



T. C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

ERGOT ALKALOİDLERİ VE YARI SENTETİK  
TÜREVLERİNİN UTERUS ÜZERİNDEKİ ETKİ  
MEKANİZMALARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ZAFER SEZER

KAYSERİ-2005



T. C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

ERGOT ALKALOİDLERİ VE YARI SENTETİK  
TÜREVLERİNİN UTERUS ÜZERİNDEKİ ETKİ  
MEKANİZMALARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ZAFER SEZER

Tez Danışmanı

Prof.Dr.YALÇIN TEKOL

KAYSERİ-2005

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>ii</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>v</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. ERGOT ALKALOİDLERİNE TARİHSEL BAKIŞ .....	2
2.2. CLAVİCEPS PURPUREA MANTARI .....	4
2.3. ERGOTİZM .....	6
2.4. ERGOT TÜREVLERİNİN KİMYASAL YAPISI .....	7
2.5. ERGOT ALKALOİDLERİNİN FARMAKOLOJİSİ .....	9
2.6. PROSTAGLANDİNLER .....	12
2.7. DIŞI FARENİN ÜREME ORGANLARI .....	15
2.7.1. Fare Üreme Organları Anatomisi .....	15
2.7.2. Fare Üreme Fizyolojisi .....	15
2.8. UTERUSUN FİZYOLOJİSİ .....	17

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>22</b>
3.1. DENEY HAYVANLARI .....	22
3.2. İZOLE UTERUS ŞERİTLERİNİN HAZIRLANIŞI .....	22
3.3. VERİLERİN HESAPLANMASI.....	25
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ .....	26
<b>4.BULGULAR</b> .....	<b>27</b>
4.1. KETANSERİN VE İNDOMETAZİN İNKÜBASYONUNDA METİLERGONOVİNİN UTERUS KONTRAKSİYONLARI.....	27
4.2. PRAZOSİN, YOHİMBİN VE LOSARTAN İNKÜBASYONUNDA METİLERGONOVİNİN UTERUS KONTRAKSİYONLARI.....	31
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>40</b>
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	<b>48</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>50</b>
<b>EKLER</b>	
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	
TEZ ONAY SAYFASI	

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarımdaki katkılarından dolayı danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yalçın Tekol'a ve drog temininde yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Aydın Erenmemişoğlu'na teőekürlerimi bir borç bilirim.

Ayrıca çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemediği için bölümümüz asistanlarından Uzm.Ecz.Gülay Yaba'ya çok teşekkür ederim.

Her ne kadar benden uzakta olsalar da maddi ve manevi olarak hep arkamda olan aileme de sonsuz teőekkürler.

Biofarma ve Eczacıbaşı İlaç firmalarına da drog teminine katkılarından dolayı teşekkür ederim.

## KISALTMALAR

<b>AT</b>	:	Anjiotensin
<b>cm</b>	:	Santimetre
<b>°C</b>	:	Santigrad
<b>COX-1</b>	:	Siklooksijenaz I enzimi
<b>COX-2</b>	:	Siklooksijenaz II enzimi
<b>dk</b>	:	Dakika
<b>DMSO</b>	:	Dimetil Sulfoksid
<b>g</b>	:	Gram
<b>IP<sub>3</sub></b>	:	Inositol trifosfat
<b>M</b>	:	Molar
<b>mg</b>	:	Miligram
<b>mM</b>	:	Milimolar
<b>mm</b>	:	Milimetre
<b>MÖ</b>	:	Milattan önce
<b>mV</b>	:	Milivolt
<b>NSAİİ</b>	:	Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
<b>PG</b>	:	Prostaglandin
<b>15-PGDH</b>	:	15- Hidroksiproglandin Dehidrogenaz
<b>R<sub>YR</sub></b>	:	Riyanodin Reseptörü
<b>sAMP</b>	:	Siklik Adenozin Mono Fosfat
<b>TXA<sub>2</sub></b>	:	Tromboksan A <sub>2</sub>

- v.b.** : Ve benzeri  
**VIP** : Vazoaktif İntestinal Peptid  
**yy** : Yüzyıl  
**5-HT** : Serotonin(5- Hidroksitriptamin)

## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> De Jalon solüsyonu.....	23
<b>Tablo 2.</b> Kontrol 1 (DMSO) grubunda ve ketanserin, indometazin inkübasyonunda metilergonovinin izole gebe fare uterusunda oluşturduğu kontraksiyonların ölçümleri.....	28
<b>Tablo 3.</b> Kontrol 2 grubunda ve prazosin, yohimbin, losartan inkübasyonunda metilergonovinin izole gebe fare uterusunda oluşturduğu kontraksiyonların ölçümleri.....	32



## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Çavdar başakları üzerinde claviceps purpureanın sklerotyumları. .... 5
- Şekil 2.** Claviceps purpureanın yaşam döngüsü ..... 5
- Şekil 3.** Ergot alkaloidlerinin kimyasal yapısı ..... 8
- Şekil 4.** Gebe fare uterusu ve fetuslar ..... 17
- Şekil 5.** Uterus şeritlerinin hazırlanışı..... 23
- Şekil 6.** Laboratuvar in vitro deney düzeneği ..... 24
- Şekil 7.** İn vitro çalışmanın akış şeması ..... 25
- Şekil 8.** İn vitro gebe fare uterusunda ketanserin ve indometazin sonrası ile DMSO(kont.1) inkübasyonu sonrası metilergonovin kontraksiyonlarının amplitüd açısından kıyaslanması..... 28
- Şekil 9.** İn vitro gebe fare uterusunda ketanserin ve indometazin ile DMSO (kont.1) inkübasyonu sonrası metilergonovin kontraksiyonlarının eğri altı alan açısından kıyaslanması ..... 30
- Şekil 10.** İn vitro gebe fare uterusunda ketanserin ve indometazin sonrası ile DMSO(kont.1) inkübasyonu sonrası metilergonovin kontraksiyonlarının frekans açısından kıyaslanması ..... 30
- Şekil 11.** İn vitro gebe fare uterusunda prazosin, yohimbin ve losartan sonrası ile kontrol 2 grubundaki metilergonovin kontraksiyonlarının amplitüd açısından kıyaslanması ..... 31
- Şekil 12.** İn vitro gebe fare uterusunda prazosin, yohimbin ve losartan sonrası ile kontrol 2 grubundaki metilergonovin kontraksiyonlarının eğri altı alan açısından kıyaslanması ..... 33

<b>Şekil 13.</b> İn vitro gebe fare uterusunda prazosin, yohimbin ve losartan sonrası ile kontrol 2 grubundaki metilergonovin kontraksiyonlarının frekans açısından kıyaslanması .....	33
<b>Şekil 14.</b> İn vitro gebe fare uterusunda kontrol 1 grubundaki metilergonovin kasılmalarının kayıt örneği .....	34
<b>Şekil 15.</b> İn vitro gebe fare uterusunda ketanserin inkübasyonu sonrası metilergonovin kasılmalarının kayıt örneği .....	35
<b>Şekil 16.</b> İn vitro gebe fare uterusunda indometazin inkübasyonu sonrası metilergonovin kasılmalarının kayıt örneği.....	36
<b>Şekil 17.</b> İn vitro gebe fare uterusunda prazosin inkübasyonu sonrası metilergonovin kasılmalarının kayıt örneği.....	37
<b>Şekil 18.</b> İn vitro gebe fare uterusunda yohimbin inkübasyonu sonrası metilergonovin kasılmalarının kayıt örneği.....	38
<b>Şekil 19.</b> İn vitro gebe fare uterusunda losartan inkübasyonu sonrası metilergonovin kasılmalarının kayıt örneği.....	39

## ERGOT ALKALOİDLERİ VE YARI SENTETİK TÜREVLERİNİN UTERUS ÜZERİNDEKİ ETKİ MEKANİZMALARI

### ÖZET

**Amaç:** Ergot alkaloidlerinin uterus üzerindeki kasıcı etki mekanizmalarının araştırılmasıdır.

**Materyal ve metod:** Deneyler, agonist drog olarak yarı sentetik ergot türevi metilergonovin ile Swiss Albino(42 adet) gebe farelerden alınan uterus şeritlerinde yapılmıştır. Şeritler De Jalon solüsyonu bulunan izole organ banyosuna asılarak force displacement transducere bağlandılar. Kontraksiyonlar izometrik olarak data acquisition sistem aracılığı ile bilgisayarda kaydedildi. Droglarla elde edilen kontraksiyonların eğri altı alan ve amplitüd değerleri, 5 dk. süresince 60mM KCl ile elde edilen kontraksiyonunların yüzdesi olarak ifade edildi. Antagonist drog olarak ketanserin( $10^{-6}$ M), indometazin( $10^{-6}$ M), prazosin( $10^{-6}$ M), yohimbin( $10^{-6}$ M), losartan( $10^{-6}$ M) veya kontrol için çözücü olarak kullanılan DMSO(kontrol 1) ve distile su(kontrol 2) uygulanarak 30 dakika inkübasyon için beklenildi. İnkübasyon sonunda banyoyu yıkamadan, ortamda antagonist veya çözücü varlığında metilergonovin 5 dk'lık zaman dilimlerinde  $10^{-9}$ M'dan  $10^{-4}$ M'a kadar kümülatif konsantrasyonlarda uygulandı. Elde edilen uterus kontraksiyon kayıtları kasılmaların amplitüdü, eğri altında kalan alanı ve frekansı açısından değerlendirildi.

İstatistiksel analiz için grupların kendi içinde değerlendirilmesinde Friedman Testi, ikili kıyaslamada ise Wilcoxon Testi yapıldı. Tüm grupların kıyaslanmasında Kruskal-Wallis Testi, test gruplarının kontrol grubu ile ikili kıyaslanmasında ise Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Testlerde  $p<0.05$  anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Metilergonovin  $10^{-9}$ - $10^{-7}$ M konsantrasyonlarda izole gebe fare uterusunda konsantrasyona bağlı olarak kasılma cevapları oluştururken( $p<0,05$ ), bu artış  $10^{-6}$  ve  $10^{-5}$ M konsantrasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı değildi( $p>0,05$ ).  $10^{-4}$ M konsantrasyonda ise kasılma cevabı daha düşük konsantrasyonlarınkine göre

azalmıştır. Metilergonovinin oluşturduğu kasılma cevapları ketanserin inkübasyonu sonrası frekans, amplitüd ve eğri altı alan açısından anlamlı bir şekilde azalmıştır( $p<0,05$ ). İndometazin inkübasyonu sonrası metilergonovinin oluşturduğu kasılmalar amplitüd ve eğri altı alan açısından kontrole göre anlamlı bir şekilde azalırken( $p<0,05$ ), frekans açısından anlamlı bir fark oluşturmamıştır( $p>0,05$ ). Prazosin, yohimbin ve losartan ise metilergonovinin oluşturduğu kasılmaları etkilememiştir

**Sonuç:** Metilergonovinin fare uterus düz kasında oluşturduğu kasılmaların serotonin 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri üzerinden olduğu sonucuna varıldı. İlave olarak bu kasıcı etkide oksitosik prostaglandinlerin de rolü olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Ergot, Fare, Metilergonovin, Uterus,

## THE MECHANISMS OF ACTION OF ERGOT ALKALOIDS AND SEMISYNTHETIC DERIVATIVES ON THE UTERUS

### SUMMARY

**The Aim:** Our purpose is to investigate the mechanisms of action of ergot alkaloids induced contractions on the isolated uterus.

**Material and methods:** The experiments were carried out on uterine strips obtained from pregnant Swiss Albino mice (n=42) using methylergonovine, a semisynthetic ergot derivative, as agonist drug. The strips were mounted into the tissue bath containing De Jalon solution and then connected to a force displacement transducer. Contractions were recorded isometrically by means of the data acquisition system on computer. Amplitude and area under the curve of contractions induced by drugs were expressed as percentage of 60mM KCl induced contractions during 5 min. After the application of vehicles [DMSO (Control 1) or distilled water (Control 2)], waited for incubation for 30 min in control groups. Same procedure was carried out for antagonist drugs ketanserine( $10^{-6}$ M), indomethacine( $10^{-6}$ M), prazosine( $10^{-6}$ M), yohimbine( $10^{-6}$ M) and losartan( $10^{-6}$ M). At the end of the incubation period without washing the bath, methylergonovine was applied cumulatively at  $10^{-9}$ M-  $10^{-4}$ M concentrations at each 5 min. Recordings of uterine contractions were analyzed for amplitude, area under the curve and frequency.

The statistical analysis was carried out by Friedman test in groups and Wilcoxon test for comparing two groups. Kruskal-Wallis H test was used for comparing whole groups and Mann-Whitney U test was used to compare test groups with control groups. In the tests P value  $< 0,05$  was considered significant.

**Findings:**  $10^{-9}$ - $10^{-7}$ M methylergonovine induced contractions in pregnant mice uterine were increased in a concentration dependent manner( $p<0,05$ ). However, this increasing was not significant statistically at  $10^{-6}$  and  $10^{-5}$ M( $p>0,05$ ). In contrast to

this, contractions at  $10^{-4}$ M were less than lower concentrations'. Frequency, amplitude and area under the curve of methylergonovine induced contractions were reduced significantly after incubation with ketanserine( $p < 0,05$ ). After incubation with indomethacine, amplitude and area under the curve of methylergonovine induced contractions were reduced significantly compared to control but the frequency was not affected. Prazosine, yohimbine, losartan did not affect the methylergonovine induced contractions( $p > 0,05$ ).

**Results:** It was concluded that methylergonovine contracts mice uterine muscles through the agonistic action at 5-HT<sub>2</sub> serotonergic receptors. Additionally, we thought that the oxytocic prostaglandins may also have a role in methylergonovine induced contractions.

**Key words:** Ergot, Mouse, Methylergonovine, Uterus

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Oksitosik olarak kullanılan ilk droglar ergot alkaloidleridir. Bunları farklı farmakolojik gruplardan olan oksitosin ve prostaglandinler takip etmiştir. Bütün ergot alkaloidlerinin oksitosik etkisi vardır, ancak doğumda daha güçlü uterotonik etki gösteren ve daha az damar kasıcı özelliği olan aminli alkaloidlerden sadece ergonovin ve yarı sentetik türevi olan metilergonovin oksitosik olarak kullanılmaktadır. Diğer oksitosik droglar için uterusu kasmalarında rol oynayan reseptör mekanizmaları tanımlanmış iken ergonovin ve metilergonovinin uterus üzerindeki etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Ergonovin ve metilergonovin in vivo ve in vitro çalışmalarda uterus üzerinde benzer nitelikte etkiler oluşturmaktadır(1,2). Ergot alkaloidlerinin uterus üzerinde her zaman oksitosik etki gösterdiği bilinmekle birlikte bu droglara gebelikte miyometriyumda duyarlılık artışı(3) olmasından dolayı çalışmamızda gebe farelerden alınan uteruslar kullanılmıştır. Bu çalışmada, metilergonovinin in vitro ortamda gebe fare uterusu üzerindeki kasıcı mekanizmasında hangi reseptör ve/veya reseptörlerin aracılık yaptığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

Sonuç olarak ergot alkaloidlerinin oksitosik etki mekanizmalarının aydınlatılması daha spesifik, etkin ve daha az yan etkili yeni drogların geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. ERGOT ALKALOİDLERİNE TARİHSEL BAKIŞ

Ergot alkaloidlerinden ilk defa M.Ö. 1100'de Çin yazıtlarında ve M.Ö.600'de Asur levhalarında "tahıl başağındaki zararlı kabarcık" olarak bahsedilmektedir(1,4). Başka bir kaynak olan Perslerin kutsal kitabında "gebe kadınlarda düşüğe yol açan ve yenidoğan ölümlerine sebep olan ot" diye bildirilmiştir(5).

Ergot alkaloidleri, tahılları özellikle çavdarı enfekte eden mantarlar tarafından üretilmektedir. Kontamine tahıllarla birlikte ergot alkaloidlerinin alınmasıyla ergot zehirlenmelerine (ergotizm) bağlı epidemiler tarih boyunca görülmüştür(6). Romalı tarihçi Lucretius (M.Ö. 98-55) da ergot alkaloid zehirlenmelerinden bahsetmiştir(1). Julius Sezar'ın ordusunun Gaul(Fransa)'a yaptıkları bir seferde de ergotizm yüzünden zarar gördüğü tarihte geçmektedir(4). Orta çağlarda ergotizm epidemileri sanatçılar için ilham kaynağı olmuş ve popüler olarak latince "ignis sacer" veya "St. Anthony'nin Ateşi", "kutsal ateş" olarak adlandırılmıştır. Ergotizmde uzuvlardaki yanma hissinden dolayı bu zehirlenmeye "kutsal ateş" ismi verilmiştir(1). 857-1855 yılları arasında belli dönemlerde Fransa'da ergotizm vakaları görülmüştür(7). Bunlardan 994 yılında görülen ergotizm epidemisinde 20.000 ile 50.000 arasında insan ölmüştür. Rusya'da 1926 yılında meydana gelen epidemide ise en azından 11.000 ergotizm vakası görülmüştür(4). Son zamanlarda ise 1977 yılında Etyopya'da gangrenöz formda ergotizm epidemisi meydana gelmiştir(7).



Ergot türevlerine bağlı toksik etkiler 20 yy. başlarında tanımlanmıştır. Ergotizm ekstremiteelerde gangren, santral sinir sisteminde hasar ve sonunda ölümlerle sonuçlanabilen bir tablodur. Ergot alkaloidlerinden zehirlenenler kendilerini hayat boyu ıstırap çeken St. Anthony ile özdeşleştirmişlerdir. St. Anthony III. yüzyılda Kızıl Deniz kıyısındaki çölde kusursuz bir hayat yaşamış Mısırlı bir keşiştir. Anthony'nin hayatı boyunca ergotizmle direk bir bağlantısı olmamıştır ancak Fransa'da 1100'de kurulmuş olan Hospitalier tarikatı onun ismini kullanmıştır. Bu tarikat üyelerinin topladıkları sadakalarla kurdukları hastaneler ergotizmden acı çekenlerin hac merkezi olmuştur. Burada Mısırlı keşiş St. Anthony (M.S.251-356)'nin kemikleri, ergotizmden zarar görenlerin üzerine kutsal su ve şarapla birlikte serpilerek tedavi ediliyormuş gibi gösterilmiştir. Gerçekte ise tedavileri, zehirlenenleri kontamine gıdalardan arındırılmış bir diyet ile beslemeye dayanmaktaydı(5).

Ergot alkaloidlerinin doğumda ilk kullanılışları 1582'de olmuştur. Adam Louicer doğumun 3 sklerot = 0,5 mg ergot (ergot alkaloidlerini içeren Claviceps Purpurea mantarının oluşturduğu hif topluluğu) uygulanmasıyla hızlanabileceğinden bahsetmiştir. Bununla birlikte doğumun indüksiyonu için ergot alkaloidlerinin kullanımı 1822'de sonlanmıştır. Uygun olmayan dozda kullanımına bağlı yenidoğan ve anne ölümleriyle sonuçlanan uterus rüptürleri çok sık görülmüştür. Bundan dolayı 19 yy. sonlarından itibaren ergot alkaloidlerinin kullanımı azalmıştır(1,2).

1841 de Londra Obstetrik Derneği kurucusu olan Francis Ramsbotham "Ergot of Rye" isimli kitabında ergometrinin (ergonovin) 800 yıldan fazla zehirli olduğunun bilindiğinden ve yaklaşık 150 yıldır da doğum ağrılarını tetiklemek için ebeler tarafından kullanıldığından bahsetmiştir(5).

İlk saf ergot alkaloid 1875 yılında Tanret tarafından Fransa'da tanımlanmıştır. Bunu birçok ergot alkaloid türevi takip etmiştir. 1932'de Dudley ve Moir ergometrinin izole etmiştir. Bu bileşiğin pek az vazokonstrüktör etkisiyle birlikte oldukça spesifik etkili uterotonik olduğu ve doğumdan sonra aşırı kanamaları önlediği görülmüştür. Ergonovin hala bu amaçla kullanılmakla birlikte farklı bir oksitosik olan oksitosin yan etkilerinin az olmasından dolayı tercih edilebilmektedir(1).

Avrupa ve Amerika'da dört farklı çalışma grubu eş zamanlı buldukları ergonovine farklı isimler vermişlerdir. Dale 1935 de bunları bir araya getirmiştir. Sonuçta; ergobazin, ergometrin (ergonovin), ergostetrim ve ergotosin isimlerinin aynı drog için verilmiş dört farklı isim olduğunu belirtmiştir. 1936 yılında Kharasch, King, Stoll ve Thompson dört laboratuvar arasında maddeleri değişerek yaptıkları çalışmalarını ortaklaşa yayınladıkları makalede buldukları maddelerin aynı olduğunu ve dört farklı ismin de sinonim olduğunu belirtmişlerdir. İngiltere Farmakope'si ergometrin ismini kullanırken, Amerikan Farmakope'sinde ergonovin kullanılmıştır(2). Yarı sentetik ergot türevi olan bromokriptin, amino asid alkaloid, doğum sonrası laktasyonu baskılamak için 1970'lerin sonundan beri sık sık kullanılmıştır. Daha az yan etkili türev olan kabergolin gibi alternatiflerin kullanımı da mümkündür(1).

