

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

**İZOLE SIÇAN MİYOMETRİYUMUNDA SPONTAN, OKSİTOSİN VE
PROSTAGLANDİN F2 ALFA İLE İNDÜKLENMİŞ KASILMALAR
ÜZERİNE NEBİVOLÖLÜN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Salih Burçin KAVAK

Tez Danışmanı:
Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK

ELAZIĞ - 2005

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

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

Aileme.....

TEŐEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım sürede deneyim ve bilgilerinden yararlandığım anabilim dalı başkanımız hocam sayın Doç. Dr. Bilgin GRATEŐ başta olmak üzere, tez danışmanı hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK ve diğer ğretim yesi hocalarım Yrd. Doç. Dr. Ekrem SAPMAZ, Yrd. Doç. Dr. Selahattin KUMRU ve Yrd. Doç. Dr. Hsn ÇELİK'e ayrıca bu dönemde bana olumlu katkı yapan tüm hocalarıma sonsuz Őükranlarımı sunarım.

Bu zor ve yorucu yıllarda paylaşımlarından dolayı öncellikle eşim Dr. Ebru ÇELİK KAVAK, annem ve babam ile tüm asistan arkadaşlarıma, poliklinik, servis çalışanlarına ve klinik sekreterlerine de teŐekkür ediyorum. Desteğiniz ve güler yüzünüz olmasaydı başaramazdım.

İÇİNDEKİLER:

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Normal Vajinal Doğum	8
3.2. Doğum Eyleminin Fazları	9
3.2.1. Miyometriyum ve Serviks	11
3.3. Kasılma Mekanizması	13
3.4.1. Elektrik Aktivite	14
3.4.1.1. Voltaj duyarlı Kalsiyum Kanalları	15
3.4.1.2. Voltaj duyarlı Potasyum Kanalları	15
3.4.1.3. Sıkı Bağlantılar	16
3.4.1.4. Sarkoplazmik Retikulum	17
3.5. Uterus Kontraksiyonlarının Koordinasyonu ve Kontrolü	18
3.5.1. Gerim ve Metabolik Düzenleyiciler	19
3.5.2. Nöronal Düzenleyici Mekanizma	20
3.5.3. Hormonal Düzenleyici Mekanizma	21
3.5.3.1. Progesteron	21
3.5.3.2. Östrojen	23
3.5.3.3. Prostaglandinler	24
3.5.3.4. Oksitosin	25
3.5.3.5. Nitrik Oksit	26
3.5.3.6. Endotelin	32
3.5.3.7. Prostaglandin	32
3.5.3.8. Relaksin	33
3.5.3.9. Anjiyotensin 2	33
3.5.3.10. Platelet Aktive Edici Faktör	33
3.5.3.11. Testosteron	34
3.5.3.12. Paratiroid Hormon İlişkili Protein	34
3.5.3.13. Atrial Natriüretik Peptid	34
3.5.3.14. Mast Hücre Ürünleri	35
3.5.3.15. LH/HCG Reseptörleri	35
3.5.3.16. Kortikotropin Serbestleştirici Hormon	35
3.5.3.17. Diğer Endokrin Faktörler	36

3.6.1. Erken Doğum	36
3.6.1.1. Etiyoloji Risk Faktörleri Patogenez	37
3.6.2.Tanı	39
3.6.3. Tedavi	40
3.6.3.1. Hidrasyon Sedasyon ve Yatak İstirahati	42
3.6.3.2. Servikal Serklaj	43
3.6.3.3. Seksüel Aktivitenin Kısıtlanması	44
3.6.3.4. Antibiyotik proflaksisi	44
3.6.4. Tokolitik Tedavi	45
3.6.4.1.Beta Adrenerjik Agonistler	46
3.6.4.2.Magnezyum Sülfat	47
3.6.4.3.Kalsiyum Kanal Blokörleri	48
3.6.4.4. Prostaglandin İnhibitörleri	48
3.6.4.5. Kortikosteroidler	49
3.6.4.6.Tiroid Stimülatörleri	50
3.6.4.7. Oksitosin Analogları	51
3.6.4.8. Nitrik Oksit Donörleri	51
3.6.4.9. Nebivolol	51
4.GEREÇ VE YÖNTEM	58
4.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması	58
4.2. Miyometriyum Kesitlerinin Hazırlanması	58
4.3. Krebs Solüsyonu	58
4.4. Deney Düzeneği	59
4.4.1. Oksijen ve Karbondioksit Kaynağı	59
4.4.2. Organ Banyosu	59
4.4.3. Termosirkülatör	60
4.4.4.Amplifikatör	60
4.4.5. Kayıt Ünitesi	60
4.5. Deney Uygulama Aşamaları	61
4.6.Deney Protokolü	61
4.7. Verilerin Analizi	62
5.BULGULAR	63
6.TARTIŞMA	77
7.KAYNAKLAR	83

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Nitrik Oksidin Üretilmesi	27
Şekil 2: Nebivololün Moleküler Yapısı	52
Şekil 3: Gebe sıçan uterusunda oluşturulan spontan kasılmalarda nebivololün frekans üzerine olan etkileri	65
Şekil 4: Gebe sıçan uterusunda oluşturulan spontan kasılmalarda nebivololün Peak amplitüd üzerine olan etkileri	66
Şekil 5: Gebe sıçan uterusunda oluşturulan spontan kasılmalarda nebivololün eğri altında kalan alan üzerine olan etkileri	67
Şekil 6: Gebe sıçan uterusunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda nebivololün frekans üzerine olan etkileri	70
Şekil 7: Gebe sıçan uterusunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda nebivololün peak amplitüd üzerine olan etkileri	71
Şekil 8: Gebe sıçan uterusunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda nebivololün Eğri altında kalan alan üzerine olan etkileri	72
Şekil 9: Gebe sıçan uterusunda Prostaglandin F2 α ile indüklenen kasılmalarda nebivololün frekans üzerine olan etkileri	74
Şekil 10: Gebe sıçan uterusunda Prostaglandin F2 α ile indüklenen kasılmalarda nebivololün peak amplitüd üzerine olan etkileri	75
Şekil 11: Gebe sıçan uterusunda Prostaglandin F2 α ile indüklenen kasılmalarda nebivololün eğri altında kalan alan üzerine olan etkileri	76

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Nitrik Oksit Sentaz İzoenzim tipleri ve özellikleri	28
Tablo 2: Erken doğum tehtidinde hastaların guruplandırılması	41
Tablo 3: Gebe sıçan uterusunda oluşturulan spontan kasılmalar üzerine nebivololün etkileri	64
Tablo 4: Gebe sıçan uterusunda oksitosinle indüklenen kasılmalar üzerine nebivololün etkileri	69
Tablo 5: Gebe sıçan uterusunda prostaglandinF2 α indüklenen kasılmalar üzerine nebivololün etkileri	73

KISALTMALAR

Nitrik Oksit	NO
Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör	EKGF
Nitrik Oksit Sentaz	NOS
Çözünebilir Guanilat Siklaz	çGS
Siklik Guanozin Monofosfat	cGMP
Siklik Adenozin Monofosfat	cAMP
Miyozin Hafif Zincir Kinaz	MHZK
İnositol 1,4,5 Trifosfat	IP ₃
NG-Monometil L Arjinin	LNMA
Prostaglandin	PG
Kalsiyum	Ca ⁺²
Prostasiklin	PGI ₂
Tiroid Hormon Salgılatıcı Hormon	TRH
Kortizol Serbestletici Hormon	CRH
Siklooksijenaz	COX
Potasyum İyonu	K ⁺
Sodyum İyonu	Na ⁺
Miyozin hafif Zincir Fosfataz	MHZF
Platelet Aktive Edici Faktör	PAF

1. ÖZET

Erken doğum, toplumlar arası değişimler gösterse de ortalama olarak tüm doğumların % 10'unda ortaya çıkar. Erken doğan bebeklerde uzun dönemde sinir sistemi ile ilgili gelişim problemleri, pulmoner fonksiyon bozuklukları ve oftalmik problemler gibi sorunlar görülebilmektedir Erken doğan bebeklerin özel bakım gerektirmeleri ve ailelere getirdikleri sosyal, psikolojik ve ekonomik sorunlar beraberce ele alındığında olayın tıbbi boyutunun yanında sosyal yönünün de önemi ortaya çıkmaktadır. Üstelik tedavide kullanılan ajanlar istenen etkiyi göstermekten uzaktır. Bu alanda yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine gerek vardır. Çalışmamızda izole sıçan miyometriyumunda spontan, oksitosin ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ verilerek oluşturulan kasılmalara izole organ banyosunda selektif beta 1 blokör olan nebivololün tokolitik etkisini inceledik.

Otuz adet sıçan uterusunun, uterus üst kutuplarından 1x0,2x0,2cm boyutlarında miyometriyum kesitleri alındı. İzole organ banyosunda 1 gr gerimden sonra oluşan spontan kasılmalar, oksitosin ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ ile indüklenen kasılmalar randomize olarak üç guruba ayrıldı. G1'de (n=7), kaslara spontan kasılmaların elde edilmesinin ardından sırasıyla 50, 250, 500 μ M dozda nebivolol uygulandı. G2'de (n=8), 1 μ M oksitosin uygulanarak sağlanan kontraksiyonların varlığında, kaslara sırasıyla 50, 250, 500 μ M dozda nebivolol uygulandı. Son gurup olarak G3'te (n=9), 1 μ M prostaglandin $F_{2\alpha}$ uygulanarak sağlanan kontraksiyonların varlığında, kaslara sırasıyla 50, 250, 500 μ M dozda nebivolol uygulandı ve tokolitik etkinlik incelendi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Microgal Origin 6.0 SPSS 10.0 bilgisayar programı kullanılarak, grup içi

Wilcoxon Rank testi ve guruplar arası Mann Whitney-U testi ile yapıldı. $P<0.05$ anlamlılık olarak kabul edildi.

Nebivolol; spontan, oksitosin ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ verilerek oluşturulan tüm kasılmaların peak amplitüdünü ve eğri altında kalan alanı doza bağımlı şekilde anlamlı olarak inhibe etti ($p<0.05$, Wilcoxon Rank Test). Kasılmaların frekanslarında ise G1'de 250 ve 500 μ M nebivolol dozunda, G2'de tüm nebivolol dozlarında istatistiksel olarak anlamlı bir inhibisyon ortaya çıktı ($p<0.05$ Wilcoxon Rank Test). G3'de ise kasılmaların frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadı.

Sonuç olarak, selektif beta 1 blokör olan nebivolol izole sıçan miyometriyumunda spontan, oksitosin ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ verilerek oluşturulan kasılmaları baskılamış ve dikkate değer şekilde etkin bulunmuştur. Ancak klinik etkinliğinin, fetal ve maternal etkilerinin daha kapsamlı olarak araştırılması ve sonuçların mevcut tokolitik ajanlarla kıyaslanması gerekmektedir. Çalışmamız bu haliyle tokolitik tedavide orijinal bir alternatif seçenek oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Erken doğum, tokoliz, nebivolol

2.ABSTRACT

The Effect Of Nebivolol On Spontaneous, Oxytocin And Prostaglandin F_{2α} Induced Contractions Of Isolated Rat Myometrium

Preterm delivery, despite showing differences between communities constitutes approximately 10% of all deliveries. In premature infants central nervous system development defects, pulmoner system disfunction and ophthalmologic problems are observed in long term follow up. Since premature infants need special care and cause social, phsychiotic and economic problems to the family, social dimension of the situation also becomes important. In addition, drugs used for this purpose are far away from completely preventing the premature delivery. New treatment protocols should be investigated for this purpose.

In this study, we examined the effect of nebivolol which is a selective beta blocker on the isolated rat myometrium which are contracted spontaneously, with oxytocin or prostaglandin F_{2α} in isolated organ bath.

From upper poles of thirty rat uterus, 1x0.2x0.2 cm measuring myometrium sections are obtained. In isolated organ bath spontaneous contractions occuring after one grams strech oxytocin and prostaglandin F_{2α} induced contractions are randomly divided into 3 groups. In G1 (n=7), after induction of spontaneous contractions, in G2 (n=8) after induction of contractions with 1μM oxytocin and in G3 (n=9) after induction of contractions with 1μM prostaglandin F_{2α}, 50, 250,

500 μM nebivolol were added to the bath respectively and tocolytic effects were examined.

Wilcoxon Rank Test was used to evaluate data in each group and Mann Whitney-U test to evaluate data between groups and statistical evaluation was done by Microgal Origin 6.0 SPSS 10.0 computer programme.

Nebivolol significantly and dose dependently inhibited the peak amplitude and area under curve of all the contractions; spontaneous, oxytocin and prostaglandin $F_{2\alpha}$ induced ($p < 0.05$, Wilcoxon Rank Test). Statistically significant inhibition in frequency of contraction is observed with 250 and 500 μM doses in group 1 and with all doses in group 2 ($p < 0.05$ Wilcoxon Rank Test). No statistically significant difference was observed in the frequency of contractions in group 3.

In conclusion, nebivolol -a selective beta 1 bloker – suppressed the spontaneous, oxytocin and prostaglandin $F_{2\alpha}$ induced contractions and is found to be significantly effective. The clinical efficiency, maternal and fetal effects should be examined and results must be compared with the tocolytic treatments currently used. As a result of all these nebivolol may be an alternative tocolytic agent in future.

Key words: Premature delivery, tocolysis, nebivolol

3. GİRİŞ

Erken doğum, gebeliğin 37. haftasından önce matüritesini henüz tamamlamamış bir fetüsün dünyaya gelmesi olarak tanımlanır. Erken doğum eylemi ise 37. gebelik haftasından önce uterusun kontraksiyonlarının başlaması ve bunların servikal değişikliklere neden olmasıdır. Toplumlar ve ırklar arası değişimler gösterse de tüm doğumların yaklaşık % 10'u erken doğum eylemi nedeniyle oluşur (1). Yenidoğan mortalitesinin % 83'ü bu şekilde erken doğan bebeklerde görülürken özellikle 29. gebelik haftasından önce doğanlar bu kayıpların % 66'sını oluştururlar (2). Gebelik yaşına uygun olarak doğum ağırlığı azaldıkça mortalite artar. Mortalitenin en önemli nedenleri arasında, yenidoğan respiratuar distres sendromu, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve enfeksiyonlar gelir. Yaşama şansına sahip olan bebekler ise önemli oranlarda fiziksel ve mental problemlerle karşılaşır. Günümüzde komplikasyonların giderilmesi ve oluşan sekellerin rehabilite edilmesi aşamalarında ortaya çıkan tıbbi bakım masrafları oldukça önemli rakamlara ulaşmıştır. Bu giderler kanser tedavisi ve organ nakilleri gibi komplike tedavilerden bile daha pahalıya mal olmaktadır (1).

Gebe popülasyonuna yönelik doğum öncesi bakım şartlarındaki iyileşmelere ve erken doğum tehdidinin önlenmesi amacıyla sürdürülen çalışmalara rağmen, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin tümünde preterm doğum oranları artmaktadır. Bunun muhtemel nedenleri; yardımla üreme tekniklerinin kullanımının artmasına bağlı çoğul gebeliklerin oranlarının artması, adeloan dönemdeki gebelik oranlarının artışı ve bu nedenle istenmeyen gebeliklerin artması, kötü hijyen, bozuk sosyoekonomik düzey, oranları artan genital enfeksiyonlar ve psikolojik sorunlardır (3). Ayrıca yenidoğan yoğun bakım

şartlarının iyileşmesi ile beraber ileri merkezlerde sağ kalım sınırı 24. gebelik haftası ve 500 gr. doğum ağırlığı olarak benimsenmiş, erken doğan infantların yaşama şansı artmıştır. Ancak bu defa da uzun dönemdeki nörolojik sekellerin ve yetişkinlik dönemindeki morbiditenin artması gibi sorunlarla karşılaşmaktadır. Tüm bunlar tedavi maliyetlerini de kısa ve uzun dönemli olacak şekilde ciddi oranlarda arttırmaktadır (4,5).

Özetle erken doğum etyolojisinin tam olarak açıklanamamış olması ve tanıdaki güçlükler nedeniyle, erken doğumlar hem azaltılamamış, hem de yardımla üreme yöntemlerinin yaygınlaşması, adelösan doğumlar ve diğer bazı nedenlerle insidansı artma eğilimine girmiştir. Yoğun bakım şartlarındaki düzelmeler neticesinde erken doğan bebeklerin yaşama şansı artmış ancak bu defa tedavi maliyetleri yükseldiği gibi, bu durum uzun dönemli bir takım sorunların daha sık görülmesine yol açmıştır. Diğer yandan erken doğum eyleminin tedavisinde etkili bir farmakolojik yöntem henüz bulunamamıştır (3,5).

Bu nedenlerle, erken doğum eylemi tanısı alan hastalarda altta yatan neden gebeliği sonlandırmayı gerektirmiyorsa (şiddetli preeklampsi, plasental dekolman, ağır maternal kardiyak ve hepatik sorunlar vb.) erken doğumu önlemek gerekli hale gelir. Servikal dilatasyona yol açan ve ağrı uyandıran uterus kasılmalarının durdurulması anlamında kullanılan “tokoliz” ilk kez 1955 yılında başlayan çalışmalarla gündeme gelmiş ve o günden bu yana önemini korumuştur. Erken doğumu önlemek amacıyla günümüzde beta adrenerjik reseptör agonistleri, kalsiyum kanal blokerleri, nitrik oksit donörleri, magnezyum sülfat, prostaglandin inhibitörleri, oksitosin analogu atosiban gibi ajanlar kullanılmaktadır.

Tüm bu ajanların kullanılmasına rağmen erken doğum olayı tam olarak engellenememiştir. Akut atakların ancak bir kısmı tokolitiklere yanıt verir ve

idame tedavisi gebelik süresini ayrıca uzatmaz. Tokolitik olarak kullanılan pek çok ajan diğer terapötik ajanlarla geçimsizdir. Yüksek oranda görülen ve hatta ölüme bile varabilen yan etki profiline sahiptir ve yeni doğan mortalite ve morbiditesini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaltmamaktadır. Yani tokolitik olarak ideal bir ajan henüz bulunamamıştır ve yeni tedavi seçenekleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir (6,7).

Uterusta güçlü endojen bir düz kas gevşetici olan nitrik oksidin (NO), bu etkisinden yola çıkılarak tokolitik amaçlı olarak NO donörleri (gliseril trinitrat, sodyum nitroprussid) kullanılmış ve tokoliz amacıyla kullanılan diğer ajanlar, NO donörlerinden daha üstün olarak görülmemişlerdir. Ancak hipertansif acillerde kullanılan bu ajanların ciddi hipotansiyona yol açan yan etkileri, kullanımlarını sınırlar ve daha ileri çalışmaların yapılmasını gerektirir (8,9).

Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EKGF), adı verilen maddenin biyokimyasal ve kimyasal özelliklerinin belirlendiği ve bu maddenin NO olarak tanımlandığı 1987 yılından itibaren NO ile endotele bağımlı vazodilatasyonun fizyolojik ve fizyopatolojik rollerini araştırmak üzere pek çok çalışma yapılmış ve 1998 yılında NO'nin kardiyovasküler sistemde bir sinyal verici molekül olduğu yönündeki çalışmaları Lois J. Ignarro, Robert Furchgott ve Ferid Murad'a Fizyoloji/Tıp Nobel ödülünü kazandırmıştır. Daha sonra yapılan pek çok çalışma NO'nin bir dizi yeni görevinin olduğunu ortaya koymuş, sinir sisteminde sinyal molekülü görevi, kan basıncı regülatörü ve enfeksiyon ajanlarına karşı bir silah olma gibi bir takım özelliklerinin belirlenmesi konuya duyulan ilgiyi daha da arttırmış ve bugün için adına bilimsel dergiler kurulan reaktif bir gaz olarak NO'yi önemli ve daha ileri çalışmalar yapılması gereken bir madde haline getirmiştir (10-13).

NO, obstetrik açıdan bakıldığında da irdelenmeye değer bir moleküldür. Nitrik oksit Sentaz (NOS), enzimi amniyon zarında, koryon desiduada, plasenta ve umbilikal endotel hücrelerinde gösterilmiştir (14).

NO, hücre zarından geçerek çözünebilir guanilat siklaz (çGS) izoformunu aktive eder ve bu durum miyometriyumda gevşemeye yol açar (15). Çeşitli hayvan ve insan çalışmaları, uterusu mevcut olan NO-siklik guanozin monofosfat (cGMP) relaksasyon yolunun terme yakın dönemde etkinliğinin azaldığını ve bu yolun gebelik boyunca uterusun istirahat fazında tutulmasına olanak sağladığını göstermiştir (16,17).

Nebivolol, NO salınımına yol açan, böylece ek vazodilatatör etkilerle donatılmış, yüksek düzeyde seçici bir beta-1 (β_1) bloker olup ilk kez 1995’de Hollanda da “esansiyel hipertansiyon” endikasyonu için ruhsat almış bir ajandır. Damar düz kaslarını NO ve cGMP’ye bağımlı mekanizmalarla gevşetir (18,19). Ayrıca nebivololün hipertansif hastalarda plazma ve üriner nitrat düzeylerini anlamlı olarak arttırdığı da gösterilmiştir. Bu nebivololün insanlardaki NO konsantrasyonlarını artırma yeteneğini destekleyen bir bulgudur (20). Yapılan çalışmalarda beta-2 adrenerjik reseptör stimülasyonunun, L-arjinin/NO yolunu stimüle ettiği gösterilmiştir. Direk beta-2 adrenerjik reseptör agonist etkisi olmamasına rağmen, nebivolol de bu stimülasyonu yapmaktadır (21).

Bu çalışmada amacımız; izole sıçan miyometriyumunda, spontan olarak oluşan ve oksitosin ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ verilerek meydana getirilen uterin kontraksiyonlara bir antihipertansif ajan olan nebivololün muhtemel etkilerini deneysel olarak araştırmaktır.

3.1. Normal vajinal doğum

Doğum, spontan ve düzenli uterus kontraksiyonları ile başlayan, fetus ve plasentanın çıkmasından sonra tamamlanan klinik bir süreçtir. Dünya sağlık örgütü bugün için 20. gebelik haftasından sonra tamamlanan gebeliklerin tümünü doğum olarak kabul etmektedir. Fetus (doğum objesi), annenin kemik pelvis ve yumuşak dokulardan oluşan doğum kanalından, uterus kontraksiyonlarının ortaya çıkardığı mekanik kuvvet kanunlarına uyarak doğar. Plasentanın da dışarı atılmasıyla doğum tamamlanmış olur. Doğum mekaniği bakımından; Doğum kanalı, doğum objesi ve uterus kontraksiyonları önemli bir yer tutar. Başarılı bir doğumun gerçekleşmesi için bu yapılar uyum içerisinde olmalıdır.

3.2. Doğum eyleminin fazları

Normalde implantasyon ile birlikte, uterusun sessiz kaldığı ve kontraktıl cevabın inhibe olduğu bir dönem başlar. Uterin sessizlik veya istirahat dönemi olarak bilinen bu dönem hamilelerin yaklaşık % 90-95'inde gebeliğin sonuna kadar devam eder. Gebelik süresinin sonuna doğru, miyometriyum ve servikte bir takım değişimler yaşanır. Doğum eyleminin başlamasında genetik faktörler, miyometriyumun gerimi, östrojen düzeylerinde artış, progesteronda çekilme, oksitosine duyarlılığın artması, prostaglandinler, fetal faktörler, membran faktörleri gibi faktörler rol oynar (22). Doğum eylemini tüm bunların ışığı altında dört fonksiyonel döneme ayırmak mümkündür.

Faz 0:

Gebeliğin 36-38. haftalarına kadar olan sessizlik dönemidir. Miyometriyal hücrelerin kasılmasında inhibisyon söz konusudur. Kalsiyum iyonu (Ca^{+2}) bu dönemde sarkoplazmik retikulumda depolanır ve Ca^{+2} u hücre dışına atan mekanizmalar ön plandadır. Uterusu kasılmaya sevk eden ve uterotonin adı

verilen; prostaglandin (PG), endotelin, oksitosin, histamin, anjiyotensin gibi bazı maddeler progesteron hormonunun da etkisiyle enzimatik yıkıma uğrarlar. Yine temelde progesteron hormonunun etkisiyle oksitosin reseptörlerinin sentezi ve sıkı bağlantıların (gap junction) oluşumu inhibe edilir. Bu dönemde serviks serttir anatomik yapısında bir değişim olmaz.

Faz 1:

Uterusun doğuma hazırlık dönemidir. Uterotropin adı verilen seks steroidleri ve prostaglandin gibi maddelerin etkisiyle serviks yumuşar ve olgunlaşır, uterusun irritabilitesi artar, sıkı bağlarla oksitosin reseptörlerinin sayısı artar, uterotoninlere uterusun verdiği cevap artar. Faz 1'e geçiş aşamasında fetal yapıların da etkilerinin olduğu düşünülmektedir (1).

Faz 2:

Aktif doğum eyleminin gerçekleştiği dönemdir. Düzenli aralarla gelen, aralıkları giderek kısalan, şiddeti giderek artan, sedasyon ile durdurulamayan, baş pelvis uygunsuzluğu veya prezentasyon anomalisi yoksa servikal kanalda açılma ve silinmeye sebep olan kasılmalar, serviksi bir süre sonra tam dilate (10 cm) hale getirir, fetus ve plasentanın doğumu gerçekleşir. Faz 2'yi kendi içerisinde üç döneme ayırmak mümkündür.

