

İZOLE SIÇAN UTERUS HAREKETLERİNİN KONTROLÜNDE DOPAMİNERJİK SİSTEMİN ROLÜx

Dr. Nur BANOĞLU (xx)

Dr. Hasan GACAR (xxx)

ÖZET

İzole sıçan uterusuna dopaminerjik antagonist olarak haloperidol, metoklopramid ve klorpromazin, antikolinerjik olarak atropin, alfa adrenerjik reseptör blokleri olarak fenoksibenzamin ve ergonovin, beta bir adrenerjik bloker olarak propranolol önce tek, daha sonra çeşitli kombinasyonlar halinde, dopaminden beş dakika önce uygulanarak 20 mikromolar dopaminin etkisini önleme dereceleri araştırıldı. Dopaminin sıçan uterusunda oluşturduğu kasılma gücü azalmasında ve kasılmalar arası süre artışında dopaminerjik sistemin rolünün önemli, kasılma sayısı ve süresindeki azalmada etkinliğinin özellikle beta bir reseptörler aracılığı ile olmak üzere adrenerjik sistemin de katkısı bulunduğu kanısına varıldı.

GİRİŞ:

Dopaminin kendi reseptörleri yanında adrenerjik reseptörleri de etkilediği bilinmektedir. Özellikle beta bir adrenerjik ve yüksek dozlarda alfa adrenerjik reseptörleri etkiler (1,2,3,4). Adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesine neden olur (3). Noradrenalin prekürsörü olarak az da olsa adrenerjik sinirlerde de bulunduğu ve bu iki maddenin benzer nitelikte floresans gösterdiği göz önüne alındığında periferik dokulardaki dopaminerjik inervasyonu açıkça göstermenin ne derece zor olduğu anlaşılır. Bu durum göz önüne alınarak çalışmamızda yüksek doz dopaminin izole sıçan uterusundaki etkilerini,

1- Değişik kimyasal yapıdaki üç dopamin antagonistinin önleme derecesinden hareketle uterustaki dopaminerjik etkinliğin,

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

(xx) Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı uzmanı

(xxx) Aynı Anabilim Dalı Başkanı, Prof. Dr..

2- Alfa ve beta adrenerjik blokerlerin ve atropinin önleme derecesinden hareketle dopaminin uterustaki etkilerinde alfa ve beta adrenerjik veya kolinerjik sistemin etkinlik derecesinin, farmakolojik olarak belirlenmesi amaçlandı.

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 kısrak serum gonadotropini (PMS), bir gün önce aynı miktar kor-yonik gonadotropin (HCG) 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 kullanıldı (4). Hareketler Grass 7 model poligrafta 0.2 veya 0.5 hassasiyette kaydedildi.

Stabilize olması için bir saat beklendikten sonra spontan ritmik hareketler kontrol cevaplar olarak yazdırılarak ilaç uygulamasına başlandı. Dozlar rezervuar çözelti hacmi göz önüne alınarak ön çalışmalarda saptanan şekilde verildi. Antagonistlerin tek tek veya çeşitli kombinasyonlar halinde uygulanmasından beş dakika sonra rezervuar yoğunluğu 20 mikromolar olacak dozda dopamin (DA) ilave edildi. Dopaminerjik antagonist olarak rezervuar yoğunluğu 5 mikromolar olacak dozda haloperidol, (Hp) metoklopramid (Mchl) ve klorpromazin, (Cpz) antikolinerjik olarak atropin sülfat, (At) alfa adrenerjik bloker olarak fenoksibenzamin (PBA) ve ergonovin maleat, (E) beta bir adrenerjik reseptör blokeri olarak metoprolol tartrat, (M) beta bir ve iki bloker olarak propranolol hidroklorür (Pr) kullanıldı. İstatistiki analiz tek yönlü sınıflamada 1019 numaralı varyans analizi ile yapıldı. Muamele ortalamalarının farkına ait önem kontrollerinde ise Duncan testi kullanıldı (6).

BULGULAR :

Çalışmamızda kullanılan maddelerin uterustaki eylem profili dört parametrede incelendi.

