

İZOLE SIÇAN UTERUSUNDA DOPAMİNİN ETKİLERİ

Dr. Nur Banoğlu (x)
Dr. Hasan Gacar (xx)
Dr. Nejat Gacar (x)
Dr. Yüksel Kesim (x)
Dr. Fatma Göçer (xxx)
Dr. İsmail Kara (xxx)

ÖZET:

Sıçan uterusuna çeşitli dozlarda dopamin uygulanarak kasılma sayısına, gücüne, süresine ve kasılmalar arası süreye etkisi incelendi. Dopaminin doza bağlı olarak genellikle depresif cevaplar oluşturduğu saptandı. Sonuçlar uterus hareketlerinin kontrolünde dopaminerjik sistemin rolü olabileceğini düşündürdü.

GİRİŞ VE AMAÇ: Yakın yıllara kadar endojen dopamin, adrenalın prekürsörü olarak değerlendirilirken, son zamanlarda kendine has sinirlerin ve sistemin mediyatörü olduğu kanıtlanmıştır. Dopaminin bu açıdan incelenmesi amacı ile, çeşitli doku ve organlarda etkileri belirlenerek dopaminerjik sistemin varlığı ve etkinlik derecesi araştırılmaktadır.

Günümüzde klasik farmakolojik yöntemler ve radyoligant bağlama yöntemleri insanda ve bazı hayvan türlerinde beyinde (Seemen, 1980), mezenter (Anvar ve Mason, 1979), böbrek (Goldenberg, 1972), koroner (Jeborrry, ve Marshall, 1977), dalak, karaciğer (Kayalp, 1983) ve serebral damar yataklarında, özofagus ve midede (Cox ve Ennis, 1979), prostat ve vasdeferensde (Hurst ve diğ. 1979), sürrenal korteksi ve paratiroid bezinde (İlhan, 1981 ve Kayaalp 1983) dopaminerjik invazyonun ve/veya reseptörlerin varlığını ortaya çıkarmıştır.

Söç konusu yayınların bir kısmında bazı organların dopamin dozuna bağlı bifazik cevaplarından bahsedilmektedir (Altura ve diğ. 1979).

Çalışmamızda izole sıçan uterusuna değişik dozlarda dopamin uygulanarak etkileri, bu etkinin doza bağlı olarak farklılık gösterip göstermediği incelenerek

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlileri.

(xx) Aynı Bilim Dalı Başkanı ve Profesörü.

(xxx) Aynı Bilim Dalı Yardımcı Doçentleri.

VII: Türk Farmakoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir. İstanbul, 1984.

hareketlerin kontrolünde dopaminerjik etkinliğin varlığı ve rolü belirlenmeye çalışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmamızda ağırlıkları 130-159 (149+11.8) gram arasında değişen 40 tane hiç doğum yapmamış genç dişi sıçan kullanıldı. Deneyden dört gün önce 25 ünite gebe kısraak serum gonadotropini, bir gün önce gene aynı miktar koryonik gonadotropin uygulanarak luteal faza gelmeleri sağlanan sıçanlar sabah aç karnına tartılarak uteruslarından her iki kornudan 2.5 santimlik parçalar alındı. İzole organ banyosuna tesbit edildi. Besleyici çözelti olarak dale solüsyonu (Kaymakçalan, Türker, 1964) kullanıldı. Hareketler Craass 7 model poligrafta 0.2 veya 0.5 hassasiyette kaydedildi.

Stabilize olması için bir saat beklenerek spontan ritmik hareketler kontrol cevaplar olarak yazdırıldıktan sonra, rezervuar konsantrasyonu 1, 10, 100 nanomolar ve 1,2,5,10,20 mikromolar olacak dozda dopamin uygulandı. Cevaplar her bir uygulamayı takiben 10 dakika süresince izlendikten sonra organ iki kez besleyici çözelti ile yıkandı. 15 dakika beklenerek bir sonraki doz uygulandı.

Verilerin istatistiki analizi tek yönlü sınıflamada 1019 numaralı programla varyans analizi metodu ile, uygulama ortalamalarının farkına ait önem kontrolleri ise Duncan testi ile yapıldı (Snedecor ve Corcham, 1971).

BULGULAR: Dopaminin uterustaki eylem profili dört parametrede incelendi.