- Silinme ve Açılma Dönemi: Servikal kanalda silinmenin gerçekleştiği ve 10 cm'e kadar açılmanın olduğu dönemdir.
- Atılma Dönemi: Fetusun doğum kanalından çıktığı dönemdir. Açılma 10 cm'e ulaştığında başlar, bebek doğduğunda sona erer.
- Halas Dönemi: Placenta ve fetal membranların doğumu ile karakterize olan dönemdir. Bebek doğduktan sonra uterus, hızla kasılır ve küçülür. İç duvarına yapışan placenta esnek bir dokuya sahip değildir. Yapıştığı iç duvarın

küçülmesine uyum sağlayamaz. Yer yer ayrılmaya başlar. Ayrılan bu bölgelerde kanamaya bağlı hematoma oluşur. Bu, ayrılmayı daha da hızlandırır. Tam ayrılma ile plasenta alt segmente düşer.

Faz 3:

Puerperyum veya lohusalık olarak bilinen ve gebelik boyunca uterusunda meydana gelen adaptasyon amaçlı değişimlerin gerilediği, uterusun involüsyona uğradığı dönemdir. Bu dönemde uterus kasılır, laktasyon başlar, fertilité geri döner.

Doğum eyleminin bu şekilde gerçekleşmesinde halen daha bilinmeyen bazı noktalar vardır. Örneğin tüm bu değişiklikleri başlatan olay henüz net olarak ortaya konamamıştır. Bu açıdan bakıldığında miyometriyum ve doğum fizyolojisinin kısaca tartışılması önem arz eder.

3.2.1. Miyometriyum ve serviks

Uterus duvarı 3 tabakadan oluşmuştur. En içte yer alan endometriyum, ortada miyometriyum, dışta seröz epitel tabakası. Miyometriyum vasküler bir bölüm ile birbirinden ayrılan iki kas tabakasından oluşur. İçteki tabaka sirküler olarak yerleşmiş olup, uterusu saat yönünde ve onun aksi istikamette sarar. Dış tabaka ise uterusun uzun eksenine paralel olarak yerleşim gösterir. Bu kas yapıları, kollajen bağ doku matriksi içerisinde bulunur. Bu matriks, her bir kas hücresinden gelen kuvvetin kas demeti boyunca naklini sağlar (23). Uterus lumbal ve mezenterik gangliyonlardan gelen postgangliyonik adrenerjik lifler ile primer olarak serviksi innerve eden kolinerjik ve peptiderjik nöronlarla innerve edilir. Adrenerjik lifler esasen tuba, serviks ve vajinada bulunur. Uterus korpus ve fundusunda göreceli olarak daha az yoğunluktadır.

Uterus düz kasındaki sinir yoğunluğu diğer düz kaslara oranla daha azdır. Kasılma başladığında her yöne doğru ilerler. Kas filamentleri daha uzundur ve hücreler arasında randomize demetler halinde bulunur. Bu kasların daha iyi kasılmasını ve daha etkin olmasını sağlar (5). Uterus kasılabilmek için hormonal veya sinirsel uyarıya ihtiyaç duymaz. Aktivitesi spontandır. Ancak miyometriyal aktivitenin kontrolünde bir çok mekanizma rol alır (24). Gebelik oluştuğunda uterus, çok canlı hiperplazi ve hipertrofi ile 70-80 gr olan ağırlığını 900-1200 gr'a yükseltir. Kavum uteri denin iç kısmı 10 ml'den 5-10 litre alabilecek bir kapasiteye ulaşır. Kas hücreleri gebelik boyu glikojen depolar. Miyometriyal lifler arasındaki bağ dokunun moleküler yapısı değişir. Depolimerize olur ve su bağlar. Lifler arası kaygan ve visköz bir hal alır.

Bu olaylar esnasında progesteronun etkisiyle, miyometriyumu kontraksiyona sokabilecek uyarılar engellenir. Ca^{+2} sarkoplazmik retikuluma depolanır (25).

Kısacası uterus bir yandan gebelik ürününe göre adapte olurken bir yandan da doğuma hazırlık yapar. Miyometriyum, alt kısımda keskin bir sınırla son bulur ve servikse açılır. Serviks normalde % 95'i bağ dokudan oluşan ve gerilmeye, açılmaya dirençli bir yapıdır. Gebelik gerçekleştiğinde, sağlam yapısını devam ettirir ve gebelik boyunca artan basınca, fetal başın tazyikine ve Braxton-Hicks kasılmaları denin, gebelik boyu oluşan ancak ileri dönemlerde hissedilmeye başlayan doğuma hazırlık kasılmaları denebilecek, düzensiz kasılmalara karşı koyar. Kavum uteri dış ortama karşı korur. Doğum başladığında ise bir takım morfolojik, biyosimik ve moleküler değişimlere uğrayarak doğuma izin verir (26). Doğum eylemi sırasında servikal açılma 2 fazda gerçekleşir.

- Latent Faz: Primigravidlerde serviksde açılmadan önce, incelleme (siline) olur. Serviksin açılması biraz yavaş seyreder. Bu döneme latent faz

denir. Multigravidlerde açılma ve silinme birlikte olur. Bu dönem ortalama 8-8,5 saat sürer. Bu fazın sonunda kapalı olan servikte 2-2,5 cm'lik bir açılma meydana gelir.

- Aktif Faz: Üç ayrı döneme ayrılır. Önce açılmada hızlanma (akselerasyon) olur. Açıklık yaklaşık 2 saat içinde 4 cm'e ulaşır. Ardından maksimum hızlanma dönemi gelir. Yine yaklaşık 2 saat içinde serviks 8-9 cm açılır. Sonra servikal açılma hızı tekrar azalır (deselerasyon) ve bu dönemin sonunda açıklık 10 cm'i bulur.

Serviksin bu yeniden yapılanmasında miyometriyal kontraksiyonların büyük önemi vardır. Kollumun 2 cm'den tam dilatasyonuna (10 cm) kadar, 80-160 kasılma ve toplam 40.000-80.000 Montevideo ünitesi hesaplanmıştır. Serviks tam açıldıktan sonra korpus kontraksiyonlarına karın ve diafragma kaslarının kasılmaları da eklenir. Böylece intraamniyotik basınç artışına birde intraabdominal basınç artışı eklenir. Fetal baş, doğum kanalına 10 kg'dan daha fazla bir kuvvet uygulamış olur (1,26). Miyometriyal kasılmaların kendilerine has bir takım özellikleri vardır. Bu özellikler aşağıda tartışılacaktır.

3.3. Kasılma Mekanizması

Miyometriyum iki temel özelliğe sahiptir: kontraktilite ve elastisite. Kontraktilite uterusun uzama ve kısalma yeteneğiyken, elastisite, volüm artışına karşın tonusun korunma ve gerilebilmesi yeteneğidir. Miyometriyum hücrelerinde protein yapılı 3 tip miyoflaman vardır: aktin, miyozin ve intermediate flamanlar. Ayrıca yoğun cisimcikler (dense bodies) denilen protein yapılı maddeler de vardır. Miyozin, asıl kasıcı proteindir ve 15-18 nm kalınlıktaki miyoflamanların içerisinde uzanır. 2 ağır, 2 hafif zincirle, baş ve kuyruktan oluşur. Baş kısmında 4 önemli yapı vardır. Aktin ve miyozin ilişkisi için gereken magnezyum – adenozin

trifosfataz (Mg-ATPaz) enzimi, aktin için bağlanma yeri, kalsiyum ve magnezyumu bağlayabilen, fosforile olma yeteneği olan, uzun bir hafif zincir ve görevi henüz tam bilinmeyen daha kısa bir hafif zincir. Kuyruk kısmı ise ağır zincirlerden oluşur ve miyozin aktin etkileşmesi sonucu oluşan kuvveti iletir (22).

Aktin ise uzun ince flamanlar halindedir. Bu flamanlar yoğun cisimciklerin (dense bodies) arasına dağılmıştır. Miyozin başlarındaki ATPaz aktivitesi, aktin ile miyozin arasında çapraz köprüler oluşturur. Miyozin başı aktini kendine çeker ve kuvvet ve kısalma oluşur (27). Düz kaslarda her bir miyozin flamanı başına 10-15 aktin flamanı düşer.

Kasılma esasen miyozin flamanının enzimatik fosforilasyon ve defosforilasyonu ile düzenlenir. Bu düzenlemede kilit rol miyozin hafif zincir kinaz enzimidir (MHZK) (28). Hücre içine Ca^{+2} girdiğinde kalmodulin denen reseptöre bağlanır bu MHZK'yı aktive eder (29). Bu da miyozin hafif zincirlerinin fosforilasyonunu katalizler. Böylece miyozinlerin baş kısmı üzerindeki ATPaz aktive olur enerji açığa çıkar miyozinin konfigürasyonu değişir ve aktin çekilir kasılma gerçekleşir.

Gevşeme ise 3 olayla gerçekleşir: miyozin hafif zincir fosfataz (MHZF) enziminin etkisiyle miyozin başlarındaki fosfat grupları uzaklaşır. Aktin miyozin ilişkisi inhibe olur, kalsiyum kalmodulin düzeyleri bir süre sonra azalır ve MHZK aktivitesi azalır, artan siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyleri fosforilasyonu inhibe eder. Dolayısıyla cAMP'nin yıkımını sağlayan fosfodiesteraz ile sentezini uyarıcı adenilat siklaz enzimleri de kasılmayı etkilerler (22,28,30,31).

3.4.1 Elektrik Aktivite

Uterus aktivitesinin kontrolünü miyometriyal membran potansiyelleri belirler. İnsan miyometriyumunun istirahat membran potansiyeli -40 ile -50 mV kadardır. Bu ikinci trimesterde daha da negatif hale gelip -60 mV olur. Terme yakın bir miktar azalma gösterip -45 mV olur (22,32).

Gebelik boyunca miyometriyumun elektriksel aktivitesinde oluşan bu farklılıkların, iyon kanallarındaki değişikliğe bağlı olduğu düşünülmektedir (33). Uterusta spontan kasılmalar aksiyon potansiyeli ile başlar. Aksiyon potansiyelinin ortaya çıkmasında da Ca^{+2} kanalları rol oynar. Membrandaki depolarizasyon sonucu oluşan aksiyon potansiyeli, hücreye olan Ca^{+2} girişine bağlıyken, repolarizasyon Ca^{+2} kanallarının inaktivasyonuna ve potasyum (K^{+}) çıkışına bağlıdır.

3.4.1.1. Voltaj Duyarlı Kalsiyum Kanalları

Miyometriyal hücrelerin membranlarında, L ve T tipi olmak üzere 2 farklı kalsiyum kanalı bulunur. T tipi kanalların klinik önemi henüz net değildir (30). Aksiyon potansiyeline bağlı olarak hücre içerisine Ca^{+2} girişi bu voltaj duyarlı kanallar tarafından gerçekleştirilir. Bu kanallar spontan pacemaker aktivite, nöronal veya hormonal stimülasyonla açılırlar. Bu kanallar miyometriyal kasılma bakımından birincil öneme sahiptirler. Düz kasların kasılması sırasında hücre içindeki depolardan Ca^{+2} salınımının yanında bu kanallardan hücre içerisine Ca^{+2} girişinin de önemi büyüktür. Esasen ekstrasellüler ortamdaki Ca^{+2} asıl kaynağı oluşturur. Nitekim, bu kanallar boyunca, hücre içerisine Ca^{+2} girişi, Ca^{+2} antagonistleri ve kanal blokerleri tarafından önlendiğinde özellikle spontan kasılmalar olmak üzere, miyometriyal kasılmaların önüne geçilebilir. Voltaj duyarlı Ca^{+2} kanalları dışında birde reseptör duyarlı Ca^{+2} kapıları vardır. Ancak

bunlar hakkında bilinenler çok az olup, Ca^{+2} , Na^{+} ve K^{+} iyonlarına geçirgendirler. Bu kanalların Ca^{+2} 'a geçirgenliği, Na^{+} 'a göre daha düşüktür. Dolayısıyla hücre içine Ca^{+2} girişinin ancak % 10'luk bir kısmını oluştururlar (34).

3.4.1.2. Voltaj Duyarlı Potasyum Kanalları

Kasılabilen diğer dokularda olduğu gibi miyometriyumda da istirahat membran potansiyeli genel anlamda hücreye potasyum girişinin kontrolüyle sürdürülür (35). Birbirinden farklı K^{+} kanalları ve onların da farklı alt tipleri vardır. Gebe uterusunda kalsiyum duyarlı, voltaj duyarlı ve ATP duyarlı olmak üzere 3 farklı tip K^{+} kanalı tesbit edilmiştir. Gebeliğin değişik dönemlerinde özellikle de termde bu kanalların dağılımları değişime uğrar (33). Farklı potasyum kanallarının aktivite ve ekspresyonları uterin kontraktilitede rol oynar. Membran K^{+} iletimindeki artış eksitabiliteyi azaltırken membran potansiyeli -90 mV'luk bir değere döner ve depolarize olmuş olur. K^{+} kanal ekspresyonundaki artış gebelik boyunca uterusun istirahat fazında tutulması açısından önemlidir. Bu uterus kontraksiyonlarının relaksasyon fazının sağlanmasına neden olur. Fazik aktivite artışı ile beraber K^{+} kanalları inhibe olur ve doğum eylemi esnasında ekspresyonlarında bir azalma ile yeniden düzenlenme ortaya çıkar (34).

K^{+} kanallarının aktivitesi çeşitli hormon, peptid ve gerim gibi etkenlerle düzenlenmektedir. Örneğin ritodrin gebe insanda, ATP ve kalsiyum duyarlı K^{+} kanallarını aktive etmektedir. Bu, kanalların cAMP duyarlı fosforilasyonu veya GTP'nin direk etkisiyle olmaktadır. Yine insan miyometriyumunda nitrik oksidin de kalsiyum duyarlı K^{+} kanallarını aktive ettiği gösterilmiştir (33).

3.4.1.3. Sıkı Bağlantılar (Gap Junction)

Sıkı bağlantılar, iki hücrenin iç kısımlarını birleştiren porlardan oluşurlar. Bu porlar konneksin denilen proteinlerden meydana gelir. Bu proteinler hücre zarında

bir araya gelerek kanallar oluşturular. Gebe olmayan miyometriyumda bunlar ya yoktur yada çok azdır. Gebelik süresince sayıları giderek artar. Doğum eylemi başladığında sayıları 1000/ hücre, boyutları 250 nm'ye ulaşır. Doğumdan sonra sayıları giderek azalır (36).

Sıkı bağlantılar, küçük moleküller ve inorganik iyonların geçişine imkan sağlayan oluşumlardır. Bu sayede elektrik impulslarının ileti hızı artar, oluşan aksiyon potansiyeli uterusun her tarafına yayılma imkanı bulur ve uterusu koordineli bir kasılma sağlar. Erken doğum eyleminde bu yapıların sayısı artar.

Üretimleri temelde steroid hormonlarla düzenlenir bununla beraber miyometriyumun gerilmesi gibi mekanik bazı olaylar da sıkı bağlantıların oluşumunu tetikler. Sıkı bağlantıların kontrolü ise, protein fosforilasyonu ve defosforilasyonu tarafından sağlanır. cAMP bağımlı protein kinaz A, iletişimi kolaylaştırırken, fosfodiesterazlar iletişimi zorlaştırırlar (37,38).

3.4.1.4. Sarkoplazmik Retikulum

Sarkoplazmik retikulum, düz kaslarda en bol bulunan organeldir ve kas hücrelerinin her tarafına yayılım gösterir. Normalde hücre içi serbest iyonize Ca^{+2} konsantrasyonu, 10^{-7} M' den 10^{-5} M'e yükseldiğinde, MHZK enzimi aktive olur ve kontraksiyon başlar.

Hücreler tarafından hücre içi Ca^{+2} 'u arttırmanın çeşitli şekilleri geliştirilmiştir. Gereken Ca^{+2} , hücre dışından, sarkoplazmik retikulumdaki depolardan, mitokondrilerden, hücre içi Ca^{+2} bağlayan veziküllerden sağlanabilir. Bunlar içerisinde önemli olan 2 yol hücre dışı kaynaklardan ve sarkoplazmik retikulumdan Ca^{+2} sağlamaktır. Sarkoplazmik retikulumdaki, Ca^{+2} sitozole 3 şekilde iletilir. Biriktirilen Ca^{+2} sürekli akar, inositol 1,4,5-trifosfat (IP_3) kalsiyumun salınımına neden olur ve sonuncu olarak Ca^{+2} tetiklemeli kalsiyum

salınımı ile akım gerçekleşir (34). Bunun dışında Ca^{+2} , un ekstrasellüler ortamdan hücre içine alınması için de özel yollar geliştirilmiştir. Bu yollar voltaj duyarlı Ca^{+2} kanalları, membran boyunca olan sodyum Ca^{+2} değişimi, reseptörle kontrol edilen Ca^{+2} kapıları ve ATP'ye bağımlı pompalar (Ca,Mg ATPaz)'dır (39).

Kasılan bir kasın gevşeyebilmesi için, hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunun istirahat düzeyine inmesi gerekir. Bu amaçla sitozoldeki Ca^{+2} un bir kısmı sarkoplazmik retikuluma alınırken, daha büyük bir kısmı sodyum değişim sistemi ve kalsiyum-ATPaz sistemi ile hücre dışına atılır. Sarkoplazmik retikulum, sitozoldeki Ca^{+2} u SERCA-2 adı verilen bir sarkoplazmik Ca^{+2} ATPaz aracılığıyla alır ve konsantre eder. Ancak sarkoplazmik retikulumu kalsiyumun yegane düzenleyicisi olarak görmek yanlış olur (40).

3.5. Uterus Kontraksiyonlarının Koordinasyonu ve Kontrolü

Düz kasların elektrik ve kontraktıl aktiviteleri miyojenik, nörojenik ve hormonal kontrol sistemleri tarafından düzenlenir (41). Nörojenik kontrol çok önemli değildir çünkü spinal travma geçirenlerde bile normal doğum olabilmektedir. Miyojenik kontrol ise steroid hormonların kontrolü altındadır (22).

Normal doğum ağrıları, tuba köşelerine yakın olan fundus bölgelerinden başlayarak korpuse yayılır. İki veya tek taraflı tuba köşeleri bir nevi “pace maker” görevi görürler. Bazen kontraksiyon tek tarafa dominans gösterir. Kontraksiyon dalgası içe ve aşağıya doğru yayılarak tüm miyometriyumu kaplar. Normalde uyarı fundustan başlarsa da, uterusun herhangi bir bölgesinden multifokal olmak koşuluyla başlayabilir. Kontraksiyonlar saniyede 2 cm hızla ilerler ve 15 sn'de tüm korpuse kaplar. Tüm bölgelerdeki kasılmaların zirvesi aynı zamana rastlar. Buna senkronizasyon denir. Senkronizasyon miyometriyal

hücreler arasındaki düşük direç bölgeleri olan sıkı bağlantıların varlığı sayesinde sağlanır (26). Bu nedenle doğum eyleminin öncesindeki kontraksiyonlar belirli bir düzen arz etmezler.

Her kasılmadan sonra miyometriyal liflerin boyu biraz daha kısalır. Bu olaya da retraksiyon denir. Retraksiyon uterin kasılmaların en önemli özelliklerindedir ve diğer düz kaslarda bu özellik yoktur. Nitekim doğum eyleminin başında uterusun duvar kalınlığı 6 mm iken doğum sonunda kalınlık 25 mm'yi bulur. Bu arada biyoşimik bazı değişimlere uğrayan serviks, bu kontraksiyonların etkisi ile sürekli çekilir ve açılmaya başlar. Doğum süresince kasılmalar giderek artar, amplitüdüleri 25 mm Hg'den, 40 mm Hg'ye yükselir. Frekansları dakikada 3'den 5'e yükselir. Bazal tonus 8 mm Hg'den 18 mm Hg'ye çıkar ve doğumun sonuna kadar 60 mm Hg'yi bulur. Maksimum ıkınma çabası ile uterin kontraksiyonlar 100-150 mm Hg'ye kadar yükselebilir (42). Uterus motilitesinin, birim ölçüsü olarak en sık Montevideo ünitesi kullanılır. 10 dakikadaki frekans sayısı, kasılmanın şiddeti ile çarpılırsa Montevideo ünitesi olarak bir değer elde edilir. Bu ölçüm miyometriyumun aktivitesini gösteren bir ölçüdür.

Montevideo Ünitesi =Ortalama İntensite(mm Hg) X Frekans (10 dakikadaki kasılma sayısı) şeklinde formülize edilebilir.

Nitekim kollumun 2 cm'den tam dilatasyonuna kadar 80-160 kasılma ve toplam 40.000-80.000 Montevideo ünitesi kadar bir aktivite söz konusudur (26).

3.5.1. Gerim ve Metabolik Düzenleyiciler

Gebeliğin ilerleyen haftalarıyla beraber gebelik ürününün hacim olarak büyümesi, uterusta bir gerilmeye neden olur. Polihidramniyos ve ikiz gebeliklerde doğum eyleminin daha erken gebelik haftalarında başlama eğiliminde olması gerilmenin, uterusu doğuma hazırlayan bir faktör olduğunu göstermektedir. Gerim

tüm düz kasların kontrakte hale gelmesini sağlayan bir uyarıcıdır. Doğum sonrası dönemde uterusun involüsyonundaki en önemli faktör, gebeliğe bağlı olarak ortaya çıkan gerimin kaybolmasıdır (24).

Aktif doğum eylemi esnasındaki uterus kasılmaları, maksimal ıkınma çabası ile, intrauterin basıncı 100-150 mm Hg'ya kadar çıkarır. Bu durum, uterusun kan damarlarını kompresyona uğratar. Uterin kan akımı olumsuz etkilenir. Aktif doğum eylemi içerisindeki gebeler metabolik olarak desteklenmezlerse hipoksi gelişimiyle birlikte asidoz oluşur ve bu kasılmaları olumsuz etkiler. Travayın uzaması ortaya çıkar. Asidoz gelişimiyle beraber membranda bir hiperpolarizasyon oluşur bu durum kontraktileti bozar (43).

3.5.2. Nöronal Düzenleyici Mekanizma

Hormonal düzenleyicilerle karşılaştırıldığında zayıf etkili bir düzenleyici mekanizmadır. Uterusu innerve eden parasempatik lifler, inferior epigastrik sinir lifleri ile kombine olur ve pelvik plexusu oluşturular. Postgangliyonik lifler, uterin duvarı damarlarla birlikte delerek miyometriyum ve endometriyumu innerve ederler. Sinir sonlanmaları düz kaslara yakın değildir. Bu durum uterusu oluşturan aksiyon potansiyellerinin spontan olarak oluşabileceğini gösterir (44). Parasempatik uyarımla beraber sempatik sinir sonlanmaları da izlenir.

Dört tip adrenerjik reseptörün tamamı uterusu izlenmektedir (α_1 , α_2 , β_1 , β_2). Alfa reseptörler kasılma ile ilişkiliyken beta reseptörlerin aktivasyonu uterusu gevşetici bir etki doğurur. α_2 reseptörlerin etkileri açık olmasa da α_1 reseptörlerin uyarımı kasılma lehine bir cevap oluşturur. β_1 reseptörlerin mitometriyum gevşemesinde önemli olmadıkları gösterilmiştir (45). β_2 reseptör aktivitesi ise gevşeme cevabı doğurur. Klinik uygulamada β_2 reseptör agonistlerinin tokolitik amaçla kullanılmasının nedeni de budur. Beta mimetik ajanlar β_2 reseptörlere

bağlanarak hücre içi cAMP seviyelerini arttırıp, artan cAMP üzerinden hücre içi Ca^{+2} 'u azaltmış olurlar. Bu olay kontraksiyonu inhibe eder (46,47).

İnsan gebeliğinde doğum eyleminin başlamasına yakın dönemde beta adrenerjik stimülasyonda ve adenilat siklaz aktivitesinde azalma meydana gelir. Adenilat siklazın azalması hücre içindeki cAMP'yi azaltır. Bu miyometriyumu kasılma yönünde aktive eder (48).

Miyometriyal aktivitede sempatik sinir sisteminin daha fazla ön plana çıktığı izlenmektedir. Parasempatik innervasyon daha çok duyu sistemi üzerinde etkili olmaktadır.

3.5.3. Hormonal Düzenleyici Mekanizma

Gebelik süresinin sonunda uterusun kasılması, endojen olarak salgılanan uterotoninlere (prostaglandin, oksitosin, endotelin-1 vb.) ve miyometriyumun bu uyarılara verdiği cevabın artmasına bağlıdır (22). Kontraksiyonun temel uyarıcıları olan ve kasılma şeklinde bir cevabın oluşmasını sağlayan bu maddelerin bazıları uterusu yapıırken bazıları da uterus dışı yerlerde yapıлып, kana geçtikten sonra miyometriyuma ulaşırlar. Hormonal mekanizmalar, uterin kontraksiyonların asıl düzenleyicileri olarak gözükmektedirler.

3.5.3.1. Progesteron

Yaklaşık 30 yıl önce progesteron seviyelerindeki çekilmenin, uterusu uterotoninlere daha duyarlı hale getirdiğinin tesbit edilmesi, doğum eyleminde hem hormonal etkileşimlerin hem de hormonal sistemin doğum eylemini etkileyiş tarzının geniş şekilde araştırılmasını sağlamıştır (49).