## 2. 2. CLAVİCEPS PURPUREA MANTARI

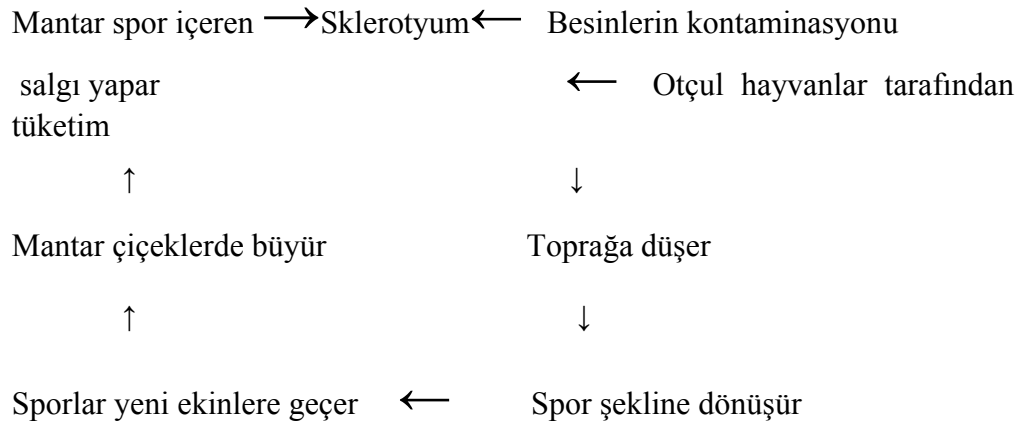
Çavdar (*Secale cereale* L.) üzerinde parazit olarak yaşayan *Claviceps Purpurea*'nın sklerotyumu ergot veya *secale cornutum* (çavdar mahmuzu) olarak bilinir. Ergot içinde indol türevi çeşitli alkaloidler bulunur(8,9). *Claviceps Purpurea* isminin yerine *Cordyceps purpurea*, *Sphaeria purpurea*, *Sphacelia segetum*, *Sclerotium clavus* gibi isimlerde kullanılmaktadır(10). Ergot alkaloidleri *Claviceps* cinsi mantarlar dışında *Aspergillus*(A.) *fumigatus*, *A. clavatus*, *A. nidulus*, *Rhizopus nigricans*, *Penicillium*(P.) *chermisinum*, *P. Concavorugulosum*, *P. Sizovae* mantarlarından da izole edilmiştir(11). *Claviceps purpurea* sıklıkla çavdar, buğday, pirinç, mısır, arpa, yulaf ve darı gibi tahıllara bulaşmaktadır(12).

Sklerotyum mantarın kışa dayanabilmek için meydana getirmiş olduğu çok sık bir hif topluluğudur. 1-4 cm uzunluğunda, 2-7 mm genişliğinde, iki uçtan incelmış, siyah renkli, kıvrıkça kitlelerdir(9). Sklerotlar şekil 1'de çavdar başakları üzerinde görülmektedir(7). Sklerotyum yaz sonunda gelişir ve sonra toprağa düşer. Kışı toprakta geçirir(9). Toprakta bir kıştan daha fazla yaşayamaz. Eğer infekte olmuş toprak iki yıl ekilmez ise Ergot'tan arındırılmış olur ve tekrar ekim için kullanılabilir(10).



**Şekil 1.** Çavdar başakları üzerinde Claviceps Purpurea'nın sklerotyumları(7)

İlkbaharda, sklerotyum çimlenir yani üzerinde saplı fruktifikasyonlar meydana gelir. Burada gelişen aseksüel sporlar olan konidyumlar ile diğer bitkilerin çiçeklerine bulaşarak yayılır(9). Şekil 2'de Claviceps Purpurea'nın yaşam döngüsü görülmektedir



**Şekil 2.** Claviceps purpureanın yaşam döngüsü (7)

Claviceps Purpurea mantarı başlıca İspanya, Polonya, Avusturya, Macaristan ve Rusya'da çavdar tarlalarına musallat olmuştur ve drog yabancı olarak başlıca bu ülkelerde toplanmıştır. Fakat zirai mücadele olanaklarının artması üzerine yabancı çavdar mahmuzu miktarı oldukça azalmıştır (9).

Claviceps Purpurea 'nın sklerotyumlarında 40'dan fazla ergot alkaloidi izole edilmiştir(7). Lizerjik asitin türevleri olan ergot alkaloidleri burada 3 gruba ayrılabilir.

1. Lizerjik asit türevler: Ergotamin, ergokristin, ergokornin, ergometrin
2. İzolizerjik asit türevleri: Ergotaminin, ergokristinin, ergokorninin ergometrinin
3. Dimetilergolin türevleri (klavinler): Agroklavin, elimoklavin, penniklavin

C. purpurea sklerotyumları özellikle I. ve II. grup ergolinleri içerir. C. fusiformisin oluşturduğu sklerotlar ise III. grup ergolinleri içerir(12). Klavin alkaloidler farmakolojik ajan olarak kullanılmamaktadır. Fakat agroklavinin güçlü uterus kasıcı etkiye sahip olduğu bilinmektedir(4). C. purpurea Ergot alkaloidlerine ek olarak histamin, asetilkolin, tiramin ve diğer biyolojik aktif ürünleri de sentez etmektedir(6).

Çavdar ve buğdayda oluşan sklerotyumların ergolin bileşimi ortalama olarak; %31 ergokristin, %13 ergokristinin, %17 ergotamin, %8 ergotaminin, %5 ergokriptin, %3 ergokriptinin, %5 ergometrin, %2 ergometrinin, %4 ergozin, %2 ergozinin, %4 ergokornin, %2 ergokorninin'den oluşmaktadır(12).

### **2.3. ERGOTİZM**

Ergot alkaloidleri ile kontamine olan tahılların yenilmesi veya ergot türevlerini içeren drogların (özellikle migren tedavisinde kullanılanların) yüksek dozda alınması sonucu meydana gelen zehirlenmelere ergotizm denilmektedir

Farklı bölgelerde farklı ergotizm tabloları görülebilir. Bugün ergotizm yaygın olmayan vazospastik bir bozukluktur. Bu tablo antimigren drog olarak kullanılan ve genelde periferik iskemiyle sonuçlanan ergotamin ile oluşmaktadır. Bununla birlikte geçmişte ergotizm epidemilerinde başlıca 2 klinik formla görülmüştür; şimdiki ergotizm tablolarına benzeyen vazospastik gangrenöz form ve yaklaşık yüzyıl önce ortadan kalkmış olan konvülzif formdur. Ergotizm patlamaları, soğuk ve yağışlı kış

mevsimini takip eden ılık bahar mevsimlerinden sonra çavdarın sıklıkla yenildiği bölgelerde görülme eğilimindedir(7).

Gangrenöz ve konvülzif ergotizm formlarının başlangıç belirtileri benzerdir. Gastrointestinal belirtilerin bulunduğu bazı vakaların dışında hastalık belirtilerinin görülmediği kısa bir dönemden sonra açık olarak hastalığın ilk bulgusu ekstremitelerdeki özellikle bacaklardaki deride karıncalanma hissi gibi anormal duyarlık hissidir. Bu bölgelerde daha sonra lokal ağrı gelişir. Hastalık ilerlemeye devam ederse klinik 2 farklı modele ayrılır(7).

### **Gangrenöz ergotizm**

Bu tip ergotizm tablolarında az miktarda duyu kaybı ve özellikle ekstremitelerin distalinde deride renk değişimleriyle ilgili olan iskemi görülür. Devam eden gangren, bazı vakalarda etkilenen bacağın uyluk seviyesinden bile amputasyonu ile sonuçlanabilir. Gangren bazen mortalite oranı yüksek olan sekonder infeksiyonlar ile komplike olabilir(7).

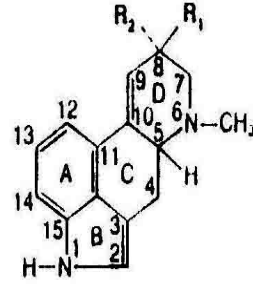
### **Konvülzif ergotizm**

Bu formda gövde ve ekstremitelerde bükülmeler, bilek ve parmakların istemsiz ağırlı fleksiyonu yada ekstansiyonu görülür. Zehirlenen kişiler uykulu, bazen hezeyanlı, letarjik ve melankolik yada manik olurlar. Çift görme ve halusinasyonlar olabilir. Bazı kişilerde aşırı terleme, ateş, kas sertleşmesi ve seğirmeler gelişebilir. Hastalığın ilerlemesiyle vücut ya kasılarak bir top gibi yuvarlanarak kıvrılır yada opistotonustaki gibi ekstansiyon şeklini alır. Bu anormal postür ağırlı bir şekilde dakikalarca yada saatlerce sürebilir veya günlerce süren aralıklarla tekrarlar. Konvülzif formda gangren görülmez ve gebelerde düşüğe yol açmaz (7).

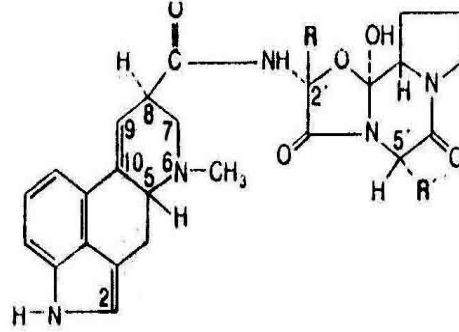
## **2. 4. ERGOT TÜREVLERİNİN KİMYASAL YAPISI**

Ergot alkaloidleri tetrasiklik yapıdaki 6- metilergolin bileşiğinin türevleri olarak kabul edilebilir. Tüm ergot alkaloidlerinin yapısında lizerjik asid vardır(1).

Amin Alkaloidler ve  
Türevleri



Amino Asid Alkaloidler



Alkaloid	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Alkaloid (d)	R(2')	R'(5')
d-lizerjik asid	-COOH	-H	Ergotamin	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -phenyl
d-izolizerjik asid	-H	-COOH	Ergozin	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
d-lizerjik asid dietil amid (LSD)	$\begin{array}{c} \text{C-N(CH}_2\text{CH}_3)_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	-H	Ergostin	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -phenyl
Ergometrin	$\begin{array}{c} \text{C-NH-CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	-H	Ergotoksin grup		
Metilergometrin	$\begin{array}{c} \text{C-NH-CH(CH}_2\text{CH}_3\text{)CH}_2\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	-H	Ergokornin	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Metiserjid (a)	$\begin{array}{c} \text{C-NH-CH(CH}_2\text{CH}_3\text{)CH}_2\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	-H	Ergokristin	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -phenyl
Lizurid	-H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH-C-N(CH}_2\text{CH}_3)_2 \end{array}$	alfa-ergokriptin	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Lizergol	-CH <sub>2</sub> OH	-H	beta-ergokriptin	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Lergotril (b,c)	-CH <sub>2</sub> CN	-H	Bromokriptin (e)	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Metergolin (a,b)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2\text{-NH-C-O-CH}_2\text{-phenyl} \end{array}$	-H			

**a** N1 de metil grubu süstitüsyonu  
**b** C9 ve 10 da hidrojen atomların içerir  
**c** C2 de klor atomu içerir  
**d** Dihidro türevleri C9 ve 10 da hidrojen atomları içerir  
**e** C2 de brom atomu içerir

Şekil 3. Ergot türevlerinin kimyasal yapısı(1)

**Aminli alkaloidler**

Ergonovin şekil 3 deki gibi d-lizerjik asidin aminli türevidir, D halkasında C9-C10 arasında çift bağ içerir. Ergonovin ve yarı sentetik türevlerinin hidroliziyle lizerjik asid ve amin oluşur, bu yüzden bunlara aminli alkaloidler denmiştir.

Metilergonovin, d-lizerjik asidin aminli türevi olan ve yapısında ilaveten 8. pozisyonda  $\beta$  konfigürasyonda metil grubu içeren yarı sentetik bir ergot alkaloididir(1).

### **Amino asidli alkaloidler**

D-lizerjik aside bir amino asid zinciri bağlanmasıyla oluşmuştur. Bunlara peptidli veya amino asidli alkaloidler denir. Amino asidli alkaloidler doğal olarak oluşan ergotamin, ergotoksin ve yarı sentetik bromokriptini kapsar. Ergotoksin'in başlangıçta tek bir alkaloid olduğu sanılmış ise de daha sonra üç alkaloidin; ergokriptin, ergokristin ve ergokorninin eşit miktardaki karışımından ibaret olduğu anlaşılmıştır (13). Alfa( $\alpha$ )-ergokriptin prolaktin sekresyonunu inhibe eder(1). Amino asidli alkaloid molekülleri, aminli alkaloidlere göre daha büyüktür ve daha az lipofiliktir. Amino asidli alkaloidleri hidrojenlendirmek suretiyle bunların dihidro türevleri olan dihidroergotoksin ve dihidroergotamin elde edilir(13).

### **2.5. ERGOT ALKALOİDLERİNİN FARMAKOLOJİSİ**

Uterus düz kasını (miyometriyumu) stimüle ederek uterus motilitesini artıran ilaçlara oksitosik ilaçlar adı verilir. Bunlar genellikle;

- I- Doğum eylemini başlatmak (indüksiyon),
- II- Doğumdan sonra uterusun büzülmesini ve plasentanın atılmasını hızlandırmak, doğum sonrası kanamayı önlemek veya kontrol altına almak,
- III- Tıbbi aborsiyon yapmak için kullanılırlar.

Bütün ergot alkaloidlerinin oksitosik etkisi vardır. Klinikte üstünlükleri nedeniyle oksitosik olarak ergonovin ve metilergonovin kullanılır. Bunların ergotamin ve dihidroergotamin gibi 5-HT<sub>1</sub> reseptörler üzerinde parsiyel agonist etkinlikleri vardır. Alfa adrenerjik reseptörler üzerinde zayıf agonistik etki ve antidopaminerjik etki gösterirler(13).

Ergonovin ve metilergonovinin oksitosik olarak ergotamin ve dihidroergotamin gibi diğer ergot alkaloidlerine olan başlıca üstünlükleri şunlardır:

- Ergonovin ve metilergonovinin oksitosik etkisi çabuk başlar, oysa diğer ergot alkaloidlerinin etkileri intravenöz yoldan verildiklerinde bile latent süre geçtikten sonra ortaya çıkar.

- Ağızdan verildiklerinde etkilidirler oysa ergotamin ve diğerleri ağızdan verildiğinde az absorbe edildiklerinden yeterli derecede oksitosik etki göstermezler. Dihidrojenli alkaloidlerin de ana birleşikler gibi absorpsiyonları yetersiz ve oksitosik etkinliği azdır
- Vazokonstriktör ve endotel zedeleyici etkileri diğer ergot alkaloidlerine oranla daha zayıftır. Bu etkilerinden ileri gelen gangren gibi yan tesirlere neden olma potansiyelleri daha düşüktür

Metilergonovinin 1-metil türevi olan metizerjidin oksitosik aktivitesi zayıftır. Serotonin reseptörlerini bloke eder ve migren krizini önlemek için proflaktik olarak kullanılır(13).

### **Uterus üzerine etkileri**

Tüm doğal ergot alkaloidleri uterusun motor aktivitesini belirgin olarak artırır. Küçük dozda verildiklerinde uterus kontraksiyonlarının büyüklüğünü veya sıklığını bazen de her ikisini de artırır. Bunu takiben yeterli derecede gevşemeye olanak verirler. Yüksek dozda ise uterus kontraksiyonları uzamış kontraktür ile sonuçlanabilir. Bu özellikleri doğumu kolaylaştırmak için veya doğum indüksiyonunda kullanımlarını engeller. Doğum veya düşük sonrası kanamayı kontrol etmek ve uterus kasılmalarının devamını sağlamak için ise oldukça uygundur(2,14).

İnsan uterusunda ergot alkaloidleri her zaman oksitosik etki yapabilirler; fakat duyarlılık uterusun olgunluk derecesine, gebeliğin olup olmadığına ve gebeliğin dönemine göre değişir. Gebelik miyometriyumun ergot alkaloidlerine duyarlılığını artırır ve duyarlılık gebeliğin sonunda maksimum düzeye erişir. Bu dönemde ufak dozdaki alkaloid bile uterusun kasılmalarını güçlendirebilir(13).

### **Farmakokinetik özellikler**

Ergonovin ve metilergonovin ağızdan alındıklarında mide barsak kanalından tamamiyle ve hızlı bir şekilde absorbe olurlar. Oral dozları ile parenteral dozları birbirilerine eşittir. Amino asitli alkaloid olan ergotaminin ise oral dozunun yaklaşık %10 kadarı absorbe edilir, absorpsiyonu düzensizdir ve absorpsiyon derecesi fazla değişkenlik gösterir. Bu nedenle oral dozunu parenteral dozunun 8-10 katı vermek gerekir. Ergonovin ve metilergonovinin ağızdan verildiklerindeki etkileri i.m. verilişte olduğu kadar hızlı bir şekilde başlar (yaklaşık 10 dk). Ergotamin i.m.



verildiğinde ise oksitosik etkisi daha geç (injeksiyondan en az 20 dk. sonra) başlar. Ergonovin ve metilergonovinin tek dozunun etkisi birkaç saat kadar devam eder. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilirler. Karaciğer yetmezliği olan kimselerde doz azaltılmadığı takdirde akut ve kronik intoksikasyon olasılığı artar(13).

Metilergonovin maleat: 0.125 mg'lık draje, 0.25 mg/ml ilaç içeren oral solüsyon (1ml'si 25 damla) ve 0.2 mg/ml'lik ampul şeklinde bulunur. Ergonovin maleatın preparatları ve dozajları metilergonovinkilere benzer ve aynı dozda kullanılır(13).

### **Klinik kullanılışları**

Ergonovin ve metilergonovin doğum eyleminin üçüncü döneminde plasentanın atılmasını çabuklaştırmak ve kanamayı azaltmak için kullanılırlar. Placenta çıktıktan sonra ise postpartum uterusun büzülmesini hızlandırmak ve böylece kanamayı azaltmak için uygulanırlar. Postpartum kanamayı azaltmaları veya durdurmaları, uterusu büzmeleri sonucu uterus içindeki damarları mekanik olarak sıkıştırmalarına ve kan akımını azaltmalarına bağlıdır(13). Ergonovin ve metilergonovin doğumun üçüncü döneminde 0.25 mg oral, 0.1 mg i.v. veya 0.2 mg i.m. uygulanabilirler. Bu alkaloidlerin özellikle parenteral uygulanmaları geçici fakat ciddi hipertansiyona yol açabilir(15,16). Ergonovinin metilergonovine göre daha güçlü damar kasıcı etkisi olduğu iddia edilmiştir(15).

Doğumdan sonra uterusun involüsyonunu hızlandırmak için rutin olarak bir hafta süre ile günde 3 kez ağızdan 0.25mg dozunda ergonovin ve metilergonovin verilir. İnvölüsyonun hızlandırılması kanama ve infeksiyon olasılığını azaltır fakat involüsyon normal seyrediyorsa ilaç verilmesine gerek yoktur. Puerperal sepsis halinde kullanılmamalıdır. Ergot alkaloidleri eylemin başlatılması veya terapötik aborsiyon için kullanılmazlar. Eylemin birinci ve ikinci dönemlerinde uygulanmamalıdır(13). Oksitosin ve ergonovin içeren kombine preparatlar da mevcuttur. Bunlar da doğumun üçüncü döneminde veya düşüğe bağlı kanamaların kontrol edilmesinde kullanılabilir(17).

Ergonovin koroner damarlarda spastik cevaplara bağlı olarak hızlı vazokonstriksiyon oluşturur. Bu nedenle bu ergot türevi varyant anjınının tanısı için koroner anjiografi sırasında intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır(7).

Migren tedavisinde ergotamin krizin başlangıç döneminde kullanılmalıdır gecikildiği takdirde etkinliği daha dūřüktür. Son zamanlarda bazı klinisyenler tarafından dihidroergotamin de tercih edilmektedir. Ergotaminin vücutta birikimine bağlı toksisitesi nedeniyle, migren profilaksisi için yararlı olabilecek daha güvenli droğlar araştırılmıştır. Ergonovin günde üç defa 0.2-0.4 mg dozunda kullanılır. Ergot alkaloidlerinden aminli alt grubunun bir türevi olan metizerjidin migrenli hastaların %60'ında etkili olduğu gösterilmiştir(7).

### **Yan tesirleri ve kontrendikasyonları**

Ergonovin ve metilergonovinin toksisitesi diğer ergot alkaloidlerine oranla daha dūřüktür. Ergonovin ve metilergonovin karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır veya düşük dozda kullanılmalıdır. Periferik damar hastalığı veya koroner kalp hastalığı olanlarda da kontrendikedir. Sepsisli hastalarda ergot alkaloidlerinin damar endotelini zedeleyici etkisi potansiyelize edilmiştir, bu nedenle puerperal sepsis oluştuğuunda bu ilaçlar kullanılmamalıdır. Hastaya aynı zamanda semptomimetik vazopresör ilaç veriliyorsa ergonovin ve metilergonovin kan basıncını tehlikeli derecede yükseltebileceğinden böyle bir kombinasyondan kaçınmak gerekir(13).