- 1- Birim zamndaki kasılma sayısına,
- 2- Kasılma gücüne,
- 3- Kasılma süresine,
- 4- Kasılmalar arası süreye etkisi.

Tablo-1: Kontrol ve dopamin cevaplarının veri ortalamaları ve standart hataları.

Gruplar		kasılma sayısı	kasılma gücü gram	kasılma süresi saniye	kasılmalar arası süre/saniye
Kontrol	10	11.9±3.0	2.771±0.735	39.64± 1.35	18.0 ± 2.37
1 nm DA	10	11.0±2.3	1.569±0.461	34.36±10.49	19.0 ± 5.44
10 nm DA	10	8.5±2.4	1.796±0.465	36.03± 9.00	26.34± 8.73
100 nm DA	10	7.4±2.6	2.171±1.008	31.39±10.02	41.26±12.85
1 µm DA	10	6.9±3.1	2.001±1.318	25.10± 8.42	40.12±13.31
2 µm DA	10	9.8±4.4	1.877±1.361	23.74± 8.17	40.32±19.84
5 µm DA	10	9.5±2.9	1.369±1.100	25.42± 7.66	39.29±14.22
10 µm DA	10	10.1±3.8	0.980±0.802	24.45± 3.11	24.60± 3.99
20 µm DA	10	10.0±2.0	0.508±0.406	23.01± 3.00	33.18± 5.90

Tablo-2: Kontrol ve dopamin cevaplarının varyans analizi sonuçları

V.K.	S.V.	kasılma sayısı		kasılma gücü		kasılma süresi		kasılma arası süre	
		kare ort.	F	kare ort.	F	kare ort.	F	kare ort.	F
Uyg.	8	0.783	2.822 ^x	4.437	5.277 ^{xx}	389.341	6.886 ^{xxx}	867.927	5.326 ^{xxx}
Hata	81	0.277		0.841		56.534		162.934	

$F_c = 0.01_{(8,81)}$ 2 2.74 den büyük değerler x= önemli xx = çok önemli
xxx= en önemli

Dopaminin çeşitli dozlarının kendi aralarında ve kontrole oranla kasılma sayısında oluşturduğu etkiler önemli (0.01), kasılma gücü ve süresi ile kasılmalar arası süreye etkisi çok önemli (0.01) bulunmuş, dozlar arası önemlilik kontrolleri için Duncan analizi uygulanmıştır.

Tablo-3: Dopaminin çeşitli dozlarının 10 dakikadaki uterus kasılma sayısına etkisinin istatistiksel analizi.

Uygulamalar	1 μ m DA	100 nm DA	10 nm DA	2 μ m DA	5 μ m DA	20 μ m DA	10 μ m DA	1 nm DA
kontrol								
3.422	0.895 ^{xx}	0.734 ^{xx}	0.537 ^x	0.401	0.372	0.320	0.268	0.115
1 nm DA								
3.307	0.780 ^{xx}	0.619 ^x	0.422	0.206	0.257	0.165	0.122	
10 μ m DA								
3.154	0.627 ^x	0.496	0.269	0.133	0.104	0.012		
20 μ m DA								
3.142	0.655 ^x	0.454	0.287	0.210	0.092			
5 μ m DA								
3.050	0.523 ^x	0.378	0.265	0.029				
2 μ m DA								
3.021	0.494	0.333	0.236					
10 nm DA								
2.885	0.388	0.197						
100 nm DA								
2.668	0.161							
1 μ m DA								
2.527								

0.05 için $D_4 = 0.517$, $D_5 = 0.529$, $D_6 = 0.536$ dan büyük değerler x= önemli
0.01 için $n_7 = 0.689$, $D_8 = 0.710$ dan büyük değerler xx= çok önemli

Bu parametredeki veriler sayılarak elde edilmeleri ve küçük sayısal değerler olmaları nedeni ile istatistiksel analizde kare kökleri kullanılmıştır.

Tablo üçte görüldüğü gibi dopamin 10 nanomolardan başlayarak kasılma sayısını azaltmakta, bu azalma bir mikromolarda en önemli dereceye ulaşırken, doz yükseltildiğinde etki çoğalmamakta, aksine cevap sayısı kontrol değerlere yaklaşmaktadır.