Progesteron gebeliğin başından sonuna kadar aktif olarak rol oynayan, gebeliğin devamı için hayati önemi olan bir hormondur. Fetal antijenlere karşı, maternal immünolojik cevabı baskıladığı ve trofoblastların reddini önlediği

düşünülmektedir. Gebeliğin 6-7. haftalarına kadar korpus luteumdan salgılanan progesteron, gebeliğin devamından sorumludur. Bu dönemde oluşacak bir korpus luteum harabiyeti, abortrusla sonuçlanır. 7-11. haftalardaki geçiş döneminin ardından, progesteron üretimi plasentaya geçer. Maternal serum progesteron düzeyleri birinci trimesterin sonunda 40 ng/ml, miadda 100-200 ng/ml'dir.

Plasental progesteron yapımı fetustan bağımsız olarak, plasental maternal ilişkiye bağlıdır. Progesteronun büyük kısmı maternal kolesterolden sentezlenir (22,50). 20-22 hidroksilasyonla pregnenolon üretilir, bundan da 5-3 β -hidroksisteroid dehidrogenazla progesteron sentezi gerçekleştirilir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, miada ulaşan gebeliklerde progesteron çekilmesinin ardından spontan doğumun gerçekleştiğini göstermiştir. Oysa insanda progesteron düzeyleri doğumu takiben azalır. Ancak fetal membranlar ve desidual dokularda progesteronun doku düzeylerinde çekilmesi de söz konusu olabilir, örneğin önceleri miyometriyumdaki progesteron seviyeleri maternal plazma seviyesinin yaklaşık 3 katı iken, miyada doğru bu oran eşitlenir, ayrıca progesteron/östrojen oranında östrojen lehine bir değişim de söz konusu olabilir (50,51,52). Nihayetinde, progesteronun azalan etkisi östrojen etkilerinin dominans kazanmasına neden olur.

Östrojen düzeyleri terme doğru yeniden pozitif bir ivmelenme gösterir, böylece sıkı bağlantıların yapımı artar, oksitosin reseptörlerinde de bir artış gerçekleşir. Oysa gebelik boyunca progesteronun etkisiyle, miyometriyal kasılma yeteneğinin düşük düzeyde tutulup ve sıkı bağlantıların oluşumunun önlendiği bir süreç söz konusudur. Progesteron nitrik oksit sentaz enzimini (NOS) aktive eder, prostaglandin yapımını, oksitosin reseptörleri ile kalsiyum kanallarının gelişmesini ise inhibe eder (53).

Tüm bunlar uterusu sessizlik döneminde tutar ve gebeliğin devamını sağlar. Progesteronun uterusu sessizlik döneminde tuttuğunun bir diğer kanıtı da, bir progesteron reseptör antagonisti olan RU 486 maddesinin, uterin aktiviteyi arttırarak, doğum eylemini indüklemesidir (54).

3.5.3.2. Östrojen

Progesteron yapımı prekürsörlerinin varlığına, uteroplental perfüzyona, fetal iyilik haline bağlı değilken, östrojen yapımı büyük ölçüde fetal kontrol altındadır. Üretim ovaryal steroidler ve fetus böbrek üstü bezinden kaynaklanan androjenlerden gerçekleşir.

Gebeliğin ilk 6 haftasında korpus luteum ana östrojen kaynağıdır. Gebelikte hakim olan östrojen östrioldür (E3) ve sentezi termde yaklaşık 1000 kat artar, bunun % 90'nı fetal adrenal dehidroepiandesteron sülfat kullanılarak sentezlenir (22). Östrojenlerin de gebeliğin seyrine büyük katkıları vardır. Uterin kan akımını arttırırlar, plasental yeni damarlanmayı aktive ederler, kontraksiyonda görevli maddelerin sentezlenmesinde rol alırlar, terme doğru miyometriyal sıkı bağlantıların, oksitosin, prostaglandin ve α adrenerjik reseptörlerin sayısını arttırırlar (23,55). Yine östrojenlerin etkisiyle miyometriyumda kontraktıl protein molekülleri olan aktin ve miyozinin ve doğumda harcanmak için kullanılacak glukojenin sentezi artar.

Östrojen ve progesteron uterin sessizliğin ve doğuma yol açan faktörler arasındaki dengenin belirleyicisi durumundaki iki steroid yapılı hormondur. Doğum eylemine yakın dönemde progesteron düzeylerinde doku seviyesinde meydana gelen değişimler lizozomların stabilitesini bozar, östrojen seviyelerinde meydana gelen artış ise lipaz enzimini aktive eder, tüm bunlar araşidonik asit

salınımına bağlı olarak prostaglandin seviyelerini arttırır. Prostaglandinlerin ise kontraksiyonları indükleyici etkisi vardır (56).

Östrojenin gebeliğin seyrine olan katkıları açıktır yine de östrojen, spontan doğum için destekleyici bir faktör olarak düşünölmelidir. Plasental P450 aromataz enzim eksikliğinde çok düşük maternal östrojen düzeyleri olmasına rağmen, oluşan gebelikler genellikle miyadında spontan doğumla sonlanır (51).

3.5.3.3. Prostaglandinler

Prostaglandinlerin (PG), doğum eyleminin başlamasında esas rolü oynadıkları düşünölmektedir. Gerçekten de gebeliğin hangi evresi olursa olsun eksternal olarak prostaglandin verilmesi doğum eylemini başlatıcı bir rol oynar (57).

Özellikle enfeksiyon varlığında doğum eyleminin ortaya çıkması, bakteriyel ortamın desidua ve fetal membranlardaki araşidonik asit metabolizmasını, prostaglandin E₂ (PGE₂) üretimine dönüştürmesiyle ilgilidir (5). Bunların yanında prostaglandin sentaz inhibitörleri spontan doğumu geciktirir ve preterm eylemin tedavisinde kullanılırlar (58).

PG ailesi araşidonik asitten üretilir. İki kimyasal bağdan oluşan biyolojik aktiviteleri yüksek moleküllerdir. Araşidonik asit diyetle alınabileceği gibi linoleik asitten de üretilebilir. Hız kısıtlayıcı basamak serbest araşidonik asidin salınımıdır. Üretimi sitoplazmadaki fosfolipaz A₂ enzimi başlatır ve seks steroidleri, bakteri ürünleri, mekanik gerilme, katekolaminler, bradikinin gibi maddeler bu enzimi stimüle ederler (50).

Serbestlenen araşidonik asit, lipooksijenaz veya siklooksijenaz yoluna girer. Doğum eyleminde yer alan PG'ler siklooksijenaz (COX) enzimi ile üretilirler. Bu enzim COX 1 ve COX 2 olmak üzere iki farklı formda bulunur. COX 2 daha çok

inflatuar olaylara bağlı olarak aktive olur. İnsanlarda bu enzimin intrauterin dokulardaki ekspresyonu doğumun gerçekleşmesinde rol oynamaktadır (59).

PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ uterus kasılmalarını arttırır. Bu olayda hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonunda meydana gelen artış da önemlidir. Ayrıca travayın başlangıcında bu iki PG'nin metabolitlerinde de bir artış olur (60).

PG'lerin yapımında kortizol ve kortizol serbestleyici hormonun (CRH) da etkileri vardır. Bu iki hormon COX 2 aktivitesinde rol alırlar (50). Doğum eyleminin gerçekleşmesinde PG'lerin aktif olarak rol aldığının bir başka kanıtı da PG'leri metabolize eden, 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenaz enziminin aktif doğum eylemi, erken doğum eylemi, enfeksiyon varlığı ve erken membran rüptürü varlığında azalması ve böylece PG'lerin seviyelerinin artmasıdır (61). Tüm bu kanıtlar bizlere PG'lerin doğum mekanizmasında aktif rol aldıklarını göstermektedir.

3.5.3.4. Oksitosin

Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nükleuslarında üretilip, posterior hipofiz bezi tarafından dolaşıma verilen oksitosin, altı aminoasitten meydana gelmiş, uterus, meme bezleri ve beyinde reseptörleri bulunan peptid yapılı bir hormondur.

Süt salınımı refleksi, kognitif fonksiyonların düzenlenmesi ve miyometriyal kasılmaların kontrolünde rol oynar (62). Oksitosin uterin kontraksiyonların güçlü bir uyarıcısıdır. Kasılmaların gücünü, süresini ve frekansını arttırır. Oksitosin hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunu arttırır. Oksitosin etkisi ile miyometriyal hücrelerde L-tipi Ca^{+2} kanalları ve reseptör duyarlı Ca^{+2} kanallarından hücreye hızlı Ca^{+2} girişi gerçekleşir. Oksitosin ayrıca Ca-ATPaz'ı inhibe eder ve Ca^{+2} 'un hücrenin dışına çıkmasını da inhibe eder (63). Oksitosin miyometriyal hücrelerde

G proteinleri ile ilişkili bir grup reseptörle etkileşir ve bu fosfolipaz C enzimini aktive eder, fosfoinositidler hidrolize olur, hücre içi Ca^{+2} artar (64). Miada yakın östrojen/progesteron oranındaki değişiklik oksitosin reseptörlerinin sayısını arttırır. Bu artış uterusun duyarlılığının artmasına neden olur. Ancak doğum eyleminin başlangıcında ve idamesinde oksitosinin rolü gösterilememiştir (65).

Gerçekten de hipofiz bezi disfonksiyonu olan insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda oksitosin yokluğunda normal doğumun gerçekleşebildiği görülmüştür (66,67). Oksitosinin doğum eyleminin 3. evresinde plasentanın atılması, hemorajinin önlenmesi ve laktasyonun desteklenmesinde de görevleri vardır.

3.5.3.5. Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO), bir azot ve bir oksijen atomu içeren esterleşmemiş bir elektrona sahip, küçük, yüksüz, lipofilik ve oldukça reaktif bir gazdır. İnsanda bilinen en düşük moleküler ağırlıklı sekresyon ürünüdür. Yarı ömrü saniyelerle ifade edilen, bir çok dokunun fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol alan bir moleküldür (12,68).

İlk kez 1980 yılında Furchgott ve Zawadski endotel hücrelerinin, endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak isimlendirdikleri (EKGF), asetil kolin bağımlı vazodilatasyon yapan bir madde salgıladıklarını gösterdiler (69).

Bunun ardından sonraki yıllarda Moncada ve arkadaşları, EKGF'nin biyolojik etkilerinden NO'nun sorumlu olduğunu ve NO'nun kültüre edilmiş endotel hücreleri tarafından üretildiğini gösterdiler (11). Endotel hücrelerinin önceleri EKGF olarak bilinen NO'u sentezleme işlemi esnasında L-arjinini kullandığının anlaşılmasının ardından (70) , Bredt ve arkadaşları nitrik oksit sentaz (NOS)'ları klonlamışlar (71) ve tüm bu gelişmelerle beraber NO, adından tıbbın hemen her

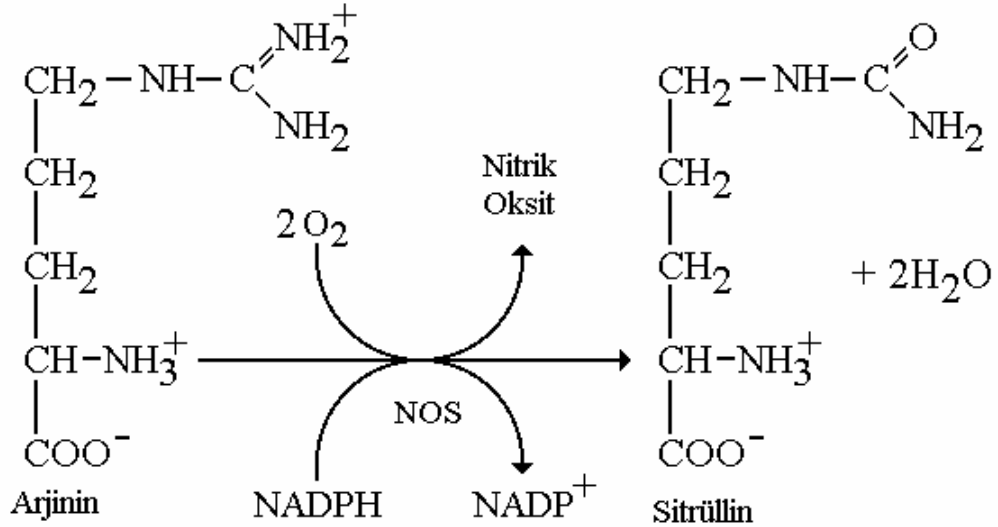
alanında söz edilen, kendi adına bilimsel dergiler kurulan ve halen üzerinde bir çok araştırmanın yapıldığı ilgi çekici bir molekül olma sıfatını kazanmıştır.

NO, L-arjinin'in L-sitrüllin'e oksidasyonu sırasında ortaya çıkar (Şekil 1) (12). Bu reaksiyonu nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi katalizler (72). NOS aktivitesi gebe miyometriyumunda, plasental villöz trofoblastlarda ve fetal membranlarda gösterilmiştir (8).

NOS enziminin üç tane izoformu vardır (73).

- Nöronal Nitrik Oksit Sentaz (nNOS veya Tip I)
- İndüklenebilen Nitrik Oksit Sentaz (iNOS veya Tip II)
- Endotelial Nitrik Oksit Sentaz (eNOS veya Tip III).

Şekil 1: NO'in üretilmesi



Bunlardan eNOS ve nNOS yapısal izoformlar olarak tanımlanırken, iNOS indüklenebilir izoform olarak bilinir. Yapısal ve indüklenebilir izoformlar bazı farklı özelliklere sahiptir. Bu özellikler tablo 1'de özetlenmiştir (74,75).

Tablo 1:NOS izoenzim tipleri ve özellikleri

Özellik	Yapısal NOS	İndüklenebilen NOS
Hüresel Kaynak	Endotel hücreleri, Trombositler, adrenal bez, Santral ve periferik sinirler, Astrosit, retina, mast hücresi.	Endotel hücreleri, Damar düz kas hücreleri, Miyokard, glia hücresi, Hepatositler,nötrofiller , Makrofajlar, AC epiteli
Ca++ Bağımlılığı	Bağımlı	Bağımsız
Salınım Özellikleri	Geçici Az miktarda (pmol)	Devamlı Çok miktarda (nmol)
Selektif İnhibitörleri	7-Nitroindozoller	Glikokortikoidler
İnhibitörleri	L-arjinin analogları	L-arjiinin analogları
Aktivatörler	Fizikselstres, aminoasitler,Trombin, asetilkolin	İnterlökin 1-6, İnterferon- γ , Tümör Nekrozis Faktör (TNF)

Görüldüğü gibi iNOS'un sentezi sitozolik kalsiyumdan bağımsız olup, primer olarak agonistlerce uyarılmaya ihtiyaç duymadan transkripsiyon düzeyinde kontrol edilir (76). nNOS ve eNOS'un sentezi ise kalsiyum kalmodulin tarafından aktive edilir. Her üç enzim de L-arjininden beş basamaklı bir oksidasyon işlemi sonunda L-sitrülin ve NO oluştururlar. Bu reaksiyon kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), tetrahidrobiopterin (BH₄), flavin adenin dinükleotid FAD) ve flavin mononükleotid (FMN)'i kullanır (77).

Kan damarlarının media ve adventisiasında ve uterusu 3 tip NOS enzimini bulmak mümkündür (8,78).

Esasen NOS izoformları sayesinde, NO vücuttaki tüm dokularda bulunur ve önemli işlevler yürütür diyebiliriz. Uterin dokularda NOS enziminin bulunması, miyometriyal kontraktilite ve plasental kan akımının düzenlenmesinde NO'nun rol aldığı bir göstergesidir (8). NO'nun moleküler hedefleri arasında çözünebilir guanilat siklaz (çGS) ve ADP-ribozil transferaz yer alır. Guanilat siklaz aracılığı ile oluşan cGMP, protein kinazları, siklik nükleotid fosfodiesterazları, iyon kanallarını ve diğer bazı proteinleri etkiler (79).

Bu denli fazla sayıda molekül ve enzimin etkilenmesi, çeşitli organ ve sistemlerde değişik etkilerin ortaya çıkmasına neden olur (12,80-82).

Bu etkileri kısaca şöyle sıralayabiliriz:

- Antibakteriyel, antiviral, antienflamatuvar etki
- Sitostatik (antitümör) etki
- Makrofaj aracılı nonspesifik immün yanıt (multipl skleroz, ülseratif kolit, artrit, astma)
- İmmünomodülatör reaksiyonlar
- Lökosit adezyon inhibisyonu

- Trombosit adezyon ve agregasyon inhibisyonu
- Doku plazminojen aktivatörünün artışı
- Fibrinoliz
- Eritrosit deformasyonunda artış
- Düz kas ve endotel hücrelerinde antiproliferatif etki
- Tüm sinir sistemi boyunca nonadrenerjik ve nonkolinerjik nöronlarda nörotransmitter görevi
- Vasküler düz kaslarda relaksasyon oluşumu

Endotel hücre sitozolünde yapılan NO, komşu düz kas hücrelerine geçerek orda “heme” içeren bir enzim olan çGS enzimine bağlanır. Bu enzimin aktive olmasıyla cGMP düzeyleri artar bu hücre içi Ca^{+2} akışını azaltır. Hücre içi Ca^{+2} akışının azalması, düz kas hücrelerinde Ca^{+2} kalmodulin miyozin hafif zincir kinaz kompleksinin oluşumunu azaltır. Bu olay miyozin hafif zincir fosforilasyonu yaparak düz kas gevşemesine neden olur. cGMP kalsiyum akışını hem doğrudan voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarını inhibe ederek hem de protein kinazları aktive ederek azaltır. Bu kinazlardan özellikle protein kinaz G 1 önemlidir. Bu enzim sarkoplazmik retikulumdaki Ca^{+2} bağımlı K^{+} kanallarını, IP_3 reseptör ilişkili cGMP kinaz ve fosfolambanı fosforile eder (83,84).

Fosfolambanın fosforilasyonu sarkoplazmik retikulum ATPaz enzimini (SERCA) aktive eder. Sonuçta sitozole Ca^{+2} akışı azalır. NO ayrıca cGMP'den bağımsız olarak da Ca^{+2} bağımlı K^{+} kanallarını inhibe edebilir (85). NO, çGS enzimini aktive ettikten sonra ondan ayrılır ve nitrite (NO_2) dönüşür. NO_2 önce plazmaya sonra eritrositlere geçer. Eritrositlerde hemoglobin ile reaksiyona girerek nitrata (NO_3) indirgenir. Oluşan NO_3 plazmaya verilerek böbrekler

yoluyla atılır. Kandaki NO₃ konsantrasyonu NO₂ konsantrasyonundan 100 kat daha fazladır (77,80,86,87).

Tüm bunların yanında insan gebeliğinde her üç NOS enziminin aktiviteleri artmakta, miada yakın dönemde ise iNOS ve eNOS aktivitesi azalmaktadır (88).

Ayrıca NOS enzim aktivitesinin östrojenle artıp, progesteron hakimiyetinde azaldığı düşünülmektedir (89,90).

NO miyometriyumu gebelik boyunca sessizlik döneminde tutarken, termde doğum eyleminin başlamasında ve servikal değişikliklerin oluşmasında rol alır. Chen ve arkadaşları PGE₁ ile indüklenen doğum eylemlerinde, spontan başlayan eylemlerle kıyaslandığında, serum NO seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu durum, NO seviyelerinde meydana gelen azalmayla aktif eylemin başlangıcı arasında oldukça güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koyar (91).

NO gen transkripsiyon faktörlerine direk etki ile düz kas gevşemesi ve hücre sinyalizasyonunu da modifiye eder. Miyometriyal sıkı bağlantıların ana yapı taşı olan konneksin 43 proteinin ekspresyonunu baskılar (92,93).

Doğumdan önce uterusda NO sentezi azalır yine NO doğum eylemi öncesinde servikste, siklooksijenazı (COX) etkileyerek prostaglandin üretimini arttırıp serviksin olgunlaşmasına yardım eder (94).

Tüm bunlar NO'nun gebeliğin devamı ve doğum eyleminin seyrinde üstlendiği aktif görevleri ortaya koymaktadır. Nitekim NO donörleri olarak bilinen ajanların erken doğum eyleminin tedavisinde yeri vardır. Bu ajanlarla ilgili çalışmalar devam ederken bizim çalışmamızda NO düzeylerini arttırarak etkili olan nebivoloün kullanılması, tedavi stratejilerine güncel bir bakış açısı getirmektedir.

3.5.3.6. Endotelin

Bilinen üç tip endotelin (ET) vardır ve bunlar içinde endotelin 1 (ET-1), en güçlü vasokonstrüktör maddedir. Öncü molekül konumundaki proendotelin, önce büyük endoteline sonra endotelin dönüştürücü enzim sayesinde endoteline dönüşür.

Endotelinler etkilerini reseptörleri sayesinde gösterirler. ET-A, ET-B, ET-C olmak üzere 3 tip reseptör tanımlanmıştır. Endotel hücrelerinden salınan ET- 1, ET-A reseptörleri üzerinden, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak, düz kas hücre tonusunu arttırır. Bu etki ET-1 reseptöründen ayrıldıktan sonra da devam eder. NO ise hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu bazal değere yaklaştırarak bu etkinin süresini kısaltır. ET ayrıca aralarında uterusun da bulunduğu pek çok düz kas hücrelerini de kontrakte eder.

İnsan plasentası ET sentezleyebilir ve ET amnios maisinde plazmadan daha büyük konsantrasyonlarda bulunur. Ayrıca üç tip ET reseptörünün tamamı rat uterusunda gösterilmiştir (95). ET doğum eyleminde görev yapan kontraktıl mekanizmalarla sinerjistik etkiler yapmaktadır.

3.5.3.7. Prostaglandin

Bir prostanoit türevi olan prostaglandin (PGI_2), siklooksijenaz enzimi tarafından araşidonik asitten sentezlenir. Esasen vasküler endotel hücrelerinden salınır. PGI_2 reseptörleri, adenilat siklazla ilişkili olup aktive olduklarında düz kas hücrelerinde cAMP düzeyleri artar. Bu ATP duyarlı K^+ kanalları aracılığıyla hücre membranını hiperpolarize ederek kasılmayı inhibe eder. Ayrıca cAMP düz kas hücrelerinde sitozolden Ca^{+2} u uzaklaştırmak suretiyle kasılma mekanizmasını inhibe eder.

Bradikinin, substance P, trombosit kökenli büyüme faktörü (TKBF), epidermal büyüme faktörü, adenin dinükleotid gibi maddeler prostasiklin yapımını uyarır. PGI₂ uterus kasını da bu etki mekanizmasıyla inhibe eden uterusun sessizlik döneminde kalmasında etkili olabilecek bir prostanoiddir (60).

3.5.3.8. Relaksin

İnsülin benzeri büyüme faktörleri ailesinden olan relaksin, korpus luteum tarafından üretilen peptid yapılı bir hormondur. Disülfid bağı ile birbirine bağlanmış iki kısa peptid zincirinden oluşur.

Gebe olmayan kadınlarda bulunmaması gebelikte görev yaptığını gösterir. Ancak gebeliğin devamı için hayati değildir daha çok destekleyici bir rol oynar (50). Düz kas hücrelerinde adenilat siklaz enzimini aktive ederek cAMP'yi artırır. cAMP'deki artış kasların inhibisyonuna yol açar. Relaksin ayrıca termde servikal olgunlaşmayı uyarır (96).

3.5.3.9. Anjiyotensin 2

Anjiyotensin 2 (AT₂), potent bir vazokonstrüktördür. Yapımı aşamasında vazodilatör bir

madde olan bradikinin yıkıma uğrar. Vasküler tonus üzerine olan etkilerinin dışında protrombotik, prokoagülan, prooksidan, aterojenik etkileri de vardır.

Uterusta terme yakın dönemde miyometriyal hücrelerde, hücre içi Ca⁺² konsantrasyonunu artırır bu durum aktif doğum eylemini kolaylaştırıcı bir etki yapar (5).

3.5.3.10. Platelet Aktive Edici Faktör (PAF)

PAF, trombosit uyarımına ek olarak, vazokonstrüksiyon ve bronkokonstrüksiyona yol açar. Nötrofil, bazofil, monosit ve endotel hücreleri tarafından sentezlenbilir. Sentezlendikten sonra depolanmadan, salınımına uğrar.

Doğrudan hedef hücrelere etki etmekle birlikte özellikle prostaglandin ve lökotrienlerin sentezini de uyarır.

PAF, miyometriyal hücrelerde hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırır. Aktif doğum eylemi sırasında amnion maisindeki konsantrasyonları artar. Bu doğum eylemine katkıda bulunduğu bir göstergesidir (97).

3.5.3.11. Testosteron

Aktif testosteron formu olan dihidrotestosteron düzeyleri baskılanmış olan gebe ratlarda yapılan bir çalışmada, aktif doğum eylemi sırasında servikal olgunlaşma sağlanamamış ve başarılı bir doğum gerçekleşmemiştir (98). Bunun dışında insan gebeliğine, testosteronun olası katkıları üzerinde açıklayıcı bir bilgi yoktur.

3.5.3.12. Paratiroid Hormon İlişkili Protein (PTH-iP)

Paratiroid hormon ailesinin üyesi olan peptid yapılı bir hormondur. Fetal ve maternal kalsiyum metabolizmasını düzenleyici görevleri vardır. Gebelik üzerine olan net etkileri henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmamış olmasına rağmen uterusun gebelik boyu sessizlik döneminde tutulmasına katkı yaptığı düşünülmektedir (99).

