

SIÇAN UTERUS HAREKETLERİNE DOPAMİN , BROMOKRİPTİN VE APOMORFİNİN ETKİLERİ

Dr. Nur BANOĞLU xxx

Dr. Hasan GACAR xx

Dr. Yüksel KEŞİM xxx

ÖZET

İzole sıçan uterusuna üç değişik doz aralığında dopamin, bromokriptin ve apomorfin uygulanarak kasılma sayısına, gücüne, süresine ve kasılmalar arası süreye etkisi incelendi. Söz konusu maddelerin kasılma gücünü ve süresini çok önemli, kasılma sayısını ise önemsiz derecede azaltırken kasılmalar arası süreyi önemli derecede artırdıkları görüldü. Sonuçlar sıçan uterus hareketlerinin kontrolünde dopaminerjik sistemin rolünün varlığı konusundaki öngörülerini destekledi.

GİRİŞ

Otonom sinir sisteminde adrenerjik ve kolinerjik sistemlere ilaveten dopaminerjik bir sistemin varlığının kanıtlanması, bu sistemin çeşitli organlardaki etkinliği konusundaki çalışmaları yoğunlaştırılmıştır. Uterusta dopaminerjik cevaplarla ilgili çalışmalara az da olsa rastlanmaktadır (1,2).

Birçok araştırmacı dopaminin dopaminerjik reseptörler yanında klasik adrenerjik reseptörlerle etkileşme veya refleks etkiler oluşturmak suretiyle adrenerjik sistemi de etkileyebildiğini bildirmektedirler (3,4,5,6). Buradan hareketle çalışmamızda dopaminin uterustaki etkilerini adrenerjik etkinliği olmadığı bilinen diğer iki dopaminerjik agonist, bromokriptin ve apomorfin ile karşılaştırmak üzere izole sıçan uterusunda söz konusu maddelerin etkileri gözlenmeye çalışılmıştır.

x : Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi XX. Kuruluş Yılı Genel Tıp Kongresinde sunulmuştur.
16-20 Haziran, 1986

xx : Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı Başk. Prof. Dr.

xxx : Aynı anabilim Dalı Uzmanları

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda ağırlıkları 130 - 159 (149 $\pm$ 11.8) gram arasında değişen 40 tane hiç doğum yapmamış genç dişi sıçan kullanıldı. Deneyden dört gün önce 25 ünite gebe kısrak serum gonadotropini (PMS), bir gün önce aynı miktar koryonik gonadotropin (HCG) uygulanarak luteal faza gelmeleri sağlanan sıçanlar sabah ac karnına tartılarak uteruslarından her iki kornudan 2.5 santimlik parçalar alındı. İzole organ banyosuna tesbit edildi. Besleyici çözelti olarak Dale Sölüsyonu kullanıldı (7). Hareketler Grass 7 model poligrafta 0.2 ve 0.5 hassasiyette kaydedildi.

Stabilize olması için bir saat beklenerek spontan ritmik hareketler kontrol cevaplar olarak yazdırıldıktan sonra, rezervuar yoğunluğu 5.10.20 mikromolar olacak şekilde üçer doz halinde dopamin, bromokriptin ve apomorfine uygulandı. Herbir uygulamayı takiben 10 dakika süresince cevaplar incelendikten sonra organ parçası iki kez besleyici çözelti ile yıkandı. En az 15 dakika beklenerek hareketler normale döndükten sonra 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 (8).

BULGULAR

Uterus hareketleri dört parametrede incelendi:

- 1- Birim zamandaki kasılma sayısı,
- 2- " " kasılma gücü,
- 3- " " süresi
- 4- Kasılmalar arası süre

Tablo 2'de görüldüğü gibi dopamin, bromokriptin ve apomorfine'nin değişik dozları arasında ve kontrol grubuna oranla kasılma sayısına etkileri öremsiz bulunduğundan Durcan testi uygulanmamış, diğer parametrelere uygulanmıştır.

Tablo 3'de görüldüğü gibi dopamin uterus kasılma gücünü önemli bir derecede inhibe ederken, bromokriptin dopamine oranla daha az olmakla birlikte hemen hemen aynı güçlülükte etki göstermekte, apomorfine'nin oluşturduğu azalma önemsiz olmaktadır.