Tablo-4: Dopaminin çeşitli dozlarının uterusun kasılma gücüne etkisinin istatistiksel analizi.

uygulamalar ve verileri	20 µm DA	10 µm DA	5 µm DA	1 nm DA	10 nm DA	2 µm DA	1 µm DA	100 nm DA
kontrol								
2.771 g	2.263 ^{xx}	1.784 ^{xx}	1.402 ^{xx}	1.205 ^{xx}	0.978	0.894 ^x	0.770	0.600
100 nm DA								
2.171 g	1.663 ^{xx}	1.184 ^x	0.892	0.605	0.375	0.294	9.170	
1 µm DA								
2.001 g	1.493 ^{xx}	1.014 ^x	0.632	0.435	0.205	0.124		
2 µm DA								
1.877 g	1.369 ^{xx}	0.980	0.508	0.311	0.081			
10 nm DA								
1.796 g	1.288 ^{xx}	0.809	0.427	0.230				
1 nm DA								
1.566 g	1.058 ^x	0.579	0.197					
5 µm DA								
1.369 g	0.861 ^x	0.382						
10 µm DA								
0.978 g	0.479							
20 µm DA								
0.508 g								

0.05 için $D_2 = 0.859$, $D_3 = 0.888$, $D_5 = 0.925$, $D_6 = 0.934$ den büyük değerler $x =$ önemli

0.01 için $D_4 = 1.186$, $D_5 = 1.193$, $D_6 = 1.218$, $D_7 = 2.219$, $D_8 = 1.241$ den büyük değerler $xx =$ çok önemli

Tablo dörtte görüldüğü gibi dopamin gerek nanomolar, gerekse mikromolar dozlarda uterusun kasılma gücünde azalma yapmakta, bu azalma yüksek dozlarda daha da barizleşmektedir.

Tablo-5: Dopaminin çeşitli dozlar nın uterus kasılma süresine etkisi

uygulamalar ve veriler	20 µm DA	2 µm DA	10 µm DA	1 µm DA	5 µm DA	100 µm DA	1 nm DA	10 nm DA
kontrol								
39.64 san	16.63 ^{xx}	15.50 ^{xx}	15.19 ^{xx}	14.54 ^{xx}	14.22 ^{xx}	8.25 ^x	5.28	3.61
10 nm DA								
36.03 san	13.02 ^{xx}	11.88 ^{xx}	11.58 ^{xx}	10.95 ^{xx}	10.61 ^{xx}	1.64	1.67	
1 nm DA								
34.36 san	11.35 ^{xx}	10.22 ^{xx}	9.91 ^{xx}	9.26 ^{xx}	8.94 ^x	2.97		
100 nm DA								
31.39 san	8.38 ^x	7.28 ^x	6.94	6.29	5.79			
5 µm DA								
25.42 san	2.41	1.28	0.97	0.32				
1 µm DA								
25.10 san	2.09	0.96	0.65					
10 µm DA								
24.45 san	1.44	0.31						
2 µm DA								
24.14 san	1.13							
20 um DA								
23.01								

3.05 için $D_2 = 7.04$, $D_3 = 7.287$, $D_5 = 7.758$ den büyük değerler $x =$ önemli

0.01 için $D_3 = 9.522$, $D_4 = 9.724$, $D_5 = 9.784$, $D_6 = 9.986$, $D_7 = 9.8998$,

$D_8 = 10.176$ dan büyük değerler $xx =$ çok önemli

Tablo beşte görüldüğü gibi dopamin uterus kasılmalarının süresini azaltmakta, bu azalma 100 nanomolar dozda önemli dereceye ulaşmakta, doz yükseldikçe çok önemli derecelere varan azalmalar gözlenmektedir. Hatta 20 mikromolar dopaminin etkisinin 100 nanomolare oranla önemli düzeyde azalma yaptığı görülmektedir. Buradan da anlaşılmaktadır ki dopamin gerek nanomolar, gerekse mikromolar dozlarda bu parametrede azalma oluşturmaktadır.