3.5.3.13. Atriyal Natriüretik Peptid (ANP)

Atriyal natriüretik peptid (ANP), hem sağ hem sol atriyal hücrelerden atriyal distansiyonu takiben salınır. ANP'nin vücutta iki önemli görevi vardır:

- Arteriyel vazodilatasyon
- Üriner sodyum ve su atılımı

ANP'nin bir diğer etkisi ise renin-aldosteron sekresyonunu inhibe ve antidiüretik hormonu antagonize etmesidir.

ANP'nin doğum eylemi sırasında maternal kandaki seviyeleri artar. Gebelik boyunca ve doğum eylemi esnasında sıvı elektrolit dengesinin kurulmasında rol aldığı düşünülmektedir (50).

3.5.3.14. Mast Hücre Ürünleri

Normalde uterusu bolca bulunan mast hücre ürünleri (MHÜ), gebelik gerçekleştiğinde daha da artar. Bu grupta temel olarak histamin ve serotonin vardır ve iki madde de uterotonik etkilere sahiptir. Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını arttırırlar. Aktif doğum eyleminin başlangıcında rol aldıkları düşünülmektedir (5).

3.5.3.15. Luteinizan Hormon ve İnsan Koryonik Gonadotropin (LH/HCG) Reseptörleri

Bu reseptörler üreme organları dışında kan damarları ve miyometriyumda da bulunmaktadır. Gebelik süresince miyometriyumda sayıları artmakta ancak aktif doğum eyleminde azalma göstermektedirler (100). Yapılan bir çalışmada HCG'nin miyometriyal kasılmaları doza bağlı olarak inhibe ettiğini göstermiştir (101).

3.5.3.16. Kortikotropin Serbestleştirici Hormon (CRH)

CRH, normalde ACTH salınımından sorumlu hipotalamik bir hormondur, gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren asıl olarak plasenta tarafından üretilir.

Bir çok çalışma erken doğum eylemine girmiş gebelerde, maternal plazma CRH konsantrasyonlarının arttığını göstermektedir. Bir çalışmada ise erken doğum eylemi tanısıyla hastaneye yatırılan gebelerde, doğumun 24-48 saat içerisinde gerçekleşip gerçekleşmeyeceğinin, plazma CRH düzeylerinin ölçümü ile tahmin edilebileceği öngörülmüştür (102-104).

CRH'nın maternal plazmadaki biyolojik aktivitesi plasenta ve karaciğer tarafından üretilen CRH bağlayıcı protein (CRH-BP) tarafından kontrol edilir (105). CRH-BP konsantrasyonu normal gebeliğin son 5-6 haftasında ve erken doğum eyleminde azalır ve bu maternal CRH konsantrasyonunu artırır (106).

Erken doğum eyleminde akciğer olgunluğunu sağlamak amacıyla dışarıdan verilen glukokortikoid tedavisi, maternal ACTH ve glukokortikoid düzeylerini % 80'den fazla oranda düşürürse, cevap olarak maternal CRH konsantrasyonları tedavi öncesi düzeylerine göre yaklaşık % 50 kadarlık bir artış gösterir bu ise uterin kontraktilitenin artmasına yol açar. (107).

CRH, miyometriyal kasılmayı direk olarak gerçekleştirmez esasen miyometriyumu uterotoninlere daha duyarlı hale getirir (108). Bir çok çalışma CRH'ın doğumun zamanlaması ve düzenlenmesinde anahtar rol oynadığını söylemektedir (109-111).

3.5.3.17. Diğer Endokrin Faktörler

Görüldüğü gibi ister term ister preterm olsun, doğum eyleminin düzenlenmesinde tümü birbiri içerisine girmiş pek çok karmaşık mekanizma hayret verici bir düzen içerisinde görev yapmaktadır. Yukarıda anlatılan düzenleyici faktörlerin dışında hücre membranlarda bulunan kolesterol, leptin, melatonin, interlökinler, vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), kalsitonin gen ilişkili peptid gibi daha bir çok maddenin doğum eyleminin başlaması veya devamında görev yapması muhtemeldir.

3.6.1. ERKEN DOĞUM

Erken doğum, gebeliğin 37. haftasından önce, matüritesini tamamlamamış bir fetusun dünyaya gelmesidir. Erken doğum eylemi ise yine gebeliğin 37. haftasından önce en az 30 dakika süre ile her 10 dakika içerisinde 2

kontraksiyonun olması ve bu kontraksiyonların servikal dilatasyon ve silinme ile sonuçlanmasıdır.

Erken doğum, perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir (22). Perinatal bakım konusundaki önemli ilerlemelere rağmen preterm doğum, tüm doğumların % 7-10'unu oluşturmaktadır (112). Günümüzde Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 250 bin erken doğum meydana gelmekte, bunların büyük kısmı preterm eylem sonucu olmaktadır. Ayrıca hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde, son yirmi yıl içerisinde preterm doğum oranı, kötü sosyo-ekonomik düzey, adölesan gebelik ve yardımla üreme yöntemlerine bağlı çoğul gebeliklerin artması, artan madde bağımlılığı gibi sebeplerle artmaktadır.

Tüm yeni doğanların % 9'u 37'inci gebelik haftasından önce, % 6'sı ise 36'ncı haftadan önce doğmaktadır. Termden önce doğan bebekler, termde doğanlara oranla, enfeksiyonlara, respiratuar sorunlara, gastrointestinal ve nörolojik hasarlara daha açıktırlar (113). Ayrıca preterm doğanlarda ölüm oranı 40 kez daha fazladır. Ağır konjenital anomali gibi yenidoğan ölümlerini bir tarafa bırakacak olursak yenidoğan ölümlerinin % 75'inden erken doğum sorumludur. Sağ kalım sınırı olarak ileri merkezler 24. gebelik haftasını göstermekte ancak sağ kalabilen yenidoğanların önemli bir kısmını özellikle de doğum ağırlığı 1000 gr.'ın altında olan bebeklerin büyük çoğunluğunu nörolojik sekeller beklemektedir (114).

Erken doğmuş bebeklerin neonatal mortalite ve morbidite oranları ancak 34. hafta ve sonrasında term yenidoğan düzeylerine ulaşabilmektedir. Bu nedenle 24-32. haftalar arası dönemde ortaya çıkan erken doğum eyleminin tedavisi daha büyük bir önem taşır (5,115). Bugün için doğum hekimlerinin en önemli sorunu, erken doğum olarak gözükmemektedir.

3.6.1.1. Etiyoloji, Risk Faktörleri ve Patogenez

Erken doğumun, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yapılan tüm çalışmalara rağmen erken doğum oranında azalma sağlanamamıştır. Doğumu başlattığı ileri sürülen faktörlerin hangi mekanizmalarla buna neden oldukları net olarak bilinmemektedir. Erken doğumun maternal, fetal, çevresel, demografik, olmak üzere pek çok risk faktörü vardır. Bu risk faktörleri içerisinde en fazla öne çıkanlar, çoğul gebelik ve önceki erken doğum öyküsüdür. Ayrıca enfeksiyonlar (özellikle bakteriyel vajinozlar ve idrar yolu enfeksiyonları), nulliparite, multiparite (iki doğumdan fazla doğum yapmış olanlar), tütün, alkol ve diğer madde bağımlılığı, anne yaşının 35'den fazla, 18'den az veya kilosunun 55 kg.'dan az olması, ağır ve yorucu işlerde çalışma, aşırı seksüel aktivite, düşük sosyo-ekonomik durum, uterin, servikal ve fetal anomaliler, amniyotik sıvı anormallikleri (hidramniyos), erken membran rüptürü, ırk (siyah ırka mensup olma), coğrafi faktörler (İskandinav ülkeleri, Japonya, A.B.D.'de daha sık) psikolojik faktörler (stres vb.), prenatal bakım eksikliği, yetersiz beslenme gibi risk faktörleri de erken doğum eyleminin ortaya çıkmasında etkin olmaktadır. Esasen preterm eylemin birden fazla nedeni olduğu ve birden fazla mekanizmayla başladığı kabul edilmektedir (5,22,116).

Bu risk faktörlerinin olması durumunda ortaya çıkması kolaylaşan erken doğum eyleminin, bazı nedenleri de vardır. Bir çalışmada bu nedenler sıklık sırasına göre şöyle sıralanmıştır: Spontan erken doğum (% 31-50), preterm prematür membran rüptürü (% 6-40), çoğul gebelik ve komplikasyonları (% 12-28), gebeliğin hipertansif hastalıkları (% 12), uterin ve servikal malformasyonlar (%8-9), antepartum hemorajiler (% 6-9), intrauterin gelişme geriliği (%2-4) (117).

Plasenta ve fetal zarlar üzerinde yapılan çalışmalar miyada yakın haftalardaki (34-36. haftalar) olgularda altta yatan nedenin, genelde erken aktive olan fizyolojik doğum eylemi varlığı olduğunu, ancak 28. gebelik haftasından önce başlayan doğum eylemlerinde (24-28. haftalar) enfeksiyonun ön planda olduğunu ortaya koymuştur (118,119). Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları birbirlerine benzer niteliktedir.

Erken doğum eylemi patogenezinde enfeksiyöz ve enflamatuvar süreçlerle, endokrin ve parakrin bazı sistemlerin rol aldığı, maternal, fetal, çevresel, demografik faktörlerden kolayca etkilenebilen kompleks bir olay olarak karşımıza çıkmaktadır.

Enfeksiyonlar patogenezde önemli bir yer tutar ve bir çok araştırmanın konusu olmuştur. Örneğin viral enfeksiyonlar sık neden değilken, kandida ve trikomonas vajinalis risk oluşturmamaktadır. Membranların yırtılmasını takiben gelişen koryoamniyonit ve fetal enfeksiyonlarda ise en sık neisseria gonorrhoea ve chlamidia trachomatis izole edilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları, asemptomatik bakteriüri gibi enfeksiyon odakları erken doğum riskini arttırsa da uterusu tesbit edilen mikroorganizmalar genelde vajen kökenlidir (119-121).

Sonuçta bakteri ürünleri desidual makrofajların interlökin, TNF- α ve interferon- γ gibi mediyatörleri salgılamalarına neden olur, nötrofiller aktive hale gelir, fosfolipaz A aktifleşir, büyük oranda PGF_{2 α} ve PGE₂ oluşarak uterusun kasılmaları başlatır. Bu arada sentezlenen metalloproteazlar fetal zarların yırtılmasına neden olabilir. Enfeksiyon, fetal etkilenmeye neden olduğunda kortizol yapımının artması ile PG üretimi daha üst boyutlara çıkar (122,123).

3.6.2. Tanı

Hastaların erken doğum eylemi başladığında değişik yakınmaları söz konusudur. Bunlar arasında menstruasyon benzeri kramplar, bel bölgesinde ağrı, pelvik bası hissi, ishal, artmış vaginal akıntı ve kanlı akıntı sayılabilir. Hastalar hissettikleri kramp ve ağrıları gelip geçici yakınmalar olarak düşünebilirler. Bu ise tedavinin gecikmesine neden olur.

Başvuru esnasında tam bir fetal değerlendirme için USG bakılmalı, uterin kontraksiyonlar takip edilmelidir. Erken doğum eylemi varlığında tokografta 15-20 dakikada bir gelen uterin kontraksiyonlar (15-20 saniye kadar sürer ve ağrılıdır) saptanır ve sevikste %60 dan fazla silinme söz konusudur.

3.6.3. Tedavi

Tanı konur konmaz maternal ve fetal tıbbın esasları doğrultusunda tedavi düzenlenmelidir. Tokoliz yunanca bir terim olup, kelime anlamı olarak “kasılmanın kaldırılması” şeklinde ifade edilebilir. Tokolizle ilgili ilk çalışmalar 1955 yılında relaksin ile başlamış, 1960’lı yıllardan itibaren ivme kazanmıştır.

Günümüzde erken doğum eylemini başarılı şekilde önleyebilecek bir tokolitik ajan yoktur. Dahası tedavide kullanılan ajanların anne ve fetus üzerine olumsuz bazı etkileri söz konusudur. Erken doğan bebekleri prematüritenin getirdiği bazı sorunlar bekler. Yani erken doğumun kendisinin olduğu kadar getirdiği sonuçların da önemli olduğu açıktır. Bu nedenlerle erken tanı ve etkin tedavi önemlidir. Tedavinin uygun şekilde yapılması için hastalar 4 gruba ayrılabilir (22). (Tablo 2).

Tablo 2: Erken doğum tehtidinde hastaların gruplandırılmaları.

Gurup	Uterin Kontraksiyon	Servikal Silinme	Teşhis	Tedavi
Gurup1	Yok	Yok	Eylem Yok	Hayır
Gurup2	Var	Yok	Erken Eylem	Hidrasyon, Yatak istirahati
Gurup3	Yok	Var	Servikal Yetmezlik	Serklaj
Gurup4	Var	Var	Erken Eylem	Tokoliz

3.6.3.1. Hidrasyon, Sedasyon ve Yatak İstirahati

Bir çok obstetrik problem yatak istirahati ile tedavi edilebilir. Teorik olarak yatak istirahati, uterus kan akımının artması ve serviks üzerindeki basıncın azalmasını sağlar. Bu nedenle bir çok çalışmada dikkatler yatak istirahatinin erken doğumda yüksek risk taşıyan gebelikler üzerindeki etkisine çevrilmiştir (124).

İkiz gebeliği olanlarda yatak istirahati uygulananlarda perinatal ölüm hızında azalma ve daha uzun bir gebelik süresi ortaya çıkmıştır (125). Ayrıca yatak istirahati uygulanan kadınlardan doğan bebeklerin ağırlığı aktif çalışan kadınlardan doğanlara oranla daha fazla bulunmuştur (126).

Şüphesiz yatak istirahatinin ikiz gebeliklerde faydalı etkileri bulunmaktadır. Ancak preterm eylem için yüksek riskli tekil gebeliklerde faydalı etkinin belirlenmesi için yeterli çalışma yapılmamıştır.

Preterm eylem riski olan kadınlarda fiziksel ve seksüel aktivite kısıtlanması yaygındır. İkiz gebeliklerde yatak istirahatini destekleyen yazılar olmasına karşın yatağa bağlanmış grupta preterm eylem ve doğum hızının arttığını gösteren yayınlarda vardır (127). Preterm doğum riski olan kadınlarda dereceli aktivite kısıtlamasını destekleyen bir çok araştırma yayınlanmıştır (128,129).

Gebeliğin erken ve orta dönemlerinde egzersiz yapmanın faydalı olduğu ancak son trimesterde egzersiz yapmanın artan vücut ağırlığı ve terme yaklaşan gebenin değişen dengesi nedeni ile zor olduğu aşıkardır.

3. trimesterde annenin kardiyovasküler ve metabolik cevapları ile ilgili yapılan bir çalışmada, bazı hastalarda uterus kasılmaları ve erken doğum eylemini uyurabilecek norepinefrin konsantrasyonlarının artışının egzersiz tarafından başlatıldığı gösterilmiştir (130).

Orta derecedeki egzersizlerin ise erken doğum riskini azaltmakta faydalı olduğu hatta daha önceden aktif olmayanlarda bile erken doğum riskini azalttığı bildirilmiştir.

3.6.3.2. Servikal Serklaj

Servikal yetmezlik, serviksin bir intrauterin gebeliği terme kadar tutamamasıdır. Crombleholme ve arkadaşları servikal yetmezliği olan kadınları üç gruba ayırmaktadır (131).

1. İkinci trimesterde serviksin pasif dilatasyonu ile karakterize olup, minimal veya hiç preterm eylem göstermeden gebeliği kaybeden grup.

2. İkinci trimesterin geç dönemi veya üçüncü trimesterin erken döneminde preterm eylem ve doğumla sonuçlanan servikal yetmezliğin bir elemanını anamnezlerinde düşündüren grup.

3. Anamnezinde gebelik kaybının tek nedeni olarak preterm eylem izlenimi veren fakat bunun yanında anormal derecede kısa veya erken silinmiş serviksi olanlar.

Servikal yetmezliği tanımlamak için objektif kriterler: Gebe olmayanlarda serviksten 8 nolu hegar bujisinin krampsız geçişi, histerosalpingografide 8 mm olan servikal açıklık, lateral cul de sac'a uzanan servikal laserasyon, DES'e maruziyet öyküsüdür. Gebe kadınlarda ise servikse bir parmak girişine izin veren açıklık, ultrasonografide uterin isthmusun hunileşmesi, 1 cm'den kısa serviks ve internal os dilatasyonudur (132,133). Bu şekilde servikal yetmezlik tesbit edildiği takdirde, servikal serklaj işlemi proflaktik veya erken doğum eylemi söz konusu ise tokolitik amaçlı olarak uygulanabilir. Ancak işlemin fetal yararları net değildir, gebelik süresine olumlu etkiler yaptığını söyleyenlerin yanında aksini savunanlar da vardır (117,132).

3.6.3.3. Seksüel Aktivitenin Kısıtlanması

Seksüel aktivite kısıtlanması seminal prostaglandinlerle uterin kontraktilite ilişkisi göz önüne alınırsa mantıklıdır. Preterm eylem tedavisi gören kadınların koitus sonrası 5 kez daha fazla uterin aktivite gösterdikleri buna karşılık kontrol grubu hastaların koitus sonrası kontraksiyon frekansında değişiklik gözlenmediği belirtilmiştir (134). Bu bulgular preterm eylem açısından riskli olan kadınlarda koital aktivitenin sınırlandırılmasını desteklemektedir. Koitustan 3-4 saat sonra kadınlara, uterus kontraksiyonlarının oluşup oluşmadığını takip etmeleri düzenli ağrısız kontraksiyonları devam ederse tıbbi yardım istemeleri önerilmiştir (135).

3.6.3.4. Antibiyotik Profilaksisi

Hem erken eylem hem de prematür membran rüptürü vakalarında inflamasyonun ve genitoüriner sistem enfeksiyonlarının agresif tedavisi uygun görülmektedir (136,137). Bakteriyel vaginosisin preterm eylem riskini arttırdığı bilindiğinden agresif tedavi ile enfeksiyonun fetal membranlara geçmesi önlenmektedir.

Kullanılan ilaçların maksimum dozlarına rağmen, amniotik kaviteyi bakteri ve kandidalar tarafından kolonize edilen gebelerde tokoliz çabaları genellikle başarısız olur (138). Antibiyotik öncesi dönemde pyelonefrit ve erken doğum arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir. Yeni yapılan çalışmalarda bu ilişki doğrulanmıştır (136,139).

İdrarın antenatal taranması ile uygun tedavinin yapılması gerekir. Bu özellikle yüksek riskli hastalarda önemlidir. Gebelikte asemptomatik bakteriüri tanısı alan hastalar tedavi edilmelidir. Tedavi edilmeyen asemptomatik bakteriüri pyelonefrit riskini arttırmaktadır (140).

3.6.4. Tokolitik Tedavi

Preterm eylemi önleyecek daha etkili yöntemler bulununcaya kadar farmakolojik tedavi, preterm eylemi durdurmada ve neonatal sonucu iyileştirmede en etkili metod olarak kalacaktır. Tokolitik tedavide eylemi durdurmak amacıyla kullanılacak ajanlar için bazı şartlar vardır. Bunlar:

1. Preterm eylemin varlığı
2. Tedavinin fetusa faydalı olacak gebelik haftasında olması ki bu genellikle 20-34.haftalardır.
3. Pelvik muayenede dilatasyonun 4 cm'den, silinmenin % 80'den az olması ve membranların sağlam olması.
4. Eylemi durdurmaya engel tıbbi yada obstetrik kontrendikasyonun olmaması gerekmektedir.

Preeklampsi, eklampsi, ablatio plasenta, korio amnionit, ölü fetus, yaşamla bağdaşmayan anomalisi olan fetus varlığında preterm eylemin durdurulması kontrendikedir (141,142). Membran rüptürü ile preterm eylemi olanlarda tokolitik ajan kullanımı tartışmalıdır. Tedavi; hiç eylem inhibisyonu yapmaktan, agresif durdurmaya kadar değişmektedir (143). Membran rüptürü varsa preterm eylemin durdurulma ihtimali önemli ölçüde azalır. Membran rüptürü olan hastalarda tokolitik ajanların agresif kullanımının bile gebeliği uzatmadığı gösterilmiştir. Daha ötesi erken membran rüptürü olan hastalarda subklinik enfeksiyon riskinin fazla oluşu tedavide tokolitik ilaç kullanımını daha az cazip kılmaktadır (144).

Yapılacak tokolizin belli bazı hedefleri vardır (145). Bunlar;

- Hastayı ileri merkeze gönderebilmek için gerekli zamanın kazanılması
- Kortikosteroid tedavisinin etkinliğini gösterebilmesi için gerekli zamanın kazanılması

- Mümkinse gebeliğin devamının sağlanmasıdır.

Günümüzde tokoliz amacıyla şu ajanlar kullanılır:

- . Beta adrenerjik agonistler
- . Magnezyum sülfat
- . Kalsiyum kanal blokerleri
- . Prostaglandin inhibitörleri
- . Kortikosteroidler
- . Tiroid stimülatörleri
- . Oksitosin analogları
- . Nitrik Oksit (NO) donörleri

3.6.4.1. Beta (β) Adrenerjik Agonistler

Bu ajanlar beta mimetik olarak da adlandırılırlar. İnsan vücudunda iki çeşit β -mimetik reseptör bulunur. β_1 reseptörler kalp üzerinde etkilidir. β_2 reseptörler ise bronşlar, kan damarları ve uterus kasında bulunan düz kaslarda gevşemeye neden olur.

Beta mimetik ajanlar miyometriyal hücrelerde, cAMP konsantrasyonunu arttırarak, Ca^{+2} iyonunun hücre içindeki sarkoplazmik retikuluma bağlanmasına neden olur. Bu olay hücre içi serbest kalsiyumu azaltır, miyometriyal hücrelerin elektriksel potansiyeli azalmış olur. Ayrıca cAMP, miyozinin, kalsiyum-kalmodulin kompleksine olan duyarlılığını azaltır ve hücre zarından kalsiyumun dışarı atılmasına da neden olur. Kümülatif etki kontraksiyonların durmasıdır (27).

Yapılan bir çalışmada beta mimetiklerin gebelik süresine yaklaşık üç gün kadarlık bir olumlu bir etkisinin olduğu ancak bu etkinin fetal fayda açısından anlamlı bir yönü olmadığı bulunmuştur (146).

Bu ajanlar aynı zamanda B₁ agonistik etkileri nedeniyle taşikardi, palpasyon gibi istenmeyen yan etkilere sahiptir (147).

Bu gruptaki ilaçların başlıcaları, ritodrin, terbutalin, salbutamol, isoksuprin, orciprenalin, fenoteroldür. İlk iki ajan diğerlerinden daha sık kullanılır. Devamlı uygulama 24 saat içerisinde reseptörlerin desensitizasyonuna neden olup ilacın etkinliğini 24-48 saat olacak şekilde sınırlar (47). Ayrıca bu ilaçların ani anne ölümü de dahil olmak üzere, maternal ve fetal taşikardi, hiperglisemi, hiperinsülinemi, hipokalemi, diyastolik hipotansiyon, halüsilasyon, titreme, göğüs ağrısı, aritmi, su ve sodyum tutulumu, akut respiratuvar distres sendromu, pulmoner ödem gibi bazı yan etkileri vardır (5). Bu yan etkiler β -adrenerjik agonist ilaçların kullanımını bugün için alt soralara düşürmüştür.

3.6.4.2. Magnezyum Sülfat

Magnezyumun miyometriyal kontraktilite üzerine deprese edici etkisi uzun zamandır bilinmesine rağmen etki mekanizması halen tam olarak anlaşılamamıştır. Yüksek magnezyum konsantrasyonunun santral depresan etkilerinin yanında, kalsiyum antagonisti etkisi olduğu ve miyometriyal nöronal uyarımı azaltıp kontraksiyonları inhibe edici özellikler arz ettiği düşünülmektedir

Magnezyum sülfat, sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyumla yer değiştirir, bu, kontraksiyonlar arasındaki repolarizasyon süresini arttırır, kasılmaların gücü azalmış olur. Bazı çalışmalarda magnezyumun erken doğum eylemi tedavisinde, plasebo ile arasında anlamlı bir fark bulunamazken bazılarında magnezyum alan grupta 48 saatlik bir süre kazanımı olduğu ve gebelik süresini uzatmada çok etkili olmadığı bildirilmiştir (7,47). Yapılan bir metaanalizde ise magnezyumun plasebo ile karşılaştırıldığında tokolitik olarak etkisinin olmadığı vurgulanmıştır (148).

Serum terapötik ve toksik dozları birbirine çok yakın olduğu için dikkatle kullanılmalıdır. Solunumsal ve kardiyak arreste varabilen çok ciddi yan etkileri vardır. Üstelik preeklampsi tedavisinde kullanılan dozlardan daha yüksek dozlara ihtiyaç vardır. Bu nedenle oldukça dikkatli olunmalıdır. Kullanımı esnasında serum kalsiyumu azalırken idrarla atılan kalsiyum miktarı artar. Antidotu kalsiyum glukonattır (22,149).

3.6.4.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri

L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek düz kaslarda kasılma için gereken hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunun artmasını engeller (150). Bu alanda en çok nifedipin ve nikardipin kullanılır. Bu ajanlar hücre içine Ca^{+2} girişini engeller ve hücre içi Ca^{+2} depolarının da boşalmasını önleyici etkileri vardır.

