bovine endometrial epithelial cells as a model system to study oxytocin receptor regulation. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 605–614.
41. Eude I, B Paris, D Cabrol, F Fere, M Breuiller-Fouche. Selective protein kinase C isoforms are involved in endothelin-1-induced human uterine contraction at the end of pregnancy. *Biol Reprod* 2000; 63: 1567-73.
42. Ascher-Landsberg J, T Saunders, M Phillippe. The role of diacylglycerol as a modulator of oxytocin-stimulated phasic contractions in myometrium from pregnant and nonpregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 943-9.
43. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P et al. Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 1982; 215: 1396–1398.
44. Skinner K, Challis JRG. Changes in the synthesis and metabolism of PG's by human fetal membranes and decidua at labor. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 519–523.
45. Langenbach R, Morham SG, Tiano HF, Loftin CD, Ghanayem BI, Chulada PC, Mahler JF et al. PG synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* 1995; 83: 483–492.
46. Romero R, Munoz H, Gomez R, Parra M, Polanco M, Valverde V, Hasbun J, Garrido J et al. Increase in PG bioavailability precedes the onset of parturition. *PG's Leukot Essent Fatty Acids* 1996; 54: 187–191.
47. Olson DM, Mijovic JE, Sadowsky DW. Control of human parturition. *Semin Perinatol* 1995; 19: 52–63.

48. van Meir CA, Sangha RK, Walton JC, Matthews SG, Keirse MJNC, Challis JRG. Immunoreactive 15-hydroxyPG²-dehydrogenase (PGDH) is reduced in fetal membranes from patients at preterm delivery in the presence of infection. *Placenta* 1996; 17: 291–297.
49. Berridge M. J. Inositol trisphosphate and calcium signaling. *Nature* 1993; 361: 315–325.
50. Phillippe, M, A Basa. (+) cis-Dioxolane stimulation of cytosolic calcium oscillations and phasic contractions of myometrial smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 231: 722–725.
51. Phillippe M, Saunders T, Basa A. Intracellular mechanisms underlying PG² α -stimulated phasic myometrial contractions. *Am J Physiol* 1997; 273(4 Pt 1): E665-673.
52. Romero R, Wu YK, Mazor M, Hobbins JC, Mitchell MD. Amniotic fluid PG²E₂ in preterm labor. *PG's Leukot Essent Fatty Acids* 1988, 34: 141–145.
53. Grino M, Chrousos GP, Margioris AN. The corticotropin releasing hormone gene is expressed in human placenta. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 148: 1208–1214.
54. Warren WB, Patrick SL, Goland RS. Elevated maternal plasma corticotropin-releasing hormone levels in pregnancies complicated by preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 66: 1198–1204.
55. Korebrits C, Ramirez MM, Watson L, Brinkman E, Bocking AD, Challis JRG. Maternal corticotropin-releasing hormone is increased with impending preterm birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1585–1591.
56. Linton EA, Perkins AV, Woods RJ, Eben F, Wolfe CD, Behan DP, Potter E et al. Corticotropin releasing hormone-binding protein (CRH-BP): plasma levels decrease during the third trimester of normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 260–262.