Tablo-6: Dopaminin çeşitli dozlarının uterus kasılmaları arasındaki süreye etkisi

uygulamalar ve veriler	Kontrol	1 nm DA	10 µm DA	10 nm DA	20 µm DA	5 µm DA	1 µm DA	2 µm DA
100 nm DA								
41.26 san	23.26 ^{xx}	22.18 ^{xx}	16.66 ^{xx}	14.92 ^{xx}	8.08	1.97	1.14	0.94
2 µm DA								
40.32 san	22.32 ^{xx}	21.24 ^{xx}	15.72 ^x	13.98 ^x	7.14	1.03	0.20	
1 µm DA								
40.12 san	22.12 ^{xx}	21.04 ^{xx}	15.52 ^x	13.78 ^x	6.94	0.38		
5 µm DA								
49.29 san	21.29 ^{xx}	29.21 ^{xx}	14.69 ^x	12.95 ^x	6.11			
20 µm DA								
33.18 san	15.18 ^x	14.10 ^x	8.58	6.84				
10 nm DA								
26.34 san	8.34	7.26	1.74					
10 µm DA								
24.60 san	6.60	5.52						
1 nm DA								
19.08 san	1.08							
kontrol								
18.00								

0.05 için $D_2 = 11.96$, $D_3 = 12.37$, $D_4 = 12.59$, $D_5 = 13.87$, $D_6 = 13.03$ den büyük değerler x= önemli

0.01 için $D_4 = 16.50$, $D_5 = 16.61$, $D_6 = 16.95$, $D_7 = 16.97$, $D_8 = 17.27$ den büyük değerler xx= çok önemli

Altıncı tabloda görüldüğü gibi dopamin kasılmalar arasındaki süreyi artırmakta, bu etki 100 nanomolarda en önemli dereceye ulaşmakta, doz yükseltildikçe etki artmamakta, çok az bir miktar azalarak devam etmektedir.

Bulgularımızdan anlaşılmaktadır ki dopamin luteal fazdaki izole sıçan uterus motilitesinde azalma oluşturmaktadır.

TARTIŞMA: Dopaminin kendine has sinirler ve reseptörler yanında adrenerjik sistemdeki etkileri sonucu doza bağlı olarak farklı cevaplar verdiği bilinmektedir (Goldenberg, 1972; Altura ve diğ. 1980; Kayaalp, 1983).

Bulgularımızda dopaminin doz yükseldiğinde kasılma sayısında düşük dozlara oranla daha az azalma oluşturduğu, hattâ kontrol cevaplara yaklaşan değerler saptanmıştır. Bu durum söz konusu yayınlarda işaret edilen bifazik etkilere uy- maktadır. Dopaminin yükselen dozla birlikte uterusu dopaminerjik etkisine ila- veten adrenerjik etki gösterdiği düşünülebilirse de hatırlanması gereken bir ayrıntı- ki deney hayvanı seçiminde bize sıçanı yeğlettirmiştir- sıçan uterusunun adrenerjik innervasyonudur.

Sjöberg (1967), uterusun adrenerjik innervasyonu ile ilgili geniş bir derleme- sinde tüm diğer laboratuvar hayvanlarında ve insanda hem uterus kasında hem de damarlarında adrenerjik innervasyon bulunduğunu, buna karşılık sıçanların uterus kasının adrenerjik innervasyondan yoksun olduğunu bildirmektedir.

Çalışmamızda dopaminin uygulanan tüm dozlarda uterusun kasılma gücünde azalma yaptığını, doz arttıkça etkinin de arttığını gördük. Sıçan uterus kasında adnenerjik innervasyon olmadığına göre dopamin adrenerjik etkisini sadece damar- lar üzerinde gösterecektir. Kayaalp (1983), dopaminin damarların beta adre- nerjik reseptörlerine etkisi olmadığını bildirmektedir. Bu durumda dopamin uterustaki vazopresör alfa reseptörleri etkileyerek vazokonstrüksiyon sonucu ute- rus kan akımını azaltarak motilitede azalma yapabilirse de bu etkinin önemsiz- liği açıktır. Fishburne (1980), gebe koyunlarda yaptığı bir çalışmada mukayeseli olarak dopamin ve dobutamin uygulaması her iki maddenin de kan akımın ileri derecede azalttığını, buna karşılık dopamin uterus hareketlerinde azalma yaparken dobutaminin tonusu etkilemediğini gözlemiştir.