Yapılan pek çok çalışmada diğer tokolitik ajanlarla arasında etkinlik açısından anlamlı fark olmadığı belirtilse de yan etkilerinin az olması kullanımını oldukça yaygın hale getirmiştir. Sistemik damar direncini düşürmesi önemli sayılabilecek bir yan etkidir. Magnezyumla beraber kullanımını toksik etkileri arttırabileceğinden sakıncalıdır (47).

3.6.4.4. Prostaglandin İnhibitörleri

Prostaglandinlerin uterin kontraktilite üzerinde etkileri olduğu için, prostaglandin inhibitörü olan ajanların tokoliz için kullanımı gündeme gelmiş bu alanda en sık indometazin kullanılmış, diğer tokolitiklerle kıyaslandığında en az onlar kadar etkili olduğu bulunmuş ancak kanama zamanı uzaması, sıvı-elektrolit dengesizlikleri, oligohidramniyos, özellikle 34. haftadan sonraki kullanımlarda duktus arteryozusun kapanması, yeni doğanda ise 3.-4. ventrikül kanamaları, nekrotizan enterokolit oluşması gibi istenmeyen yan etkiler nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır (151-153).

Bu grupta bir çok prostaglandin inhibitörü denenmiş olup bunlar indometazine üstün bulunmamıştır. Yan etki olarak daha makul olan ajanlar ise indometazinden daha az etkili bulunmuştur (154).

Bu arada indometazinin fetal idrar çıkışını azaltması ve fetal kompartmanlardan sıvı hareketine neden olması polihidramniyos tedavisinde daha düşük dozlarda kullanılmasına yol açmış ve başarı sağlanmıştır (155). Böylece indometazin başka bir obstetrik endikasyon alanı bulmuştur.

3.6.4.5. Kortikosteroidler

34. gebelik haftasından önce erken doğum riski olan hastalara glukokortikoid uygulaması, erken doğum gerçekleştiği takdirde, yenidoğanı respiratuvar distres, nekrotizan enterokolit, intrakraniyal kanama gibi komplikasyonlara karşı korur.

Bu amaçla en sık deksametazon ve betametazon kullanılmıştır. Kortikosteroidlerin akciğer matürasyonu için gereken sürfaktanı arttırdığı, özellikle de uygulama sonrası ilk 48 saat içinde olumlu etkilerin başladığı ve bu etkinin, 7 güne kadar akciğer gelişimi için, devam ettiği söylenebilir (117). 28. gebelik haftasından önce bu uygulamanın yararı net değildir. Ayrıca uygulama üzerinden yedi gün geçtikten sonra oluşan etki anlamını yitirir (5).

Yine de bugün için kortikosteroidler tek doz olarak uygulanmaktadır çünkü tekrarlayan dozların maternal ve fetal adrenal sistemi baskıladığı, miyometriyal ritmi bozduğu, doğumdan sonra çocukta psikomotor gelişmeyi olumsuz yönde etkilediğine yönelik yayınlar vardır. Bunun yanında bazı çalışmalar tekrarlayan dozlarla, tek doz kortikosteroid uygulamasının, yeni doğanda net etki açısından birbirine üstün olmadığını bildirmiştir (156-159).

3.6.4.6. Tiroid Stimulatörleri

Tiroid hormon replasmanının, fetal akciğer gelişimi üzerine olan olumlu etkileri deneysel olarak gösterilmiştir (160).

Tirotropin hormon salgılatıcı hormon (TRH) plasentayı geçtiği için, fetal tirotropin, triiodotironin, tiroksin ve prolaktin salınımını uyarır (161). Bu etkinin fetal akciğer gelişimi üzerinde olumlu sonuçlar doğurabileceği en azından teorik olarak mümkündür. Ancak yapılan bir çalışmada, klinik uygulama esnasında olumlu bir netice alınamamış ve dahası bazı gebelerde hipertansiyon eğilimi ortaya çıkmıştır (162).

Yine de bugün için plasentayı geçen TRH'nın, fetal tiroid bezinin fonksiyonunu arttırarak, akciğer matürasyonunu arttırdığı, düşüncesinden hareketle 400 µg TRH'nın her 8 saatte bir intravenöz uygulama ile toplam 6 kez verilmesi önerilmektedir (22).

3.6.4.7. Oksitosin Analogları

Atosiban, oksitosin hormonunun kompetitif bir antagonistidir. İlk yapılan incelemelerde kardiyovasküler, pulmoner ve santral sinir sistemine ait önemli bir yan etkisinin olmadığı saptanmıştır.

İnsanlarda yapılan bir çalışmada atosibanın plasebo ile karşılaştırıldığında iki saatlik bir zaman aralığında uterin kontraksiyon sıklığında önemli bir azalma yaptığı saptanmıştır (163). Bir çalışmada atosibanın ritodrinle benzer bir etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir (164). İlaçla ilgili olarak çalışmalar sürmektedir.

3.6.4.8. Nitrik Oksit Donörleri

Düz kaslar üzerine güçlü gevşetici etkiye sahip olan nitrik oksitin bu etkisinden yola çıkılarak, tokoliz amacıyla nitrik oksit donörleri de kullanılmıştır. Bu amaçla etkisi doğrudan uygulama ile başlayan sodyum nitroprussid ve metabolize olmak suretiyle etkili olan gliseril trinitrat kullanılmıştır (8).

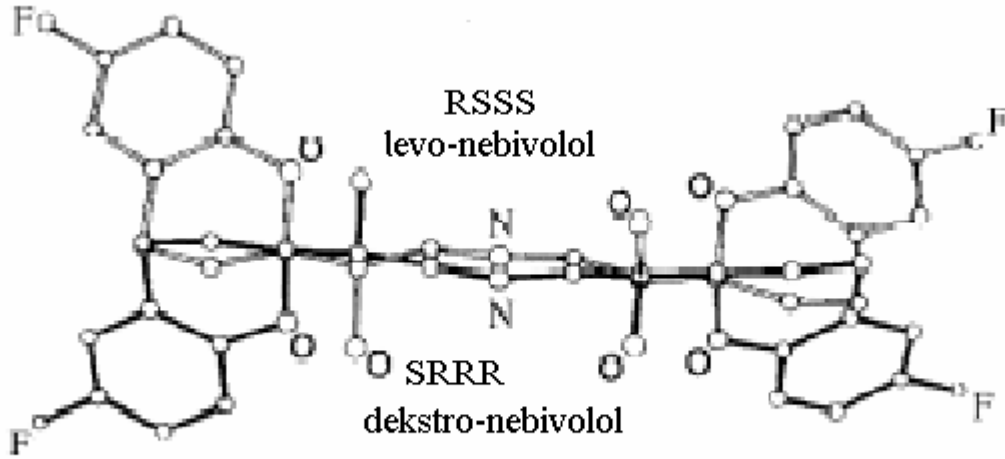
Bu ajanlar 100 yıldan fazla bir süredir anjina ve hipertansif acillerin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu nedenle yan etki profilleri oldukça iyi bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda tokolitik etkinlik, β -mimetiklerle eşdeğer olarak bulunmuştur (9).

Şu ana dek bu ilaçlarla ilgili ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Ancak uygulama sonrası gelişebilen persiste hipotansiyon ilacın kullanımını sınırlayabilir (165-167). Ayrıca tokolitik amaçlı kullanımı için daha geniş ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

3.6.4.9. Nebivolol

Nitrik oksit (NO) aracılı bazı ek vazodilatatör etkilerle donatılmış, yüksek düzeyde seçici bir β_1 bloker olan nebivolol ilk kez 1995 yılında Hollanda'da esansiyel hipertansiyon endikasyonu için ruhsat almış bir ajandır (19).

Kimyasal yapısına bakıldığında diğer β -adrenoreseptör antagonistlerinden ayrılır. Nebivolol molekülünün, bir nitrojen atomu etrafında bir C_2 simetri eksenine, 4 asimetrik karbon atomu vardır. Nebivolol, d-nebivolol (SRRR-OSR₃'lü dekstro-izomer konfigürasyonu) ile l-nebivolol (RSSS ORS₂ levo-izomer konfigürasyonu) enantiyomerlerinin eşit oranlı rasemik karışımıdır. Bu nedenle karışıma dl-nebivolol adı verilir (168). (Şekil 2).



Şekil 2: Nebivololün moleküler yapısı.

Sadece d-nebivolol değil aynı zamanda l-nebivololün de NO salınımını arttırdığı tesbit edilmiştir. Öte yandan d-nebivolol yüksek oranda β_1 adrenoreseptör seçiciliğine sahipken bu özellik l-nebivololde yoktur. Ancak l-nebivolol, d- izomerinin negatif inotropik özelliklerini azaltır (169,170).

Deney hayvanlarında sıçan hipokampal membranlarına biraz bağlanma dışında, alfa₁ adrenerjik, Beta₂-adrenerjik, D₁-dopamin, D₂-dopamin, H₁-histamin, H₂-histamin, kolinerjik, muskarinik, μ -opiyad, benzodiyazepin ve Ca⁺² kanal siteleriyle anlamlı bir bağlanma görülmemiştir. Nebivololün terapötik dozlarda intrinsik sempatomimetik aktivitesi (ISA) ve uygun bir membran dengeleyici etkisi de yoktur (170,171,172).

Nebivolol çift etki mekanizmalı bir ajandır. Hem NO salınımını arttırarak, hemde β_1 adrenoreseptör antagonizmasıyla etki eder. Damar endotelinde NO aktivasyonuna neden olduğu kanıtlanmıştır. Deneyleerde nebivolol ile NG-monometil-L-Arjinin maddesinin (LNMA), beraber kullanılması esnasında düz

kas gevşemesinin bozulması, nebivoloün vazodilatasyonu endotelial metabolik sistem L-arjinin/NO aktivasyonu ile yaptığını destekler. Çünkü L-NMMA bir NO sentez inhibitörüdür (173,174).

Damar düz kaslarına olan gevşetici etkisi NO ve cGMP bağılı mekanizmalarla olur (18). NO biyoaktivitesini arttırmasına ek olarak nebivoloün antioksidan özelliği olduğu da düşünölmektedir. Burada dikkat çeken bir konu da izoprostanlardır. Bu maddeler oksidatif stres varlığında miktarları artan, araşidonik asidin serbest radikallerce katalizlendiğı peroksidayonla oluşan, prostaglandin benzeri bileşiklerdir (175). Yapılan bir çalışmada nebivolölün standart dozda oral kullanımı, vücuttaki en önemli izoprostan olan 8-iso-PGF_{2α} nın idrarla atılımını belirgin olarak azaltmıştır. Bu nebivoloün antioksidan etkileri olduğunu gösteren bir bulgudur (176).

Ayrıca nebivolöl damar düz kas hücre proliferasyonunu cGMP aracılığı ile değil, NO ile ilgili mekanizmalar üzerinden inhibe eder (177).

Son dönemde yapılan bir diğeri in vitro çalışmada, damar duvarında, nebivolöle, östrojen reseptörü aracılı vasküler cevabın söz konusu olduğu yeni bir vazorelaksasyon mekanizması ortaya atılmıştır. Çalışmada östradiölün hızlı vazodilatatör etkileri bildirilmekte ve NO yapımına yol açan östrojen reseptörü ile membran tarafından başlatılan bir sinyalleşmenin nebivolölün vazodilatatör etkilerinin ortaya çıkmasında payı olabileceğı üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmada nebivolölün endotele bağımlı vazodilatatör etkisi, güçlü bir östrojen reseptör antagonisti olan ICI 182,780 maddesi kullanılarak belirgin bir şekilde bloke edilmiştir. Bu bize nebivoloün yol açtığı vazorelaksasyonun östrojen reseptörü aracılı yollara, en azından kısmen bağımlı olduğunu düşündürür (178).

Nebivololün endotel bağımlı vazodilatör etkisi mikrosirkülasyon içinde geçerlidir (179).

Yapılan çeşitli çalışmalarda nebivololün hipertansif hastalarda plazma ve üriner nitrat düzeylerini anlamlı olarak arttırdığı tesbit edilmiştir. Bu arttırma işlemi hem NO'nin oksidatif yıkıma karşı korunması hem de sentezinin uyarılması yoluyla olur. Bu konuyla uyumlu olarak nebivololün sağlıklı gönüllülerde sistemik oksidatif stresi, azalttığı da yapılan bir çalışmada ortaya konmuştur (20,176). Bu nebivololün yukarıda anlatılan antioksidan özellikte bir ajan olduğu görüşüyle tamamen uyumludur.

β adrenerjik reseptör antagonistlerinin β adreno reseptörler üzerindeki etkisinden bağımsız olarak platelet agregasyonunu inhibe ettikleri bilinmektedir (180). Bu konu özellikle damar duvarında harabiyete neden olan bir dizi patolojik sürecin önlenmesi açısından son derece önemlidir. Çünkü platelet disfonksiyonu kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önemli nedenidir (181). Anti-agregan etkinin oluşmasında NO'nin önemi büyüktür. NO plateletlerdeki çGS'yi aktive eder ve bu da agregasyonun inhibe olmasıyla sonuçlanır (182).

Bu noktada birkaç sonuç önemli hale gelir. Bunlardan ilki nebivololün NO'yi arttırdığının tekrar kanıtlanmasıdır. Çünkü NOS'un yarışmalı inhibitörü olan L-NMMA'nın ortama verilmesiyle nebivololün anti-agregan etkinliğinin azaldığı bulunmuştur (183).

İkinci sonuç belki de obstetrimin en önemli sorunlarından birisi olan çok ciddi fetal ve maternal problemlere yol açan preeklampsi ile ilgilidir. Preeklampsi; 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon, proteinüri ve ödeme karakterize bir hastalıktır. Başlıca genç primigravidaların hastalığıdır. Gebeliklerin ortalama % 5-10' unda görülmekte ve intrauterin gelişme geriliği,

erken doğuma yol açabilmektedir (184). Preeklampsinin patolojisi birbirlerinin ardışık bölümleri olarak ortaya çıkan üç basamakta incelenebilir (185).

Primer patoloji şu ana kadar net bilinmemektedir ancak trofoblastlarla ilgili olduğu düşünülmektedir. İkinci patolojik basamak bozulmuş endovasküler trofoblast invazyonu ve akut ateroza verilen maternal cevaptır. Bu basamak klinikte karşımıza hipertansiyon ve proteinüri olarak çıkar. Yeni tanımlanan üçüncü basamakta da preeklampsinin periferik yıkıcı etkilerinin ortaya çıkması söz konusudur. Bu, klinikte eklampsi, serebral hemoraji, renal yetmezlik ve HELLP sendromu olarak karşımıza çıkar.

Miyometriyal spiral arterlere kadar uzanım göstermeyen yüzeysel sitotrofoblast invazyonu ve endotel hücrelerinde ortaya çıkan disfonksiyon preeklampsi patogenezinde anahtar rol oynayan iki özelliştir. Endotelyal hücre disfonksiyonu hastalığın seyrini etkileyen genel belirleyici durumundadır ve preeklampsinin vazospazm, kapiller geçirgenlikte artış, platelet agregasyonu gibi diğer karakteristik özelliklerinin ortaya çıkmasından sorumludur (186).

Gebelikte görülen hipertansiyonun oluşmasından, vasküler ağaçta ortaya çıkan vazospazm sorumludur. Bu durum preeklampside PGI_2 ve NO gibi vazodilatör maddelerle AT_2 , endotelin, tromboksan A_2 (TXA_2), serotonin gibi vazokonstrüktörler arasındaki fizyolojik etkileşimin bozulmasından kaynaklanır.

TXA_2 , COX enziminin araşidonik asit varlığında sentezlediği temel ürünlerdendir. Güçlü bir vazokonstrüktör olup platelet agregasyonunu uyarır. PGI_2 , endotel hücrelerinin COX aracılığıyla ürettiği bir diğer ana üründür ve vasküler tonus üzerine TXA_2 ile zıt etkileri vardır (187,188).

TXA_2/PGI_2 oranı preeklampside artma gösterir. TXA_2 lehine olan bu artış platelet agregasyonuna ve yıkımına, plasental infarktlara, spiral arterlerde

tromboza ve uteroplasental akımın bozulmasına yol açar. Bu durum şiddetli preeklampsilerde mikroanjiyopatik hemolize kadar uzanır (186).

Nebivololün NO sentezini arttıran (18) , platelet agregasyonunu inhibe eden (183) ve endotelial hücre disfonksiyonunu düzeltip vasküler dengeyi yeniden sağlayan (189) bir ajan olması, preeklampsinin tedavisi açısından olumlu açılımlar getirmekte ve bu konuda bizleri umutlandırmaktadır.

Nebivolol uygulanması kolay, tolerabilitesi yüksek bir ilaçtır. Yan etkileri oldukça az görülür. Başlıca yan etkileri bradikardi, baş dönmesi, baş ağrısı, asteni, taşikardi, çarpıntı, döküntü, ağız kuruluğu uykusuzluk, bulantı, parestezi, ekstremitte ödemi ve anksiyetedir (190). Yapılan bir çalışmada merkezi sinir sistem yan etkilerine yol açmadığı (canlı rüyalarda artmanın tersine bir azalma olmuştur), dispnenin oldukça az görüldüğü, plazma glikoz seviyelerinin plaseboya göre farklı olmadığı bulunmuştur. Ancak glikoz toleransına olan etkilerinin anlaşılması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine aynı çalışma boyunca karaciğer enzimleri ve serum lipid profilinde değişim olmamıştır. Bu ilacın oldukça iyi tolere edildiğinin bir göstergesidir (191).

Oral uygulamanın ardından hızla absorbe edilir, pik plazma konsantrasyonlarına 0,5-2 saat içinde ulaşır. Burada değinilmesi gereken önemli bir nokta, bir ilacın son etkisiyle maksimum etkisi arasındaki oran olarak tarif edilen “vadi/tepe oranı” dediğimiz bir tanımlamadır. Vadi/tepe oranı, ideal olarak 0,5’ten yüksek, 1,3-1,4’ten düşük olmalıdır. Bu sağlanırsa ilacın etkisinde bir sonraki doz alınana kadar süren bir etkinlik ve devamlılık oluşur. Nebivololün vadi/tepe oranı 0,9’dur. Bu değer hipertansiyon endikasyonu için kullanılan diğer ajanlar arasındaki en iyi değerdir. Yani etki, bir sonraki doza kadar çok güçlü bir oranda devam eder (192,193).

İlacın metabolizması genetik polimorfizme bağlıdır. Zayıf veya güçlü metabolizer tipine göre aromatik hidroksilasyon, glukuronidasyon, N-dealkilasyon, alisiklik mono oksidasyon başlıca metabolik yollardır ve d-enantiyomeri, oldukça selektif bir β_1 adrenerjik reseptör antagonistidir (170).

Nebivolol % 98 oranında plazma proteinine bağlanır, bu bağlanma olayında esasen albümini tercih eder. Toksikoloji çalışmalarında detaylı olarak incelenmiştir ve güvenilirlik marjı çok geniş olup insanlarda güvenle kullanılabilir. Yine yapılan aynı çalışmalarda embriyotoksik aktivite üzerinde primer zararlı etkileri olmayıp, laboratuvar hayvanlarında teratojen olmadığı belirlenmiştir (194).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma lokal etik komite tarafından onaylanmasını takiben Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan 30 adet 250-300 g. ağırlığında erişkin virjin Wistar cinsi sıçan Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi (FÜTDAM)'dan temin edildi. Sıçanlar rasgele üç guruba ayrıldı.

4.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Sıçanların östrus siklusları günlük vajinal smear bakılarak takip edildi. Östrus tespitinde sıçanlar, her kafeste dört dişi bir erkek olacak şekilde eşlenerek kafeslendikten sonra, vajinal smearlarında sperm görüldüğü gün gebeliğin ilk günü olarak kabul edildi. Gebeliğin 16. günü deneylere başlandı. Sıçanlar servikal dislokasyonla öldürüldü ve uterusları çıkarıldı.

4.2. Miyometriyum Kesitlerinin Hazırlanması

Uterus dokuları, fetal dokular ve plasentalarından ayrılarak içerisinde krebs çözeltisi bulunan petri kutularına alındı. + dört santigrat derecede saklandı. Uterus üst kutuplarından 1x 0,2x 0,2 santimetre boyutlarında miyometriyum kesitleri hazırlandı. Her bir sıçan uterusundan bir adet kesit hazırlandı.

4.3. Krebs Solüsyonu

Extrasselüler sıvılardan olan krebs solüsyonu, memeli hayvanların hücre dışı sıvı içeriklerinin osmotik dengelerinin korunması amacıyla hazırlanmaktadır. Krebs solüsyonunun içeriği (mM/L): NaCl: 154; KCl: 5,4; MgSO₄: 1,2; glukoz: 12; CaCl₂: 2 ve HEPES: 10 olmak üzere her gün taze olarak hazırlandı ve pH'sı kontrol edilerek gerektiğinde 1 M NaOH.ile 7.4'e ayarlandı.

4.4. Deney Düzenegi

Çalışmada kullanılan organ banyosu iki hazneli bir sistemdir. Bu sayede iki ayrı düz kas şeridiyle aynı anda çalışılabilmektedir. Sistemin üniteleri şunlardan oluşmaktadır:

1. Oksijen-karbondioksit kaynağı
2. Organ banyosu
3. Termosirkulatör
4. Amplifikatör
5. Kayıt ünitesi

4.4.1. Oksijen-karbondioksit kaynağı

%95 oranında oksijen ve %5 oranında karbondioksit sağlamaktadır.

4.4.2. Organ banyosu:

İçerisinde %95 oksijen ve %5 karbondioksitle sürekli gazlandırılan termostat kontrolü ile 37°C'de sabit tutulan, krebs solüsyonu bulunan ısı çeketli çift çeperli bir cihazdır. 4 kısımdan oluşmaktadır :

1. Krebs Solüsyonunun Depolandığı Kısım

500 ml hacme sahiptir ve iç içe iki katmandan oluşur. Bunların arasındaki boşlukta termosirkulatörden gelen su bulunur. İç katmanın içinde ise krebs solüsyonu mevcut olup, buradan istenilen miktarda alınıp kullanılabilir.

2. Organ Banyosu Hazneleri

5 ml hacime sahiptir. Bunlarda iç içe iki katmandan oluşmaktadır. Yine iki katman arasında termosirkulatörde ısıtılmış su bulunmaktadır. İç katmanın içinde ise krebs solüsyonu ve çalışmalarda kullanılan düz kas şeritleri mevcuttur. Miyometriyum şeritleri biri hazne içinde diğeri dışında yer alan iki çengel arasına ipek iplik yardımıyla asılmaktadır.

3.Kanal ve Kapak Sistemi

Bu sistem yardımıyla krebs solüsyonunun tüm organ banyosu boyunca dolaşımı sağlanmaktadır.

4.İzometrik Transduser:

Bu alet sayesinde hazneler içinde yer alan düz kas şeritlerinde meydana gelen izometrik kontraksiyonlardan kaynaklanan fiziksel kuvvetler algılanır ve bu fiziksel kuvvetler elektriksel sinyallere çevrilerek, ölçümler değerlendirme ünitesine sevk edilir

4.4.3. Termosirkülatör

İçerisinde distile su bulunmakta olup, termosirkülatör mevcut suyu 36,7 °C' ye kadar ısıtmaktadır. Isıtılan su krebs solusyonunun depolandığı alana ve haznelere çeşitli yollarla gitmektedir. Krebs solusyonunun depolandığı alan ve hazneler iç içe iki katmandan oluştuğundan, katmanlar arasında bir boşluk yer almaktadır. Termostat hassasiyet aralığı $36,7 \pm 0,1$ °C dir. Termosirkülatörden gelen ısıtılmış su bu boşlukta dolaşmakta ve böylece ortamın vücut sıcaklığında olması sağlanmaktadır.

4.4.4. Amplifikatör

Transduserden gelen elektriksel sinyalleri alır ve bunları amplifiye eder. Yani bu elektriksel sinyaller daha da büyütülür.

4.4.5. Kayıt ünitesi

Bilgisayar ve yazılım programından (Biopac) oluşmaktadır. Yapılan çalışma sonuçlarının kişiler tarafından gözlenmesini sağlamaktadır. Bu sonuçlar pikler şeklinde monitöre yansımaktadır. Piklerin frekans ve amplitütlerine bakarak çalışma ile ilgili yorumlar yapılmaktadır.

4.5. Deney Uygulama Aşamaları

Gebeliğin 16. gününe ulaşmış sıçanlar servikal dislokasyonla öldürüldü ve uterusları çıkarıldı. Çıkarılan uterus dokuları, fetal dokular ve plasentalarından ayrılarak içerisinde krebs çözeltisi bulunan petri kaplarına alındı. +4 santigrat derecede saklandı. Uterus üst kutuplarından 1x0,2x0,2 cm. boyutlarında miyometriyum kesitleri hazırlandı. Her bir sıçan uterusundan bir adet kesit hazırlandı.

4.6. Deney Protokolü

Kesitler içerisinde % 95 oksijen ve % 5 karbondioksitle sürekli gazlandırılan 37°C'de krebs solüsyonu bulunan çift çeperli izole organ banyosuna alındı. İstirahat şartlarını oluşturmak için kesitler, 1 gram istirahat gerimi altında asıldı ve izometrik kasılmalar kaydedildi. İzometrik kasılmalar “izometrik güç çevirgeci” (Harvard Apparatus Limited, Kent, İngiltere) ve arabirim ile osilografa (Harvard Apparatus Limited, Kent, İngiltere) aktararak yazdırıldı. Ölçüm ve değerlendirmeler bu kayıtlar üzerinde yapıldı.