57. S Wray, S Kupittayanant, A Shmigol, R.D Smith, T.V Burdyga. The physiological basis of uterine contractility: a short review. *Exp. Physiol* 2001; 86: 239–246.
58. K.S Thorneloe, M.T Nelson. Ion channels in smooth muscle: regulators of intracellular calcium and contractility, *Can. J. Physiol. Pharmacol* 2005; 83: 215–242.
59. Wray S, Burdyga T, Noble K. Calcium signalling in smooth muscle, *Cell Calcium* 2005; 397–407.
60. E.K. Naderali, N. Buttell, M.J. Taggart, A.J. Bullock, D.A. Eisner, S. Wray. The role of the sarcolemmal Ca²⁺-ATPase in the pH transients associated with contraction in rat smooth muscle. *J Physiol Lond* 1997; 505: 329–336.
61. A Enyedi, A.K Verma, R Heim et al. The Ca²⁺ affinity of the plasma membrane Ca²⁺ pump is controlled by alternative splicing. *J Biol Chem* 1994; 269: 41–43.
62. K Furukawa, Y Tawada-Iwata, M Shigekawa. Modulation of plasma membrane Ca²⁺ pump by membrane potential in cultured vascular smooth muscle cells. *J Biochem* 1989; 106: 1068–1073.
63. A.V Shmigol, D.A Eisner, S Wray. The role of the sarcoplasmic reticulum as a Ca²⁺ sink in rat uterine smooth muscle cells. *J Physiol* 1999; 520 (Pt 1): 153–163.
64. J Lingrel, A Moseley, I Dostanic et al. Functional roles of the alpha isoforms of the Na, K-ATPase. *Ann N.Y Acad Sci* 2003; 986: 354–359.
65. M Juhaszova, M.P Blaustein. Na⁺ pump low and high ouabain affinity alpha subunit isoforms are differently distributed in cells. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1997; 94: 1800–1805.
66. S Kupittayanant, M.J.M Luckas, S Wray. Effects of inhibiting the sarcoplasmic reticulum on spontaneous and oxytocin-induced contractions of human myometrium. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 289–296.

67. T.V Burdyga, M.J Taggart, S Wray. Major difference between rat and guinea-pig ureter in the ability of agonists and caffeine to release Ca^{2+} and influence force. *J Physiol Lond* 1995; 489: 327–335.
68. Cotton KD, Hollywood MA, Mchale NG, Thornbury KD. Ca^{2+} current and Ca^{2+} -activated chloride current in isolated smooth muscle cells of the sheep urethra. *J Physiol Lond* 1997; 505: 121–131.
69. Jones K, Shmygol A, Kupittayanant S, Wray S. Electrophysiological characterization and functional importance of calcium-activated chloride channel in rat uterine myocytes. *Pflugers Arch* 2000; 1: 36–43.
70. Wray S, Jones K, Kupittayanant S, Matthew AJG, Monir-Bishty E, Noble K, Pierce SJ et al. Calcium signalling and uterine contractility. *J Soc Gynecol Invest* 2003; 10: 252–264.
71. Matthew A, Shmygol A, Wray S. Ca^{2+} entry, efflux and release in smooth muscle. *Biol Res* 2004; 37: 617–624.
72. Young RC, Smith LH, McLaren MD. T-type and L-type calcium currents in freshly dispersed human uterine smooth muscle cells. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 785–792.
73. Longbottom ER, Luckas MJM, Kupittayanant S, Badrick E, Shmigol A, Wray S. The effects of inhibiting myosin light chain kinase on contraction and calcium signalling in human and rat myometrium. *Pflugers Arch* 2000; 440: 315–321.
74. Luckas MJM, Taggart MJ, Wray S. Intracellular calcium stores and agonist induced contractions in human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 468–476.
75. Kosterin SA, Burdyga TV, Fomin VP, Grover AK Mechanisms of Ca^{2+} transport in myometrium. In *Control of Uterine Contractility*. (editors). Garfield RE, Tubb TN. CRC Press, Boca Raton. 1994; 130–159.

76. Blaustein MP, Golovina VA, Song H, Choate J, Lencesova L, Robinson SW, Wier WG. Organization of Ca²⁺ stores in vascular smooth muscle: functional implications. *Novartis Found Symp* 2002; 246: 125–137.
77. Crankshaw DJ, Dyal R. Effects of some naturally occurring prostanoids and some cyclooxygenase inhibitors on the contractility of the human lower uterine segment in vitro. *Can J Physiol Pharmacol* 1994; 72: 870.
78. Garfield RE, Hayashi RH, Harper MJ. In vitro studies on the control of human myometrial gap junctions. *Int J Gynaecol Obstet* 1987; 25: 241.
79. Slater DM, Dennes WJ, Campa JS, Poston L, Bennett PR. Expression of cyclooxygenase types-1 and -2 in human myometrium throughout pregnancy. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 880.
80. Cao J, Kitazawa T, Takehana K, Taneike T. Endogenous PG's regulate spontaneous contractile activity of uterine strips isolated from non-pregnant pigs. *PG's Other Lipid Mediat* 2006; 81(3-4): 93-105.
81. Hurd WW, Gibbs SG, Ventolini G, Horowitz GM, Guy SR. Shortening increases spontaneous contractility in myometrium from pregnant women at term. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1295.
82. Young RC, Zhang P. Inhibition of in vitro contractions of human myometrium by mibefradil, a T-type calcium channel blocker: support for a model using excitation-contraction coupling, and autocrine and paracrine signaling mechanisms. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12: 7.
83. Slattery MM, Friel AM, Healy DG, Morrison JJ. Uterine relaxant effects of cyclooxygenase-2 inhibitors in vitro. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 563.
84. Garza J, Clayton N, Kaviani A, Maher TJ, Fauza D. In situ inhibition of uterine activity by indomethacin: possible relevance to preterm labor prevention after fetal surgery. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1173.