Her üç madde de uterusun kasılma süresini doza bağlı olarak gittikçe artan miktarlarda inhibe etmektedir. Bu parametrede en güçlü etkiyi bromokriptin göstermektedir ki 20 mikromolar bromokriptin aynı miktar dopamin ve apomorfine oranla daha fazla azalma yapmaktadır.

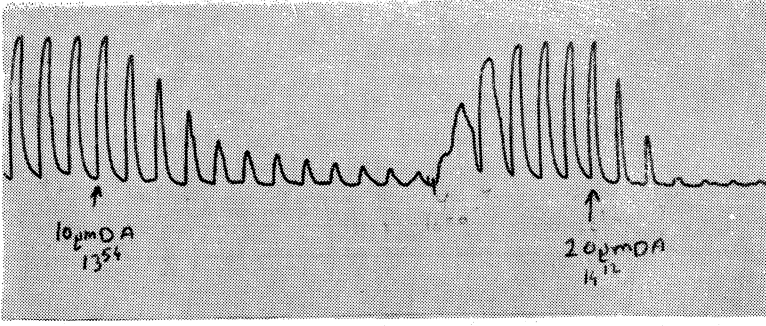
Tablo-1: Kontrol, Dopamin, Bromokriptin ve Apomorfın Uygulanan Grupların Veriortalamları ve Standart Hataları

Gruplar ve Verileri	n	Kas. sayısı	Kas. gücü g	Kas. Süresi sn	Kasılma ara- sı süre sn
Kontrol	10	11.9±3	2.717±0.735	39.64±1.35	18.00±2.37
5 µm DA	10	9.4±2.9	1.369±1.100	24.42±7.66	39.29±14.22
10 µm DA	10	9.2±3.8	0.987±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±4.90
5 µm Bcr	10	10.8±3.3	1.932±0.864	33.37±8.40	14.28±4.68
10 µm Bcr	10	12.3±2.3	1.667±0.445	26.20±4.91	18.20±4.91
20 µm Bcr	10	11.8±3.1	1.281±0.368	19.43±4.48	31.21±16.42
5 µm AP	10	9.0±2.3	2.819±1.044	31.25±8.96	23.47±4.44
10 µm AP	10	9.6±3.0	2.198±0.698	23.58±8.58	21.12±4.50
20 µm AP	10	10.3±3.8	2.426±0.900	21.32±7.14	20.18±4.64

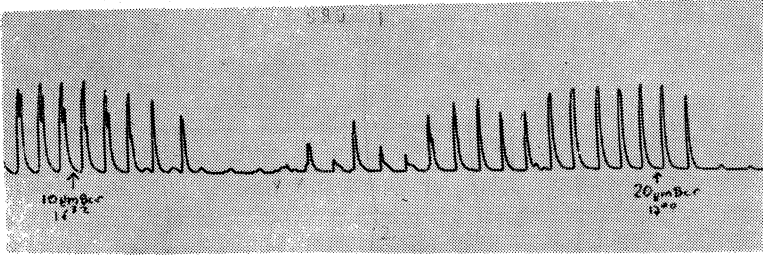
Tablo- 2: Dopamin, Bromokriptin ve Apomorfın Uygulanan Grupların Kendi Aralarında ve Kontrol Grubuna Oranla Varyans Analizi Sonuçları

V.K.	S.V.	Kas. Sayısı	Kas . gücü	Kas. Süresi	Kas. arası
		Kare. ort.	F ort.	kare. ort.	F ort.
Uyg	9	0.309	1.488	4.947	364.256
Hata	90	0.207	3.731	0.011	41.813
			xx	xxx	xxx
			8.71	584.737	8.926
				65.406	

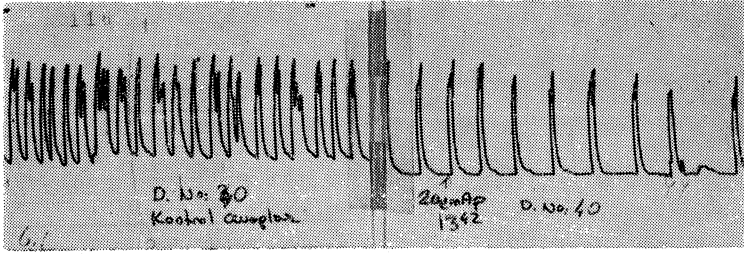
$F_c - 0.01 (9.90) \equiv 2.637$ den büyük değerler xx, xxx — çok önemli



Resim - 1 : 10 ve 20 mikromolar dopaminin uterus hareketlerine etkisi



Resim- 2 : 10 ve 20 mikromolar bromokriptinin uterus hareketlerine etkisi



Resim- 3 : İzole sıçan uterusunda kontrol cevaplar ve 20 mikromolar apomorfinin uterus hareketlerine etkisi

Dopamin ve agonistleri uterusun kasılmaları arasındaki süreyi artırmakta, bu etki apmorfine oranla dopamin ve bromokriptinde daha güçlü görülmektedir.

Bulgularımız luteal fazdaki izole sıçan uterusunda nicel olarak küçük farklılıklar göstermekle birlikte nitelik olarak dopamin, bromokriptir ve apomorfine aynı yönde etki göstererek hareketlerde azalma yaptıklarını göstermektedir.

Tablo- 3 : Dopamin, Bromokriptin ve Apomorfinin Çeşitli Dozlarının Uterusun Kasılma Gücüne Etkisinin İstatistiksel Analiz

GRUPLAR ve Verileri	20µm DA	10µm DA	20 µm Bcr	5 µm DA	10 µm Bcr	5 µm Bcr	10 µm Ap	20 µm Ap	Kontrol
5 µm AP									
2.819 g	2.311 ^{xx}	1.832 ^{xx}	1.538 ^{xx}	1.450 ^{xx}	1.142 ^{xxx}	0.887 ^x	0.621	0.393	0.048
Kontrol									
2.771 g	2.263 ^{xx}	1.784 ^{xx}	1.490 ^{xx}	1.402 ^{xx}	1.104 ^{xx}	0.839 ^{xx}	0.573 ^x	0.345	
20 µm Ap									
2.426 g	1.918 ^{xx}	1.439 ^{xx}	1.145 ^{xx}	1.057 ^x	0.5749	0.494	0.228		
10 µm Ap									
2.198 g	1.690 ^{xx}	1.211 ^{xx}	0.917 ^x	0.829 ^x	0.531	0.266			
5 µm Bcr									
1.932. g	1.424 ^{xx}	0.945 ^x	0.6421	0.463	0.265				
10 µm Bcr									
1.667 g	1.149 ^{xx}	0.68	0.386	0.298					
5 µm DA									
1.369 g	0.861 ^x	3.382	0.088						
20 µm Bcr									
1.281 g	0.773 ^x	0.294							
10 µm DA									
0.987	0.479								
20 µm DA									
0.508 g									

0.05 için $D_2=0.732$, $D_3=0.757$, $D_4=0.770$ den büyük değerler x = önemli,

0.01 için $D_4=1.010$, $D_4=1.016$, $D_6=.016$, $D_6=1.037$, $D_7=1.038$, $D_8=1.047$, $D_9=1.065$ den büyük değerler xx = çok önemli

Tablo-4 : Dopamin, Bromokriptir ve Apomorfinin Çeşitli Dozlarının Uterusun Kasılma Süresine Etkilerinin İstatistiksel Analizi

GRUPLAR ve Verileri	20 µm Ber	20 µm APp	20 µm DA	10 µm DAp	10 µm DA	5 µm DA	10 µm Ber	5 µm Ap	5 µm Ber
Kontrol									
39.64. san.	20.11 ^{xx}	198.32 ^{xx}	16.63 ^{xx}	16.06 ^{xx}	15.19 ^{xx}	14.22 ^{xx}	13.44 ^{xx}	8.29 ^{xx}	6.27 ^x
5 µm Ber									
33.37 san.	13.84 ^{xx}	12.05 ^{xx}	10.36 ^{xx}	9.79 ^{xx}	8.92 ^{xx}	7.95 ^{xx}	7.17 ^x	2.12 ^{xx}	
5 µm Ap									
31.25 san.	11.72	9.93	8.24	7.67	6.80	5.83	5.05		
10 µm Ber									
26.20 san.	6.67	4.88	3.19	2.62	1.75	0.78			
5 µm DA									
24.42. san.	5.89	4.10	2.41	1.84	0.97				
10 µm DA									
24.45 san.	4.92	3.13	1.44	0.87					
10 µm Ap									
23.58 san.	4.05	2.26	0.57						
20 µm DA									
23.01 san.	3.43	1.69							
20 mm Ap									
21.32 san.	1.79								
20 µm Ber									
19.53. san.									