İstirahat gerimine 30 dakikalık bir uyum periyodunu takiben spontan kasılma gösteren miyometriyum kesitleri için, organ banyosuna sırasıyla 50, 250 ve 500 µM nebivolol (Vazoxen, İbrahim&Ethem Ulagay, İstanbul) on beş dakika aralarla kümülatif olarak uygulandı. Organ banyosunun pH'sı her uygulamayı takiben kontrol edildi.

Her bir sıçandan alınan diğer kesitler, organ banyosunda 30 dakikalık uyum periyodunu takiben 1 µM PGF2α (Cloprostenol Sigma, Deisenhofen, Almanya) ve 1 µM oksitosin (Synpitan Forte, Deva, İstanbul) ile indüklendi ve yine on beş dakika arayla ve sırasıyla 50, 250 ve 500 µM olacak şekilde nebivolol (Vazoxen,

İbrahim&Ethem Ulagay, İstanbul) kümülatif olarak ilave edildi. Ortam pH'sı her uygulamayı takiben kontrol edildi. Oluşan etki kayıt altına alındı.

4.7. Verilerin Analizi

İstirahat geriminde 30 dakikalık uyum periyodu sonrası spontan kasılma gösteren miyometriyum kesitleri ile oksitosin ve prostaglandin F2 α ile indüklenen kesitlere nebivolol eklenmeden 20 dakika öncesi kayıt altına alındı. Daha sonra 50, 250, 500 μ M nebivolol dozları on beş dakika arayla kümülatif olarak verilmek suretiyle kaydedildi. Guruplardan elde edilen sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Nonparametrik Wilcoxon Signed Ranks Testi ve gruplar arası farklılığı ortaya koymak için Mann Whitney-U Testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Hazırlanan grafikler ise Sigma Plot 80 programıyla oluşturuldu. Bütün istatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 programı kullanılarak bilgisayar ortamında gerçekleştirildi.

5. BULGULAR

Çalışmada kullanılan 30 adet sıçandan alınan 30 adet uterus kas kesitinin 24 tanesi spontan düzenli kasılma gösterdi. Altı tanesi spontan düzenli kasılma göstermediğinden değerlendirmeye alınmadı. Tüm kaslar randomize olarak üç guruba ayrıldı. Her gurup kendi kontrolünü oluşturdu.

Gurup 1'de (G1) yedi adet kas 1 gram istirahat geriminde yarım saat bekledikten sonra düzenli ve spontan kasıldı. Yirmi dakikalık düzenli kasılma periyodunun ardından, ortama 50µM nebivolol eklendi. Sonrasında on beş dakikalık kasılma kaydedildi. Nebivolol uygulanmasından önce ortalama peak amplitüd (PA): 2163±143,9 g. , ortalama frekans (f): 8,0±0,3 /15 dk. ve ortalama eğri altında kalan alan (EKA): 2329±56 idi. 50µM nebivolol uygulandıktan sonra ortalama PA: 1845±134,2 g. , ortalama f: 7,8±0,4 /15 dk. ve ortalama EKA: 1933±85 olarak bulundu.

Ardından ortama 250 µM nebivolol ilave edildi. On beş dakika kayıt alındı Bu ilave işlemiyle birlikte ortalama PA: 822±83 g. , ortalama f: 5,8±0,7 /15 dk. ve ortalama EKA: 542±45 olarak bulundu. Son aşamada ortama bu defa 500µM nebivolol ilave edildi. Ortalama PA:195±24 g. ve f: 3,2±0,5 /15 dk. ve ortalama EKA: 145±22 olarak bulundu.

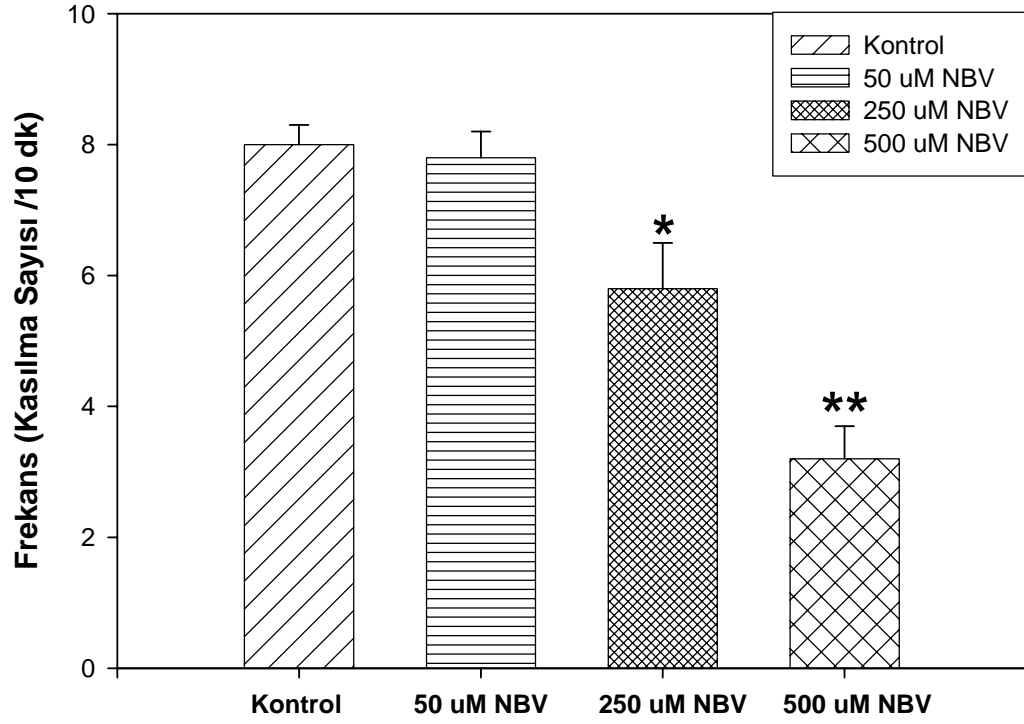
Kontrol şartları ile sırasıyla 50, 250, 500 µM nebivolol uygulandıktan sonraki deney şartları karşılaştırıldığında ortalama PA, ortalama EKA'da 250 ve 500µM nebivolol ilavesiyle istatistiksel olarak anlamlı bir inhibisyon saptandı. (p<0,05 Wilcoxon Rank Test). Yine ortalama f'de istatistiksel olarak anlamlı inhibisyon 250 ve 500µM nebivolol ilavesiyle birlikte oluştu. (p<0,05 Wilcoxon Rank Test).

SK	Kontrol	50 µM NBV	250µM NBV	500µM NBV
Frekans	8,0±0,3	7,8±0,4	5,8±0,7	3,2±0,5
Amplitüd	2163±143,9	1845±134,2	822±83	195±24
Alan	2329±56	1933±85	542±45	145±22

Tablo 3: Gebe sıçan uterusunda nebivololün spontan kasılmalar üzerine olan etkileri.

SK: Spontan Kasılmalar

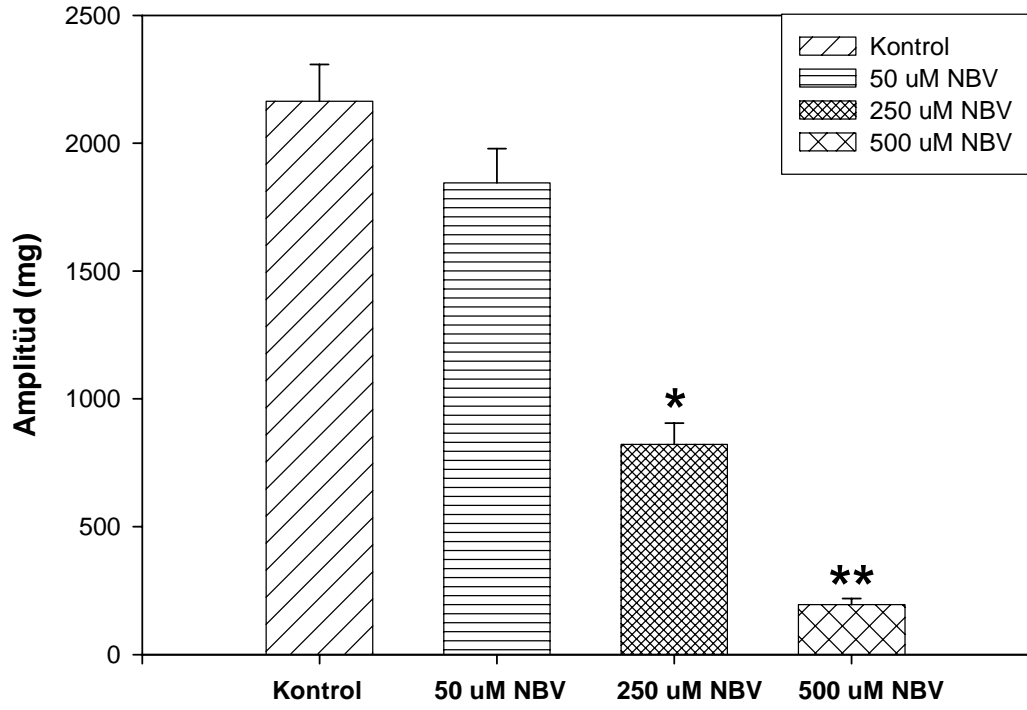
NBV: Nebivolol



Şekil 3: Gebe sıçan uterusunda oluşturulan spontan kasılmalarda nebivololün frekans üzerine olan etkileri.

* $p < 0.05$, Wilcoxon Rank Test.

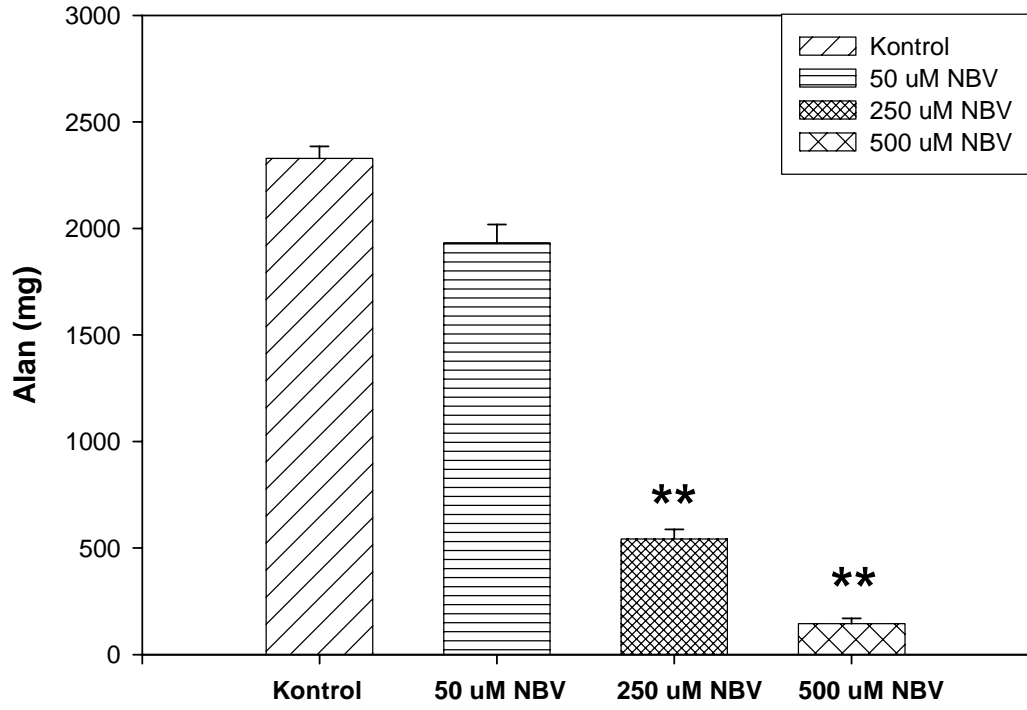
** $p < 0.01$, Wilcoxon Rank Test.



Şekil 4: Gebe sıçan uterusunda oluşturulan spontan kasılmalarda nebevicololün peak amplitüd üzerine olan etkileri.

* $p < 0.05$, Wilcoxon Rank Test.

** $p < 0.01$, Wilcoxon Rank Test.



Şekil 5: Gebe sıçan uterusunda oluşturulan spontan kasılmalarda nebivololün eğri altında kalan alan üzerine olan etkileri.

* $p < 0.05$, Wilcoxon Rank Test.

** $p < 0.01$, Wilcoxon Rank Test.

Gurup 2'de (G2) sekiz adet kasa 1µM oksitosin uygulandıktan sonra düzenli kasılmalar elde edildi. 20 dakikalık düzenli kasılmadan sonra ortama 50µM nebivolol eklendi ve sonrasında on beş dakikalık kasılma kaydedildi. Oksitosin sonrası PA: 3058±97,8 g. , f: 10,4±0,5 /15 dk. ve EKA: 1587±94 idi. 50 µM nebivolol uygulandıktan sonra ortalama PA: 2746±89 g , ortalama f: 8,1±0,5 /15 dk. ve EKA: 1033±95 olarak bulundu.

Ardından ortama 250 µM nebivolol ilave edildi. On beş dakika kayıt alındı Bu ilave işlemiyle birlikte ortalama PA: 1191±84,7 g. , ortalama f: 5,0±0,4 /15 dk. ve EKA: 126±75 olarak bulundu. Yine son aşamada ortama bu defa 500µM nebivolol ilave edildi ve on beş dakika kayıt alındı. Ortalama PA: 427±54 g. ve f: 3,8±0,6 /15 dk. ve EKA: 45±25 olarak bulundu.

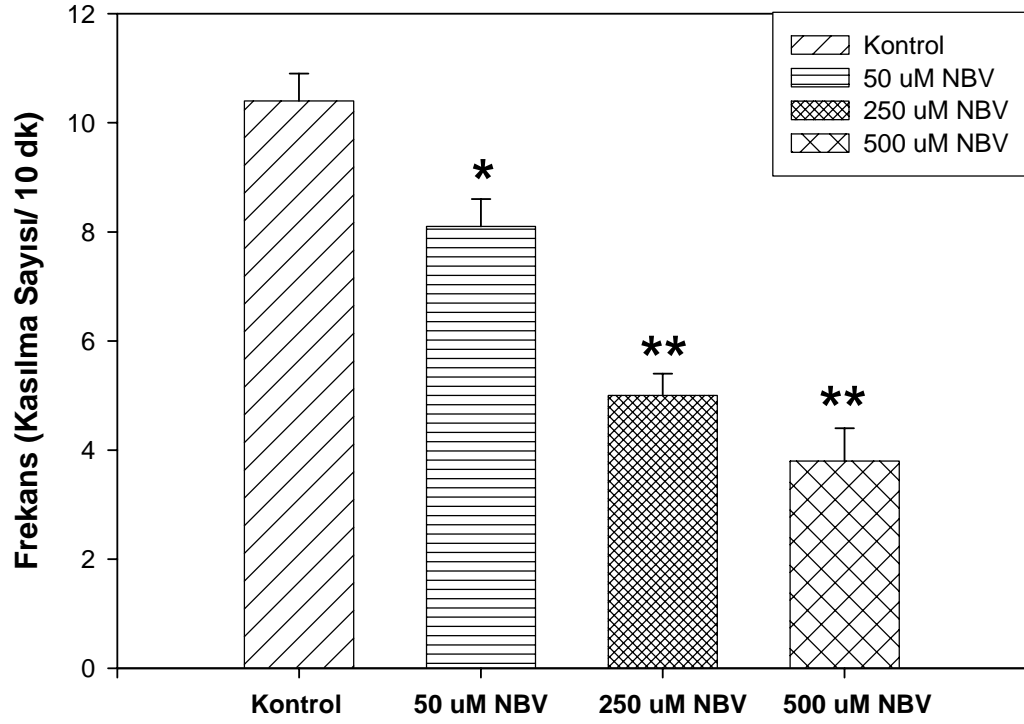
Bu gurupta uygulanan oksitosin sonrası, ortama ilave edilen 50, 250 ve 500 µM nebivolol, ortalama PA, ortalama f ve EKA'da istatistiksel olarak anlamlı bir inhibisyon gerçekleştirdi. ($p<0,05$ Wilcoxon Rank Test). Yalnız ortalama PA'da 50µM nebivolol ilavesinden sonra istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadı.

OTİK	Kontrol	50µM NBV	250µM NBV	500µM NBV
Frekans	10,4±0,5	8,1±0,5	5,0±0,4	3,8±0,6
Amplitüd	3058±97,8	2746±89,1	1191±84,7	427±54
Alan	1587±94	1033±95	126±75	45±25

Tablo 4: Gebe sıçan uterusunda oksitosinle indüklenen kasılmalara nebivololün etkisi.

OTİK: Oksitosin ile İndüklenmiş kasılmalar

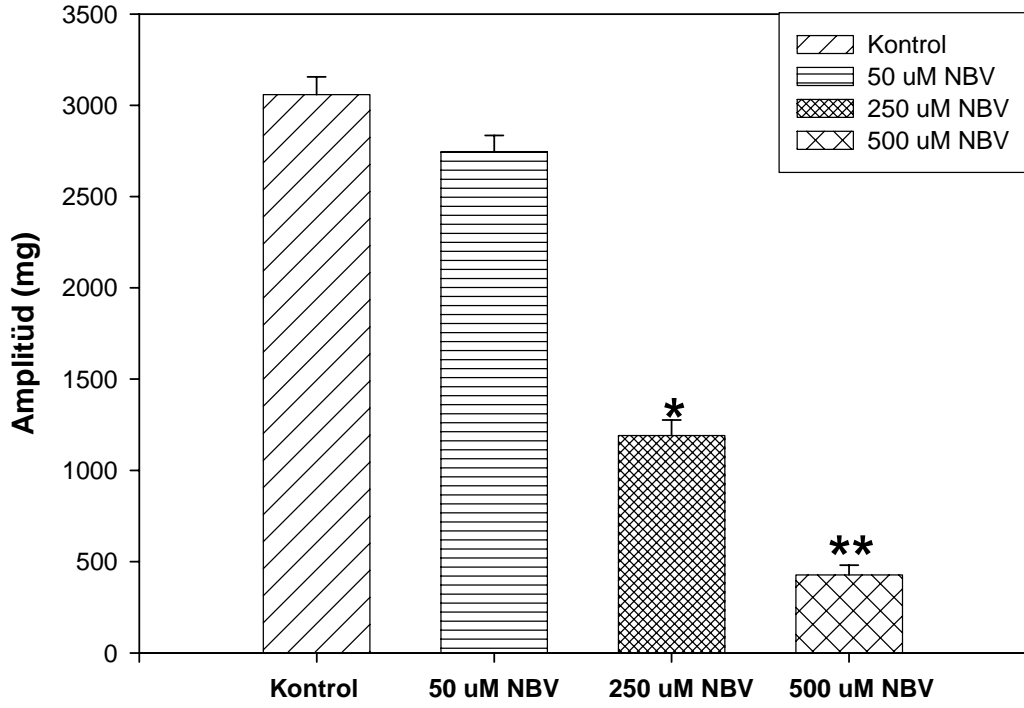
NBV: Nebivolol



Şekil 6: Gebe sıçan uterusunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda nebivololün frekans üzerine olan etkileri.

* $p < 0.05$, Wilcoxon Rank Test.

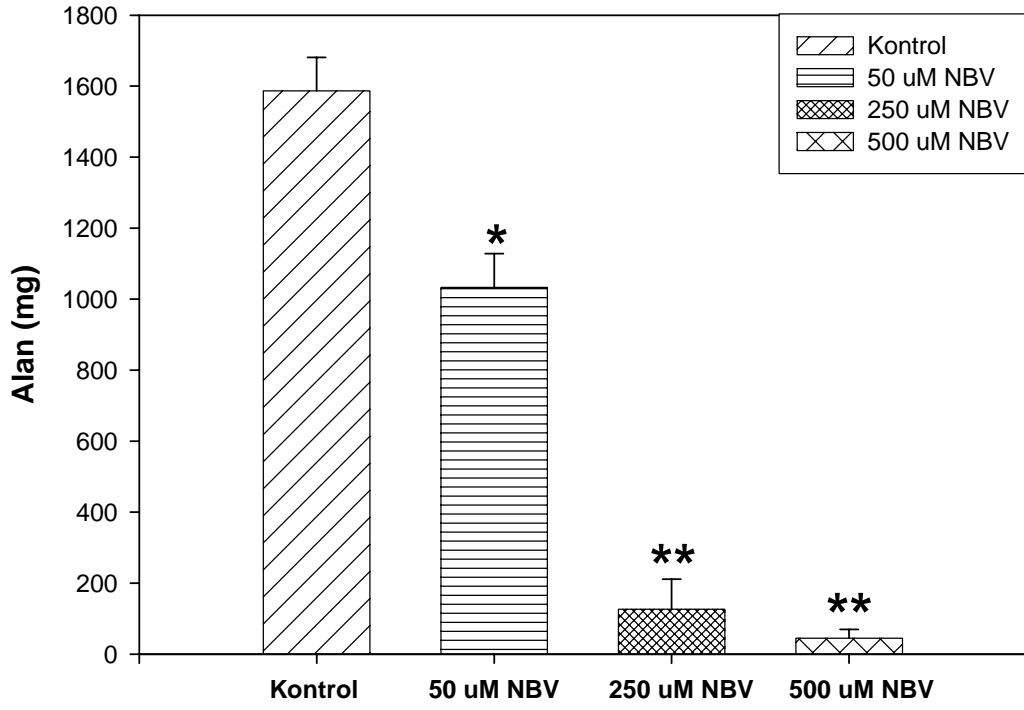
** $p < 0.01$, Wilcoxon Rank Test



Şekil 7: Gebe sıçan uterusunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda nebulololün peak amplitüd üzerine olan etkileri.

* $p < 0.05$, Wilcoxon Rank Test.

** $p < 0.01$, Wilcoxon Rank Test.



Şekil 8: Gebe sıçan uterusunda oksitosinle indüklenen kasılmalarda nebivololün eğri altında kalan alan üzerine olan etkileri.

* $p < 0.05$, Wilcoxon Rank Test.

** $p < 0.01$, Wilcoxon Rank Test.

Gurup 3'te (G3) dokuz adet kasa 1µM prostaglandin F_{2α} uygulandıktan sonra düzenli kasılmalar elde edildi. 20 dakikalık düzenli kasılmadan sonra ortama 50µM nebivolol eklendi ve sonrasında on beş dakikalık kasılma kaydedildi. prostaglandin F_{2α} sonrası ortalama PA: 3141±167 g. , ortalama f: 11,3±0,5 /15 dk. ve ortalama EKA: 1489±106 idi. 50 µM nebivolol uygulandıktan sonra ortalama PA: 2407±193 g. , ortalama f: 11,6±0,6 /15 dk. ve ortalama EKA: 758±96 olarak bulundu.

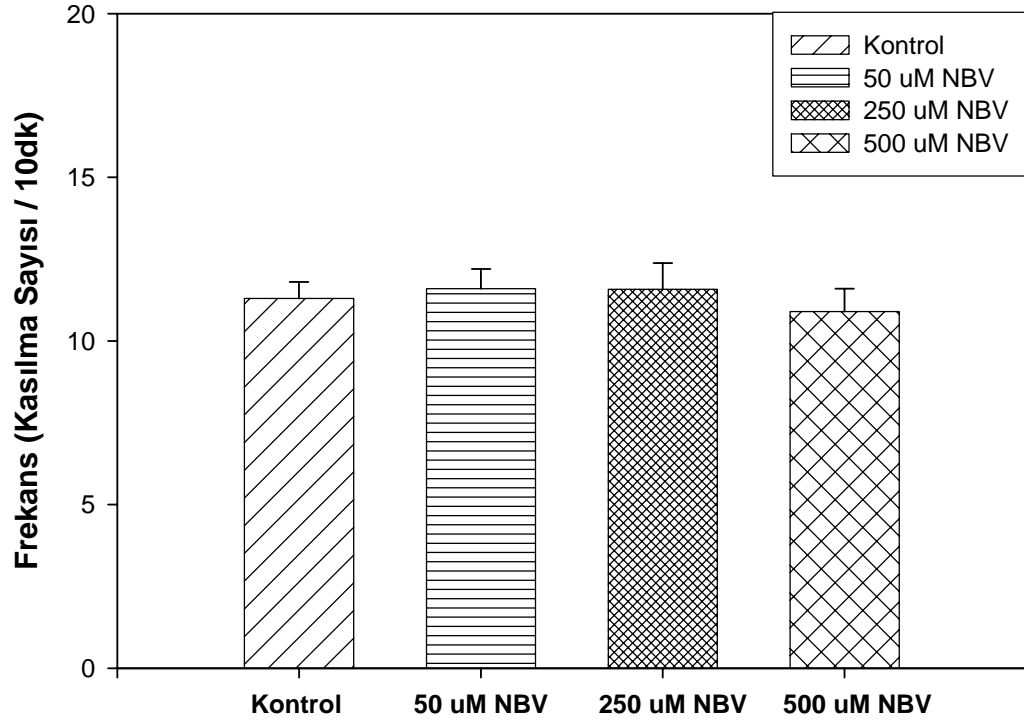
Ardından ortama 250 µM nebivolol ilave edildi. On beş dakika kayıt alındı Bu ilave işlemiyle birlikte ortalama PA: 1023±118 g. , ortalama f: 11,5±0,8 /15 dk. ve ortalama EKA: 136±51 olarak bulundu. Yine son aşamada ortama bu defa 500µM nebivolol ilave edildi. Ortalama PA: 458±89 g. , f: 10,9±0,7 /15 dk ve ortalama EKA: 34±14,6 olarak bulundu.