85. Gard PR. Drug action on the gut, bladder and uterus. In: Taylor, Francis, editors. Human pharmacology. CRP Press LLC 2001; 107–10.
86. Weiss G. Endocrinology of parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 12: 4421–4425.
87. Vedernikov YP, Hartke JR, Long MA, Saade GR, Garfield RE. Sex hormone effects in non-pregnant rat and human myometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108: 59–66.
88. Thorburn GD, Challis JR. Endocrine control of parturition. *Physiol* 1979; 59: 863–918.
89. Al Hijji J, Larsson I, Batra S. Effect of ovarian steroids on nitric oxide synthase in the rat uterus, cervix and vagina. *Life Sci* 2000; 69: 1133–1142.
90. 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: 1577–1584.
91. Anggard EE. Endogenous and exogenous nitrates. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1992;97: 7–10.
92. Izumi H, Yallampalli C, Garfield RE. Gestational changes in Larginine-induced relaxation of pregnant rat and human myometrial smooth muscle. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169: 1327–37.
93. Yallampalli C, Garfield RE, Byam-Smith M. Nitric oxide inhibits uterine contractility during pregnancy but not during delivery. *Endocrinology* 1993; 133: 1899–902.
94. Dong YL, Gangula PR, Fang L, Yallampalli C. Nitric oxide reverses PG²-induced inhibition in ovarian progesterone secretion in rats. *Mol Hum Reprod* 1999;14(1): 27–32.

95. Ou CW, Chen ZQ, Qi S, Lye SJ. Increased expression of the rat myometrial oxytocin receptor messenger ribonucleic acid during labor requires both mechanical and hormonal signals. *Biol Reprod* 1998; 59: 1055–1061.
96. Gardner MO, Goldenberg RL, Cliver SP, Boots LR, Hoffman HJ. Maternal serum concentrations of human placental lactogen, estradiol and pregnancy specific 1-glycoprotein and fetal growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997;165: 56–58.
97. Errol R, Norwitz Julian N, Robinson A. Systematic Approach to the management of Preterm Labor. *Seminars in perinatology* 2001;25(4): 223-235.
98. Moore TR. Patterns of human uterine contractions: Implications for clinical practise. *Semin in Perinatol* 1995; 19: 64-72.
99. Cooper RL, Goldenberg RL, Creasy RK. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age spesific mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 78-84.
100. Monaghan SC, Little RE, Hulchiy O et al. Risks factors for spontaneous pretermbirth in two urban areas of Ukraine. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2000;15: 123–130.
101. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004;104(4): 727-733.
102. Marti-Carvajal A, Pena-Marti G, Comunian-Carrasco G et al. Prematurity and maternal folate deficiency: anemia during pregnancy study group results in Valencia. *Venezuela Arch Latinoam Nutr* 2004;54(1): 45-49.
103. Bondevik GT, Lie RT, Ulstein M, Kvale G. Maternal hematological status and risk of low birth weight and pretem delivery in Nepal *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80(5): 402-408.