- 1- Birim zamandaki uterus kasılma sayısına,
- 2- Kasılma gücüne,
- 3- Kasılma süresine
- 4- Kasılmalar arası süreye etkileri.

20 mikromolar dopamin kasılma sayısına önemli bir etki yapmadı. Buna karşılık kasılma gücü ve süresini çok önemli derecede azaltırken kasılmalar arası

süreyi uzattı. Kullanılan antagonistlerin bazıları dopaminin sözkonusu etkilerini az veya çok önlerken, bir kısmı da hiç etkili olmadı veyahut etkileri artırdı (Tablo 1).

Tablo-1: Kontrol, Dopamin ve Antagonist+Dopamin Uygulanan Grupların Veri Ortalamaları ve Standart Hataları

Gruplar ve Verileri	n	Kas.sayı	Kas. gücü g	Kas. süresi sn	Kasılma arası süre sn
Kontrol	10	11.9±3	2.771±0.735	39.64± 1.35	18.00±2.37
20 mm DA	10	10.0±2	0.508±0.406	23.01± 3.0	33.18± 5.9
Hp + DA	10	8.5±1.1	1.444±0.518	29.15± 2.86	40.15± 5.92
Mchl + DA	10	8.2±3.1	1.430±0.986	24.13± 8.9	51.38± 5.95
Cpz + DA	10	9.2±2.4	1.044±0.422	23.29± 8.3	27.31± 9.07
At + DA	10	8.5±3.8	0.775±0.515	21.26±11.75	58.34±12.03
PBA + DA	10	5.8±3.5	0.948±0.638	23.34± 7.66	23.39± 8.38
E + DA	10	9.2±2.3	1.233±0.279	25.33± 9.33	22.41± 5.34
M + DA	10	8.3±1.9	1.671±0.457	40.27±12.9	26.53±11.86
Pr + DA	10	9.1±1.4	1.919±0.709	30.34±10.3	29.04± 8.91
Pr+E+DA	10	11.6±7.6	1.947±0.641	30.43± 5.7	33.39± 2.79
Pr+E+At+ DA	10	10.1±1.6	1.996±0.665	32.03± 7.41	30.39± 5.05
Pr+E+At+ Hp	10	10.7±5.6	1.784±1.128	27.36±11.00	33.23± 3.79
Pr+E+At+ Hp+DA	10	8.5±3.9	1.797±1.079	26.27±11.15	40.49± 9.97

Tablo-2: Çeşitli Antagonistlerden Sonra Uygulanan Dopaminin Varyans analizi

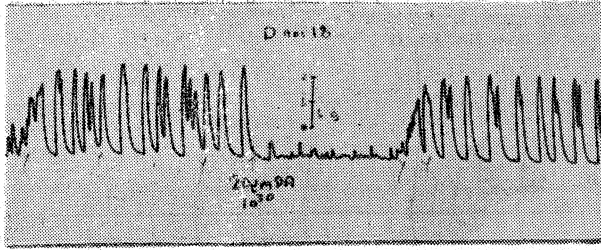
V.K. S.V.	Kas. sayısı		Kas. gücü		Kas. süresi		Kas. arası süre	
	kare.	F	kare.	F	kare.	F	kare.	F
	ort.		ort.		ort.		ort.	
Uyg. 13	0.8048	2.236 ^x	3.5163	7.183 ^{xx}	353.305	3.873 ^{xx}	1817.925	2.232 ^x
Hata 126	0.3598		0.4895		93.362		814.353	

$F_c = 0.01 (13 \ 126) = 21.8$ den büyük değerler

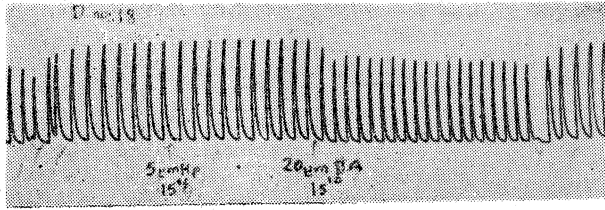
x = önemli

xx = çok önemli

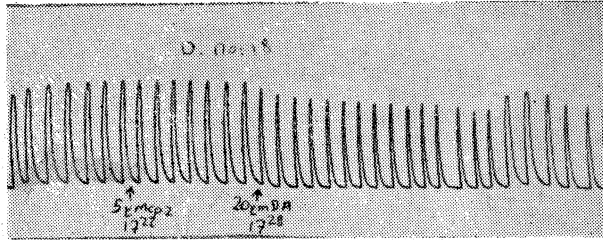
Uygulamaların uterus hareketlerinin her parametresindeki etkileri varyans analizinde önemli veya çok önemli bulundu (Tablo 2). Uygulamalar arası önem kontrolleri için Duncan analizi uygulamasının sonuçları 3,4,5,6 numaralı tablolarda gösterildi.



Resim-1: İzole sıçan uterusunda 20 mikromolar dopaminin oluşturduğu inhibisyon

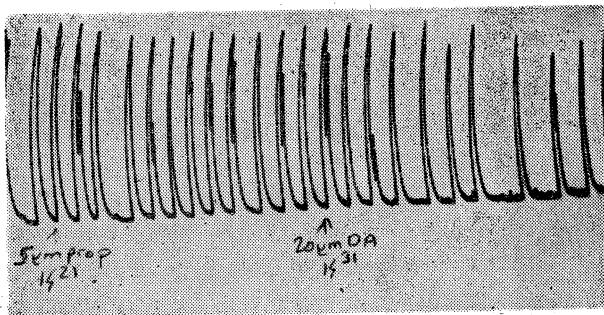
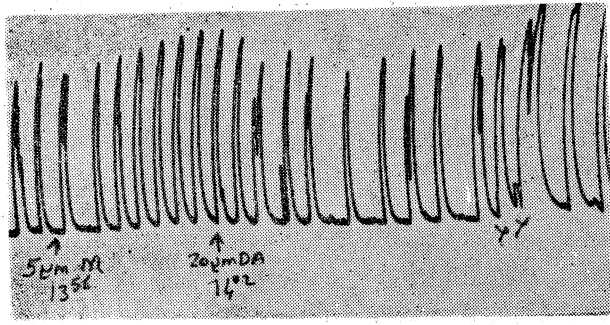
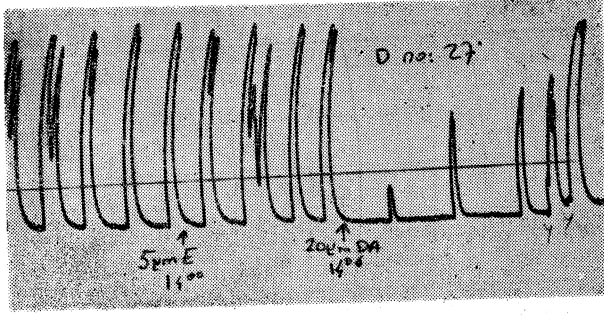
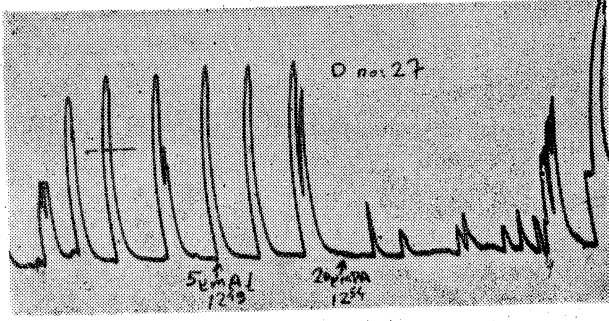


Resim-2: Aynı denekte haloperidol uygulamasını takiben dopaminin etkileri



Resim-3: Aynı denekte klorpromazin uygulamasını takiben dopaminin etkileri

Antagonistleri takiben dopamin uygulaması uterus kasılma sayısında önemsiz bir miktar azalmaya neden oldu. Bu azalma fenoksibenzaminde önemli düzeydeydi (0,01). Dopaminin kasılma gücünde yaptığı azalmayı haloperidol ve metoklopramid çok önemli derecede önledi (0,01), fakat kontrol düzeyine çıkaramadı. Antagonistlere rağmen kontrole oranla önemli güç azalması görüldü. Adrenerjik sistemin tümüyle blokajı kontrole en yakın cevabı sağlamışsa da kontrol grubuyla arasındaki fark yine de önemlidir (0,05). Buradan anlaşılabileceği gibi dopamin izole sıçan uterusunun luteal fazında oluşturduğu kasılma gücü kaybının çok önemli bir kısmını dopaminergik sistem aracılığı ile yaparken yine aynı önemdeki bir miktar etkiyi diğer sistemler aracılığı ile oluşturmaktadır.



Resim-4: Çeşitli antagonistleri takiben uygulanan 20 mikromolar dopaminin uterus hareketlerine etkileri.

At atropin, E ergonovin, M metoprolol, Prop propranolol

Dopaminerjik antagonistler dopaminin kasılma süresinde oluşturduğu azalmayı önemsiz dercede önlediler. Metoprolol dopaminin etkisini tamamen önleyerek kasılma süresini kontrol grubunun üstüne çıkardı. Bu durum dopaminin oluşturduğu süre azalmasının adrenerjik sistem aracılığı ile olduğunu, dopaminerjik sistemin katkısının önemsizliğini göstermektedir.

Kasılmalar arası sürede kontrole en yakın cevaplar sırasıyla ergonovin, metoprolol ve klorpromazin ile alındı. Fenoksibenzamin, atropin, metoklopramid ve haloperidol uygulaması kasılmalar arası, sürenin uzamasına neden oldu.

Bulgularımız luteal fazdaki izole sıçan uterusunda dopaminin etkilerinin kısmen dopaminerjik sistem aracılığı ile oluştuğunu göstermekte ve uterus hareketlerinin kontrolünde dopaminerjik sistemin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

TARTIŞMA:

Çalışmalarımızda dopaminin uterustaki etkilerini kullandığımız tüm antagonistlerin gerek tek başlarına gerekse kombinasyonlar halinde bütünüyle önleyemediklerini gördük. Bu durum etkilerin dopaminerjik sistem yanında adrenerjik sistemin de katkısı ile geliştiğini telkin etmektedir. Yalnız bu arada hatırlamamız gereken husus sıçan uterus inervasyonunun ayrıcalığıdır. Sjoberg (7), tüm, labratuvar hayvanları ve insanda hem uterus kasında hem de uterus damarlarında adrenerjik inervasyon olduğunu, buna karşılık sıçanların uterus kasının adrenerjik inervasyondan yoksun olduğunu, sadece uterus damarlarında inervasyonun bulunduğunu bildirmektedir. Bu durumda dopamin uterustaki adrenerjik etkisini sadece damarlar üzerinde gösterecek, alfa reseptörler yoluyla vazokonstriksiyon yaparak tonusu azaltacağı düşünülse bile izole uterusda önemli olmayacaktır. Zaten adrenerjik blokerlerin dopaminin etkilerini tamamen önleyememeleri de olayda adrenerjik etkinliğin sınırlılığının kanıtıdır.

Bunun yanında, kullandığımız dopaminerjik blokerler de aynı şekilde tam bir blokaj sağlayamadılar. Bu durum dopaminerjik sistem kavramının henüz tümüyle aydınlatılamamış ve bu nedenledir ki antagonistleri konusundaki bilgilerimizin yetersiz kalmış olmasından kaynaklanabilir. Seeman (8), ve Kayaalp (3) bugün için bilinen ve kullanılan antagonistlerin daha çok D2 tipi dopamin reseptörlerini etkilediğini, D2 lerin de daha çok merkezi sinir sisteminde bulunduğunu, periferik reseptör tip ve antagonistlerinin henüz tümüyle aydınlatılamadığını bildirmektedirler. Halen periferik çalışmalarda denenenen antagonistler organdan organa ve çalışmadan çalışmaya değişen etki gücü farklılıkları göstermişlerdir.