Yine bu grupta da uygulanan prostaglandin F_{2α} sonrası ortama ilave edilen 50, 250 ve 500 µM nebivolol ortalama PA ve EKA'da istatistiksel olarak anlamlı bir inhibisyon gerçekleştirirken ortalama f'de istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmadı. (p<0,05 Wilcoxon Rank Test).

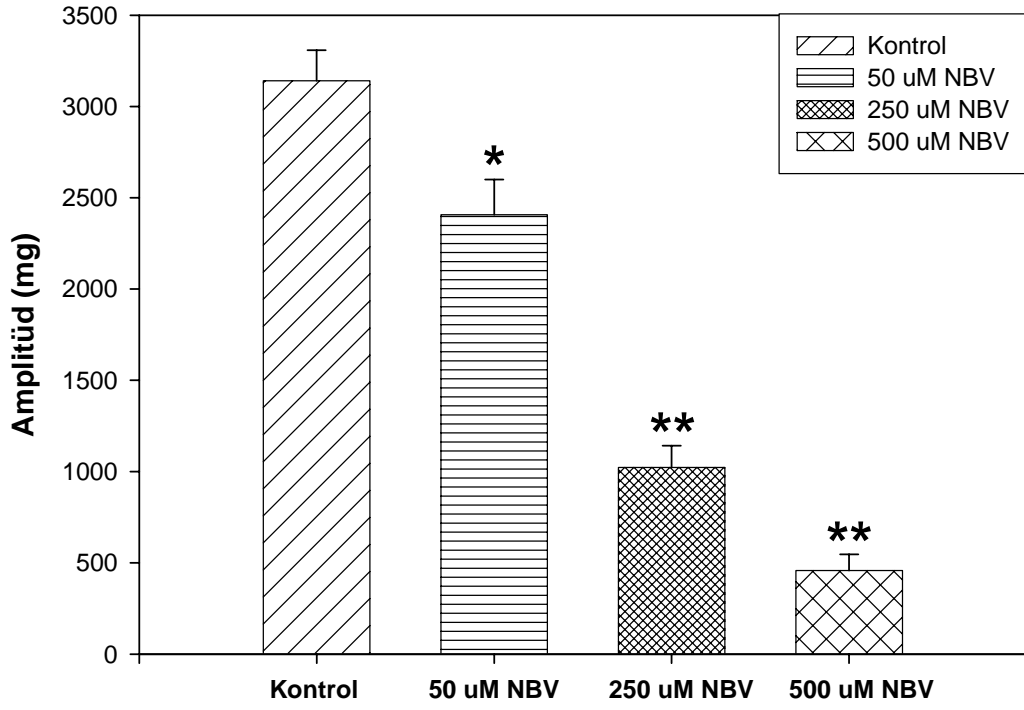
PGF _{2α} -İK	Kontrol	50µM NBV	250µM NBV	500µM NBV
Frekans	11,3±0,5	11,6±0,6	11,5±0,8	10,9±0,7
Amplitüd	3141±167	2407±193	1023±118	458±89
Alan	1489±106	758±96	136±51	34±14,6

Tablo 5: Gebe sıçan uterusunda PG F_{2α} ile indüklenen kasılmalara nebivololün etkisi

PGF_{2α}-İK: Prostaglandin F_{2α} ile indüklenmiş kasılmalar



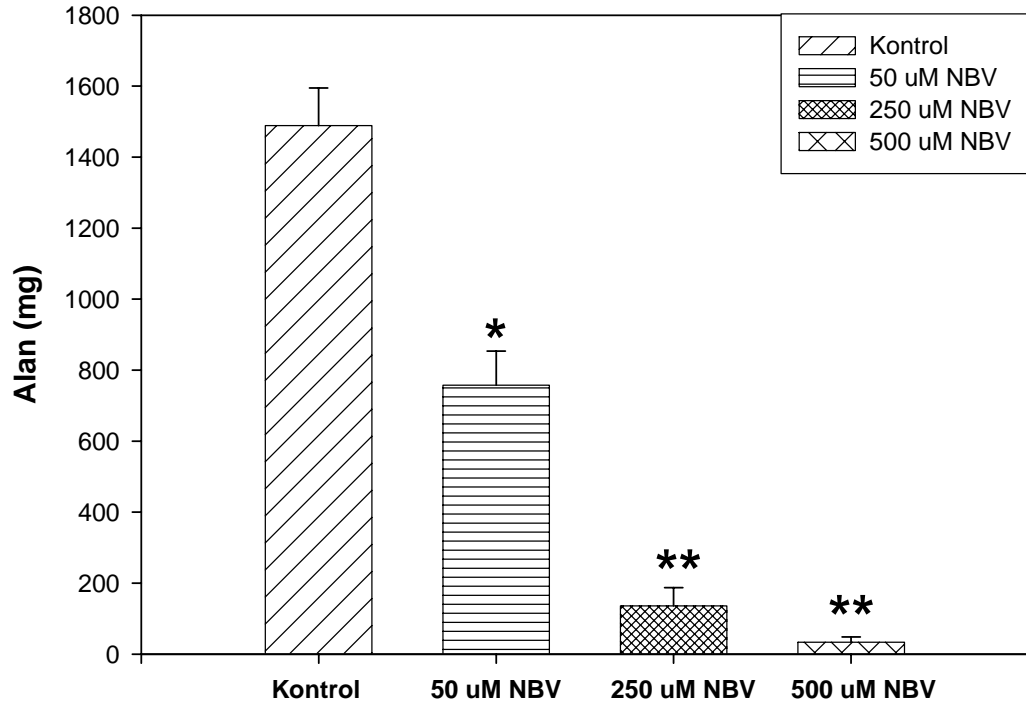
Şekil 9: Gebe sıçan uterusunda prostaglandin $F_{2\alpha}$ ile indüklenen kasılmalarda nebivololün frekans üzerine olan etkileri.



Şekil 10: Gebe sıçan uterusunda prostaglandin $F_{2\alpha}$ ile indüklenen kasılmalarda nebivololün peak amplitüd üzerine olan etkileri.

* $p < 0.05$, Wilcoxon Rank Test.

** $p < 0.01$, Wilcoxon Rank Test.



Şekil 11: Gebe sıçan uterusunda prostaglandin $F_{2\alpha}$ ile indüklenen kasılmalarda neбиволölün eğri altında kalan alan üzerine olan etkileri.

* $p < 0.05$, Wilcoxon Rank Test.

** $p < 0.01$, Wilcoxon Rank Test

6. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada, ilk kez 1995 yılında Hollanda da esasiyel hipertansiyon endikasyonu için kullanım ruhsatı almış yüksek düzeyde seçici bir β_1 bloker olan nebivololün spontan, oksitosin ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ ile indüklenmiş gebe rat miyometriyumundaki kasılmalar üzerine olan etkileri incelendi. Nebivolol ister spontan olan isterse indüklenmiş olan kasılmaların pik amplitüdünü ve eğri altında kalan alanı doza bağımlı olarak baskıladı.

Erken doğum, günümüzde doğum hekimlerinin en önemli sorunu olarak gözükmektedir. Tüm doğumların yaklaşık %10 gibi bir bölümü erken doğumla sonlanır (195). Gelişmiş ülkelerde yenidoğan mortalitesinin %70'i morbiditesinin %75'inin nedeni erken doğumdur (196). Erken doğan bebeklerde uzun dönemde sinir sistemi ile ilgili gelişim problemleri, pulmoner fonksiyon bozuklukları ve oftalmik problemler gibi sorunlar görülebilmektedir (197).

Öte yandan bu bebeklerin bir kısmı doğumun hemen akabinde yenidoğan yoğun bakım ünitesine ihtiyaç göstermektedir. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri'nin bu amaçla yaptığı tedavi harcamaları yılda yaklaşık olarak 8 milyar dolardır (196).

1980'lerin başından bu yana net olarak açıklanamayan sebeplerden dolayı, erken doğum insidansında artış olmaktadır (198). Bu artış özellikle gelir düzeyi yüksek beyaz ırk arasında daha da belirgindir (199). Erken doğum eylemindeki bir gebeye doğru ve yerinde yaklaşımlarla tanının en kısa zamanda konulması gerekir. Bazı hallerde tanıdan sonra eylemi durdurmak için tokolitik tedavi başlanması ise kontrendikedir. Bu nedenle hasta her yönüyle tam bir değerlendirmeden geçirilmelidir. Uygun vakalarda ise hızla tokolitik tedavi verilmelidir.

Ne yazık ki günümüz tıbbında erken doğum eylemini etkin şekilde önleyebilecek bir tedavi seçeneği yoktur. Üstelik medikal tedavide kullanılan ajanların fetus ve anne üzerinde bazı olumsuz etkileri söz konusudur. Örneğin beta adrenerjik agonistlerin kullanımına bağlı pulmoner ödem, ani maternal ölüm, diyabete olan eğilimin artması, insülin direnci, magnezyum sülfat kullanımına bağlı toksisite, uzun süreli kullanımda kemik mineral yoğunluğunda azalma, nitrik oksit donörlerinin kullanımı ile ciddi maternal hipotansiyon, prostaglandin inhibitörlerinin kullanımına bağlı fetal hayatta duktus arteriyozusun erken kapanması, oligohidramniyos gelişmesi, nekrotizan enterokolit oluşması ve intrakraniyal kanama gelişmesi gibi olumsuz etkiler ortaya çıkabilmektedir. Tedavi akut atakların bir kısmında etkili olur, idame tedavisi ise gebelik süresini ayrıca uzatmaz. Öte yandan doğum eylemini başlatan kasılmaların mekanizması henüz netliğe kavuşmamıştır. Kasılmaların başlamasında, uterusu aktive eden faktörlerle uterusu sessizlik döneminde tutan faktörler arasındaki dengelerin değiştiği düşünülmektedir.

Bu dengeler içerisinde uterusu gebelik boyunca sessizlik döneminde tutan NO'nin önemli bir yeri vardır. Preterm ve termde ortaya çıkan uterus kasılmalarını başlatan mekanizma net bilinmese de miyometriyal aktivitenin oluşmasında prostaglandinlerin anahtar rolleri vardır (200). Maternal dolaşımda ve amnion sıvısında bulunan prostaglandinler doğumla artar. Prostaglandinlerin salınımlarını arttıran bazı faktörlerin varlığında uterus kasılmaları indüklenir. Örneğin servikal uyarılar, amniyotomi işlemi gibi işlemler kasılmaların frekans ve amplitüdlerini arttırmırlar. PGF_{2α} ve PGE₂ bu yönde bir etki doğururken, prostasiklin inhibisyona yönelik etki eder. Prostaglandinlerin bu konudaki etkileri yadsınamaz. Gerçekten

de gebeliğin herhangi bir döneminde uygulanan prostaglandinler doğumu başlatabilir (201).

Yapılan bir çalışmada doğum eylemi başlamadan önce NO sentezinin azaldığı ve bu azalmanın siklooksijenazı etkileyerek prostaglandin üretiminin artmasına neden olduğu bulunmuştur (94). Nitrik oksit ayrıca miyometriyal sıkı bağlantıların ana yapıtaşı olan konneksin 43 proteininin ekspresyonunu baskılamaktadır (92).

Nitekim tokoliz amacıyla nitrik oksit donörleri de kullanılmıştır ve bu ajanlar beta mimetiklerle eşdeğer bir tokolitik etkinliğe sahiptir. Klinik etkilerini spontan veya metabolize olmak suretiyle gösterirler. Sonuçta ortamdaki NO miktarı artar. L-arjinin-NO yolu prostaglandin G/H sentaz enzimini indükleyerek prostasiklinin sentezini artırır. Bu etki cGMP aktivitesinden bağımsızdır (202,203). cGMP'den bağımsız olan diğer mekanizmalarla NO, ATP ve kalsiyum duyarlı K kanallarını aktive ederek miyometriyal düz kas hücrelerinin depolarizasyonuna engel olur (204). Böylece uterus kontraksiyonlarını baskılayıcı etkiler ortaya çıkar. Ayrıca PGF_{2α} enjeksiyonunun rat miyometriyumunda NOS aktivitesini ve toplam NO üretimini azalttığı ve böylece miyometriyal kontraktilitenin arttığı da gösterilmiştir (205).

Tüm bunlar NO'in prostaglandinler üzerindeki dengeleyici etkileriyle uterusu sessizlik fazında tutucu özelliklerini gösteren kanıtlardır. Doğumu tetikleyen faktörlerden birisi de NO sentezinin inhibisyonudur (8). Uterus ve fetusa ait dokularda NOS enzimleri yaygın şekilde bulunur. Bu NO'in miyometriyum üzerindeki baskılayıcı etkisinin bir göstergesidir. Bu etki ortadan kalktığında ise uterusu aktive eden mekanizmalar baskın hale gelir.

Yaptığımız çalışmada kullandığımız nebivolol, kimyasal yapısı, hemodinamik özellikleri ve NO'ı arttırıcı etkisiyle halen kullanımda olan klasik β 1-blokerlerden ayrılan bir ajandır. Aromatik hidroksilasyon ve alisiklik oksidasyonla oluşan aktif metabolitleri de NO seviyelerini arttırırlar. Ayrıca iyi tolere edilebilen güvenli bir ilaçtır. Nitrik oksit salınımını arttırıcı etkisi, nebivololün önemli bir özelliğidir ve önceden anlatılan nedenlerden dolayı uterus üzerine kontraksiyonları baskılayıcı etkileri söz konusudur. Çalışmamızda nebivolol 50,100 ve 200 μ g/ml dozlarda kullanılmış, spontan kontraksiyonlarla oksitosin ve prostaglandin F2 α verilerek oluşturulan kontraksiyonların amplitüdlerini ve eğri altında kalan alanı doza bağımlı şekilde inhibe etmiştir. ($p < 0.05$ Wilcoxon Rank Test).

Bu inhibisyon nebivololün NO üzerinden hücre içi cGMP konsantrasyonunu arttırmasına, ATP-duyarlı ve kalsiyum-duyarlı K⁺ kanallarını aktive etmesine veya azalmış bazal NO aktivitesini geri kazandırmasına bağılı olabilir (204,206).

Günümüzde erken doğum tehdidinin tedavisinde kullanılabilecek etkin ajanın bulunamaması, bu alanda çeşitli çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. Yapılan bir çalışmada melatonin hormonunun oksitosinle indüklenmiş miyometriyal kasılmar üzerindeki etkileri incelenmiş ve doza bağımlı inhibisyon gerçekleştirdiği saptanmıştır (207). Yine bir diğerk çalışmada sıçanlarda spontan ve oksitosinle indüklenen miyometriyal kasılmaların melatonin tarafından inhibe edildiği bulunmuştur (208). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda miyometriyal kontraksiyonların, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolid gurubu antibiyotikler kullanılarak doza bağımlı şekilde inhibisyona uğradığı bulunmuş ve bu ajanların tedavide bir alternatif oluşturabileceği ifade edilmiştir (209,210). Çalışmalarda bu antibiyotiklerin hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonunu etkilemek suretiyle inhibisyon yapmış olabilecekleri üzerinde durulmuştur.

Çalışmamızda kullandığımız nebivolol, NO seviyelerini arttıran bir ajan olup, spontan, oksitosin veya prostaglandin $F_{2\alpha}$ ile indüklenen miyometriyal kasılmaları etkin şekilde ve doza bağımlı olarak inhibe etmiştir. Bu açıdan yeni bir bakış açısı oluşturabileceği düşünülebilir. Benzer şekilde isradipin ve nimodipin gibi kalsiyum kanal blokörleri veya labetolol gibi parsiyel beta 2 adrenoreseptör agonistlerinin kullanılması yoluyla, miyometriyal inhibisyonun sağlanmasına yönelik olarak gerçekleştirilen çalışmalar, bu alanda etkin tedaviye duyulan gereksinimin bir sonucu olarak planmış olabilir (211-213). Çalışmamız bu alanda farklı ve etkin bir tedavi yaklaşımı sağlayabilir.

Öte yandan nebivoloün, NO düzeylerini arttırmasının yanında, platelet agregasyonunu inhibe eden ve endotel hücrelerindeki hücresel disfonksiyonu düzelten etkileri de vardır. Bu özellikleriyle nebivolol, obstetrimin önemli bir sorunu olan ve erken doğumlara yol açan preeklampsinin tedavisinde de dikkate değer bir ajan olabilir. Çünkü patogenezi net olarak ortaya konmasa da preeklampside endotelyal hücrelerin disfonksiyonu söz konusudur ve bunun sonucu olarak vazospazm, kapiller geçirgenlikte artış, platelet agregasyonu gibi istenmeyen bir dizi süreç devreye girer. Bu alanda detaylı ve geniş araştırmalar yapılabilir.

Günümüzde erken doğumu engellemek için en iyi yöntem önleyici tedbirlerin alınmasıdır. Yani kötü beslenmenin önlenmesi, tütün, kafein, alkol kullanımının bırakılması, on sekiz yaş altındaki gebeliklerin azaltılması, özellikle idrar yolu enfeksiyonları olmak üzere enfeksiyonlarla mücadele edilmesi, prenatal dönemde gebelere uygun gebelik takibinin uygun aralarla yapılması gerekmektedir. Bu noktada enfeksiyonlar ayrı bir önem arz ederler. Çünkü enfeksiyonlara bağlı olarak erken doğum eyleminin başlaması hem tedavinin etkinliğini azaltır hem de

enfeksiyon fetusu etkileyerek perinatal dönemdeki mortalite ve morbiditenin artmasına neden olur. Doğum hekimleri bu açıdan oldukça dikkatli davranmalı ve en küçük bir enfeksiyon belirtisinin dahi üzerine gitmelidirler. Özellikle 28. haftanın altında ortaya çıkan doğum eylemlerinde enfeksiyöz etiyojoloji ön plana çıkar (118). Enfeksiyon ajanları içerisinde erken doğum eylemini tetikleyen ana mikroorganizma grubu bakterilerdir. Bakteriler uterusu hematojen yolla plasentadan geçerek, abdominal kaviteden fallop tüpleri yoluyla geçerek veya vajenden asendan yolla geçerek ulaşabilirler. Bakteri ürünleri desiduada yerleşik makrofajların interlökin, TNF- α , interferon- γ gibi inflamatuvar mediyatörleri salgılamasına yol açar. Bu nötrofil makrofajları aktive ederek fosfolipaz A'nın aktivasyonuna neden olur. Fosfolipaz A büyük miktarda PGF_{2 α} ve PGE₂ sentezlenmesine neden olur. Böylece miyometriyal kasılmalar başlar. Yine olay yerinde ortaya çıkan metalloproteazlar serviksi olgunlaştırır, fetal zarların yırtılmasına neden olurlar (214). Prostaglandinlerin bu şekilde ortaya çıkması ise anlatılan yollardan uterusun kasılmaları başlatır. Bu nedenle uterus kasılmalarını başlatan faktörlerle uterusu istirahat fazında tutan faktörler arası dengenin bozulmaması için, erken doğum eyleminde önlenabilir nedenlerin varlığı söz konusuysa bunlarla etkin şekilde mücadele edilmelidir. Aksi halde olay geri dönüşü olmayan bir boyuta sürüklenir ve tedavide başarısızlık söz konusu olur. Erken doğum eyleminde tanı ve tedavinin geciktirilmemesi tokolitiklerin sınırlı etkinlikleri nedeniyle oldukça önemlidir.

Bizim çalışmamızda kullandığımız β 1-bloker olan nebivolol spontan ve indüklenmiş uterus kasılmalarını doza bağımlı olarak inhibe etmiştir. Bu alanda gelecek dönemde insan uterusu kullanılarak ve klinik bazlı çalışmalar planlanarak nebivololün etkinliği daha ayrıntılı bir şekilde incelenebilir. Klinik kullanımda

olan mevcut tokolitik ajanların etkinlikleri ve yan etki profillerini göz önüne aldığımızda çalışmamızın dikkat çekici olduğunu söyleyebiliriz.

7. KAYNAKLAR

1. Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara. Güneş Kitabevi, 1996.
2. Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, DuBard MB, Davis RO, Entman SS, et al. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:78-84.
3. Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, Wen SW, Allen A, Platt R. Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. *N Engl J Med.* 1998;339:1434-9.
4. McCormick MC, Richardson DK. Premature infants grow up. *N Engl J Med.* 2002;346:197-8.
5. Cunningham FG, MacDonald FC, Gant NF, Levano KJ, Gillstrap III LC, Hankins GDV, Clark SI ‘‘Williams Obstetrics 21. baskı’’ Appleton & Lange, Connecticut A.B.D. 2001.
6. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:484-90.
7. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. *N Engl J Med.* 1999;341:660-6.
8. Ledingham MA, Thomson AJ, Greer IA, Norman JE. Nitric oxide in parturition. *BJOG.* 2000;107:581-93.
9. Lees CC, Lojaco A, Thompson C, Danti L, Black RS, Tanzi P, et al. Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study. GTN Preterm Labour Investigation Group. *Obstet Gynecol.* 1999;94:403-8.

10. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med.* 1994;120:227-37.
11. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43:109-42.
12. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329:2002-12.
13. Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide.* 2001;5:88-97.
14. Dennes WJ, Slater DM, Bennett PR. Nitric oxide synthase mRNA expression in human fetal membranes: a possible role in parturition. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;233:276-8.
15. Izumi H, Yallampalli C, Garfield RE. Gestational changes in L-arginine-induced relaxation of pregnant rat and human myometrial smooth muscle. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1327-37.
16. Slater DM, Berger LC, Newton R, Moore GE, Bennett PR. Expression of cyclooxygenase types 1 and 2 in human fetal membranes at term. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:77-82.
17. Yallampalli C, Izumi H, Byam-Smith M, Garfield RE. An L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate system exists in the uterus and inhibits contractility during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:175-85.
18. Ignarro LJ, Byrns RE, Trinh K, Sisodia M, Buga GM. Nebivolol: a selective beta(1)-adrenergic receptor antagonist that relaxes vascular smooth muscle by nitric oxide- and cyclic GMP-dependent mechanisms. *Nitric Oxide.* 2002;7:75-82.

19. Cleophas TJ. Experimental evidences of selective antagonistic action of nebivolol on-1-adrenergic receptors. *J Clin Med* 1998;2:2-25.
20. Napoli C, Liguori A, De Nigris F. Benefical effects of Nebivolol on the NO-Pathway in essential hypertensive patients. *Eur Heart J* 2002;23:210.
21. Bowman AJ, Chen CP, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;38:199-204.
22. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Maternal-Fetal Tıp & Perinataloji Ders Kitabı.*MN Medikal & Nobel Kitabevi. Ankara. 2001.
23. Challis JRG, Olson DM. Parturition. In E Knobil & J Neill (eds), *The physiology of reproduction.* New York:Raven Press, 1998:2177.
24. Wray S. Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. *Am J Physiol.* 1993;264:1-18.
25. Shmigol AV, Eisner DA, Wray S. Simultaneous measurements of changes in sarcoplasmic reticulum and cytosolic [Ca²⁺] in rat uterine smooth muscle cells. *J Physiol Lond* 2001;531:707–13.
26. Arisan K. "Propedötik Kadın Doğum 2. baskı". Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, 1997:387-446.
27. Huszar G:Physiology of the myometrium. In RK Creasy & R Resnik (eds.), *Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice.* Philadelphia: WB Saunders. 1994:133.
28. Longbottom ER, Luckas MJ, Kupittayanant S, Badrick E, Shmigol T, Wray S. The effects of inhibiting myosin light chain kinase on contraction and calcium signalling in human and rat myometrium. *Pflugers Arch.* 2000;440:315-21.

29. Means AR. Regulatory cascades involving calmodulin-dependent protein kinases. *Mol Endocrinol* 2000;14:4–13.
30. 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;169:785–92.
31. Jmari K, Mironneau C, Mironneau J. Inactivation of calcium channels current in rat uterine smooth muscle: Evidence for calcium-and voltage-mediated mechanisms. *J Physiol Lond* 1986;380:111–26.
32. Parkington HC, Tonta MA, Davies NK, Brennecke SP, Coleman HA. Hyperpolarization and slowing of the rate of contraction in human uterus in pregnancy by prostaglandins E2 and F2a: Involvement of the Na- pump. *J Physiol Lond* 1999; 514:229 –43.
33. Khan RN, Matharoo-Ball B, Arulkumaran S, Ashford ML. Potassium channels in the human myometrium. *Exp Physiol.* 2001;86:255-64.
34. Wray S, Jones K, Kupittayanant S, Li Y, Matthew A, Monir-Bishty E, et al. Calcium signaling and uterine contractility. *J Soc Gynecol Investig.* 2003;10:252-64.
35. Parkington HC, Coleman HA. Ionic mechanisms underlying action potentials in myometrium. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1988;15:657-65.
36. Garfield RE, Blennerhassett MG, Miller SM. Control of myometrial contractility: role and regulation of gap junctions. *Oxf Rev Reprod Biol.* 1988;10:436-90.
37. Cole WC, Garfield RE. Evidence for physiological regulation of myometrial gap junction permeability. *Am J Physiol.* 1986;251:411-20.