## **2.6. PROSTAGLANDİNLER**

Prostaglandinler 20 karbonlu çoklu doymamış yağ asitlerinin türevi olan endojen biyolojik aktif bileşiklerdir. En sık oluşan prekürsör maddesi araşidonik asiddir.(18). Prostaglandinler vücutta her yerde oluşan bunun yanında çok çeşitli etkileri olan endojen maddelerdir. Vücutta PGE ve PGF gibi primer prostaglandinlerin sentez edilmediği doku neredeyse yoktur(13). Kadın üreme sisteminde overde, miyometriyumda ve menstrüel salgıda bulunmuştur. Gebe uterusunda prostaglandinlerin yanında diğer araşidonik asit ürünlerinin de varlığı gösterilmiştir(19). İnsanda yapılan bir çalışmada prostaglandinlerin amniyonda, koryonda ve desiduada sentezlendikleri bildirilmiştir. Amniyon sıvısında

miyometriyum kasılmalarından önce prostaglandin konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir(20). Prostaglandinler uterus hücrelerinde siklooksijenaz yoluyla sentezlenir ve muhtemelen uterus dolaşımına kolaylaştırılmış difüzyon ile salınır(21). İndometazinin siklooksijenaz enzimini inhibe ederek uterus kontraksiyonlarını engellediği bilinmektedir(14,22). NSAİİ'ların doğumu geciktirdiği klinik olarak da gösterilmiştir. Ancak fetusta duktus arteriozus üzerinde ciddi yan etkilere yol açmasından dolayı erken doğumun tedavisinde siklooksijenaz inhibitörlerinin kullanımı uygun değildir(23). Prostaglandinler, sentez edildikleri doku ve organlarda etki gösteren ve inaktive edilen lokal hormonlardır(19). 15-PGDH enzimi kısa zincirli dehidrogenaz/redüktaz ailesinin bir üyesi olup prostaglandinlerin 15(S)-hidroksil grubunun oksidasyonunu katalize ederek prostaglandinlerin hızlı bir şekilde metabolize olmasına yol açar(24,25). Sitozolik bir enzim olan 15-PGDH başta akciğer, karaciğer, böbrek ve plasenta olmak üzere memeli dokularının çoğunda bulunmaktadır(25,26). Doğuma yakın dönemlerde ve doğum sırasında prostaglandinlerin derişimi amniyotik sıvı, umbilikal kord kanı ve anne kanında artar(19). Prostaglandin E<sub>2</sub> ve F<sub>2α</sub> ile bunların türevlerinin güçlü oksitosik etkileri vardır. Sentez suretiyle yapılan dinoproston (PGE<sub>2</sub>), dinoprost (PGF<sub>2α</sub>), karboprost (15-metil PGF<sub>2α</sub>), sulprostan (PGE<sub>2</sub> türevi) ve gemeprost (PGE<sub>1</sub> türevi) ilaç olarak üretilmiştir. Türev şeklinde olanların vücutta inaktivasyonu yavaş olup etkileri daha uzun sürelidir. Doğal prostaglandinler olan PGE<sub>2</sub> ve PG F<sub>2α</sub> i.v. verildiklerinde plazmadaki yarılanma ömürleri 30 sn. kadardır(13).

Oksitosik etki açısından prostaglandinler ile oksitosin arasında iki önemli fark vardır;

- I. Prostaglandinlerin uterus kontraksiyonlarını güçlendiren ve sıklaştıran dozları ile uterus kontraktür oluşturan dozları arasındaki aralık (güvenlik aralığı) oksitosininkine göre daha dardır ve bu nedenle dozların daha dakik ve titiz bir şekilde ayarlanması gerekir.
- II. Gebelik boyunca uterus prostaglandinlere duyarlı, fakat oksitosine karşı oldukça duyarsızdır.

Gebeliğin sonunda doğum eyleminin indüklenmesi dışında, oksitosik ilaç olarak yapılacak girişimlerde prostaglandinler oksitosine tercih edilir(13).

Prostaglandinlerin yukarıdaki sakıncaları yanında oksitosine göre üstünlükleri de vardır;

- I. Serviksi yumuşatırlar ve servikal kanal gevşemesini kolaylaştırırlar.
- II. Oksitosinin aksine neonatal sarılık insidansını artırmazlar.
- III. Su ve tuz retansiyonu yapmazlar.

Gebeliğin ilk trimestrında 12. haftaya kadar olan dönemde küretaj ilaçla yapılan aborsiyona tercih edilir. 12. haftadan sonra küretaj yerine ilaçla aborsiyon yapılır(15).

Prostaglandinler, uterus düz kasını oksitosin gibi kendi reseptörleri aracılığı ile stimule ederek kasarlar ve kontraktilesini artırır(13). Prostanoidlerin oluşturduğu cevaplardaki doku ve türe bağlı farklılıklar, EP, FP, IP, DP ve TP olmak üzere beş farklı tip prostanoid reseptörleri aracılığı ile oluşur. EP reseptörleri EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub> ve EP<sub>4</sub> olmak üzere dört alt gruba ayrılabilir. Prostanoid reseptörleri yedi transmembranal segmentli reseptör ailesine aittir. Hücre içi sinyal iletim yollarına göre prostanoid reseptörleri pratik olarak üç gruba ayrılabilir; gevşetici reseptörler (DP, IP, EP<sub>2</sub> ve EP<sub>4</sub>), kasıcı reseptörler (FP, TP ve EP<sub>1</sub>) ve EP<sub>3</sub>. Prostanoid reseptörlerinden FP, TP ve EP reseptörleri G protein aracılı fosfolipaz C aktivasyonu ile fosfoinozidlerin hidrolizini sağlar. DP, IP, EP<sub>2</sub> ve EP<sub>4</sub> reseptörleri ise adenilat siklaz aktivasyonu ile siklik AMP sentezine yol açarlar. EP<sub>3</sub> reseptörü ise Gi ile adenilat siklaz inhibisyonu yapar(3,21). İnsan, sıçan ve diğer türlerde PGF<sub>2α</sub> FP reseptörü, PGE<sub>2</sub>, EP<sub>1</sub> ve EP<sub>3</sub> reseptörleri aracılığıyla uterus düz kasını kasarlar. Bu reseptörler farklı ikinci mesaj sistemiyle bağlıdır(21). Prostaglandinler reseptörlerine bağlandıklarında IP<sub>3</sub> aracılığıyla sarkoplazmik retikulumdan Ca<sup>+2</sup> salınımına yol açarak doğumun indüklenmesine neden olurlar(27). Gebelik boyunca uterusun prostaglandinlere cevabı artar bununla birlikte bu artış oksitosin cevabındaki artışa göre çok düşüktür. PGFs ve TXA<sub>2</sub> gebe olmayan kadınlardan alınan uterus striplerini kasarken, PGEs ise gevşetmektedir. Gebe kadınlardan alınan uterus striplerinde PGFs ile düşük konsantrasyondaki PGE<sub>2</sub> benzer şekilde kasılma cevapları oluştururken, PGI<sub>2</sub> ve yüksek konsantrasyondaki PGE<sub>2</sub> gevşeme cevapları oluşturur(14).

## **2.7. DIŞI FARENİN ÜREME ORGANLARI**

### **2.7.1. Farenin Üreme Organlarının Anatomisi**

Farelerin cinsiyeti, anüs ve genital bölge arasındaki mesafe karşılaştırılarak tayin edilir. Anüs ile vajina arasındaki mesafe erkekte, diőiyeye kıyasla iki kat daha fazladır. Ayrıca, bu bölge diőii farede kılısızdır. Üretra, vajen dıőarıya açılmadan hemen önce vajinanın tabanına ulaşır(28). Genital sistem diőii farede bir çift ovaryum, oviductlar, uterus, serviks, vajina, klitoris ve klitoral bezden oluşur. Klitoral bezler klitoral fossanın dıő duvarına giren kanallar boyunca sebaceöz bir madde salgılar(29). Eriőkin farelerde ovaryumlar darı tanesi büyüklüğündedir. Uterotubal birleşme noktası papilla şeklindedir. Farelerde iki kornu uteri, eksternal görünümlü kısa bir korpus uteri (iç taraftan ayrı iki kanal), vajinaya ayrı ayrı açılan iki serviks uteri ve kısa bir vajina bulunur. Diőii farede meme bezi sayısı beş çifttir. Bunlardan üç çifti toraksta, bir çifti abdominoinguinal bölgede (abdominal bölgenin inguinal bölgeyle sınır yaptığı yerde), bir çifti de inguinal bölgede yer alır(30).

Farede plasenta, anatomik olarak plasenta diskoidalis, histolojik olarak plasenta haemochorialistir(30).

Farenin arter ve ven sistemi ratinkine benzerlik gösterir. Pelvis boşluğu duvarı ve organlarının beslenmesi arteria iliaca interna'dan çıkan damarlar ile olur. Venöz dolaşımı ise vena iliaca communise dökülür(31).

### **2.7.2. Farenin Üreme Fizyolojisi:**

Fareler, yıl boyu poliöstrus gösteren hayvanlardır. Diőii farelerde siklusun süresi genellikle 4-5 gündür. Seksüel siklus; proöstrus, östrus, metaöstrus ve diöstrus olmak üzere 4 evreden oluşur. Östrus süresi 9-20 saattir. Erkeğin varlığı östrusu uyarır. Grup halinde yaşıyan diőii farelerin içine bir erkek farenin katılmasıyla diőii farelerin çoğu 3 gün sonra östrus siklusuna girer(30). Ovulasyon, östrusun başlamasından ortalama 2 saat sonra görülür. Farelerde ovulasyon spontandır(31).

Farede seksüel siklus evrelerinde genital organlarda çeşitli değişiklikler meydana gelmektedir.

Proöstrusta; ovaryumda büyük folliküller bulunur. Uterus hafif şiő ve hiperemiktir. Vajina kırmızı pembe renkte, nemli, açık ve uzunlamasına kıvrımlar gelişir.

Östrusta; ovulasyon görülür. Uterus dokusunda belirgin bir şişlik ve hiperemi vardır. Vajina, proöstrustan daha açık renkte, uzunlamasına kıvrımlar vardır. Vajina açık ve ödem belirgindir.

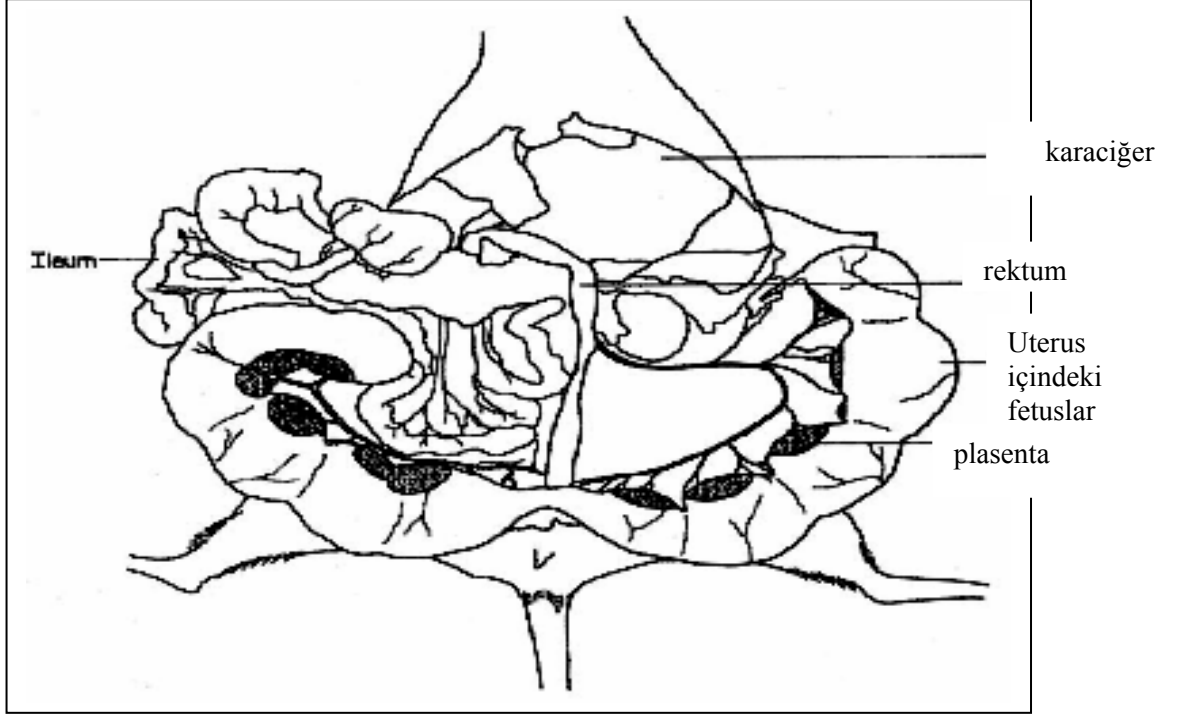
Metaöstrusta; ovaryumda corpus luteum görülür. Uterus dokusunda şişlik ve hiperemi azalmıştır, epitelde dejenerasyonlar görülür. Vajinada ödem azalmış, kuru ve solgun bir görünüm vardır. Beyaz hücre döküntüleri görülür.

Diöstrusta; ovaryumda folliküller gelişmeye başlamıştır. Uterus dokusunda şişlik kaybolmuş olup solgun görünümlüdür. Vajina da benzer görünümde olup kapalıdır.

Farelerde çiftleştirme iki şekilde yapılabilir:

1. Monogami: Bir dişi fare ile erkeğin birleştirilmesidir.
2. Poligami: Bir erkek ile 2-4 dişi farenin bir kafeste birleştirilmesiyle gerçekleştirilen çiftleştirmedir(30,31).

Çiftleşme, östrus ve ovulasyon çoğu kez fotoperiyodun gece fazında oluşur. Çiftleşmeden sonra vajinadan sperm ve eklenti bezlerinin koyulaştırıcı salgıları ile vajinal salgının pıhtılaşmasıyla şekillenen balmumu gibi bir tıpa görülür. Buna çiftleşme tıpası denir. Çiftleşme tıpası çiftleşmeden 24-36 saat sonra atılır(29). Farelerde gebelik 7-10. günler arasında abdominal palpasyonla teşhis edilebilir. Bu dönemde uterus, belli aralıklarda bir ipe dizilmiş boncuk kümeleri şeklinde hissedilir. Gebeliğin 10-12. günlerinde ilk doğumu yapacak farelerde, karında hafif bir şişlik görülebilir(30). Gebe kalan hayvanlarda yaklaşık 15. günde karın büyümüş, beden üstten bakılınca armut görüntüsü almıştır. Hayvan hızla ağırlık kazanır. Hareketlerinde bir yavaşlama ve sakinleşme gözlenir. Doğum yaklaşınca ise fötuslar pubik bölgeye doğru hareket ettiklerinden simfisis pubis üzerinde şişlik vardır. Doğumu yaklaşan dişi, yuva materyali kullanarak yavruları için bir yuva hazırlar. Memeler gelişmiş ve çıkıntılı hal almıştır. Vajinal açıklık büyür, hafif bir müköz akıntı gözlenir. Bu belirtilerden yaklaşık 12 saat içinde doğum başlar(29). Şekil 4'de gebe fare uterusu karın duvarı açılmış olarak fetuslarla birlikte görülmektedir.



Şekil 4 : Gebe fare uterusu ve fetuslar(32)

## 2.8. UTERUSUN FİZYOLOJİSİ

Kas hücreleri de sinir hücreleri gibi kimyasal, elektriksel ve mekanik olarak uyarılma özelliğine sahiptir. Sinir hücrelerinden farklı olarak kas hücreleri aksiyon potansiyeli tarafından aktive edilebilen kasılabilir yapılar içerirler. Kasılmayı sağlayan aktin ve miyozin proteinleridir. Düz kasta aktin ve miyozin proteinleri iskelet ve kalp kasından farklı olarak düzenli dizilim göstermezler ve bu nedenle düz kasta çizgiler yoktur. Tropomiyozin içerir fakat troponinden yoksundur. Sarkoplazmik retikulum bulunur ama çok az gelişmiştir. Az sayıda mitokondri içerir, metabolik gereksinimi glikolize bağlıdır(33). İskelet kaslarının hızlı kasılıp gevşemesine karşın çoğu düz kas kasılması bazen saatler veya günler süren uzun süreli tonik kasılmadır. Düz kasta kasılmanın yavaş başlaması ve uzun sürmesi muhtemelen çapraz köprülerin kurulması ve ayrılmasındaki yavaşlıktan kaynaklanır. Ayrıca kalsiyum iyonlarına yanıt olarak kasılmanın başlaması iskelet kasındakine göre çok yavaştır(34). İnsan vücudunda değişik düz kas tipleri bulunmaktadır. Düz kas genel olarak visseral ve çok üniteli düz kas olarak ikiye ayrılır. Visseral düz kas

büyük yüzeyli, kas hücreleri arasında düşük dirençli bağlantılar içeren ve sinsisyel fonksiyon gösteren bir yapıya sahiptir. Visseral düz kasın en çok bulunduğu yer içi boş organların duvarıdır. İnce barsak, uterus, üreterler visseral düz kasın bulunduğu yerlere örnektir. Çok üniteli kas hücreleri aralarında birleştirici köprüler içermeyen, birbirinden ayrı yapılardan oluşmuştur. Bu tip düz kaslar gözde iriste olduğu gibi iyi kontrol edilmesi gereken ve dereceli kasılma gösteren organlarda bulunurlar(33).

Uterus, sinir veya hormonal bir uyarı olmadan kasılabilen düz kas yapısında olan miyojenik bir organdır. Miyometriyumda hangi hücrelerin pacemaker hücreleri olduğu yada tüm hücrelerin pacemaker aktivitesine sahip olup olmadığı hala açık değildir(35). Uterusta kontraksiyon oluşması için sırasıyla  $Ca^{+2}$  sarkoplazmik retikulumdan salınmalı ve/veya hücre dışından sitozole girmeli ve burada kalmodulin diye bilinen sitozolik moleküle bağlanmalıdır. Bu  $Ca^{+2}$ -kalmodulin kompleksi inaktif olan miyozin hafif zincir kinaz enzimine bağlanarak onu aktive eder ve bu aktivasyon miyozin fosforilasyonunu katalizler(27,36,37). Sonuçta aktin miyozinin üzerinden kayarak kasılmayı meydana getirir(33). Miyozin hafif zincir kinaz ile miyozinin fosforilasyonunun kontrolü, uterus düz kas hücrelerindeki sitozolik  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu ile sağlanır. Dinlenme yada gevşeme durumunda, miyozin hafif zincir kinaz inaktif formdadır. Gevşeme durumunda uterus düz kas hücre sitozolündeki  $Ca^{+2}$  seviyeleri oldukça düşük olmasına rağmen sarkoplazmik retikulumunda ve hücre dışında yüksektir(38). Gevşeme  $Ca^{+2}$ -kalmodulin kompleksinin tamamen ayrışması sonucu olur(33). Miyozin hafif zincir kinazın fosforilasyonu durur ve miyozin hafif zincir fosfataz ile miyozinin defosforilasyonunun görülmesiyle gevşeme olur(27).

Uterus düz kas hücresindeki sitozolik  $Ca^{+2}$  düzeyi, uterus kontraksiyonunun başlamasında, gücü ve süresinin kontrolünde asıl rolü oynar. Sitolitik  $Ca^{+2}$  düzeyi hücre dışından sitozole kalsiyum giriş oranına, sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınım oranına ve sitozolden kalsiyumun çıkarılma oranına göre modüle edilir(38). Hücre dışından kalsiyum hücreye ya membran potansiyelindeki değişim sonucu açılan voltaj kapılı kanallarla yada kanalla bağlantılı reseptöre agonistin bağlanması sonucu açılan ligand kapılı kanallarla girer.  $Ca^{+2}$  inositol 1,4,5-trifosfata ( $IP_3$ ) cevap olarak sarkoplazmik retikulumdan sitozole salınabilir.  $IP_3$  ise fosfolipaz C ile bağlantılı olan reseptöre bir agonistin bağlanmasıyla oluşur.  $Ca^{+2}$  aktif bir pompa ile hücre dışına çıkarılır veya sarkoplazmik retikulumda depolanır. Bu aktif pompa, bir



agonistin adenilil siklaz enzimiyle bağlantılı reseptöre bağlanması sonucu oluşan siklik adenozin monofosfat(sAMP) ile uyarılır. sAMP aynı zamanda sAMP bağlantılı protein kinazı aktive ederek aktif miyozin hafif zincir kinazı inaktive eder ve uterus gevşer(27).

Visseral düz kası diğer bütün kaslardan ayıran özellik bir sinirsel inervasyon yok iken kasın gerim ile kasılabilmesidir. Gerilme membran potansiyelinde azalmaya, frekans ile tonusta ise genel bir artışa neden olur. Östrus durumu veya östrojen spontan kasılmaları ve tonusu artırır. Ancak östrojenin zar potansiyelini azaltmaktan çok arttırdığı bilinir. Progesteron ise bunu daha fazla artırır ve kontraktiletiyi azaltır(33).