Çalışmamızda dopamin uygulanan tüm dozlarda uterusun kasılma süresini azaltmış, kasılmalar arası süreyi uzatmıştır. Bu durum dopaminin kasılma gücünü azaltmasının indirekt bir sonucu olabileceği gibi bu parametrelerdeki direkt bir dopaminerjik etkinlik nedeni ile de oluşabilir.

Fishburne, yukarıda sözü edilen çalışmasında, dakikada kilogram başına 4 ve 8 mikrogram dopamin infüze ettiğinde uterus tonusunda azalma, 20 ve 40 mikrogramda ise doza paralel bir artma oluştuğunu bildirmekte, bu farklılığı dopaminin alfa adrenerjik etkisine bağlamaktadır. Çalışmamızda tek yönlü cevaplar görül- mesi sıçan uterus kasında adrenerjik innervasyon olmaması nedeniyledir. Bir an için Sjöberg'e ters düşerek innervasyon varlığını düşünmek bile, uterustaki gevşeme- den genellikle beta iki tipi reseptörlerin sorunlu olduğunu, dopaminin ise özel- likle beta bir tipi reseptörleri etkilediği, beta iki etkinliğinin yok denecek kadar az olduğu hatırlanırsa bu varsayım ortadan kalkar, uterustaki etkinin dopaminerjik sisteme ait olduğu görülür.

Çalışmamız, sonuç olarak, sıçan uterusunda dopaminerjik innervasyon ve/ veya reseptörlerin varlığını düşündürmekle, sıçan uterus hareketlerinin kontrolünde dopaminerjik sistemin rolü olabileceğini göstermektedir.

SUMMARY:

THE EFFECTS OF DOPAMINE ON THE ISOLATED RAT UTERUS

By administrating various doses of dopamine on rat uterus, its effects on the number, force, and duration of contraction and on the interval between contractions were investigated. It was determined that, dopamin resulted in generally depressive responses in accordance with the doses. According to the findings, it was concluded that there could be a role dopaminergic cystem in the control of uterine motility.

KAYNAKLAR:

1. Altura BM, Gebrewold, A, Lassoﬀ S. Biphasis responsiveness of rat pial arterioles to dopamine: Direct observation on the microcirculation, Brit. J. Pharmacol, 1980: 69, 543.
2. Anvar N, Masen DFJ. The action of dopamine on constrictor responses in the perfused rat mesenteric artery. Brit. J. Pharmacol. 1979: 66: 497.
3. Cox B, Ennis C. Mechanism of action of dopamine on the guinea-pig isolated gastroesophageal junction. Brit. J. Pharmacol. 1979: 66: 180.
4. Fishburne, JJ, Meis PJ, Urban RB, Greiss FC, Wheeler, AS, James FM, Swain MF, Rhyne AL. Vascular and uterine responses to dobutamine and dopamine in the gravid ewe. A.J. Obstet. Gynecol. 1980: 137, 944.
5. Goldenberg LI. Cardiovascular and renal actions of dopamine: Potential clinical applications. Pharm. Rev. 1972, 24: 1.
6. Hurst MJ, Marshall I, Hasmyth PA. Dopamine inhibition of the twitch response of the mouse isolated vas deferens. Brit. J. Pharmacol. 1979: 66, 131.
7. İlhan M. Vasküler homeostaziste katekolaminlerin rolü. V. Türk Farmakoloji kongresi. Nüve Matbaası, 1981: 5.
8. Jeboory A, Marshall, RJ. The effect of dopamine and dobutamine isolated coronary vascular smooth muscle of the pig. Brit. J. Pharmacol. 1977: 59: 514.
9. Kayaalp, O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt: 3, Ankara: Nave Matbaası, 1983, 1807.
10. Kaymakçalan, Ş, Türker K. Deneysel farmakoloji. Ankara Üniversitesi Tıp Bülteni, yayınları. 1964: 7.
11. Seeman P. Brain dopamine receptors. Pharm. Rev. 1980: 32: 229.

12. Sjöberg, NO. The adrenergic transmitter of the female reproductive tract: Distribution and functional changes. *Acta physiol. scand.* 1966: suppl. 305:1.
13. Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods. Iowa: The Iowa State University Press. 1971: 258.