Cox ve Ennis (9), izole kobay gastroözofagal birleşim bölgesinde dopaminin gevşeme yaptığını saptayarak sözkonusu organın motilite ve tonusunun kont-

rolünde dopaminerjik sistemin rolünü vurgulamakta, kullandıkları antagonistlerden spiperidol, domperidon ve haloperidolun ve bu bölgede ve aortik stripte dopaminin etkilerini önlerken, pimozid ve metoklopramidin etkisiz kaldığını bildirmektedir. Buna karşılık Kayalap(3), periferik vasküler dopaminerjik cevapları en iyi şekilde metoklopramid ve bulbokapninin bloke ettiğini bildirmektedir. Anwar (10), rat mezenterik arterinde dopaminin oluşturduğu depresif etkiyi haloperidolun önlediğini yayınlamıştır. Bu yayınlar periferik dopaminerjik reseptör blokajının değişkenliğini gösterir. Ayrıca bilinen D_1 ve D_2 reseptörlerinin dopaminin etkilerini açıklamaya yetmeyeceği öngörüsü hatırlanmalıdır (4).

Bu arada kullanılan bazı antagonistlerin değişik sistemlerle etkileşimleri -haloperidol ve klorpromazin alfa adrenerjik blokör, ergonovin dopaminerjik uyarandır-, dopaminin kolinerjik, serotonerjik, gabaerjik, histaminerjik, enkefalinergik mediatör salınımındaki rolü hatırlanıldığında dopaminerjik sistemle ilgili çalışmaların zorluğu ortaya çıkar sanıyoruz.

Biz, çalışmamızda dopaminin sıçan uterusundaki etkilerinin dopaminerjik, adrenerjik ve kolinerjik blokörlerle antagonizasyon derecesini göstermeye çalıştık. Sonuç olarak sıçan uterusunun kontrolünde dopaminerjik sistemin rolü vardır diyor, bu etkinin mekanizması ve derecesine ileri düzeyde çalışmaların açıklık getireceğine inanıyoruz.

SUMMARY

THE ROLE OF DOPAMINERGIC SYSTEM IN CONTROL OF CONTRACTIONS OF ISOLATED RAT UTERUS

For the isolated rat uterus, haloperidol, methaclopramid and chlorpromazine as dopaminergic antagonists, atropine as anticholinergic, phenoxybenzamine and ergonovine as alpha adrenergic receptor blocker were applied first alone and then as several combinations. This application was carried out 5 min. before dopamine administration in order to determine the degree to which they prevented the effect of 20 micromolar of dopamine.

It was concluded that the role of dopaminergic system was marked in decreasing the contractility force produced by dopamine in rat uterus and increasing the duration between contractions and that adrenergic system could contribute the contraction duration and number especially by beta-one adrenoceptors.

KAYNAKLAR:

- 1- Goldenberg, L.I.: Cardiovascular and renal actions of dopamine: Potential clinical applications, Pharm. Rev. 24: 1-30, 1972.

- 2- Alwood, M.J., Cobbold, A.F., Ginsburg, J.: Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline, and dopamine, Brit. Med. Bull. 19: 132-136, 1963.
- 3- Kayaalp, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt: 3, Nüve Matbaası, Ankara, 1983, 1807-1810, 2214-2215.
- 4- Farmer, J.B.: İndirect sympatomimetic action of dopamine, J. Pharmac. Pharmac. 18: 261-262, 1966.
- 5- Kaymakçalan, Ş., Türker K.: Deneysel Farmakoloji, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi yayınları, Sayı: 142, 1964.
- 6- Snedecor, G.W., Cochram, W.G.: Statistical Methods, The Iowa State University Press, Iowa, 1971-, 258-338.
- 7- Sjöberg, N.O.: The adrenergic transmitter of the female reproductive tract: Distribution and functional changes. Acta Physiol. Scand. Suppl. 305: 1-32, 1967.
- 8- Seeman, P. : Brain dopamine receptors, Pharm. Rev. 32: 229-313, 1980.
- 9- Cox, B., Ennis, C: Mechanism of action of dopamine on the guinea-pig isolated gastroesophageal junction. Br. J. Pharmac. 66: 180-181p, 1979.
- 10- Anvar, N., Mason, D.F.J.: The action of dopamine on constrictor responses in the perfused rat mesenteric artery, Br. J. Pharmac. 66: 497-498p, 1979.