Uterus düz kası yüksek derecede elektriksel ve kontraktil aktiviteye sahiptir. Eksitasyon hücreden hücreye hücreler arası düşük dirençli birleşim yerleri (gap junction) sayesinde yayılır ve bu yerlerin sayısı gebeliğin sonuna doğru gittikçe artar(39). Uterusta konneksin 43 en çok görülen gap junction tipidir. Miyometriyal hücre membranlarının gerilmesi gap junction ve konneksinlerin sayılarını artırır(40). Steroidler ve prostaglandinler de gap junction yapımını benzer şekilde etkilemektedir(41). Uterus aktivitesinin kontrolü temelde miyometriyum membran potansiyelindeki değişikliklerle sağlanır. Elektriksel aktivite türe, gebeliğin dönemine ve kasın tabakasına (longitudinal, sirküler) bağlı olarak farklılık gösterir. Gebeliğin son trimesteri boyunca spontan kontraksiyonların frekansında ve negatif membran potansiyelinin (-70 den -50mV'a) azalmasında ilerleyici bir artış görülür(40). Farede gebeliğin ilk yarısında longitudinal kaslarda depolarizasyon -55 mV iken termde -46 mV olur. Sirküler kaslarda ise doğumda çok küçük bir değişim olması dışında gebelik boyunca -45 mV'tur. Buna karşılık kobayda iki kas tabakası arasında istirahat membran potansiyeli açısından çok az farklılık görülür. İnsanda istirahat membran potansiyeli -45 ile -50 mV arasındadır. Aksiyon potansiyelinin şekli ve büyüklüğü türe ve gebelik durumuna göre değişir. Genellikle aksiyon potansiyeli oluşumundan hücre içine  $Ca^{+2}$  girişi, repolarizasyondan ise kalsiyum kanallarının inaktivasyonu ve  $K^{+}$  un hücreden çıkışı sorumludur. Hormonal duruma bağlı olarak bir miyometriyal hücrede üç farklı potasyum kanalı olduğu bildirilmiştir(41). Aksiyon potansiyel oluşumunda depolarizasyon ve voltaj kapılı L-tipi kalsiyum kanallarının açılması sorumludur. T tipi kalsiyum kanalları da voltaja duyarlıdır fakat L tipi kalsiyum kanallarına göre daha negatif potansiyelde açılır

(sırasıyla  $-60\text{mV}$ ,  $-40\text{mV}$ )(35). T tipi kalsiyum kanallarının varlığı insan uterus hücrelerinde gösterilmiştir ancak ratta bulunamamıştır(35,40). Kalsiyum kanalları spontan pacemaker aktivitesiyle, hormonal veya sinirsel uyarılarla açılır. Kasılma büyük oranda hücre dışı  $\text{Ca}^{+2}$  konsantrasyonuna bağlıdır ve  $\text{Ca}^{+2}$  girişini bloke eden dihidropridin gibi droglarla spontan kasılmalar etkili şekilde inhibe edilir. Sıçanlarda yapılmış bir çalışmada aksiyon potansiyeli oluşumuna sodyum iyonunun az da olsa katkısı olabileceği gösterilmiştir(41). İnsan miyometriyumunda gebelik boyunca kalsiyum kanal sayısı veya ekspresyonunda çok az değişiklikler olur veya hiç olmaz. Ancak sıçan miyometriyumunda bir artış görülmüştür. Potasyum kanal ekspresyonunda ise insanda gebeliğin geç döneminde bir azalma olur(35). Klasik uterotonik hormonlar olan oksitosin, norepinefrin, vazopresin, asetilkolin ve prostaglandinlerin miyometriyum hücre yüzeyindeki reseptörleri G proteine kenetli yedi transmembranal segmentli reseptörlerdir. Bunların reseptöre bağlanmasıyla fosfotidilinositol sinyal yolağı stimüle olur. Birçok hücrede bu yolun aktivasyonu endoplazmik retikulum membranından  $\text{Ca}^{+2}$  'un indüklediği  $\text{Ca}^{+2}$  salınımına yol açar. Endoplazmik retikulum depolarından bir alkaloid olan rıyanodine duyarlı hücre içi kalsiyum kanalları aracılığı ile  $\text{Ca}^{+2}$  salınımı olur. Şimdiye kadar en az üç farklı rıyanodin reseptörü (RYR) tanımlanmıştır. RYR-1 iskelet kasında, RYR-2 kalpte, RYR-3 beyin dokusunda bulunmuştur. İn vitro farmakolojik çalışmalarda farklı RYR izoformlarının kafein ve düşük mikromolar konsantrasyonlardaki rıyanodin ile uyarıldığı, tetrakain, prokain ve yüksek mikromolar konsantrasyonlardaki rıyanodin ile inhibe edildiği bildirilmiştir. RYR-3 izoformu uterusun da dahil olduğu çeşitli düz kas dokularında gösterilmiştir. İn situ hibridizasyon çalışmalarıyla fare uterus düz kasında RYR-3 izoformları gösterilmiştir. RYR-2 ve RYR-3 izoformları gebe insan miyometriyumunda mevcutken gebe olmayan insandaki miyometriyumda yalnızca RYR-3 izoformu bulunmuştur(42).

Uterus sempatik ve parasempatik inervasyona sahiptir. Uterusun kontraktıl aktivitesindeki rolü aktivitenin koordinasyonu gibi küçük bir roldür. Adrenerjik inervasyonla  $\alpha_1$  reseptörler kontraksiyondan,  $\beta_2$  reseptörleri ise gevşemeden sorumludur. İnsan miyometriyumunda  $\alpha_1$  reseptörlerin aktivasyonu ile fosfoinoziditler yıkılır ve  $\text{IP}_3$  oluşur.  $\beta$  reseptörleri ise G protein aracılığıyla adenilat siklazı uyararak sAMP artışına yol açar. Reseptörlerin oranı hormonal duruma, canlı türüne ve kas tabakasına göre değişmektedir(41). Plazmada östrojen ve progesteron

seviyelerinin artışı postsnaptik  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenoseptörleri etkiler. Yüksek plazma östrojen düzeyi ile  $\alpha$  adrenoseptör cevabı artarken, yüksek plazma progesteron düzeyi ile  $\beta$  adrenoseptör cevabı artar(43). Genel olarak yüksek progesteron düzeyleri  $\beta$  reseptörlerin sayısını artırır bu da progesteronun uterus aktivitesini azaltıcı rolüyle uyumludur. Gebeliğin sonunda  $\beta$  agonistlere karşı miyometriyal cevabın azalmasına neden olan desensitizasyon gelişir. Adrenerjik ve kolinerjik inervasyona ilaveten uterusda diğer nörotransmitterlerin varlığı da uzun yıllardır bilinmektedir. Örneğin uterusda vazoaktif intestinal peptid (VIP) içeren sinirler mevcuttur. VIP uterus damarlarında vazodilatasyona ve mekanik aktivite üzerinde inhibitör etkiye yol açar. Uterusta gösterilen diğer peptidler ise P maddesi, nöropeptid Y ve kalsitonin geni ile ilişkili peptiddir(41).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu araştırma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Çalışma Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca da uygun bulunup onay almıştır.

Deneylede kullanılan kimyasal madde, araç ve gereçler ekler bölümünde sunulmuştur.

#### **3.1. DENEY HAYVANLARI**

Deneylede Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nden alınan  $35\pm 5$  gr. ağırlığındaki 42 adet Swiss Albino gebe fare kullanılmıştır. Hayvanlar ortam ısısı  $22-26$  °C olacak şekilde klima ile havalandırılan odada plastik kafeslerde barındırılmıştır. İçme suyu olarak çeşme suyu ve standart yem (Aytekinler yem sanayi) ile beslenmişlerdir. Hayvan odası gün içinde 7:00-19:00 saatleri arasında 12 saat gündüz ve takiben 12 saat gece olacak şekilde otomatik ışıklandırılmıştır.

#### **3.2. İZOLE UTERUS ŞERİTLERİNİN HAZIRLANIŞI**

Farelerde gebeliğin normal süresi 19-20 gündür(35,36). Fareler gebe bırakılmak üzere 3 dişi fare 1 erkek fare ile aynı kafeste bir gece bırakıldıktan sonra erkek fare kafesten ayrıldı. Bu tarihten itibaren gözlenen izole edilmiş dişi farelerden gebelik gelişenleri çalışmaya alındı. Çalışmada doğumlarına 1-2 gün kalan gebe farelerden servikal dislokasyonla öldürüldükten sonra alınan uterus boynuzları kullanıldı. Dokunun zarar görmemesi için zaman geçirilmeden abdomen açıldı ve

uterus boynuzları gerilmeden fetuslar ile birlikte çıkarılıp daha önceden oksijenlendirilmiş oda sıcaklığındaki De Jalon solüsyonu içeren petri kabına alındı. Fetuslar ve plesanta çıkarıldıktan sonra uterus boynuzu çevre dokulardan temizlendi. Her farenin bir uterus boynuzunun orta bölümünden longitudinal olarak 3-4mm eninde 10mm boyunda olan şeritler kesilerek şekil 5’de görüldüğü gibi hazırlandı.



Şekil 5. Uterus şeritlerinin hazırlanışı

Uterus şeritleri bir ucundan izole organ banyosunun altındaki çengele diğer ucundan force displacement transducere bağlandılar. İzole organ banyosu hacmi 10 ml idi. Fizyolojik çözelti olarak De Jalon solüsyonu kullanıldı. De Jalon solüsyonu tablo 1 de belirtilen miktardaki kimyasallar distile suda çözülerek hazırlandı. İzole organ banyosunun sıcaklığı  $30 \pm 0,5$  °C’ye ayarlandı. Banyonun havalandırılması için karbojen gazı (%95 O<sub>2</sub> %5 CO<sub>2</sub>) kullanıldı.

	<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	<b>NaCl</b>	<b>KCl</b>	<b>Glukoz</b>	<b>CaCl<sub>2</sub></b>
mmol/l	5.9	153.9	5.6	2.7	0.27

Tablo 1. De Jalon solüsyonu (44)

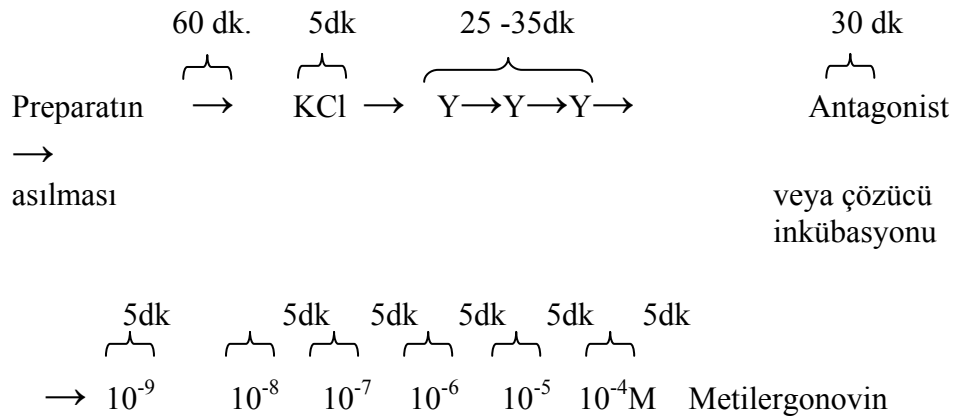
Deneyler öncesinde Data Acquisition Sistem (MAY)'e bağlı force displacement transducer (MAY) kalibrasyonları yapıldı. Kontraksiyonlar 0,5 gr. ön gerim altında izometrik olarak transducerler tarafından algılandıktan sonra bir amplifikatör aracılığıyla büyütülerek Data Acquisition Sistem ile bilgisayarda kaydedildi. Laboratuvardaki in vitro deney düzeneği şekil 6'de görülmektedir.



Şekil 6. Laboratuvar in vitro deney düzeneği

Uterus şeritleri asıldıktan sonra 15 dakikada bir yıkanacak şekilde 60 dakika dinlenmeye bırakıldı. Bu süre zarfında spontan aktivite büyük ölçüde kayboldu. 60 mM KCl'ün oluşturduğu maksimum kasılmanın amplitüdünün % 20 sinden daha büyük spontan aktivite gösteren preparatlar ise agonist drog kontraksiyonlarıyla karışabileceğinden çalışmaya alınmadı. Bir saat sonunda her preparata 60 mM KCl uygulayarak 5 dakika kayıt alındı. Bunu takiben 25-35 dakikalık süre zarfında banyonun 3 kez yıkanmasıyla KCl'nin etkisi tamamen ortadan kalktı. Bu zaman sonunda her bir preparata sadece bir antagonist drog olarak; ketanserin ( $10^{-6}$ M), indometazin( $10^{-6}$ M), prazosin( $10^{-6}$ M), yohimbin( $10^{-6}$ M) ve losartan( $10^{-6}$ M) uygulandı. Kontrol grublarında da çözücü olarak kullanılan distile su ve DMSO'dan her bir preparata sadece biri uygulanarak 30 dakika inkübasyon için beklenildi. Organ banyosundaki DMSO konsantrasyonu en fazla % 0,001 ve distile

su konsantrasyonu en fazla % 1 olacak şekilde ayarlandı. Her bir antagonist drog ve kontrol grubundaki çözücü için toplam 6 uterus preparatı kullanıldı. İnkübasyon sonunda banyoyu yıkamadan, ortamda antagonist veya çözücü varlığında metilergonovin 5 dk'lık zaman dilimlerinde  $10^{-9}M$ 'dan  $10^{-4}M$ 'a kadar kümülatif konsantrasyonda uygulandı. 6 farklı metilergonovin konsantrasyonunun oluşturduğu uterus kontraksiyonlarının kaydı 30 dakika boyunca alındı. Çalışmanın akış şeması şekil 7'de görülmektedir.



**Şekil 7.** İn vitro çalışmanın akış şeması

### 3.3. VERİLERİN HESAPLANMASI

İn vitro ortamda elde edilen uterus kontraksiyon kayıtları kasılmaların amplitüdü, eğri altı alanı ve frekansı açısından değerlendirildi. Her bir parametre, 6 farklı metilergonovin konsantrasyonu ( $10^{-9} - 10^{-4}$ ) kümülatif olarak 5'er dakikalık uygulamalarına denk gelen zaman dilimlerinde değerlendirildi. Böylece her parametrenin doza bağlı olarak değişimi değerlendirilebildi. Deneyin başlangıcından 60 dakika sonra 5 dakika süreyle uygulanan 60mM KCl solusyonunun oluşturduğu kasılmanın amplitüdü ve eğri altı alanı %100 olarak kabul edildi. Droglarla elde edilen kontraksiyonların eğri altı alan ve amplitüd değerleri bu KCl kontraksiyonunun yüzdesi olarak ifade edildi. Amplitüd değeri için kontraksiyonların başlangıç ile tepe noktası arasındaki fark ölçüldü. Kümülatif doz uygulanan her 5 dakikalık zaman dilimindeki kontraksiyonlardan en büyük olanı amplitüd değeri olarak kabul edildi. Eğri altı alan ise 5'er dakikalık zaman dilimlerindeki

kontraksiyonların altında kalan alan Acq 371 (MAY) programı aracılığı ile hesaplandı. Beşer dakikalık sürelerdeki kontraksiyonların toplam sayısı ise frekans değeri olarak belirtildi.

### **3.4. İSTATİKSEL ANALİZ**

Antagonist droglar olarak ketanserin ( $10^{-6}M$ ), indometazin ( $10^{-6}M$ ), prazosin ( $10^{-6}M$ ), yohimbin ( $10^{-6}M$ ) ve losartanın ( $10^{-6}M$ ) uygulandığı 5 grup ve 2 de kontrol grubu olarak olmak üzere toplam 7 grup amplitüd, eğri altı alan ve frekans açısından SPSS programıyla parametrik olmayan testler kullanılarak değerlendirildi. Grupların kendi içinde değerlendirilmesinde Friedman Testi kullanıldı. Anlamlı fark çıkan gruplarda grup içi ikili kıyaslamada Wilcoxon Testi yapıldı. Tüm grupların birlikte kıyaslanmasında Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Ketanserin ve indometazin uygulanan gruplar ile kontrol 1 grubunun ve prazosin, yohimbin ve losartan uygulanan grupların ise kontrol 2 grubu ile ikili kıyaslanmasında ise Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Bütün testlerde  $p<0.05$  anlamlı kabul edildi. Testler SPSS 11.0 yazılım programı kullanılarak yapıldı(45).



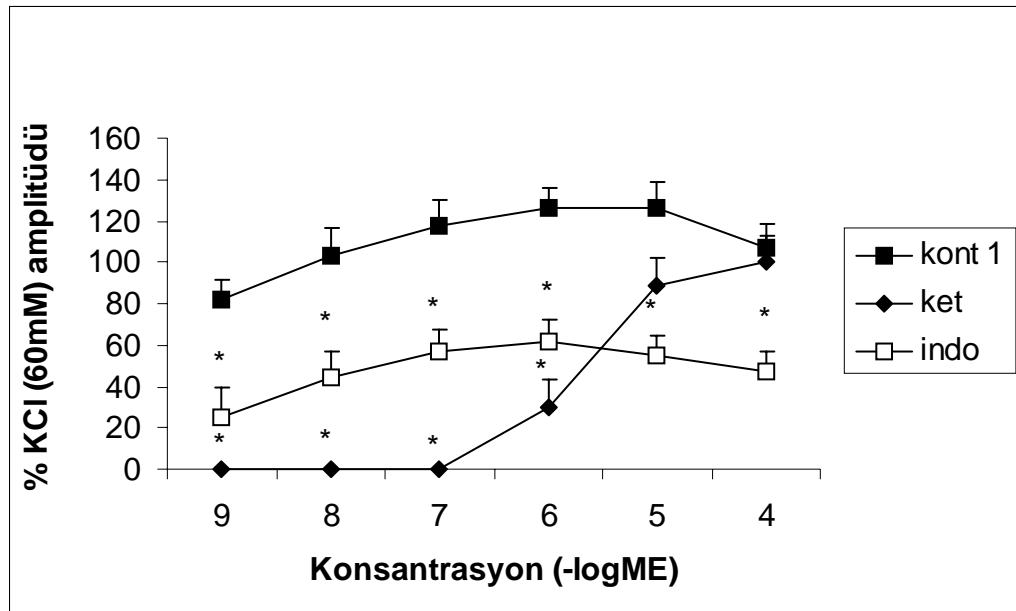
## 4.BULGULAR

### 4.1. KETANSERİN VE İNDOMETAZİN İNKÜBASYONUNDA METİLERGONOVİNİN UTERUS KONTRAKSİYONLARI

Çalışmanın bu aşamasında her bir grupta 6 adet gebe Swiss Albino fareden alınan uterus boynuzu ile çalışılmıştır. Drogların etkilerinin kıyaslanması açısından da 6 adet gebe fareden oluşan kontrol grubu kullanılmıştır. Tablo ve şekillerde belirtilen değerler bu zaman dilimlerindeki tüm değerlerin aritmetik ortalamasıdır.

Kontrol 1 ve kontrol 2 grupları arasında metilergonovinin oluşturduğu kasılmaların amplitüdü, eğri altı alanı ve frekansı açısından anlamlı bir fark bulunamadı( $p>0.05$ ). Kontrol gruplarında  $10^{-9}$ M- $10^{-7}$ M konsantrasyonlarda uygulanan metilergonovinin, amplitüd ve eğri altı alanı açısından konsantrasyon artışına bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir( $p<0.05$ ).  $10^{-6}$ M ve  $10^{-5}$ M konsantrasyonlarda uygulanan metilergonovinin oluşturduğu kasılmaların amplitüd değerlerinde ve  $10^{-6}$ M konsantrasyonda eğri altı alan değerindeki artış daha düşük konsantrasyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı değildi( $p>0.05$ ).  $10^{-4}$ M metilergonovinin oluşturduğu kasılma cevaplarında amplitüd açısından ve  $10^{-5}$ M- $10^{-4}$ M konsantrasyonlarda ise eğri altı alanı açısından daha düşük konsantrasyonlara göre kasılma cevabında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmuştur( $p<0.05$ ). Metilergonovinin oluşturduğu kasılmaların amplitüdüleri kontrol gruplarında  $10^{-5}$ M konsantrasyonda, eğri altı alanları ise  $10^{-6}$  M konsantrasyonda maksimal düzeye ulaşmıştır. Her iki kontrol grubunda metilergonovinin artan konsantrasyonlarına paralel olarak kasılmaların frekansında artış meydana gelmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

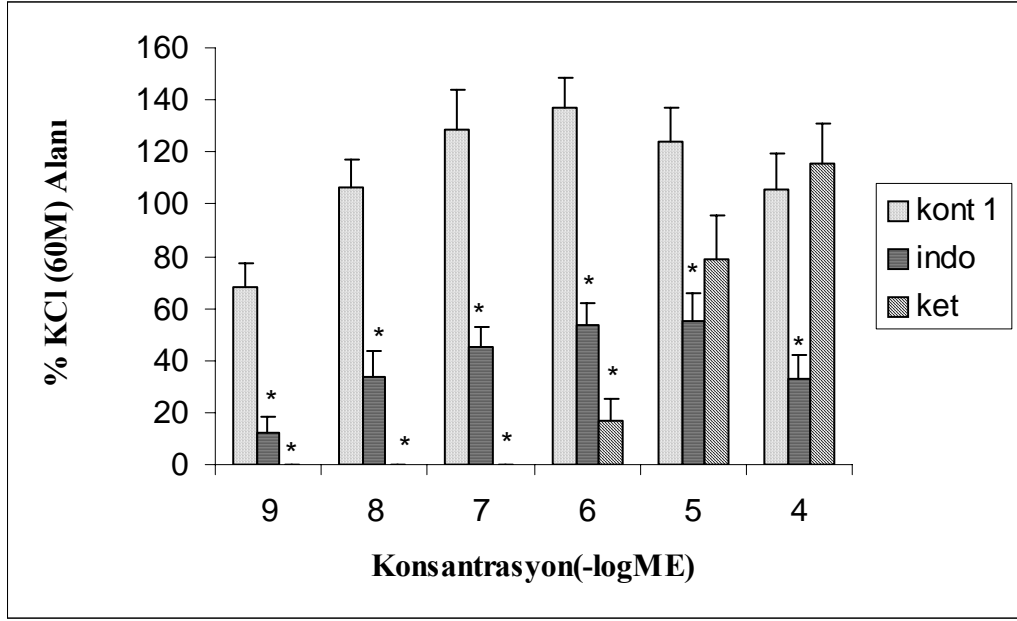
Ketanserin inkübasyonu sonrası metilergonovinin oluşturduğu kasılmalarda frekans, amplitüd ve eğri altı alanı açısından kontrol 1 grubuna göre azalma yönünde anlamlı bir fark olduğu görülmüştür( $p < 0,05$ ). Ketanserin metilergonovininin  $10^{-9}$ - $10^{-8}$ - $10^{-7}$ M konsantrasyonlarda oluşturduğu kasılmaları tamamen ortadan kaldırırken,  $10^{-6}$ - $10^{-5}$ - $10^{-4}$ M metilergonovinin oluşturduğu kasılmaların amplitüdlerini sırasıyla %76,17, %29,43 ve %6,50 oranında azaltmıştır. Ketanserin metilergonovininin  $10^{-6}$ - $10^{-5}$ M konsantrasyonlarındaki cevaplarının eğri altı alan değerlerini sırasıyla % 87,91 ve %36,25, frekans değerlerini %65,60 ve %40,58 oranında azaltırken,  $10^{-4}$ M da ise eğri altı alanı ve frekans değerlerini etkilememiştir. İndometazin inkübasyonu sonrası metilergonovinin oluşturduğu kasılmalar amplitüd ve eğri altı alanı açısından kontrol 2 grubuna göre azalma yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterirken ( $p < 0,05$ ), kasılmaların frekansında gözlenen azalma cevabı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır( $p > 0,05$ ). İndometazin metilergonovininin  $10^{-9}$ - $10^{-8}$ - $10^{-7}$ - $10^{-6}$ - $10^{-5}$ - $10^{-4}$ M konsantrasyonlarda oluşturduğu kasılmaların amplitüdlerini sırasıyla %68,85, %56,61, %51,76, %51,14, %56,32 ve %55,87 oranında, eğri altı alanı değerlerini ise %82,30, %68,28, %64,98, %60,53, %55,50 ve %68,73 oranında azaltmıştır.(Tablo 2, şekil 8-9-10)