104. Gelişen O. ED. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG. (editörler) Beksaç MS, Demir N, Koç A. Medikal Network 2001;1149-1155.
105. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth weight infant. N England J Med 1995;333: 1737-1742.
106. Nguyen DP, Gerber S, Hohlfeld P et al. Mycoplasma hominis in mid-trimester amniotic fluid: relation pregnancy outcome. J Perinat Med 2004;32(4): 323-326.
107. Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. BMJ 2004;14; 329 (7462): 371.
108. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B et al: The Preterm Prediction Study: Association of mid-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2000;183: 662.
109. Caughey AB, Parer JT. Tocolysis with beta-adrenergic receptor agonists. Semin Perinatol 2001; 25(4): 248-55.
110. Bruynzeel PL, Meurs H, LeferinkJG, et al: Some fundamental points concerning the clinical aspects of desensitization. Bull Eur Physiopathol Respir 1985; 21: 45-52.
111. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P et al. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 4. 2004.
112. Canadian Preterm Labor Investigators Group: The treatment of preterm labor with beta-adrenargic aganist ritodrine. N Engl J Med 1992; 327(5): 308-312.
113. Besinger RE, Niebyl JR. The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labor. Obstet Gynecol Surv. 1990; 45(7): 415-40.
114. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 4. 2002.

115. Loudon JA, Groom KM, Bennett PR. Prostaglandin inhibitors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003; 17(5): 731-44.
116. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Eng J Med* 1993;329: 1602.
117. Panter K, Tan B, Hannah M. Indomethacin vs mimetics for the tocolysis of preterm labor : A meta-analysis of RCTs. *Am Obstet Gynecol* 1996;174: 466.
118. Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev* (3). 2002.
119. Goodwin TM, Paul R, Silver H et al. The effect of oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170: 474-478.
120. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182: 1173-1183.
121. Roberts JM. Current understanding of pharmacologic mechanisms in the prevention of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* 1988;27: 592-605.
122. Sawaya GF, Robertson PA Hepatotoxicity with the administration of nifedipine for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167: 512.
123. Mari G, Kishon B, Moise KJ Jr, Leew, Cotton DB. Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161: 1514-8.
124. Papatsonis DNM, Kok JH, Van Geijn HP et al. Neonatal effects of nifedipine and ritodrine for preterm labor. *Obstet Gynecol* 2000;95: 477-481.
125. King JF, Flenady V, Papatsonis DNM et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43: 192-198.

126. Tullo NG, Landau S, Goldman I, et al. A randomized comparative study of the electrophysiological and electrocardio-graphic effects of isradipine vs verapamil. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37(99): 43-47.
127. Landau S, Kaminetzky JS, Hogan C, et al. Comparison of the cardiac electrophysiologic effects of isradipine and verapamil in man. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 909.
128. van Wijk LM, van den Tören EW, van Gelder I, et al. Electrophysiologic properties of isradipine (PN 200-110) in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14: 492-495.
129. Tse FLS, Jaffe JM. Pharmacokinetics of PN 200-110 (isradipine), a new calcium antagonist, after oral administration in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32: 361-365.
130. Aronoff GR, Sloan RS. Nitrendipine kinetics in normal and impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 212-216.
131. Christensen HR, Skajaa K, Angelo HR, et al. Reduced bioavailability of the calcium antagonist isradipine (Lomir Retard) in pregnant patients. *Proceedings of the 15th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension* 1994; 12(3): 168.
132. Fitton A, Benfield P. isradipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs* 1990; 40: 31-74.
133. Wide-Swensson D, Ingemarsson I, Arulkumaran S. Effects of isradipine, a new calcium antagonist, on maternal cardiovascular system and uterine activity in labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 945-949.

134. Clifton GD, Blouin RA, Dilea C, et al. The pharmacokinetics of oral isradipine in normal volunteers. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 36-42.
135. Hermans L, Bogaert M, Degaute JP, et al. Tolerability of isradipine in the treatment of mild-to-moderate hypertension in general practice: a large-scale surveillance study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19(3): 38-45.
136. Rocha-Goncalves F, Mariano-Pego G, Viegas J, et al. First clinical experience with isradipine in the treatment of hypertension in Portugal. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18(3): 4-6.
137. Welzel D, Burger KJ. The calcium antagonist isradipine in the therapy of hypertension. A double-blind crossover comparison with nifedipine. *Drugs* 1990; 40(2): 60-64.
138. Lunell NO, Garoff L, Grunewald C, Nisell H, Nylund L, Sarby B, Thornstrom S: Isradipine, a new calcium antagonist: Effects on maternal and fetal hemodynamics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18: 37-40.
139. Ingemarsson I, Wide-Swensson D, Andersson K-E, et al. Maternal and fetal cardiovascular changes after intravenous injections of isradipine to pregnant women. *Drugs* 1990; 40(2): 58-59.
140. Van Zwieten P A, Pfaffendorf M. Similarities and differences between calcium antagonists: pharmacological aspects. *J Hypertens* 1993;11: 3-11.
141. Van Zwieten P A, Pfaffendorf M, Mancina G. Attempts to improve the selectivity of calcium antagonistic drugs. *Blood Press* 1996;5: 7-9.
142. Norgaard K, Jensen T, Feldt-Rasmussen B. Effects of isradipine in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with albuminuria and normal blood pressure. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 145-150.
143. Joubert PH, Moagi ME. The effect of isradipine on glycemic control and blood lipids in black patients with type I diabetes. *Curr Ther Res* 1992; 51: 481-486.

144. Klauser R, Prager R, Gaube S, et al. Metabolic effects of isradipine versus hydrochlorothiazide in diabetes mellitus. *Hypertension* 1991; 17: 15-21.
145. Wu WX, Ma XH, Yoshizato T et al. Differential expression of myometrial oxytocin receptor and prostaglandin H synthase 2, but not estrogen receptor alpha and heat shock protein 90 messenger ribonucleic acid in the gravid horn and nongravid horn in sheep during betamethasone-induced labor. *Endocrinology* 1999; 140: 5712–5718.
146. Forman A, Andersson KE, Ulmestén U: Inhibition of myometrial activity by calcium antagonist. *Semin Perinatol* 1981;5:288–294.
147. Cauvin C, Loutzeinizer R, Van Breeman C: Mechanisms of calcium antagonist-induced vasodilation. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1983; 23:373–396.
148. Kantas E, Cetin A, Kaya T, Cetin M. Effect of magnesium sulfate, isradipine, and ritodrine on contractions of myometrium: pregnant human and rat. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(9): 825–30.
149. Çetin M, Kaya T, Çetin A, Sarioglu Y. Inhibitory effects of isradipine on spontaneous and oxytocin- and carbachol-stimulated contractions of rat myometrium. *Pharmacology* 1998;57: 271–278.
150. Sanborn, B.M. Relationship of ion channel activity to control of myometrial calcium. *J Soc for Gynecol Investig* 2000; 7(1): 4–11.
151. Arnaudeau S, Lepretre N, Mironneau J. Chloride and monovalent ion-selective cation currents activated by oxytocin in pregnant rat myometrial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 491–501.
152. Garfield RE, Hertzberg EL. Cell-to-cell coupling in the myometrium: Emil Bozler's prediction. *Prog Clin Biol Res* 1990; 327: 673–681.

153. Kaya T, Cetin A, Cetin M, Sarioglu Y. Effects of nimodipine and isradipine on endothelin-1 induced contraction of pregnant rat myometrium. *Eur J Pharmacol* 1998; 346: 65–69.

6. ÖZGEÇMİŞ

1974 Reşadiye doğumluyum. İlköğrenimi Tokat'ta, orta ve lise öğrenimimi İstanbul Burhan Felek Lisesi ve İstanbul Üsküdar Cumhuriyet Lisesi'nde tamamladım. 1993-1999 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdim. 1999-2002 yılları arasında Tokat Erbaa ilçesi Karayaka Kasabası'nda pratisyen tabip olarak çalıştım. 2002-2003 arasında Genel Kurmay Başkanlığı Silahlı Kuvvetler Spor Okulu ve Eğitim Merkezi Komutanlığı'nda yedek subay olarak askerlik görevimi yaptım. 05.12.2003 tarihinden itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve 2 çocuk babasıyım.