38. Garfield RE, Ali M, Yallampalli C, Izumi H. Role of gap junctions and nitric oxide in control of myometrial contractility. *Semin Perinatol* 1995;19:41–51.
39. Fuchs AR, Fuchs F. Endocrinology of human parturition: a review. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91:948-67.
40. Shmigel AV, Eisner DA, Wray S. The role of the sarcoplasmic reticulum as a Ca²⁺ sink in rat uterine smooth muscle cells. *J Physiol.* 1999;520:153-63.
41. Garfield RE. Cellular and molecular bases for dystocia. *Clin Obstet Gynecol.* 1987;30:3-18.
42. Miller FC. Uterine motility in spontaneous labor. *Clin Obstet Gynecol.* 1983;26:78-86.
43. Pierce SJ, Kupittayanant S, Shmygol T, Wray S. The effects of pH change on Ca(++) signaling and force in pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1031-8.
44. Moore KL. *Clinically Oriented Anatomy.* 3. Baskı. Williams & Wilkins Washington. A.B.D. 1992.
45. Liu YL, Nwosu UC, Rice PJ. Relaxation of isolated human myometrial muscle by beta2-adrenergic receptors but not beta1-adrenergic receptors. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:895-8.
46. Bulbring E, Tomita T. Catecholamine action on smooth muscle. *Pharmacol Rev.* 1987;39:49-96.
47. Berkman ND, Thorp JM Jr, Lohr KN, Carey TS, Hartmann KE, Gavin NI, et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 ;188:1648-59.

48. Litime MH, Pointis G, Breuiller M, Cabrol D, Ferre F. Disappearance of beta-adrenergic response of human myometrial adenylate cyclase at the end of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:1-6.
49. Csapo AI. The "seesaw" theory of regulatory mechanisms of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;121:578.
50. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology.* 6th. Edition. Williams & Wilkins Washington. 1999:276-279.
51. Bernal AL. Overview of current research in parturition. *Exp Physiol.* 2001;86:213-22.
52. Romero R, Scoccia B, Mazor M, Wu YK, Benveniste R. Evidence for a local change in the progesterone/estrogen ratio in human parturition at term. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 ;159:657-60.
53. Garfield RE, Saade G, Buhimschi C, Buhimschi I, Shi L, Shi SQ, Chwalisz K. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod Update.* 1998;4:673-95.
54. Avrech OM, Golan A, Weinraub Z, Bukovsky I, Caspi E. Mifepristone (RU486) alone or in combination with a prostaglandin analogue for termination of early pregnancy: a review. *Fertil Steril.* 1991 ;56:385-93.
55. Petrocelli T, Lye SJ. Regulation of transcripts encoding the myometrial gap junction protein, connexin-43, by estrogen and progesterone. *Endocrinology.* 1993;133:284-90.
56. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev.* 2000 ;21:514-50.

57. Novy MJ, Liggins GC. Role of prostaglandins, prostacyclin, and thromboxanes in the physiologic control of the uterus and in parturition. *Semin Perinatol.* 1980;4:45-66.
58. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med.* 1993;329:1602-7.
59. Bartlett SR, Sawdy R, Mann GE. Induction of cyclooxygenase-2 expression in human myometrial smooth muscle cells by interleukin-1beta: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Physiol.* 1999;520:399-406.
60. Challis JR, Sloboda DM, Alfaidy N, Lye SJ, Gibb W, Patel FA, et al. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction.* 2002 ;124:1-17.
61. Patel FA, Clifton VL, Chwalisz K, Challis JR. Steroid regulation of prostaglandin dehydrogenase activity and expression in human term placenta and chorio-decidua in relation to labor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 ;84:291-9.
62. Shoji H, Kaneko Y. Characterization and expression of oxytocin and the oxytocin receptor. *Mol Genet Metab.* 2000;71:552-8.
63. Ruttner Z, Ivanics T, Slaaf DW, Reneman RS, Toth A, Ligeti L. In vivo monitoring of intracellular free calcium changes during uterine activation by prostaglandin f(2alpha) and oxytocin. *J Soc Gynecol Investig.* 2002;9:294-8.
64. Park ES, Won JH, Han KJ, Suh PG, Ryu SH, Lee HS, et al. Phospholipase C-delta 1 and oxytocin receptor signalling: evidence of its role as an effector. *Biochem J.* 1998;331:283-89.
65. Lopez-Illasaca M. Signaling from G-protein-coupled receptors to mitogen-activated protein(MAP)-kinase cascades. *Biochem Pharmacol.* 1998;56:269-77.

66. Nishimori K, Young LJ, Guo Q, Wang Z, Insel TR, Matzuk MM. Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:11699-704.
67. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein R, Soloff MS, Fernstrom MJ. Oxytocin receptors and human parturition. A dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 1982;215:1396-98.
68. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet*. 1994;343:1199-206.
69. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980 ;288:373-6.
70. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988;333:664-6.
71. Bredt DS, Hwang PM, Glatt CE, Lowenstein C, Reed RR, Snyder SH. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase. *Nature*. 1991;351:714-8.
72. Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J*. 1989;3:31-6.
73. Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. *Annu Rev Physiol*. 1995;57:707-36.
74. Kılıçturgay K. İmmünoloji. Uludağ Üniversitesi basımevi:Bursa. 2000:310-313.
75. Schulz R, Wambolt R. Inhibition of nitric oxide synthesis protects the isolated working rabbit heart from ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 1995;30:432-9.
76. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol*. 2003;196:430-43.

77. Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. *Annu Rev Biochem.* 1994;63:175-95.
78. Schwarz PM, Kleinert H, Forstermann U. Potential functional significance of brain-type and muscle-type nitric oxide synthase I expressed in adventitia and media of rat aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2584-90.
79. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology.* 3rd Edition. New York: Churchill Livingstone:203-213.
80. Djupesland PG, Chatkin JM, Qian W, Haight JS. Nitric oxide in the nasal airway: a new dimension in otorhinolaryngology. *Am J Otolaryngol.* 2001;22:19-32.
81. Gibaldi M. What is nitric oxide and why are so many people studying it? *J Clin Pharmacol.* 1993;33:488-96.
82. Lindberg S, Cervin A, Runer T. Nitric oxide (NO) production in the upper airways is decreased in chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol.* 1997;117:113-7.
83. Schlossmann J, Ammendola A, Ashman K, Zong X, Huber A, Neubauer G, et al. Regulation of intracellular calcium by a signalling complex of IRAG, IP3 receptor and cGMP kinase I β . *Nature.* 2000;404:197-201.
84. Cornwell TL, Pryzwansky KB, Wyatt TA, Lincoln TM. Regulation of sarcoplasmic reticulum protein phosphorylation by localized cyclic GMP-dependent protein kinase in vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol.* 1991;40:923-31.
85. Bolotina VM, Najibi S, Palacino JJ, Pagano PJ, Cohen RA. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature.* 1994;368:850-3.

86. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [¹⁵N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem.* 1982;126:131-8.
87. Clancy RM, Abramson SB. Nitric oxide: a novel mediator of inflammation. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1995;210:93-101.
88. Bansal RK, Goldsmith PC, He Y, Zaloudek CJ, Ecker JL, Riemer RK. A decline in myometrial nitric oxide synthase expression is associated with labor and delivery. *J Clin Invest.* 1997;99:2502-8.
89. Buhimschi I, Ali M, Jain V, Chwalisz K, Garfield RE. Differential regulation of nitric oxide in the rat uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod.* 1996;11:1755-66.
90. Yallampalli C, Byam-Smith M, Nelson SO, Garfield RE. Steroid hormones modulate the production of nitric oxide and cGMP in the rat uterus. *Endocrinology.* 1994;134:1971-4.
91. Chen DC, Huang YC, Wu GJ. Serum nitric oxide changes in spontaneous and induced labor. *Int J Gynecol Obstet* 2001;75:75-7.
92. Sladek SM, Westerhausen-Larson A, Roberts JM. Endogenous nitric oxide suppresses rat myometrial connexin 43 gap junction protein expression during pregnancy. *Biol Reprod.* 1999;61:8-13.
93. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J.* 1992;6:3051-64.
94. Ledingham MA, Denison FC, Kelly RW, Young A, Norman JE. Nitric oxide donors stimulate prostaglandin, F(2alpha) and inhibit thromboxane B(2) production in the human cervix during the first trimester of pregnancy. *Mol Hum Reprod.* 1999;5:973-82.

95. Calixto JB, Rae GA. Effects of endothelins, Bay K 8644 and other oxytocics in non-pregnant and late pregnant rat isolated uterus. *Eur J Pharmacol.* 1991;192:109-16.
96. Hwang JJ, Macinga D, Rorke EA. Relaxin modulates human cervical stromal cell activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3379-84.
97. Zhu YP, Word RA, Johnston JM. The presence of PAF binding sites in human myometrium and its role in uterine contraction. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;166:1222-27.
98. Mahendroo MS, Porter A, Russell DW, Word RA. The parturition defect in steroid 5alpha-reductase type 1 knockout mice is due to impaired cervical ripening. *Mol Endocrinol.* 1999;13:981-92.
99. Stewler GJ. The parathyroid hormone-related protein. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:629-45.
100. Zuo J, Lei ZM, Rao CV. Human myometrial chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptors in preterm and term deliveries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:907-11.
101. Eta E, Ambrus G, Rao CV. Direct regulation of human myometrial contractions by human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1582-6.
102. Warren WB, Patrick SL, Goland RS. Elevated maternal plasma corticotropin-releasing hormone levels in pregnancies complicated by preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1198–204.
103. Laatikainen TJ, Raisanen UJ, Salminen KR . Corticotropin releasing hormone in amniotic fluid during gestation and labor and in relation to fetal lung maturation. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159: 891–5.

104. 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;83:1585–91.
105. Potter E, Behan DP, Fischer WH, Linton EA, Lowry PJ, Vale WW. Cloning and characterization of the cDNAs for human and rat corticotropin releasing factor-binding proteins. *Nature.* 1991;349:423–6.
106. Linton EA, Perkins AV, Woods RJ, Eben F, Wolfe CD, Behan DP, 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.
107. Marinoni E, Korebrits C, Di Iorio R, Cosmi EV, Challis JRG. Effect of betamethasone in vivo on placental corticotropin-releasing hormone in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:770–8.
108. Benedetto C, Petraglia F, Marozio L, Chiarolini L, Florio P, Genazzani AR, Massobrio M. Corticotropin-releasing hormone increases prostaglandin F2 alpha activity on human myometrium in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:126-31.
109. Dudley DJ. Immunoendocrinology of preterm labor: the link between corticotropin-releasing hormone and inflammation. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:251-6.
110. Grammatopoulos DK, Hillhouse EW. Role of corticotropin-releasing hormone in onset of labour. *Lancet.* 1999;354:1546-9.
111. Linton EA, Woodman JR, Asboth G, Glynn BP, Plested CP, Bernal AL. Corticotropin releasing hormone: its potential for a role in human myometrium. *Exp Physiol.* 2001;86:273-81.
112. Sullivan CA, Morrison JC. Emergent management of the patient in preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1995;22:197-214 .

113. Gonik B, Creasy RK. Preterm labor: its diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154:3-8.

114. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS, Berry SM. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:186-93.

115. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK Jr, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, et al. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986 *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1629-41.

116. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, Johns KA. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:597-602.

117. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet.* 2002;360:1489-97.

118. Lamont RF. New approaches in the management of preterm labour of infective aetiology. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:134-7.

119. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000 ;342:1500-7.

120. Ramsey PS, Ramin KD. Pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28:553-69.

121. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, Moawad A, Das A, McNellis D, et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1231-5.

122. Gravett MG, Witkin SS, Haluska GJ, Edwards JL, Cook MJ, Novy MJ. An experimental model for intraamniotic infection and preterm labor in rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:1660-7.
123. Gravett MG, Hitti J, Hess DL, Eschenbach DA. Intrauterine infection and preterm delivery: evidence for activation of the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1404-13.
124. Misenhimer HL, Kaltreider D.F. Effects of decreased prenatal activity in patients with twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 1978;51:692-4.
125. Hawrylyshyn PA, Barkin M, Bernstein A, Papsin FR. Twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1982;59:463-6.
126. Komaromy B., Lampe L. The value of rest in twin pregnancies. *Int J Obstet Gynecol* 1977;15:262-6.
127. Saunders M, Dick J, Brown I, McPherson K, Chalmers I. The effects of hospital admission for bedrest for the duration of twin pregnancy *Lancet.* 1985;2:793-5.
128. Mamelle N, Munoz F. Occupational working conditions and preterm birth: A reliable scoring system. *Am J Epidemiol.*1987;126:150-2.
129. Zuckerman B.S. Frank D.A. Hingson R, Morelock S, Kayne HL. The impact of maternal work on neonatal outcome. *Pediatrics* 1986;77: 459-64.
130. Artal R, Platt LD, Sperling M, Kammula RK, Jilek J, Nakamura R. I. Maternal cardiovascular and metabolic responses in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 ;140:123-7.
131. Crombleholme WR, Minkoff HL, Delke I, Schwarz RH. Cervical cerclage: an aggressive approach to threatened or recurrent pregnancy wastage. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146:168-74.

132. Rust OA, Atlas RO, Jones KJ, Benham BN, Balducci J. A randomized trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected second-trimester preterm dilatation of the internal os. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:830-5.
133. Rust OA, Atlas RO, Reed J, van Gaalen J, Balducci J. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:1098-105.
134. Naeye RL. Coitus and associated amniotic fluid infections. *N. Eng.J.Med* 1979;301: 1198-200.
135. Brustman L, Raptoulis M, Lancer O, Anyaegbunam A, Merkatz IR. Changes in the pattern of uterine contractility in relationship to coitus during pregnancies at low and high risk for preterm labor. *Obstet Gynecol* 1989;73: 166-8.
136. Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA, Holmes KK. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 1986;67:229-37.
137. Creatas G, Pavlatos M, Lewis D, Aravantios D, Kaskarelis D. Bacterial contamination of the cervix and premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;139:522-5.
138. Papiernik E., Bouyer J. Collin D, Winisdoerffer G, Dreyfus J. Precocious cervical ripening and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1986;67:238.
139. Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH, Feldman J, Cummings M, Crombleholme W, et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: A prospective study of the vaginal flora in pregnancy *Am J Obstet Gynecol* 1984; 159: 965-72.

140. Newton ER, Dinsmor MJ, Gibbs R. A randomized, blinded placebo-controlled trial of antibiotics in idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol* 1989;74:262-8.
141. Spisso KR, Harbert GM Jr, Thiagarajah S. The use of magnesium sulfate as the primary tocolytic agent to prevent premature delivery. *Am J Obstet Gynecol*.1982;142:840-5.
142. Elliot JP. Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147: 277-84.
143. Hollander DI, Nagey DA, Pupkin MJ. Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride: A randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:631-7.
144. Lenihan JP. Relationship of antepartum pelvic examinations to premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 33-7.
145. Smith GN. What are the realistic expectations of tocolytics? *BJOG*. 2003;110:103-6.
146. The Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med*. 1992;327:308-12.
147. Pryde PG, Besinger RE, Gianopoulos JG, Mittendorf R. Adverse and beneficial effects of tocolytic therapy. *Semin Perinatol*. 2001;25:316-40.
148. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 1999;94:869-77
149. Ben-ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101:262-3.

150. Tribe RM. Regulation of human myometrial contractility during pregnancy and labour: are calcium homeostatic pathways important? *Exp Physiol.* 2001; 86:247-54.
151. Macones GA, Marder SJ, Clothier B, Stamilio DM. The controversy surrounding indomethacin for tocolysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 ;184:264-72.
152. Gardner MO, Owen J, Skelly S, Hauth JC. Preterm delivery after indomethacin. A risk factor for neonatal complications? *J Reprod Med.* 1996;41:903-6.
153. Panter KR, Hannah ME, Amankwah KS, Ohlsson A, Jefferies AL, Farine D. The effect of indomethacin tocolysis in preterm labour on perinatal outcome: a randomised placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106:467-73.
154. Rasanen J, Jouppila P. Fetal cardiac function and ductus arteriosus during indomethacin and sulindac therapy for threatened preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 ;173:20-5.
155. Cabrol D, Jannet D, Pannier E. Treatment of symptomatic polyhydramnios with indomethacin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;66:11-5.
156. McKenna DS, Wittber GM, Nagaraja HN, Samuels P. The effects of repeat doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 ;183:669-73.
157. Kay HH, Bird IM, Coe CL, Dudley DJ. Antenatal steroid treatment and adverse fetal effects: what is the evidence? *J Soc Gynecol Investig.* 2000;7:269-78.
158. Besinger RE, Niebyl JR. The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol Surv.* 1990;45:415-40.

159. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla BV, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286:1581-7.
160. Devaskar U, Nitta K, Szewczyk K, Sadiq HF, De Mello D. Transplacental stimulation of functional and morphologic fetal rabbit lung maturation: effect of thyrotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:460-4.
161. Ballard PL, Ballard RA, Creasy RK, Padbury J, Polk DH, Bracken M. Plasma thyroid hormones and prolactin in premature infants and their mothers after prenatal treatment with thyrotropin-releasing hormone. *Pediatr Res* 1992;32:673-8.
162. Crowther CA, Hiller JE, Haslam RR, Robinson JS. Australian Collaborative Trial of Antenatal Thyrotropin-Releasing Hormone: adverse effects at 12-month follow-up. ACTOBAT Study Group. *Pediatrics*. 1997;99:311-7.
163. Goodwin TM, Paul R, Silver H. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:474.
164. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, 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;182:1173-83.
165. Leszczynska-Gorzela B, Laskowska M, Marciniak B, Oleszczuk J. Nitric oxide for treatment of threatened preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;73:201-6.
166. Bootstaylor BS, Roman C, Parer JT, Heymann MA. Fetal and maternal hemodynamic and metabolic effects of maternal nitroglycerin infusions in sheep. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:644-50

167. Cacciatore B, Halmesmaki E, Kaaja R, Teramo K, Ylikorkala O. Effects of transdermal nitroglycerin on impedance to flow in the uterine, umbilical, and fetal middle cerebral arteries in pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:140-5.
168. Van Bortel LM, de Hoon JN, Kool MJ, Wijnen JA, Vertommen CI, Van Nueten LG. Pharmacological properties of nebivolol in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;51:379-84.
169. Van Bortel LM, van Baak MA. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1992;6:239-47.
170. Mangrella M, Rossi F, Fici F, Rossi F. Pharmacology of nebivolol. *Pharmacol Res.* 1998;38:419-31.
171. Janssens WJ, Van de Water A, Xhonneux R, Reneman RS, Van Nueten JM, Janssen PA. Nebivolol is devoid of intrinsic sympathomimetic activity. *Eur J Pharmacol.* 1989;159:89-95.
172. Janssens WJ, Xhonneux R, Janssens PAJ. Animal pharmacology of nebivolol. *Drug Investigation.* 1991;3:13-24.
173. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE, Chen CP, Dupont AG, Van Nueten L, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274:1067-71.
174. Bowman AJ, Chen CP, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;38:199-204.
175. Roberts LJ, Morrow JD. The generation and actions of isoprostanes. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1345:121-35.

176. Troost R, Schwedhelm E, Rojczyk S, Tsikas D, Frolich JC. Nebivolol decreases systemic oxidative stress in healthy volunteers *Br J Clin Pharmacol*. 2000 ;50:377-9.
177. Ignarro LJ, Sisodia M, Trinh K, Bedrood S, Wu G, Wei LH, Buga GM. Nebivolol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by mechanisms involving nitric oxide but not cyclic GMP. *Nitric Oxide*. 2002;7:83-90.
178. Garban HJ, Buga GM, Ignarro LJ. Estrogen receptor-mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;43:638-44.
179. Arosio E, De Marchi S, Prior M, Zannoni M, Lechi A. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients undergoing isometric stress. *J Hypertens*. 2002;20:1793-7.
180. Frishman WH, Weksler B, Christodoulou JP, Smithen C, Killip T. Reversal of abnormal platelet aggregability and change in exercise tolerance in patients with angina pectoris following oral propranolol. *Circulation*. 1974;50:887-96.
181. Ikeda H, Takajo Y, Murohara T, Ichiki K, Adachi H, Haramaki N, et al. Platelet-derived nitric oxide and coronary risk factors. *Hypertension*. 2000;35:904-7.
182. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 ;87:5193-7.
183. Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B, Mazzeo F, Rossi S, Nobili B, et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;38:922-9.

184. Reddy U, Witter F. Hypertensive disorders of pregnancy. In: Nicholas C, Lambrou AN, Morse EW. The Johns Hopkins manual of Gynecology and Obstetrics. Lippincott Williams&Wilkins, 1999.
185. Redman CWG. Hypertension in pregnancy. In: De Swiet M, editor. Medical disorders in obstetric practice. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science, 1995:182–225.
186. Zeeman GG, Dekker GA. Pathogenesis of preeclampsia: a hypothesis. Clin. Obstet. Gynecol. 1992;35: 317–337.
187. Morris NH, Eaton BM, Dekker GA. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1996;103:4–15.
188. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. N. Engl. J. Med. 1990;323:27–36.
189. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. Circulation. 2001;104:511-14.
190. Sieben G, Van Neuten L, Symoens J. Nebivolol in hypertension. One-year treatment data. Drug Invest. 1991;3:193-5.
191. Van Bortel LM, Breed JG, Joosten J, Kragten JA, Lustermaans FA, Mooij JM. Nebivolol in hypertension: a double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;21:856-62.
192. Mancia G, Salvetti A. The trough-to-peak ratio in the evaluation of an antihypertensive drug. G Ital Cardiol. 1994;24:1043-8.
193. Zanchetti A. Trough:peak ratio of the blood pressure response to dihydropyridine calcium antagonists. Italian Nifedipine GITS Study Group. J Hypertens Suppl. 1994;12:97-106.

194. Preclinical expert report. Nebivolol: toxicology, pharmacodynamics and pharmacokinetics. 1994.
195. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2002;100:1020-37.
196. Challis JR, Lye SJ, Gibb W, Whittle W, Patel F, Alfaidy N. Understanding preterm labor. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;943:225-34.
197. Repka MX. Ophthalmological problems of the premature infant. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8:249-57.
198. Craig ED, Thompson JM, Mitchell EA. Socioeconomic status and preterm birth: New Zealand trends, 1980 to 1999. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86:142-6.
199. Demissie K, Rhoads GG, Ananth CV, Alexander GR, Kramer MS, Kogan MD, Joseph KS. Trends in preterm birth and neonatal mortality among blacks and whites in the United States from 1989 to 1997. *Am J Epidemiol.* 2001;154:307-15.
200. Olson DM, Mijovic JE, Sadowsky DW. Control of human parturition. *Semin Perinatol.* 1995 ;19:52-63.
201. Novy MJ, Liggins GC. Role of prostaglandins, prostacyclin, and thromboxanes in the physiologic control of the uterus and in parturition. *Semin Perinatol.* 1980;4:45-66.
202. Salvemini D. Regulation of cyclooxygenase enzymes by nitric oxide. *Cell Mol Life Sci.* 1997;53:576-82.

203. Salvemini D, Currie MG, Mollace V. Nitric oxide-mediated cyclooxygenase activation. A key event in the antiplatelet effects of nitrovasodilators. *J Clin Invest.* 1996;97:2562-8.
204. Okawa T, Longo M, Vedernikov YP, Chwalisz K, Saade GR, Garfield RE. Role of nucleotide cyclases in the inhibition of pregnant rat uterine contractions by the openers of potassium channels. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:913-18.
205. Dong YL, Dai BS, Singh P, Yallampalli C. Involvement of nitric oxide pathway in prostaglandin F2 alpha-induced preterm labor in rats. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:907-17.
206. Shimano M, Nakaya Y, Fukui R, Kamada M, Hamada Y, Maeda K, Aono T. Activation of Ca²⁺-activated K⁺ channels in human myometrium by nitric oxide. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;49:249-54.
207. Pekmez H, Kuş İ, Ögetürk M, Kutlu S, Zararsız İ, Sarsılmaz M. Sıçanlarda oksitosinle indüklenmiş miyometriyum kasılmaları üzerine melatonin hormonunun etkisi. *Fırat Tıp Dergisi.* 2004;9:1-5.
208. Gimeno MF, Landa A, Sterin-Speziale N, Cardinali DP, Gimeno AL. Melatonin blocks in vitro generation of prostaglandin by the uterus and hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 1980; 62: 309-317.
209. Celik H, Ayar A, Sapmaz E. Effects of erythromycin on stretch-induced contractile activity of isolated myometrium from pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:697-701.
210. Celik H, Ayar A. Clarithromycin inhibits myometrial contractions in isolated human myometrium independent of stimulus. *Physiol Res.* 2002;51:239-45.

211. Ingemarsson I, Arulkumaran S, Wide-Svensson D, Forman A, Andersson KE, Ratnam SS. Effects of isradipine, a new calcium antagonist, on postpartum uterine activity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1989;68:725-30.
212. Kaya T, Cetin A, Cetin M, Sarioglu Y. Effect of endothelin-1 on spontaneous contractions and effects of nimodipine and isradipine on endothelin-1-induced contractions in myometrial strips isolated from normal pregnant and preeclamptic women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77:961-6.
213. Thulesius O, Lunell NO, Ibrahim M, Moberger B, Angilivilayil C. The effect of labetalol on contractility of human myometrial preparations. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987;66:237-40.
214. Gravett M, Witkin SS, Haluska GJ, Edwards JL, Cook MJ, Novy MJ. An experimental model for intraamniotic infection and preterm labor in rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:1660-7.

8. ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Adana'da doğdum. İlk, orta ve lise öğretimini Elazığ'da tamamladıktan sonra 1994 yılında Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yüksek öğrenimime başladım. 2001 yılında mezun oldum ve aynı yıl Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.'ında ihtisasa başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.