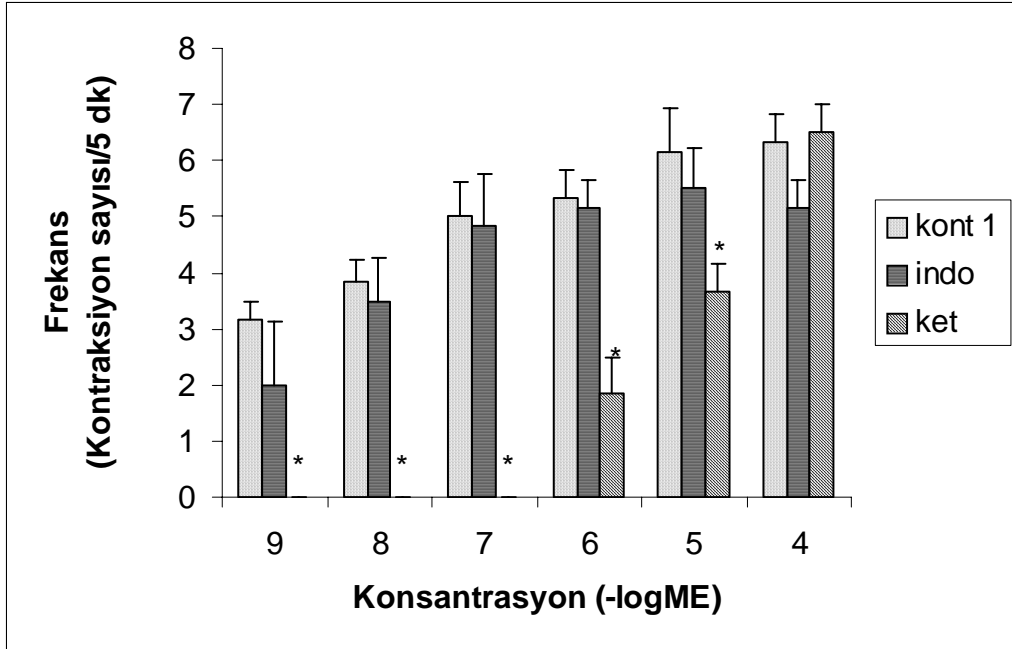
**Şekil 8.** İn vitro gebe fare uterusunda ketanserin(ket)  $10^{-6}$ M ve indometazin(indo)  $10^{-6}$ M inkübasyonu sonrası ile DMSO(kont 1) inkübasyonu sonrası metilergonovinin(ME)  $10^{-9}$ M- $10^{-4}$ M oluşturduğu kontraksiyonların amplitüd açısından kıyaslanması. Aritmetik ortalama  $\pm$  Standart hata kullanılmıştır (n=6) (\*  $p < 0,05$ ).

**Tablo 2.** DMSO(kont.1), ketanserin(ket)  $10^{-6}$ M ve indometasin(indo)  $10^{-6}$ M inkübasyonu sonrası metilergonovinin(ME) $10^{-9}$ M- $10^{-4}$ M izole gebe fare uterusunda oluşturduğu kontraksiyonların amplitüd, eğri altı alan ve frekans değerleri. Aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata (n=6) Konst (Konsantrasyon)

Konst	AMPLİTÜD			EĞRİ ALTI ALAN			FREKANS		
	Aritmetik ortalama $\pm$ Standart hata			Aritmetik ortalama $\pm$ Standart hata			Aritmetik ortalama $\pm$ Standart hata		
-log ME	Kont.1	İndo.	Ket.	Kont.1	İndo.	Ket.	Kont.1	İndo.	Ket.
9	81,71 $\pm$ 10,07	25,45 $\pm$ 13,66	0	68,21 $\pm$ 8,96	12,01 $\pm$ 6,02	0	3,16 $\pm$ 0,30	2,00 $\pm$ 1,12	0
8	102,70 $\pm$ 13,85	44,56 $\pm$ 11,94	0	106,68 $\pm$ 10,57	33,83 $\pm$ 9,69	0	3,83 $\pm$ 0,40	3,50 $\pm$ 0,76	0
7	117,16 $\pm$ 13,36	56,51 $\pm$ 11,27	0	128,55 $\pm$ 15,31	45,01 $\pm$ 7,85	0	5,00 $\pm$ 0,63	4,83 $\pm$ 0,90	0
6	126,15 $\pm$ 10,18	61,63 $\pm$ 11,12	30,05 $\pm$ 12,89	137,05 $\pm$ 11,15	53,81 $\pm$ 8,5	16,56 $\pm$ 8,52	5,33 $\pm$ 0,49	5,16 $\pm$ 0,47	1,83 $\pm$ 0,65
5	126,26 $\pm$ 12,48	55,15 $\pm$ 9,73	89,10 $\pm$ 13,05	123,75 $\pm$ 13,28	55,01 $\pm$ 10,54	78,88 $\pm$ 16,62	6,16 $\pm$ 0,74	5,50 $\pm$ 0,71	3,66 $\pm$ 0,49
4	106,85 $\pm$ 11,63	47,15 $\pm$ 9,61	99,90 $\pm$ 13,30	106,00 $\pm$ 13,05	33,08 $\pm$ 9,33	115,60 $\pm$ 15,4	6,33 $\pm$ 0,49	5,16 $\pm$ 0,47	6,5 $\pm$ 0,74



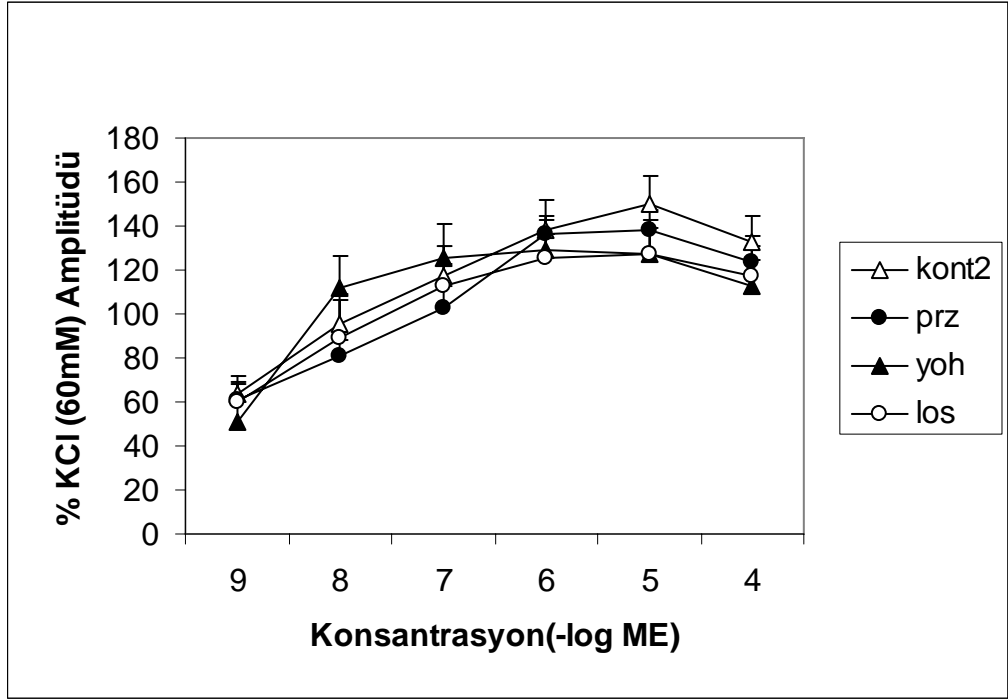
**Şekil 9.** İn vitro gebe fare uterusunda ketanserin(ket)  $10^{-6}$ M ve indometazin(indo)  $10^{-6}$ M inkübasyonu sonrası ile DMSO(kont 1) inkübasyonu sonrası metilergonovinin(ME)  $10^{-9}$ M- $10^{-4}$ M oluşturduğu kontraksiyonların eğri altı alan açısından kıyaslanması . Aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata kullanılmıştır (n=6) (\* p < 0.05).



**Şekil 10.** İn vitro gebe fare uterusunda ketanserin(ket)  $10^{-6}$ M ve indometazin(indo)  $10^{-6}$ M inkübasyonu sonrası ile DMSO(kont 1) inkübasyonu sonrası metilergonovinin(ME)  $10^{-9}$ M- $10^{-4}$ M oluşturduğu kontraksiyonların frekans açısından kıyaslanması . Aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata kullanılmıştır (n=6) (\* p < 0.05).

#### 4.2. Prazosin, Yohimbin ve Losartan inkübasyonunda Metilergonovinin Uterus Kontraksiyonları

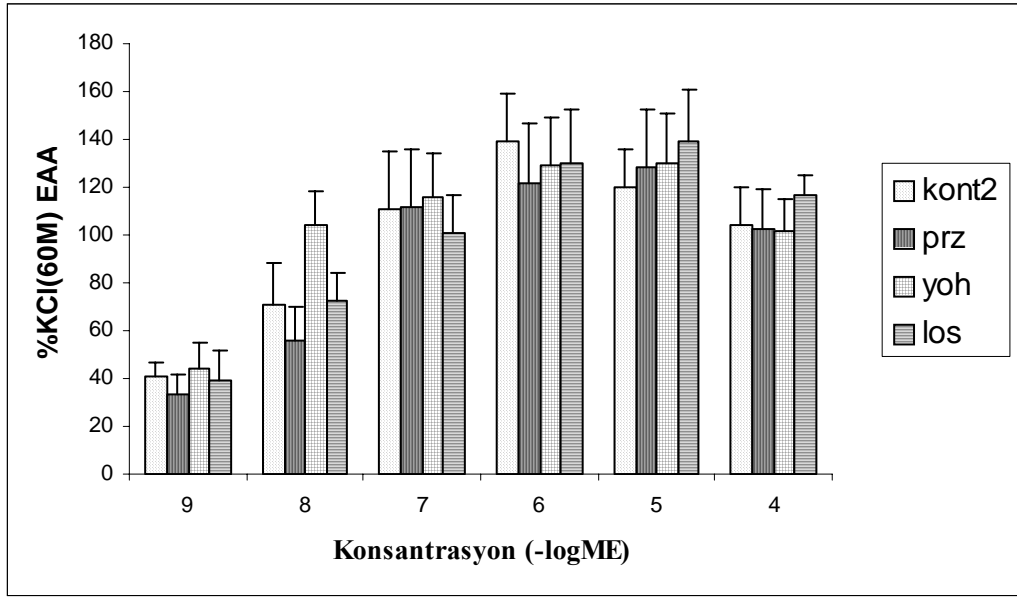
Prazosin ( $10^{-6}$ M), yohimbin ( $10^{-6}$ M) ve losartan ( $10^{-6}$ M) inkübasyonu sonrası metilergonovinin ( $10^{-9}$ M- $10^{-4}$ M) oluşturduğu kasılmalarla kontrol 2 grubunda metilergonovinin oluşturduğu kasılmalar arasında frekans, amplitüd ve eğri altı alan açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ( $p > 0,05$ ) (Tablo 3, şekil 11-12-13)



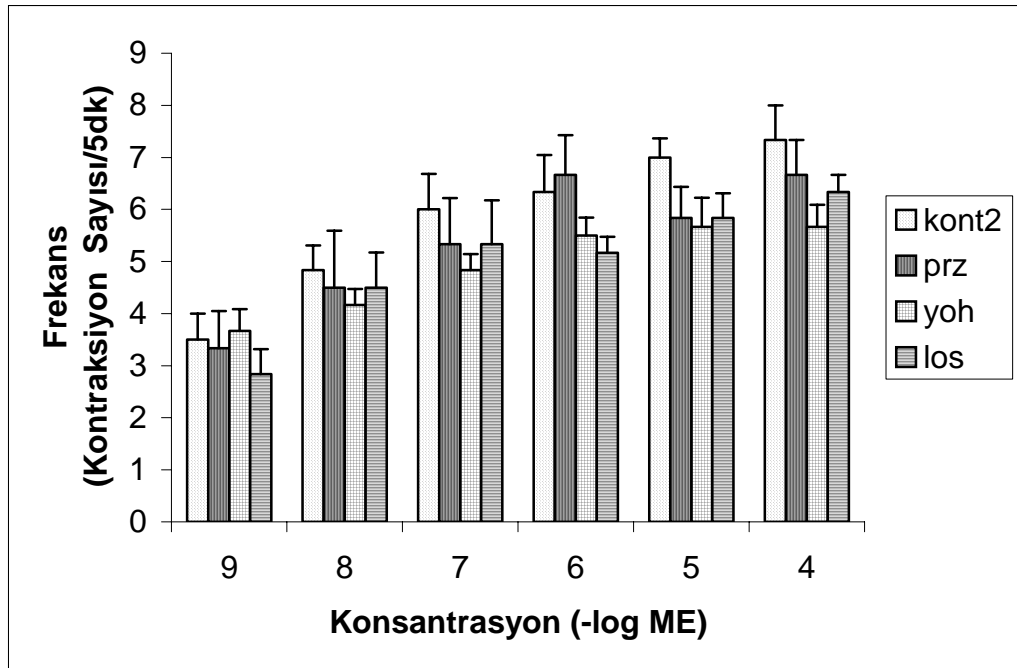
**Şekil 11.** İn vitro gebe fare uterusunda prazosin(prz)  $10^{-6}$ M, yohimbin(yoh)  $10^{-6}$ M losartan(los)  $10^{-6}$ M inkübasyonu sonrası ile kont.2(kontrol) grubundaki metilergonovinin(ME)  $10^{-9}$ M- $10^{-4}$ M oluşturduğu kontraksiyonların amplitüd açısından kıyaslanması. Aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata (n=6) (\*  $p < 0.05$ ).

**Tablo 3.**Kont.2(kontrol) grubunda ve prazosin(prz)  $10^{-6}$ M, yohimbin(yoh)  $10^{-6}$ M, losartan (los)  $10^{-6}$ M inkübasyonu sonrasında metilergonovinin(ME)  $10^{-9}$ M- $10^{-4}$ M izole gebe fare uterusunda oluşturduğu kontraksiyonların amplitüd, eğri altı alan ve frekans değerleri. Veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilmiş. (n=6) Konst (Konsantrasyon)

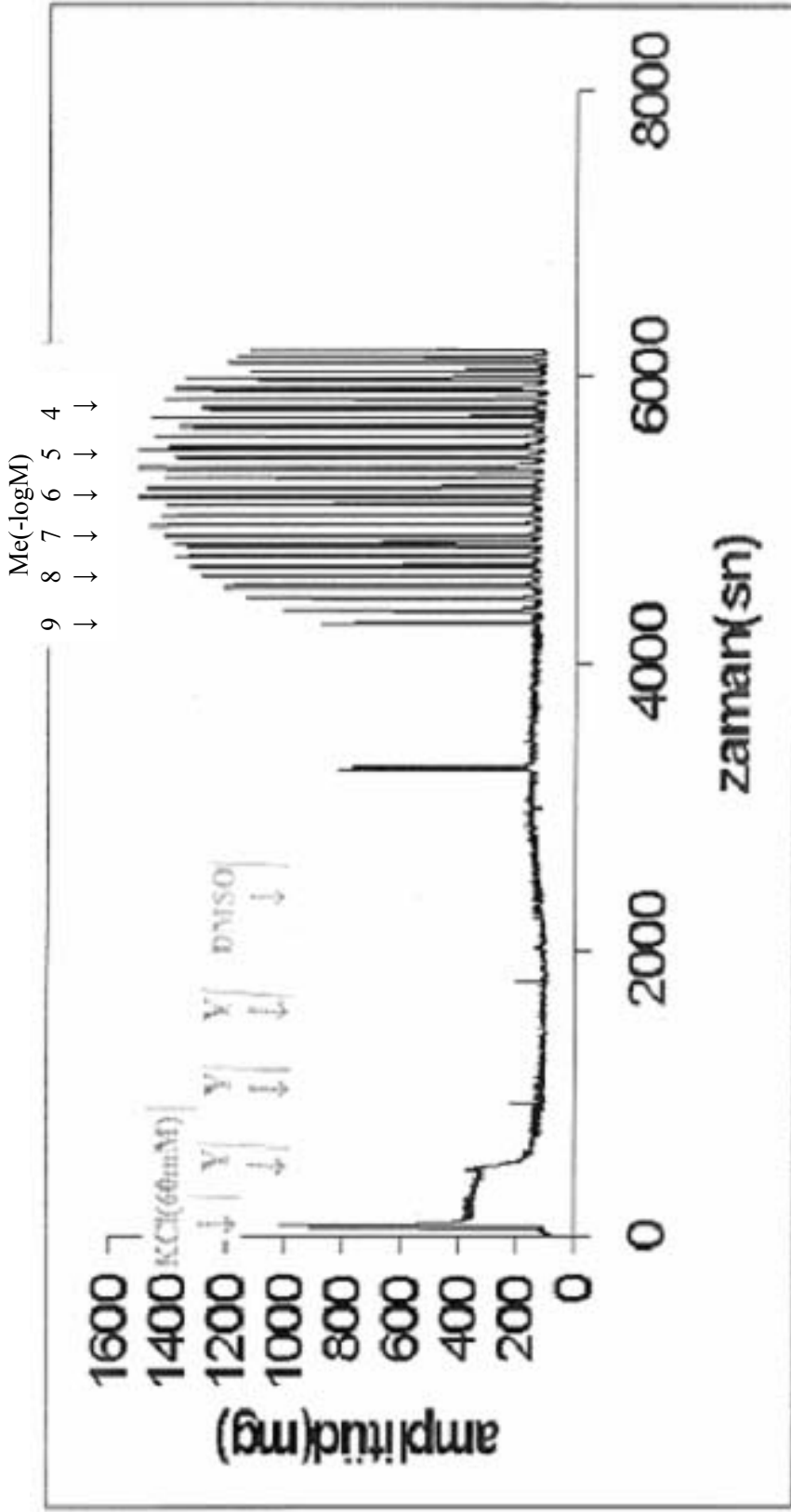
Konst	AMPLİTÜD				EĞRİ ALTI ALAN				FREKANS			
	Aritmetik ortalama $\pm$ Standart hata				Aritmetik ortalama $\pm$ Standart hata				Aritmetik ortalama $\pm$ Standart hata			
-log ME	Kont.2	Prz.	Yoh.	Los.	Kont.2	Prz.	Yoh.	Los.	Kont.2	Prz.	Yoh.	Los.
9	63,68 $\pm$ 7,8	60,60 $\pm$ 7,90	51,16 $\pm$ 8,68	59,88 $\pm$ 8,99	41,23 $\pm$ 5,84	33,60 $\pm$ 8,20	43,80 $\pm$ 11,33	38,81 $\pm$ 12,65	3,50 $\pm$ 0,54	3,33 $\pm$ 0,71	3,66 $\pm$ 0,42	2,83 $\pm$ 0,47
8	95,20 $\pm$ 13,89	81,00 $\pm$ 6,88	111,80 $\pm$ 14,17	88,75 $\pm$ 17,16	70,90 $\pm$ 14,4	55,71 $\pm$ 14,44	103,90 $\pm$ 14,10	72,11 $\pm$ 11,88	4,80 $\pm$ 0,67	4,50 $\pm$ 1,08	4,16 $\pm$ 0,30	4,50 $\pm$ 0,67
7	117,43 $\pm$ 13,83	102,63 $\pm$ 9,85	125,55 $\pm$ 15,06	112,95 $\pm$ 10,22	110,60 $\pm$ 24,10	111,45 $\pm$ 24,50	116,15 $\pm$ 17,90	100,61 $\pm$ 15,75	6,00 $\pm$ 0,70	5,33 $\pm$ 0,88	4,83 $\pm$ 0,30	5,33 $\pm$ 0,84
6	137,91 $\pm$ 13,85	136,58 $\pm$ 7,95	128,76 $\pm$ 14,30	125,01 $\pm$ 11,04	138,80 $\pm$ 20,76	121,60 $\pm$ 24,80	129,10 $\pm$ 19,80	129,83 $\pm$ 22,75	6,30 $\pm$ 0,65	7,16 $\pm$ 1,22	5,50 $\pm$ 0,34	5,16 $\pm$ 0,30
5	149,90 $\pm$ 13,04	137,85 $\pm$ 9,73	127,33 $\pm$ 15,41	127,36 $\pm$ 11,38	120,35 $\pm$ 15,19	128,70 $\pm$ 27,7	130,10 $\pm$ 20,30	139,13 $\pm$ 21,88	7,00 $\pm$ 0,49	6,50 $\pm$ 1,17	5,66 $\pm$ 0,55	5,83 $\pm$ 0,47
4	132,58 $\pm$ 11,68	123,35 $\pm$ 12,14	112,33 $\pm$ 12,18	117,36 $\pm$ 13,95	104,43 $\pm$ 15,31	102,70 $\pm$ 16,30	101,15 $\pm$ 13,30	116,70 $\pm$ 8,24	7,30 $\pm$ 0,84	7,16 $\pm$ 0,98	5,66 $\pm$ 0,42	6,33 $\pm$ 0,33



**Şekil 12.** İn vitro gebe fare uterusunda prazosin(prz)  $10^{-6}$ M, yohimbin(yoh)  $10^{-6}$ M losartan(los)  $10^{-6}$ M inkübasyonu sonrası ile kont.2(kontrol) grubundaki metilergonovinin(ME)  $10^{-9}$ M- $10^{-4}$ M oluşturduğu kontraksiyonların eğri altı alan açısından kıyaslanması. Aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata (n=6) (\* p < 0.05).