0.05 için D₁=5.743, D₂=6.06, Dk264, D₄=6.377, D₅=6.420, D₆=6.602 den büyük değerler x = önemli,
0.01 için D₂=7.941, D₃=8.186, D₄=8.349, D₅=8.411, D₆=8.484, D₇=8.595, D₈=748 D₉=8.189 dan büyük değerler xx = çok önemli

Tablo- 5 : Dopamin, Bromokriptin ve Apomorfinin Çeşitli Dozlarının Uterus Kasılmaları Arasındaki Süreye Etkilerinin İstatistiksel Analizi

GRUPLAR ve Verileri	5 µm Bcr	Kontrol	10 µm Bcr	20 µm Ap	10 µm Ap	5 µm Ap	10 µm DA	20 µm Bcr	20 µm DA
5 µm DA									
39.29 san.	24.01 ^{xx}	21.29 ^{xx}	21.09 ^{xx}	10.01 ^{xx}	18.17 ^{xx}	15.72 ^{xx}	14.69 ^{xx}	8.08 ^x	6.11
20 µm DA									
33.18 san.	17.9 ^{xx}	15.18 ^{xx}	14.98 ^{xx}	13.00 ^{xx}	12.06 ^{xx}	9.61 ^{xx}	8.58 ^x	1.97	
20 µm Bcr									
31.21 san.	14.93 ^{xx}	13.21 ^{xx}	13.01 ^{xx}	10.93 ^x	10.09 ^x	7.64	6.61		
10 µm DA									
24.6 san.	9.32 ^x	6.6	6.4	4.42	3.48	1.03			
5 µm Ap									
23.57 san.	8.29 ^x	5.50	5.37	3.39	2.45				
10 µm Ap									
21.12 san.	5.84	3.12	2.92	0.94					
20 µm Ap									
20.18 san.	4.9	2.18	1.98						
10 µm Bcr									
18.20 san.	2.92	0.2							
Kontrol									
18.00	2.72								
5 µm Bcr									
14.28 san.									

0.05 için $D_2=7.56$, $D_3=7.814$, $D_4=8.134$, $D_6=8.236$ dan büyük değerlerde $x =$ önemli,

0.01 için $D_3=10.21$, $D_4=10.429$, $D_5=10.493$, $D_6=10.71$, $D_7=10.722$, $D_8=10.914$, $D_9=11.003$ den büyük değerlerde $xx =$ çok önemlidir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda izole sıçan uterusunda dopamin, bromokriptin ve apomorfin ile gözlediğimiz etkiler bu maddelerin dopaminerjik sistemi etkilediğini kanıtlayan çeşitli yayınlarca da desteklenmektedir.

Woolf (9), 21 günlük gebe ve yeni doğum yapmış sıçanlarda dopamin, apomorfin ve bromokriptinin prolaktin salgısına etkisini incelemiş, üçünün de hücre kültüründe prolaktin salgısını çok önemli derecede azalttığını gözleyerek haloperidolun bromokriptinin etkisini antagonize edememesi üzerine prolaktin salgısındaki dopaminerjik regülasyonun mevcut deneylerde gösterilenlerden daha kompleks bir mekanizma ile oluşabileceğini bildirmektedir.

Dolphin ve arkadaşları (10), bromokriptinin sıçanlarda dopamin kadar güçlü bir lokomotor aktivite artışı yaptığını, bu etkinin pimozid ve fenoksibenzamin tarafından antagonize edilebilmesinden hareketle rodentlerde bromokriptinin yaptığı lokomotor aktivite artışının hem noradrenalin hem de dopamin reseptörlerine bağlı kompleks bir olay olduğunu, noradrenerjik inhibisyonun presinaptik DA reseptörleri aracılığı ile oluştuğunu belirtmektedirler.

Cox ve Lee (11), sıçan beyninde çeşitli bölgelere dopamin ve apomorfin uygulamasının oluşturduğu hipotermiyi karşılaştırmışlar, 20 mikromolar dozlarda apomorfinin dopaminden daha güçlü etki gösterdiğini saptamışlardır.

Schmidt (12), apomorfinin sıçanlarda L-Dopa ve dopamin kadar güçlü bir hiperglisemi yaptığını bildirmektedir.

Bromokriptin ve apomorfinin dopaminerjik etkinliğini santral etkilerle ortaya koyan bu yayınlar bizim bulgularımızı desteklemekte, çalışmamız izole sıçan uterusunda bromokriptin ve apomorfinin dopamin gibi etki yaptığını göstermektedir.

Kayaalp(13) ve Seeman(14), bromokriptin ve apomorfinin özellikle D2 tipi reseptörlere affinite gösterdiklerini D1 tipinde bromokriptinin güçlü antagonist, apomorfinin ise parsiyel agonist veya antagonist etki yapabileceklerini yazmaktadırlar. İlhan (4) da bunu desteklemektedir.

Seeman (14), periferik dopaminerjik reseptörlerin daha çok D1 tipinde olduğunu bildirmekteyse de mevcut etkileri bu iki tip reseptörle açıklamanın mümkün olamayacağını, D3 ve D4 tipi reseptörlerin de var olabileceğini öngörmektedir. Bu yayınlar bulgularımızdaki etki gücü farklılıklarını destekler ve açıklar niteliktedir.

Sonuç olarak şunu söyleyebiliriz ki sıçan uterusunda her üç dopaminerjik madde de nitel olarak aynı yönde, fakat nicel olarak bazı değişkenlikler gösteren etkiler yapmışlardır. Buradan hareketle uterus hareketlerinin otonomik kontrolünde dopaminerjik sistemin rolü olabileceği kanısına varılmıştır.

SUMMARY

THE EFFECT OF DOPAMINE- APHOMORPHINE AND BROMOCRIPTINE ON THE ISOLATED RAT UTERUS

By administering three various doses of dopamine, apomorphine and bromocriptine, their effects on the number, force and duration of contraction and on the interval between contractions were investigated. It was seen that these substances produced a very significant decrease in force and duration of contraction, and a slight decrease in number of contraction, while a significant increase in the interval between contractions was observed. The results supported the theories which suggested a role of dopaminergic system in the control of uterine motility.

KAYNAKLAR:

- 1- Fishburne, J.I., et. al.: Vascular and uterine responses to dobutamine and dopamine in the gravid ewe, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 137: 944-51, 1980.
- 2- Banoğlu, N., Gacar, H., Gacar, N., ve ark.: İzole sıçan uterusunda dopaminin etkileri, 7. Türk Farmakoloji Kongresi, İstanbul, 1984, Atatürk Üniv. Tıp. Bül. 3: 313 1986.
- 3- Goldenberg, L.I.: Cardiovascular and renal actions of dopamine: Potential clinical applications, *Pharm. Rev.* 24: 1-30, 1972.
- 4- Alwood, M.J., Cobbold, A.F., Ginsburg, J.: Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline and dopamine, *Brit. Med. Bull.* 19: 132-136, 1963.
- 5- Kayaalp, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt: 3, Nüve Matbaası, Ankara, 1983, 1807-1810.
- 6- Farmer, J.B.: Indirect sympathomimetic action of dopamine, *J. Pharmac. Pharmac.* 18: 261-262, 1966.
- 7- Kaymakçalan, Ş., Türker, K.: Deneysel Farmakoloji, Ankara Üniversitesi, Tıp fakültesi yayınları, Sayı: 142, 1964.
- 8- Snedecor, G.W., Cochran, W.G.: Statistical Methods, The Iowa State University Press, Iowa, 1971, 258-338.
- 9- Woolf, P.D.: Resumption of prolactin secretion after dopaminergic inhibition differential effects of dopamine and its agonists, *American J. Physiol.* 240: 700-704 E, 1981.
- 10- Dolphin, A.C., Jenner, G.D., Marsden, A., Sawaya, M.C.B.: Central dopaminergic and noradrenergic component of bromocriptine-induced locomotor activity in mice. *Br. J. Pharmac.* 49: 467p, 1977.

- 11- Cox, B., Lee, T.F.: Location of receptors mediating hypothermia after injection of dopamine agonists in rats. *Brit., J. Pharmac.* 59: 467-468p, 1977.
- 12- Schmidt, M.J.: Dopamin agonists induced hyperglycemia in rats: Effects of lergotril mesylate, *Eu. J. Pharm.* 59: 95-109, 1979.
- 13- Kayaalp, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt: 2, Nüve matbaası, Ankara, 1982, 969-994, 1505-1530.
- 14- Seeman, P.: Brain dopamine receptors, *Pharm. Rev.* 32: 229-313, 1980.
- 15- İlhan, M.: Vasküler homeostaziste katekolaminlerin rolü, V. türk Farmakoloji Kongresi, 4-6 Eylül, 1980, Ankara, Kongra Kitabı, Nüve Matbaası, 1981, 5-14.