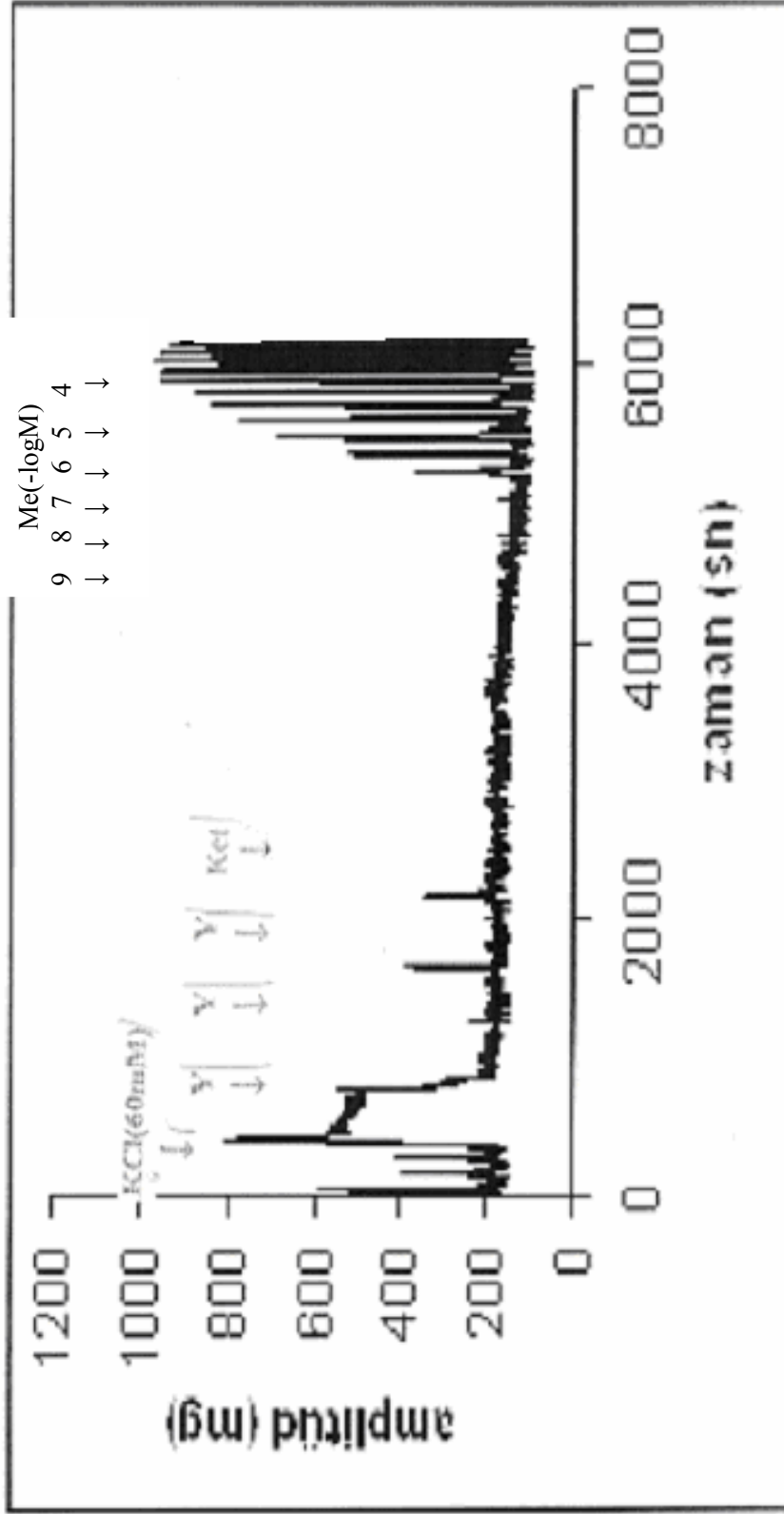


**Şekil 13.** İn vitro gebe fare uterusunda prazosin(prz)  $10^{-6}$ M, yohimbin(yoh)  $10^{-6}$ M losartan(los)  $10^{-6}$ M inkübasyonu sonrası ile kont.2(kontrol) grubundaki metilergonovinin(ME)  $10^{-9}$ M- $10^{-4}$ M oluşturduğu kontraksiyonların frekans açısından kıyaslanması. Aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata (n=6) (\* p < 0.05).

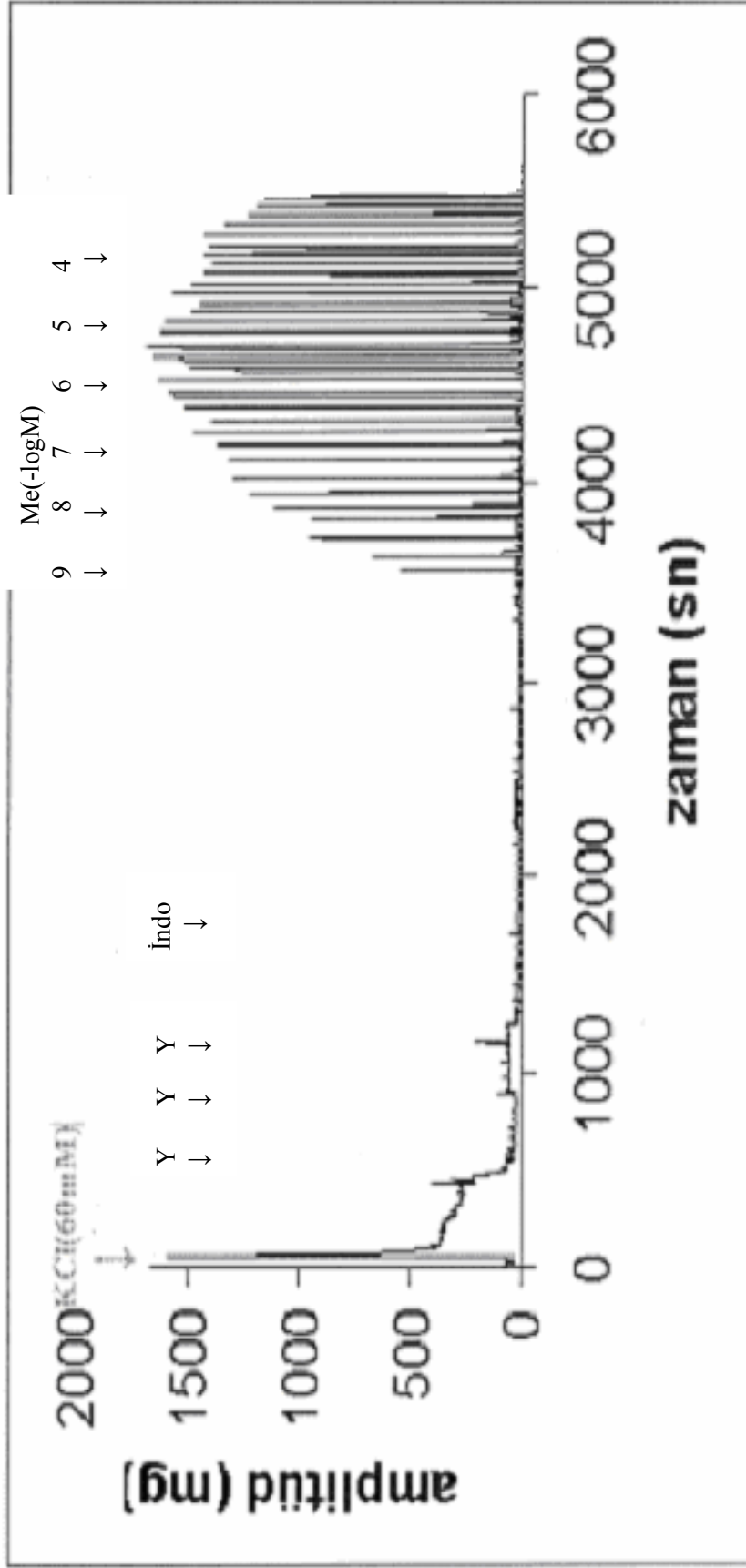


Şekil 14. İn vitro gebe fare uterusunda kontrol 1 grubundaki metilergonovin (Me)  $10^{-9}$  –  $10^{-4}$  M kasılmalarının kayıt örneği

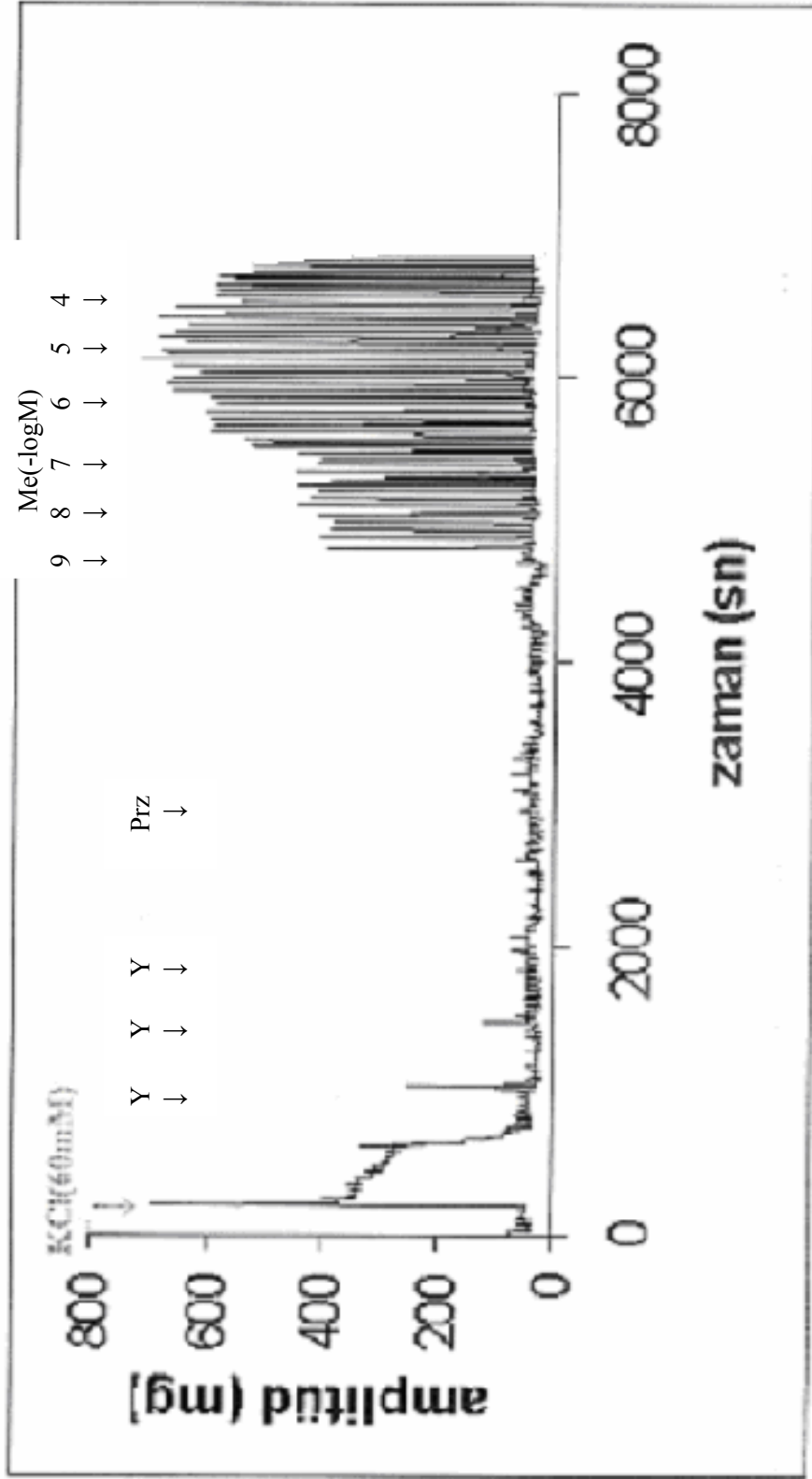




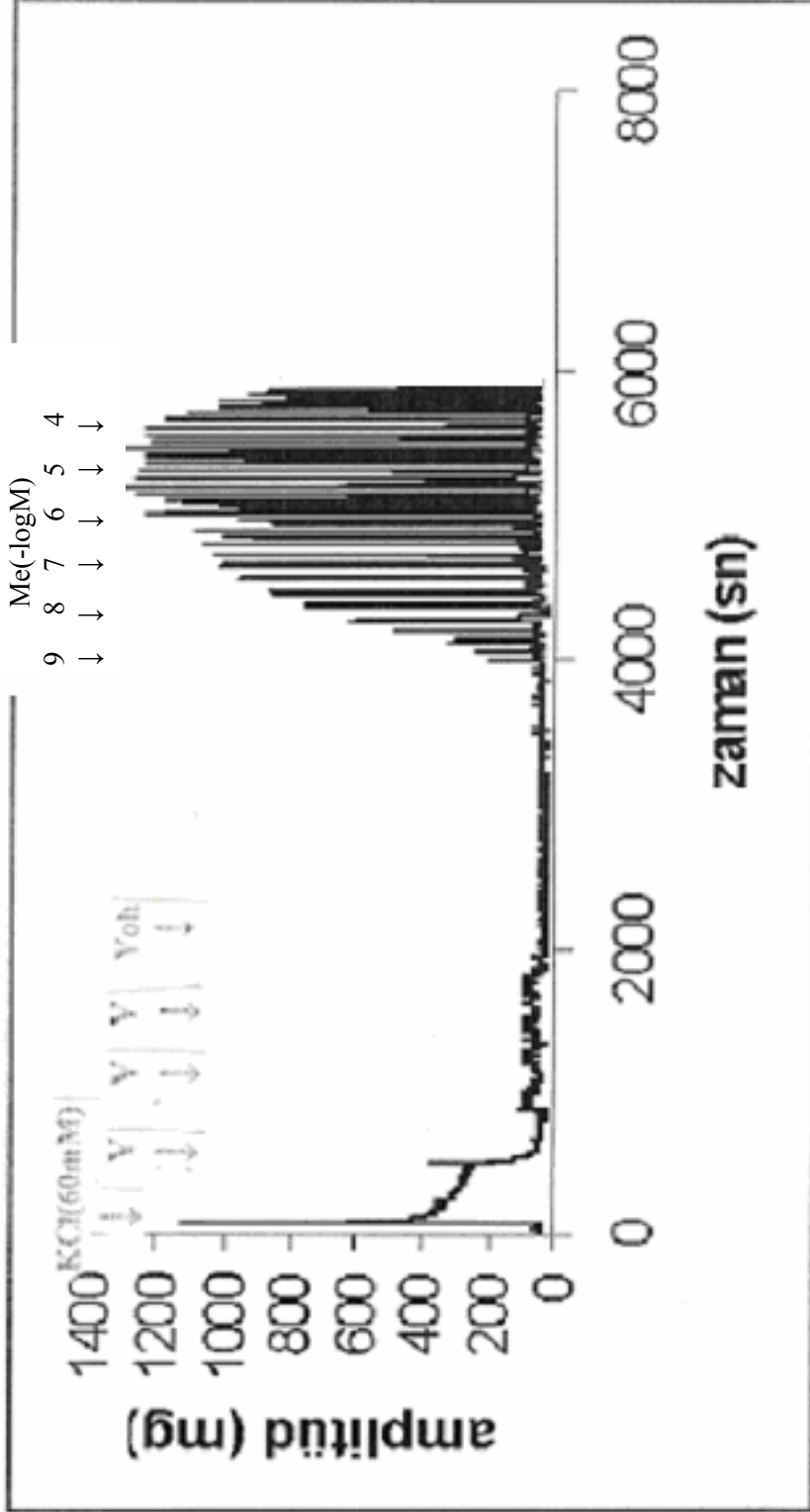
**Şekil 15.** In vitro gebe fare uterusunda ketanserin(ket) 10<sup>-6</sup> M inkübasyonu sonrası metilergonovin(Me) 10<sup>-9</sup> – 10<sup>-6</sup> M kasılmalarının kayıt örneği



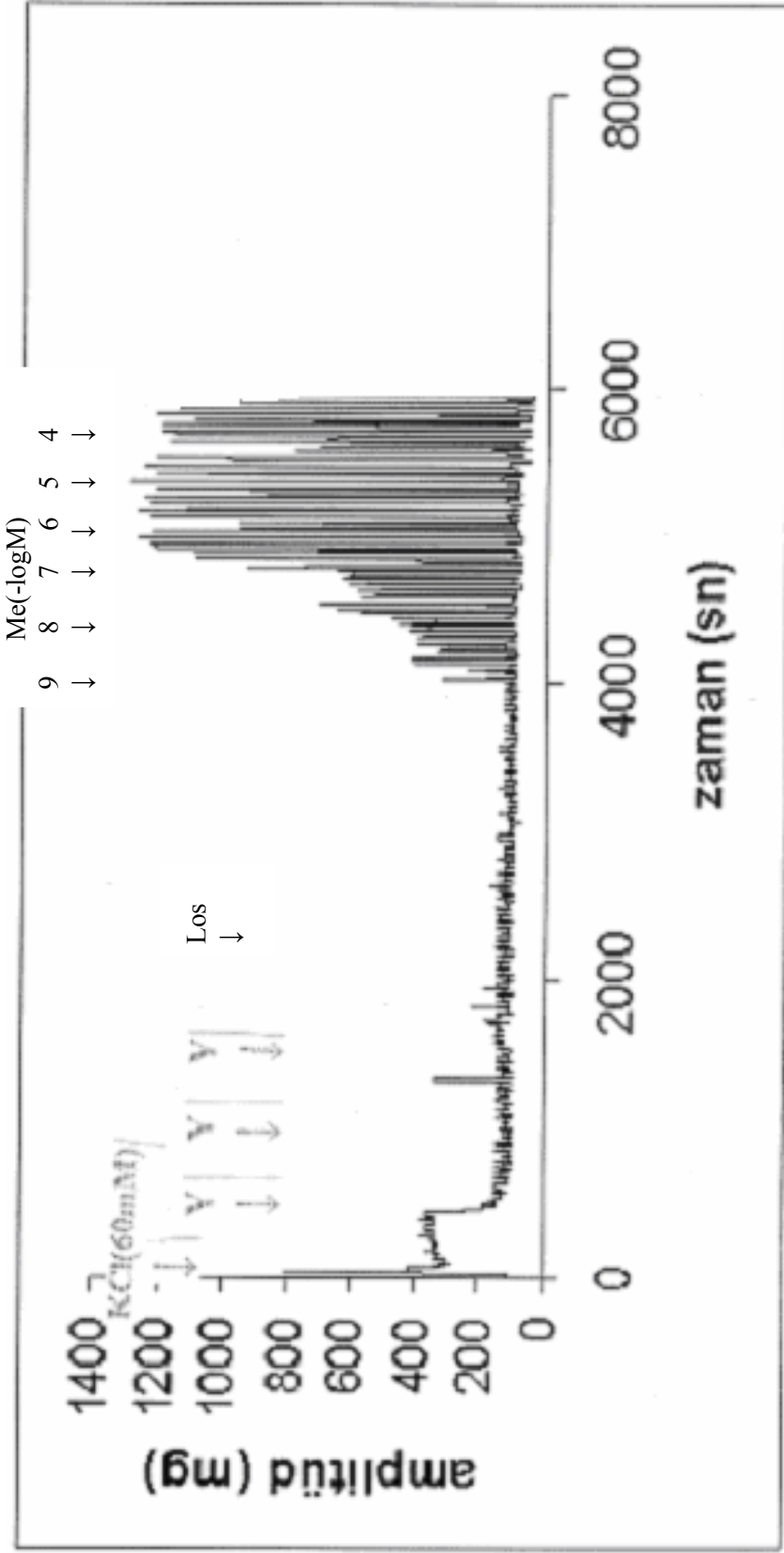
**Şekil 16.** In vitro gebe fare uterusunda indometazin(İndo)  $10^{-6}$  M inkübasyonu sonrası metilergonovin(Me)  $10^{-9}$  –  $10^{-4}$  M kasılmalarının kayıt örneği



Şekil 17. In vitro gebe fare uterusunda prazosin(Prz)  $10^{-6}$  M inkübasyonu sonrası metilergonovin(Me)  $10^{-9}$  –  $10^{-4}$  M kasılmalarının kayıt örneği



**Şekil 18.** İn vitro gebe fare uterusunda yohimbin(Yoh)  $10^{-6}$  M inkübasyonu sonrası metilergonovin(Me)  $10^{-9}$  –  $10^{-4}$  kasılmalarının kayıt örneği



**Şekil 19.** In vitro gebe fare uterusunda Iosartan(Los)  $10^{-6}$  M inkübasyonu sonrası metiletergonovinin(Me)  $10^{-9}$  –  $10^{-4}$  kasılmalarının kayıt örneği

## 5. TARTIŞMA

Ergot alkaloidlerinin gebelerde uterus kasılmalarına yol açtığı 2000 yıldan beri bilinmektedir(46). Ergot alkaloidlerinin hepsi oksitosik aktivite gösterir. Ancak günümüzde klinik üstünlükleri nedeniyle doğum ve düşük sonrası kanamaları durdurmak için ergonovin ve metilergonovin kullanılmaktadır(47). Bugüne kadar metilergonovin ve ergonovin ile sıçan, kobay, tavşan, kedi, köpek ve insan uterus şeritlerinde in vitro olarak çalışılmıştır. Ayrıca metilergonovin ile domuz ve koyunlarda yapılmış çalışmalar da mevcuttur. Metilergonovin ve ergonovin ile yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda etkinlikleri bakımından önemli bir farklılığa sahip olmadıkları bildirilmiştir(2,13). Ergot alkaloidlerinin etkilerine yönelik birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen oksitosik etki mekanizmalarının hala tam olarak açıklanamamış olması dikkat çekici ve araştırmaya değer bulunmuştur.

Ergot alkaloidleri, oksitosinden farklı olarak gebeliğin her döneminde oksitosik etki gösterebilmektedir. Gebelik sonuna doğru ise bu etkileri artmaktadır. Oksitosin, arginin-vazopresin gibi oksitosik droglarla yapılan çalışmalarda gebe olmayan farelerdeki uterus kontraksiyonlarının, doğum öncesi, doğumda ve doğum sonrası dönemdeki farelere göre daha az sayıda ve düşük amplitüdüldü olduğu gösterilmiştir(48). İn vitro olarak yapılan bir çalışmada proöstrus dönemdeki kobaylardan alınan uterus şeritlerinde metilergonovine cevap gözlenmezken gebe kobaydan alınan uteruslarda kasılma cevabı olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da in vivo ortamda metilergonovinin gebe olmayan köpek ve kedi uterusu

üzerinde oluşturduğu cevapların gebe köpek ve kedi uterusundakilere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir(2). Bizim ön denemelerimizde de östrusa getirilmiş, gebe olmayan farelerden alınan uterus boynuzları ile yapılan çalışmada metilergonovinin oluşturduğu uterus kasılmaları gebe farelerinkine göre daha düşük amplitüdü ve daha az sayıdaydı. Bundan dolayı gebe farelerden alınan uterus şeritleri ile çalışıldı.

Metilergonovin ve ergonovinin oksitosik etkisini araştırmaya yönelik olarak bugüne kadar birçok çalışma yapılmıştır. 1955 yılında sıçan uterus boynuzlarında yapılan çalışmada metilergonovinin oksitosik etki gösterdiği bildirilmiştir(2). Gebe olmayan tavşan uterusları ile in vitro ortamda yapılan bir çalışmada ergonovinin oksitosik etkisi gösterilmiştir(49). Overektomi sonrası östrojen uygulanan tavşanlarda yapılan bir başka çalışmada elektriksel uyarıyla oluşturulan uterus kontraksiyonlarını metilergonovinin potansiyalize ettiği gösterilmiştir. İzole tavşan uterusu ile yapılan bir başka çalışmada ise metilergonovinin oluşturduğu kontraksiyonların uterusun ritmik kasılmaları üzerine eklenerek kontraktür oluşturduğu bildirilmiştir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise metilergonovinin elektriksel uyarıyla oluşturulan uterus kasılmalarının basal tonusunu değiştirmeksizin kontraksiyonları potansiyalize ettiği gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada ergonovin ve metilergonovinin in vitro ortamda sıçan ve kobay uterus kontraksiyonlarının tonusunu değiştirmedikleri sadece frekansını artırdıkları bildirilmiştir(2). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da metilergonovin fare uterusunun bazal tonusunu değiştirmeksizin, konsantrasyona bağlı olarak artan kasılma cevapları oluşturdu.

Ergot alkaloidleri ile insanlar üzerinde de birçok çalışma yapılmıştır. 1959 ve 1961 yıllarında kadınlardan sezaryen sırasında alınan uterus dokuları ile yapılan in vitro çalışmalarda kasılmaların tonusu, frekansı ve amplitüdünde metilergonovine bağlı artış gözlemlenmiştir. Bu çalışmalarda uterusun serviks bölümüne ait cevapların korpusa göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir. İn vivo olarak gebe kadınlarda yapılan bir diğer çalışmada ise ergot alkaloidlerine uterusun cevabının gebelik boyunca muntazam olarak arttığı, doğumda ve doğum sonrası erken dönemde ise cevabın maksimuma ulaştığı gösterilmiştir. Bu çalışmalara zıt olarak bazı araştırmacılar ergot alkaloidlerinin oksitosik aktivitelerinin olmadığını bildirmişlerdir. Rothlin ve Berde metilergonovinin sezaryen sırasında 30 gebe kadından aldıkları uterus şeritlerinden 12'sinde spontan uterus motilitesini artırdığını göstermişlerdir. Köpeklerde in vitro olarak yapılan bir çalışmada metilergonovin ve

ergonovinin uterus dokusunda kasıcı bir cevap oluşturmadığı bildirilmiştir. Yine kedilerde in vitro olarak yapılan bir çalışmada ergonovine uterus dokusunun cevabının belirgin olmadığı bildirilmiştir(2). Berde ve Stürmer 1962 yılında gebe olmayan sıçanda in vitro ortamda yaptıkları çalışmada ergonovine uterus cevaplarının değişken olduğunu ve doz cevap ilişkisinin her zaman tatmin edici olmadığını bildirmişlerdir(50). Benzer şekilde kobay uterusunda yapılan başka bir çalışmada metilergonovinin oksitosik etkisinin çok değişken olduğu gözlemlenmiştir. Ergot alkaloidleri ile yapılan çalışmalarda farklı cevaplar alınmasının temelinde tür farkı, canlının gebe olup olmaması, deney koşullarının farklılığı ve hormonal farklılıklar yatıyor olabilir(2).

Bu çalışmada farmakokinetik ve farmakodinamik etki açısından ergonovine benzer etki gösteren, yarı sentetik türev olan metilergonovin kullanıldı. Metilergonovinin oksitosik etkisinde rol oynayabileceğini düşündüğümüz bir takım reseptörleri aydınlatmak amacıyla in vitro ortamda gebe fare uterusuna çeşitli antagonist droglar uygulandı. İzole organ banyosunun sıcaklığı uterusun spontan aktivitesini ortadan kaldırmak amacıyla  $30\pm 0,5$  °C'ye ayarlandı. Böylece droglarla oluşturulan kontraksiyonlar ile uterusun spontan aktivitesinin karışma ihtimali ortadan kaldırılmış oldu. Banyodaki fizyolojik çözeltinin iyon konsantrasyonunun uygulanan drog solüsyonları tarafından etkilenmemesi amacıyla drog solüsyon hacimleri toplam banyo hacminin % 10'unu(51) geçmeyecek şekilde eklendi.

Odum ve Pipkin in vitro ortamda insan uterusunda yaptıkları çalışmalarda ergometrinin  $10^{-9}$ - $10^{-5}$  M konsantrasyonlarda kasılma cevabı oluşturduğunu göstermişlerdir. Kasılmaların  $10^{-5}$  M konsantrasyonda maksimuma ulaştığını bildirmişlerdir. Ancak aynı dokuda  $10^{-9}$ - $10^{-5}$  M ergometrin konsantrasyonlarının tekrar uygulanması sonucu kasılma cevaplarının azaldığını, bunun da taşıflaksi gelişmesine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir(52). Gebe olmayan tavşan uterusunda yapılan bir çalışmada metilergonovin düşük konsantrasyonlarda uterus kontraksiyonlarının frekans ve amplitüdünde artışa yol açarken, yüksek konsantrasyonlarda amplitüde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir(2). Bizim çalışmamızda da kontrol gruplarında metilergonovinin oluşturduğu uterus kasılmalarında  $10^{-5}$  M ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarında eğri altı alan açısından,  $10^{-4}$  M konsantrasyonunda ise amplitüd açısından azalma gözlenmiştir. Bu azalmanın Odum ve Pipkin'in çalışmasında olduğu gibi ergometrine karşı gelişen taşıflaksiye benzer



şekilde metilergonovine de taşıflaksi gelişmiş olabileceği düşünülmektedir. Uguru ve arkadaşları ise ergonovinin sıçan uterusu üzerinde oluşturduğu kontraksiyonların kısa sürede ortadan kalktığını gözlemlemişlerdir. Bunu ergonovinin 5-HT reseptörleri üzerinde parsiyel agonistik etki göstermesine bağlamışlardır. Buna karşılık klinikte ergonovinin insandaki oksitosik etkisi kısa sürede ortadan kalkmamaktadır(53).

Adrenerjik sinirler birçok memeli türünde  $\alpha$  (eksitasyon) ve  $\beta$  (inhibisyon) adreseptörler aracılığı ile uterus motilitesini düzenlerler. Tavşan, kobay ve sıçan uterusunda katekolaminler  $\alpha_1$  adreseptörler üzerinden eksitasyon cevabı oluştururlar. İnek ve domuzda ise  $\alpha_2$  adreseptörlerin etkili olduğu gösterilmiştir(54,55). Fare miyometriyumunda  $\alpha_1$  adreseptörlerin varlığı gösterilmiştir. Gebelik sonunda  $\alpha_{1a}$  adreseptörlerin sayılarının artmış olduğu bildirilmiştir(56). Cheng ve Woodward'ın fare uterusunda yaptığı çalışmada propranolol varlığında, yüksek konsantrasyonda uygulanan adrenalin ve noradrenalin kontraksiyon oluştururken, fentolamin varlığında bu etkinin azalması sıçan uterusunda olduğu gibi fare uterusunda da  $\alpha$  adreseptörlerin kasıcı rol oynadıklarını düşündürmüştür(57).

Ergonovin ve metilergonovinin farklı dokularda  $\alpha$  adreseptörler üzerinden etki gösterdiği bilinmektedir. Bir çalışmada ergonovinin nöronal dokudaki parsiyel agonistik etkisini  $\alpha_2$  adreseptörler üzerinden gösterdiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise fare anacoccygeus kasında güçlü şekilde kasılmalar oluşturan ergonovinin bu etkisinin  $\alpha$  adreseptör antagonistleri prazosin, fentolamin ve yohimbin tarafından azaltıldığı bildirilmiştir. Ergonovinin etkisinin prazosin>fentolamin>yohimbin şeklinde bir sıralama ile antagonize edilmesinden dolayı etkisini  $\alpha_1$  adreseptörler üzerinden gösterdiği bildirilmiştir(58). Domuz ve koyunda yapılan başka bir çalışmada metilergonovin uterusun longitudinal düz kas şeritlerinde güçlü tonik kontraksiyon cevapları oluşturmuştur. Metilergonovinin bu etkisinin dihidroergotamin ve diğer  $\alpha$  adreseptör blokörleri ile antagonize edildiği bildirilmiştir(2). Fregnan ve Glasser 1964'de in situ tavşan uterusunda yaptıkları bir çalışmada alfa blokör droglar olan dihidroergotoksin (*hiderjin*®), piperoksan ve dibenzilin ile ergonovinin oksitosik etkisinin tıpkı adrenalin ve noradrenalinin oksitosik etkilerinin antagonize edildiği gibi inhibe olduğunu göstermişlerdir. Bunun gibi bir başka çalışmada ergonovinin etkisinin dibenamin ve fentolaminle bloke edildiği bildirilmiştir. Bundan dolayı ergonovinin tavşan uterusundaki kasıcı etkisini

adrenerjik reseptörler üzerinden gösterdiğini düşünmüşlerdir(59). Ergot alkaloidlerinin oksitosik etkilerinde  $\alpha$  adrenoseptörlerin rol aldığını gösteren çalışmalara karşıt görüşlü çalışmalar da ortaya konmuştur. Kawarabayashi ve arkadaşları gebe insan uterusunda in vitro olarak yaptıkları çalışmalarda metilergonovinin oksitosik etkisinin  $\alpha$  blokör etkili fentolamin ile azalmadığını göstermişlerdir. Metilergonovinin oksitosik etkisini  $Ca^{+2}$ 'un hücre içine girişini artırarak aksiyon potansiyelinin plato kısmını yükseltmek suretiyle oluşturduğunu bildirmişlerdir(60). Yine bir düz kas olan tavşan koroner arteri ile in vitro ortamda yapılan çalışmada ergonovin, 5-HT ve asetilkolin ile oluşturulan kontraksiyonların fentolamin ile inhibe edilemediği gösterilmiştir(61). Biz de metilergonovinin fare uterus düz kası üzerindeki kasıcı etkisinde alfa adrenerjik reseptörlerin rol alıp almadığını araştırdık. Bununla birlikte metilergonovinin fare uterusundaki etkisine yönelik hiçbir literatür bilgisine rastlayamadık. Çalışmamızda metilergonovinin oluşturduğu kontraksiyonların  $\alpha_1$  blokör prazosin ve  $\alpha_2$  bloker yohimbin ile antagonize edilememesinden dolayı metilergonovinin fare uterusu üzerindeki kasıcı etkisinde  $\alpha$  adrenoseptörlerin rol almadığı düşünülmektedir.

İnsan, sıçan ve fare uterusunda anjiotensin II'nin kasıcı rolü olduğu bildirilmektedir. Anjiotensin II dokularda iki farklı anjiotensin reseptör alt tipi ( $AT_1$  ve  $AT_2$ ) ile etki göstermektedir(62). Kemirgenlerde  $AT_{1A}$  ve  $AT_{1B}$  olmak üzere iki tip  $AT_1$  reseptörü, insanda ise tek tip  $AT_1$  reseptörü tanımlanmıştır. Bazı biyolojik olaylarda  $AT_2$  reseptörünün uyarılması ile oluşan cevaplar  $AT_1$  reseptörünün uyarılması ile oluşanlara zıttır(63). Anjiotensin II nöronal aktivasyon, doku büyümesi, hormon sekresyonu, damar tonusunu sağlama ve vazokonstriksiyon gibi farklı etkilerini  $AT_1$  reseptörleri üzerinden gösterir.İnsan ve sıçan uteruslarında  $AT_1$  ve  $AT_2$  reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir.  $AT_2$  reseptörlerinin fetal dokularda yaygın olarak bulunduğu erişkinde ise daha düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir(64). Yine de insan uterusunda  $AT_2$  reseptörleri  $AT_1$ 'e göre daha fazladır(62). Matsuura ve arkadaşlarının fare uterusunda yaptıkları çalışmalarda doğum öncesi ve sonrası dönemlerde  $AT_1$  ve  $AT_2$  reseptör ekspresyonunun değişmediğini göstermişlerdir. (64). Medonça ve arkadaşları izole sıçan uterusunda yaptıkları çalışmada anjiotensin II'nin kasıcı etkisinin  $AT_1$  reseptör antagonisti losartan ile bloke edilirken  $AT_2$  reseptör antagonisti PD 123319 ile değişmediğini göstermişlerdir(62). Gebelikte renin-anjiotensin sisteminin aktive olması ile anjiotensin II ve renin seviyelerinin

arttığı bilinmektedir(64). Bundan dolayı gebe fare uterusunun kasılmasında tıpkı sıçanda olduğu gibi AT<sub>1</sub> reseptörlerinin sorumlu olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda metilergonovinin kasıcı etkisinin bu reseptörler üzerinden olup olmadığını araştırmak amacıyla AT<sub>1</sub> reseptör antagonisti losartanı uyguladık. Metilergonovinin gebe fare uterusunda in vitro ortamda oluşturduğu kontraksiyonlar losartan uygulanması ile değişmemiştir. Sonuç olarak metilergonovinin oksitosik etkisinde AT<sub>1</sub> reseptörlerinin rol almadığı söylenebilir.

Prostaglandinler birçok drogun uterusu olan etkisine aracılık eden güçlü miyometriyal stimülanlardır(53). Tüm memeli türlerinde gebelik boyunca prostaglandin sentezinin arttığı gösterilmiştir(22). Uterotonik prostaglandinler olan PGE<sub>2</sub> ve PGF<sub>2α</sub>'nın miyometriyumda özellikle siklooksijenaz II enzimi tarafından sentezlendiği bildirilmektedir(23). İndometazin siklooksijenaz enzimini inhibe etmek suretiyle prostaglandin sentezini önleyen bir drogdur(22). PGF<sub>2α</sub>'nın fare uterusunda güçlü kontraksiyon oluşturduğu gösterilmiştir(55). Oksitosinin de in vitro ortamda gebe fare uterusundan PGF<sub>2α</sub> salınımına yol açarak etki gösterdiği bildirilmiştir(65). Oksitosinin PGE<sub>2</sub> oluşumunu sağlayan sitozolik fosfolipaz A<sub>2</sub>, siklooksijenaz I ve siklooksijenaz II yi artırdığı görülmüştür. Dolayısı ile oksitosinin birçok dokudaki etkisinden PG oluşumunun da sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür(66). Bu görüşlere zıt olarak gebe olmayan östrustaki sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise serotonin, angiotensin II, arjinin, vazopresin, bradikinin ve oksitosinin uterusu oluşturduğu kontraksiyon indometazin ile antagonize edilememiştir ve bunların oksitosik etkilerini düz kas membranları üzerindeki spesifik reseptörleri üzerinden gösterdikleri düşünülmüştür(67). Roberts ve arkadaşları koyunlarda in situ olarak yaptıkları bir çalışmada, oksitosin infüzyonu ile uterus tonusunun ve kontraksiyonlarının amplitüdünün PGF<sub>2α</sub> salınımıyla birlikte eş zamanlı arttığını göstermişlerdir. Ancak indometazin uygulanması ile oksitosinin oluşturduğu bu PGF<sub>2α</sub> salınımını inhibe edilirken uterus kontraksiyonları etkilenmemiştir. Burada oksitosinden başka ovarian steroid hormonlar, mekanik uyarı ve bakteriyel endotoksin gibi çeşitli faktörlerin de PGF<sub>2α</sub> salınımında rol alarak oksitosik etkiden sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir(68).

Uguru tarafından gebe olmayan, östrus dönemindeki sıçan uterusları ile in vitro ortamda yapılan başka bir çalışmada ise indometazinin oksitosinin kontraksiyon cevabını %85, 5-HT'ninkini %40, ergonovinkini %50 oranında azalttığı,

prostaglandin ve asetilkolininkini ise etkilemediği bildirilmiştir(53). Ergonovinin köpek safen veni ve tavşan koroner arteri gibi çeşitli düz kas preparatlarında prostaglandin sentezini artırdığı bildirilmiştir(61). Bu bilgiler ışığında metilergonovinin ergonovinin damar ve uterus düz kasları üzerindeki etkisine benzer şekilde fare uterus düz kasında da prostaglandin oluşumunu etkileyebileceğini düşündük. Yaptığımız çalışmada gebe fare uterusunda metilergonovinin oluşturduğu kontraksiyonların indometazin tarafından azaltılması Uguru'nun çalışmasındaki sonuçlar ile uyumludur. Metilergonovinin fare uterusundaki kasıcı etkisinin indometazin tarafından azaltılması metilergonovinin bu dokudaki etkisinde prostaglandinlerin rol oynadığını göstermiştir. Diğer taraftan Nagai'nin in vitro ortamda yaptığı bir çalışmada metilergonovinin insan plasental 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenaz (15-PGDH) enzimini inhibe ederek prostaglandin katabolizmasını azalttığı böylece dokudaki prostaglandin düzeyini artırabileceği bildirilmektedir(69). M.Farina ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptıkları çalışmada progesteronun uterustaki prostaglandin seviyelerini iki mekanizma ile azalttığı bildirmektedirler. Progesteronun rat uterusunda metilergonovinin 15-PGDH enzimi üzerindeki inhibe edici etkisine zıt bir şekilde enzimi uyararak  $PGF_{2\alpha}$  metabolizmasını artırdığını aynı zamanda da COX-1 ve COX-2 enzimlerini azaltarak  $PGF_{2\alpha}$  oluşumunu engellediğini göstermişlerdir (26). Çalışmamızda her ne kadar enzim düzeylerine bakmamış olsak da metilergonovinin 15-PGDH enzimini inhibe edici etkisi bilindiğinden oksitosik etkisinde bu mekanizma ile PG düzeyini artırması rol alıyor olabilir. Bunun dışında metilergonovinin PG reseptörleri üzerinde direkt bir etki gösterip göstermediğine yönelik bir bilgi mevcut değildir.

Memelilerde uterusun kontraktıl aktivitesinin 5-HT tarafından düzenlendiği bilinmektedir(70). Rudolph ve arkadaşları insan ve fare miyometriyumunda 5-HT'nin kontraktıl etkisini göstermişlerdir(22). Uterus ve damar düz kaslarında ergot alkaloidleri 5-HT reseptörleri üzerinde parsiyel agonistik etki gösterirler(61,71).  $Ca^{+2}$  içermeyen ortamda tavşan aortu ile yapılan in vitro çalışmada ergonovin ve 5-HT uygulaması ile kontraksiyon olmadığı bildirilmiştir. Ergonovin ve 5-HT tarafından oluşturulan kontraksiyonlara  $Ca^{+2}$  un hücre dışından hücre içine girişi rol oynar. Ergonovinin kalsiyumlu ortamda damar düz kasındaki kasıcı etkisi metiserjid (5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti) ile bloke edildiğinden ergonovinin etkisinde 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin rolü olabileceği ileri sürülmüştür(61). Hollingsworth'un 1988 yılında östrojenize sıçan uterusunda yaptığı in vitro çalışmada ergonovinin oksitosik

cevaplarının metiserjid ile azalması bu dokudaki etkisinin 5-HT reseptörleri üzerinden olduğu fikrini desteklemiştir(46). Buna paralel olarak Uguru ve arkadaşları gebe olmayan, östrus dönemindeki sıçan uterusunda yaptıkları çalışmada 5-HT ve ergonovinin etkisini metiserjid ile bloke etmişlerdir(53). Başka bir çalışmada 5-HT'nin ve ergonovinin uterusu kasıcı etkisinin metiserjid ve selektif, kompetitif 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti ICI 169,369 ile güçlü şekilde antagonize edildiği gösterilmiştir(46). Ichida ve arkadaşları izole sıçan uterusunda yaptıkları çalışmalarında serotonin cevabını inhibe etmede 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti ketanserini ergonovin, metiserjid, mianserin ve siproperidol gibi diğer 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinden daha selektif bulmuşlardır(72). Bu nedenle biz de çalışmamızda serotonin reseptörleri üzerinde daha spesifik etki gösteren ketanserini kullandık.

Ergonovin parsiyel agonistik etkisiyle sıçan uterusunda 5-HT reseptörleri üzerinde hem agonist hem de antagonist etki göstermiştir. Ergonovinin sıçan uterusunda 10<sup>-6</sup>M'dan düşük konsantrasyonlarda agonist, yüksek konsantrasyonlarda ise antagonist etki gösterdiği bildirilmiştir(46,71). Gebe olmayan, östrus dönemindeki in vitro sıçan uterus şeritleri üzerinde 5-HT'nin kasıcı etkisi ketanserin ile non-kompetitif şekilde antagonize edilirken, ergonovin ile kompetitif şekilde antagonize edilmiştir(72). Ergonovinin uterusunda 5-HT reseptörleri üzerindeki parsiyel agonistik etkisine ek olarak buradaki depolardan 5-HT salınımına yol açabileceği de bildirilmiştir(46). Biz de metilergonovinin gebe fare uterusunu kasıcı etkisinde 5-HT reseptörleriyle etkileşimini araştırdık. Çalışmamızda diğer araştırmacıların ergonovin ile buldukları sonuçlara paralel olarak metilergonovinin fare uterusu üzerindeki kasılma cevapları 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti ketanserin ile azaltılmıştır. Metilergonovinin fare uterusundaki kasıcı etkisinde 5-HT<sub>2</sub> reseptör üzerinde agonistik etki göstermesine bununla birlikte buradaki depolardan 5HT ve/veya kasıcı başka endojen maddelerin salınımına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

## SONUÇLAR

Ergot alkaloidlerinden metilergonovinin gebe fare uterusu üzerindeki kasıcı etkisini birden fazla reseptör ve/veya mekanizma ile göstermekte olduğunu söyleyebiliriz.

- Metilergonovinin in vitro ortamda gebe fare uterus düz kasında konsantrasyona bağlı olarak kasılma cevapları oluşturmuştur.
- Metilergonovinin, fare uterus düz kasındaki cevaplarının 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti ketanserin ile azalması metilergonovinin bu dokudaki etkisinin 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri üzerinden olduğunu desteklemektedir.
- İndometazinin siklooksijenaz enzimini inhibe etmek suretiyle prostaglandin yapımını engellediği bilinmektedir. Metilergonovinin fare uterus düz kasındaki kasıcı etkisinin indometazin tarafından azaltılması da bu etkide oksitosik prostaglandinlerin rolü olabileceğini düşündürmüştür.
- Metilergonovinin fare uterus düz kasında oluşturduğu kontraksiyonlar  $\alpha_1$  adrenoseptör antagonisti prazosin ve  $\alpha_2$  adrenoseptör antagonisti yohimbin ile değişmemiştir. Bu bulgulara dayanarak metilergonovinin fare uterusu üzerindeki oksitosik etkisinde  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  adrenoseptörlerin rol oynamadığı düşünülmektedir.
- Gebelikte anjiotensin II ve renin seviyelerinin renin-anjiotensin sisteminin aktive olması nedeni ile arttığı göz önüne alınarak gebe fare uterusunda metilergonovinin cevaplarında AT<sub>1</sub> reseptörünün rolü olabileceği

düşünülmüştür. Ancak metilergonovinin fare uterus düz kasında oluşturduğu kontraksiyonların losartan ile değişmemesi metilergonovinin bu dokudaki etkisinde anjiotensin II reseptörü AT<sub>1</sub>'in etkisinin olmadığını göstermiştir.

Ergot alkaloidlerinin uterus üzerindeki oksitosik etki mekanizmaları diğer düz kaslar üzerinde olduğu gibi oldukça karmaşıktır. Bundan sonraki ergot alkaloidlerinin etki mekanizmalarının açıklanmasına yönelik çalışmalarda reseptör etkileşmelerinin radyoligand bağlama gibi daha spesifik tekniklerle araştırılmasının yararlı olacağını düşünüyoruz. Ayrıca ergot alkaloidlerinin uterusu kontraksiyon oluşturmalarıyla eş zamanlı olarak salınan endojen madde miktarlarının ve bazı enzim düzeylerinin ölçülmesinin hem etki mekanizmalarının hem de bu droglara gelişen taşıflaksinin açıklanmasında yarar sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

- 1- Groot AJN, Dongen WJP, Vree TB. Ergot Alkaloids. Drugs 1998;56(4):523-35.
- 2- Berde B, Schild HO. Handbook of experimental pharmacology nol.49 Springer-Verlag Berlin Heidelberg NewYork 1978; 233-314.
- 3- Kayaalp OS. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji (9.baskı, II.cilt) Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara 1995 Yıl, ss. 1463-64.
- 4- A.T. Sneden, Ph.D. Professor. The Ergot Alkaloids.20.07.2005 Available from: URL: [www.people.vcu.edu / ~ asnedn/ The ergot alkaloids.pdf](http://www.people.vcu.edu/~asnedn/The_ergot_alkaloids.pdf)
- 5- Costa CD.St. Anthony's fire and living ligatures; a short history of ergometrine. Lancet 2002;359:1768-70.
- 6- Bertram G. Katzung. Katzung . Basic Clinical Pharmacology International eighth edition Lange medical book 2001 pp.265-292
- 7- Eadie JM. Convulsive ergotism:epidemics of the serotonin syndrome? The Lancet Neurology 2003;2:423-4.
- 8- Mantegoni S, Brombilla E, Varasi M. Ergoline derivatives; receptor affinity and selectivity. Farmaco 1999;54:288-96.
- 9- Baytop A. Farmasötik botanik ders kitabı İstanbul 1991, ss.83-85.
- 10- Ergot 05.06.2005 Available from: URL:[www.cbwinfo.com/Biological/Plant Path/ Ch.html](http://www.cbwinfo.com/Biological/Plant Path/ Ch.html)
- 11- Moussa L.A.A Effect of some factors including irradiation on the ergot alkaloids production by members of penicillium. Online journal of biological science 3 2003 (1):65-81
- 12- The International Programme on Chemical Safety (IPCS) World Health Organization, Geneva, 1990 Available from: URL:[www.inchem.org/documents/ehc/ehc/105.htm](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/105.htm)
- 13- Kayaalp OS. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji (10. baskı) Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara 2002, ss. 1385-91
- 14- Hardman GS, Limbird LE, Gilman GA. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics(10<sup>th</sup> ed.) Mc Graw hill companies USA 2001, pp:669-710,1558-1560.



- 15- Morton L, Pernoll MD. Current obstetric gynecologic diagnosis treatment (7. edition) Middle East Edition Appleton Lange 1991, pp.217-53, 686-88.
- 16- Cunningham MacDonald, Gant. Williams obstetrics (18. edition) Appleton Lange 1989, pp:417-419
- 17- Rang HP, Dale MM, Ritter MJ. Pharmacology (4<sup>th</sup> edition) 2000, pp:449-52.
- 18- Payton RG, Brucher CM. Drugs and uterine motility. JOGNN Clinical Issues 1999;29 Suppl 1:628-38.
- 19- Bökesoy A, Çakıcı İ, Melli M. Türk farmakoloji derneği ders kitabı, Gazi Yayınevi, Ankara 2000, ss.386-92.
- 20- Vedernikov YP, Hantker JR, Long AM, ET AL. Sex hormone effects in non pregnant rat and human myometrium. European Journal of Obstetrics and gynecology and Reproductive Biology 2003;108:59-66.
- 21- Veale DJH, Havlik I, Olivers DW, Dekler TG. Pharmacological effects of agapanthus africans on the isolated rat uterus. Journal of Ethnopharmacology 1999, 66:257-62.
- 22- Rudolph I.M, Cabanillus A. Et all. On the mechanism of action of ethodin in inducing myometrium contractions. Gen Pharma. 1997 Vol.28 No:3 pp.381-385
- 23- Tsuboi K, Sugimoto Y, Ichikawa A, Prostaglandin E2 and F2 $\alpha$  in mouse reproduction International Congress Series 2002 1233; 397-404
- 24- Hoon Cho, Marcos A. Oliveira, Hsin-Hsiung Tai. Critical residues for the coenzyme specificity of NAD<sup>+</sup>-dependent 15- hidroksiprostaglandin dehidrogenaz. Archives of Biochemistry and Biophysics 2003 419 ;139-14
- 25- Adel Hamza, Hoon Cho, Hsin-Hsiung Tai, Chang-Guo Zhan. Understanding human 15-PGDH binding with NAD<sup>+</sup> and PGE<sub>2</sub> by homology modeling, docking and molecular dynamics simulation Bioorganic and Medicinal Chemistry 2005 13; 4544-4551
- 26- M.Farina, M.L. Ribeiro, C. Weissmann, A Estevez ve ark. Biosynthesis and catabolism of prostaglandin F<sub>2</sub>(alfa) (PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ) are controlled by progesterone in the rat uterus during pregnancy . Journal of steroid biochemistry & Molecular biology 2004 91;211-218
- 27- Sultatos GL. Mechanisms of drugs that affect uterine motility. Journal of Nurse-Midwifery 1997;42 Suppl 4:367-70.

- 28- Tayfun İde Laboratuvar hayvanları biliminin temel ilkeleri, Medipres yayıncılık,2003, Ankara ss:19-24
- 29- Prof. Dr. Öznur Poyraz, Laboratuvar hayvanları bilimi, Kardelen ofset, 2000 Ankara, ss:185-201
- 30- Prof. Dr. Erol Alaçam, Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite, Medisan yayın serisi no:30, 1. baskı, 1997 Ankara ss:362-367
- 31- Prof. Dr. Nuri Yavru, Doç.Dr. Sibel Yavru, Deney hayvanları. Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi yayın ünitesi Konya,1996, ss:179-219
- 32- Margaret J. Cook The Anatomy of the Laboratory Mouse, 1965, 143 pages. Available from: URL [www.informatics.jax.org/cookbook/figures](http://www.informatics.jax.org/cookbook/figures)
- 33- Ganong WF. Ganong Tıbbi Fizyoloji (17. baskı, I. Cilt). Barış Kitabevi, İstanbul 1996, ss.76-101.
- 34- Guyton CA, Hall EJ. Textbook of medical physiology, 9.baskı Nobel tıp kitabevi Yüce yayınları 1996 ss: 43- 134
- 35- Wray S, Kupittayanant S, Shymygal A, et al. The physiological basis of uterine contractility; a short review. Experimental Physiology 2001;86 Suppl 2:239-46.
- 36- Lee Y.H, Hwang M. K, Morgan G.K. et al. Reseptor-coupled contractility of uterine smoot muscle: from membrane to myofilaments. Uterine Contractility Symposium. Experimental Physiology 2001 86.2, 283-288
- 37- Price Sarah A., Berral L.A. Uterine Quiescence: the role of cyclic AMP. Uterine Contractility Symposium. Experimental Physiology 2001 86,2, 265-272
- 38- Nilsson L, Reinheimen T, Steinwall M, et al. FE 200 440: a selective oxytocin antagonist on the term-pregnant human uterus. Journal of Obstetrics and Gynecology 2003.110:1025-28.
- 39- Junqueira LC, CarneiroJ, Kelly RO. Temel histoloji Barış Kitabevi İstanbul 1998, ss. 433-434.
- 40- Wray S, Jones K, Kupittayanant S, et al. Calcium signaling and uterine contractility. Journal of Soc. Gynecol. Investigation 2003;10:252-64
- 41- Wray S. Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. Am. J. Physiol 1993; 64; 1-18

- 42- Phillippe M, Chein E.K Intracelluler Signaling and Phasic Myometrial Contraction. J. Soc. Gynecol Invest. 1998;5; 169-179
- 43- Cherian Thomas Effect of papaya latex extract on gravid and non-gravid rat uterine preparations in vitro. . Journal of Ethnopharmacology 70, 2000, 205-212
- 44- Perry W.L.M. Pharmacological experiments on isolated preparations (2.edition) Churchill Livingstone Edinburgh london and New York 1970, ss.2
- 45- Kazım Özdamar SPSS ile Biyoistatistik 4. baskı, Eskişehir 2001 ss.339-369
- 46- Hollingswort M, Edwards D, Miller M. Ergometrine-a partial agonist at 5HT receptors in the uterus isolated from the oestrogen-primed rat. European Journal of Pharmacology, 1988, 158, 79-84
- 47- Alex Gringauz Intraduction to medicinal chemistry. How drugs act and why 1997, pp 440-442
- 48- Makler M.A, Ducsay A.C, Veldhuis D.J et all. Maturation of spontaneus and agonist-induced uterine contraction in the peripartum mouse uterus. Biology of reproduction 1999, 61, 873-878
- 49- Miller G.B., De Beer E.J. The ability of ergotoxine to modify the contractile action of ergonovine on the isolated uterus.J.Pharmacol Exp. Ther. 1952, 104:412-415
- 50- Berde B.,Stürmer E. The Biological assay of oxytocin in the presence of ergometrine J.Pharm. Pharmacol. 1962 March 14:169-171
- 51- Ian Kitchen, Textbook of in vitro practical pharmaology. 1984 London pp:24-40
- 52- Uche Odum C. Pipkin F.B. Studies on the effects of nitrendipine on oxytocin, angiotensin II and ergometrine- induced contraction of pregnant human myometrium in vitro. British Journal of Obstetrics and Gynaecology August 1988 vol.95 pp.765-770
- 53- Uguru M.O, Okwuasaba F.K. Ekiyenchi E.E. Uguru V.E. Uterotonic properties of the methanol extract of monechma ciliatum. Journal of Ethnopharmacology 1998, 62; 203-208
- 54- Kitazawa T, Maezono Y. Taneike T. The mechanism of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist induced contraction in longitudinal muscle of the porcine uterus. European Journal of Pharmacology 2000, 390:185-195

- 55- Crankshaw D.J Pharmacological techniques for the in vitro study of the uterus. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 2001, 45:124-140
- 56- Kodja M.S., Houdeau E., Tannoudji J.C. et all. Catecholamines are not linked to myometrial phospholipase C and uterine contraction in late pregnant and parturient mouse. Journal of Physiology 2001, 536, 1 pp.123-131
- 57- Rubio E Nauarro-Badenes S. Palop U et all. The effects of histamine on the isolated mouse uterus. Journal of Autonomic Pharmacology 1999, 19, 281-289
- 58- Gibson A, Carvajal A. Agonist profile of ergometrine(ergonovine) on a population of postsynaptic  $\alpha$ - adrenoceptors. J. Pharm, Pharmacol 1988, 40;137-139
- 59- Fregnan G.B and Glasser A.H. Activity of eledoisin, other polypeptides and ergometrine on the uterus in situ of rabbit and other animal species. J. Pharm. Pharmacol. 1964, 16:744-75
- 60- Kawarabayashi T, Kishikawa T, Sugimori H. Effect of methylegometrine maleat(methergin) on electrical and mechanical activities of pregnant human myometrium. Gynecol obstet invest 1990, 29; 246-249
- 61- Suyama A., Kuriyama H. Mechanism of the ergonovine-induced vasoconstriction in the rabbit main coronary artery. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1984, 326; 357-363
- 62- Accorsi-Mendonça D. Correa F.M.A. Anselmo-Franci J.A. et all. Angiotensin actions on the isolated rat uterus during the estrus cycle: Influence of resting membrane potential and uterine morphology. Pharmacology 2002 65;162-169
- 63- Brede M. Hein L. Transgenic mouse models of angiotensin receptor subtype function in the cardiovascular system. Regulatory Peptides, January 2001 Vol.9, issue 3 pp.125-132
- 64- Takeda-Matsubara Y. Iwai M. Cui T.X et all. Roles of angiotensin type 1 and 2 receptors in pregnancy- associated blood pressure change. American Journal of Hypertension. August 2004 vol.17, 8; 684-689
- 65- Engstrom T. The regulation by ovarian steroids of prostaglandin synthesis and prostaglandin induced contractility in non-pregnant rat myometrium. Modulating effects of isoproterenol. Journal of Endocrinology (2001) 169,33-41

- 66- Blanks A.M, Thornton S. The role of oxytocin in parturition. Br. J. Obstetrics and Gynecology, April 2003 vol.110(suppl.20) pp.46-51
- 67- Fox D, Handberg G.M, Hartley M.L et all. Actions of some autocoids and peptids, including relaxin on costo-uterine muscle from rats. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 1989, 16; 561-569
- 68- Roberts J.S., Barcikowski B.,Wilson L.,et all. Hormonal and related factors affecting the release of prostaglandin F<sub>2α</sub> from the uterus. Journal of Steroid Biochemistry. June 1975 Vol.6 issue 6 pp.1091-1097
- 69- Nagai K, Tanaka T, Tsuruta K, Mori N. Regulation of plasental 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase activity by obstetric drugs. Prostaglandins Leukotriens Med. 1987 Oct; 29 (2-3): 165-173
- 70- M.A. Cruz, C. Gonzales. C.G. Acevedo, W.H Sepulveda, M.I. Rudolph. Effects of histamin and serotonin on the contractility of isolated pregnant and nonpregnant human myometrium. Gynecol Obstet. Invest. 1989;28:1-4
- 71-Hollingsworth M, Dascombe M.J, Price D, Acton L. Ergometrine and 5-hydroxytryptamine binding sites in rat brain and myometrium. J.Pharm. Pharmacol 1989, 41:637-638
- 72- Ichida S, Hayashi T, Terao M Selective inhibition by ketanserine and spiroperidol of 5HT induced myometrial contraction. European Journal of Pharmacology,1983, 96;155-158

## **EKLER**

### **Ek 1.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER**

NaHCO<sub>3</sub> (Merck)

NaCl (Merck)

KCl (Merck)

CaCl<sub>2</sub> (Merck)

Glukoz (Sigma)

Metilergonovin maleat (Biofarma İlaç Sanayi)

İndometazin (Sigma)

Ketanserin (Sigma)

Yohimbin (Sigma)

Prazosin (Sigma)

Losartan (Eczacıbaşı İlaç Sanayi)

DMSO (Sigma)

### **Ek 1. 2. ARAÇ VE GEREÇLER**

FDT 10 A Force Displacement Transducer (MAY)

TDA 96 Transducer Data Acquisition Sistem (MAY)

Polwin 96 yazılım (MAY)

B.S.L 3.6.7. Programı (MAY)

Pentium II Escort Bilgisayar

İzole Organ Banyosu (Harvard)

Hassas terazi (Shimadzu Libror AEU 120)

Mikroskop tablası (Olympus)

Termometre 305 (CLE)

Buzdolabı (Arçelik)

Derin dondurucu (Beko)

Çeşitli sabitleyici vidalar ve plastik hortumlar

Cerrahi malzemeler (makas, penset, iplik v.b.)

Cam laboratuvar malzemeleri (beher, mezür, balon v.b.)

## ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında Yunanistan/Gümölcine’de doğdu. İlk öğrenimini Bursa Ahmet Hamdi Tanpınar İlkokulu’nda, orta öğrenimini Süleyman Çelebi Lisesi ve lise öğrenimini Tophane Anadolu Teknik Lisesi Elektronik Bölümü’nde tamamladı. 1993 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’ne girdi ve 1999 yılında mezun oldu. 2000 yılından beri de Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır.

**TC.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

.....ait .....

.....adlı çalışma,  
jürimiz tarafından Farmakoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul  
edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza