

# Kalsiyum Kanal Blokerleri, Antimuskarinik, Trankilizan ve Antiprostaglandin Ajanların Spontan Tubal Kasılmaya Etkileri

Dr. Ömür Taşkın, Dr. Cazip Üstün, Dr. Arif Kökçü,  
Dr. Şükrü Çokşenim, Dr. Sedef Gidener, Dr. Burçin Erturan  
*Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Farmakoloji Anabilim Dalı*

✓ 100 normal tuba uterina'nın kasılmalarının değişik farmakolojik ajanlarla etkileşimleri çalışıldı. Kalsiyum kanal blokerlerinin (verapamil, nifedipin), antiprostaglandin (dikloferanak sodyum), trankilizan (diazepam), antimuskarinik (hiyosin) ajanların artan dozlarına paralel, artan miktarlarda tübal kasılma inhibisyonu oluşturdukları bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Tübal kasılma, kalsiyum kanal blokeri, antimuskarinik, antiprostaglandin, trankilizan.

✓ **Effects of calcium channel blockers, antimuscarinic, tranqulizer and prostoglandin synthese inhibitor agents on spontaneous tubal contractions**

In this article, 100 human tuba uterinas' spontaneous activities were examined under the influences of varius pharmacological agents. Calcium channel blockers (verapamil, nifedipine), prostaglandin synthese inhibitor (diclofenac sodium), tranqulizer (diazepam) and spazmolytic agent (hyoscine) inhibited spontaneous contractions of tuba uterina with increasing dosages.

**Key words:** Tubal contraction, calcium channel bloker, antimuscarinic, prostoglandin synthese inhibitor, tranqulizer.

Bilindiği gibi insan tuba uterinaları ovumu kontraktıl ve silier aktiviteleri ile uterin kaviteye taşırlar<sup>(1)</sup>. Tubal molilite; yaş, pelvik iltihabi hastalık sekelleri, hormonal düzeyler gibi bir çok faktörlerden etkilenebildiği gibi farklı klinik olgularda kullanımı tercih edilen bazı farmakolojik ajanlardan da sekonder olarak etkilenecek infertiliteden ektopik gebeliğe kadar çeşitli fertilitte sorunları yaratabilir<sup>(2,3)</sup>. Bu çalışmadaki amacımız; verapamil, hiyosin, diklofenak sodyum, nifedipin ve diazepam gibi farklı amaçlarla, fakat sıklıkla kullanılan farmakolojik ajanların tuba uterinanın kontraktıl fonksiyonuna etkilerini araştırmaktadır.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ondokuzmayıs Ün. Tıp Fak.

Kadın Hast. ve doğum Anabilim Dalı ve Farmakoloji Anabilim Dalında yapılmıştır. 1/6/1990-1/12/1990 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle histerektomi yapılmış olan ve laparatomilerinde belirgin tubal patoloji göstermeyen 50 hastadan 100 adet fallopian tüp elde edilmiştir. Tüpler Ringer sıvısı (153,9 mMol/lit NaCl, 2,68 mMol/lit KCl, 1, 80 mMol/lit CaCl<sub>2</sub>, 1,19 mMol/lit NaHC<sub>3</sub>, %100 O<sub>3</sub>, pH=8.4) içeren cam kaplarda üniversitemiz Farmakoloji laboratuvarına bekletilmeden nakledildi. Laboratuvarında örnekler 50cc hacimli banyo içerisinde 37°C da oksijenlendirilen ringer solusyonlu organ banyosuna izotonik olarak asılarak 1 gr. ağırlık altında 1 saat dinlendirildi. Kasılma ve gevşemeler spontan olarak izotonik transducer aracılığı ile Harvard osilografda yazdırıldı. Çalışmada kullanılan farmakolojik ajanlar artan doz-

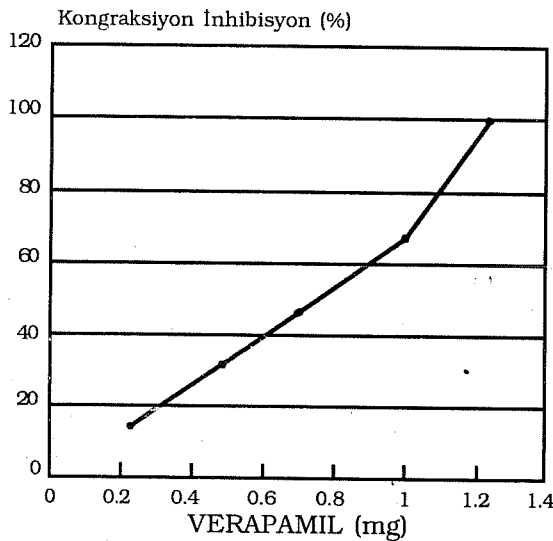
larda organ banyosuna eklenerek, spontan kasılmalar üzerindeki inhibisyon etkileri araştırıldı. Her bir farmakolojik ajan için 20 tubal preparat kullanıldı. Doza bağımlı olarak kasılma inhibisyonlarının ortalamaları karşılaştırıldı. Kasılma inhibisyon yüzdelerinin doza bağımlı doz cevap eğrileri çizildi. Ortalamalar, ortalama± standart hata olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalar student t testi ile yapıldı.

### BULGULAR

Organ banyosuna artan dozlarda verapamil eklendiğinde, 0,25mg'da 1.79mm., 0.5mg'da 3.18±0.197mm., 0.75mg'da 4.08±0.273 mm., 1mg'da 6.525±0.206mm., 1.25mg'da ise 10.231±0.77mm tubal kasılma inhibisyonu gözlenmiştir. Yapılan istatistiksel analizde kasılma inhibisyonu arasındaki farklılıklar anlamlı (p<0.001) bulunmuştur (Tablo:1, Şekil.1).

TABLO I : VERAPAMIL'İN ARTAN DOZLARININ SPONTAN TUBAL KONTRAKSİYONLARINA ETKİSİ

Doz (mg)	0.25	0.5	0.75	1	1.25
Kasılma inhibisyonu (mm)	1.79	3.18±0.197	4.08±0.273	6.525±0.206	10.23±0.77
P<	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

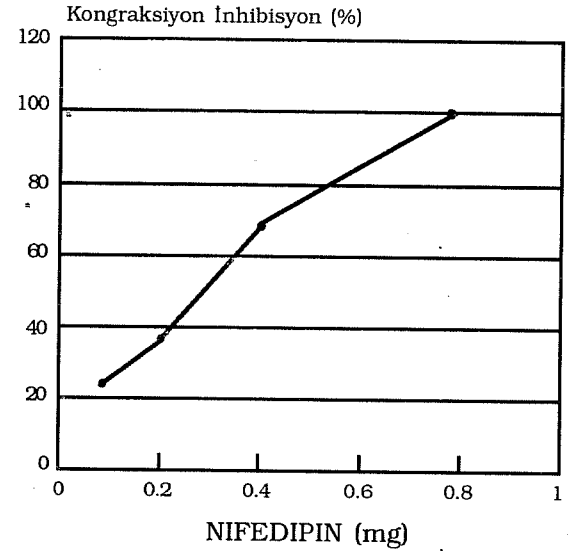


Şekil 1: Verapamil dozuna göre kontraksiyon inhibisyon yüzdesinin değişimleri.

Organ banyosuna 0.1mg nifedipin eklendiğinde 1.93±0.34mm; 0.2mg nifedipin eklendiğinde 2.76±0.33mm; 0.4mg nifedipin eklendiğinde 5.49±0.72mm; 0.8mg nifedipin eklendiğinde ise 8.24±0.98mm'lik kasılma inhibisyonu gözlenmiştir. Yapılan istatistiksel analizde artan nifedipin dozu ile oluşan kasılma inhibisyonu arasında anlamlı (p<0.001) bir ilişki bulunmuştur (Tablo:II, Şekil II).

TABLO II: NIFEDİPİN'İN ARTAN DOZLARININ SPONTAN TUBAL KONTRAKSİYONLARINA ETKİSİ

Doz (mg)	0.1	0.2	0.4	0.8
Kasılma inhibisyonu (mm)	1.93±0.34	2.76±0.33	5.49±0.72	8.24±0.98
P<		0.05	0.001	0.001



Şekil II: Nifedipin dozuna göre kontraksiyon inhibisyon yüzdesindeki değişimler

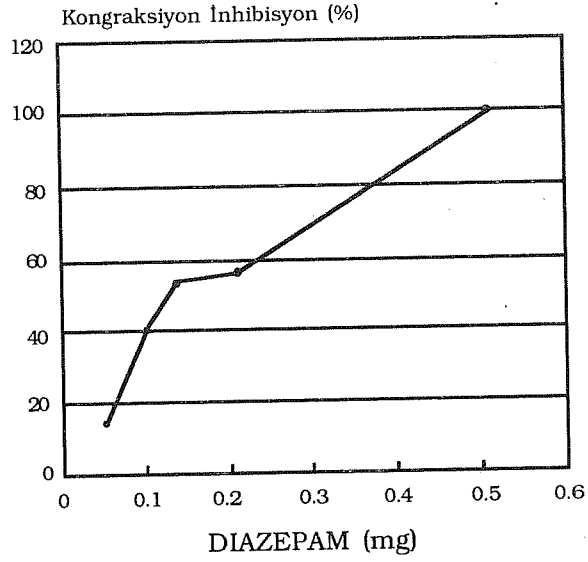
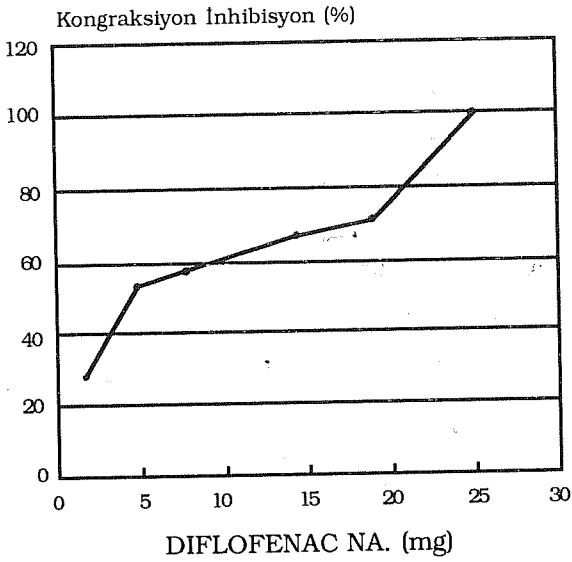
Diklofenak sodyum organ banyosuna artan dozlarda eklendiğinde ise 2.2mg'da 6.91±0.89mm; 5mg'da 13.03±1.03mm; 10mg'da 15.08±1.04mm; 15mg'da 17.39 ± 1.37mm; 20 mg'da, 19.43 ± 1.04 mm; 5mg'da 26.07 ± 0.99 mm'lik kasılma inhibisyonu sağlamış ve yapılan istatistiksel analiz anlamlı (p<0.001) bulunmuştur (Tablo:III, Şekil III).

TABLO III : DİKLOFENAK SODYUM'UN ARTAN  
DOZLARININ SPONTAN TUBAL  
KONTRAKSİYONLARA ETKİSİ

Doz (mg)	2.2	5	10	15	20	25
Kasılma	6.91±	13.03±	15.08±	17.39±	19.43±	26.07±
inhibisyonu (mg)	0.89	1.03	1.04	1.37	1.04	0.99
P<	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	

TABLO IV : DIAZEPAM'IN ARTAN DOZLARININ  
SPONTAN TUBAL KONTRAKSİYONLARA  
ETKİSİ

Doz (mg)	0.05	0.1	0.15	0.20	0.5
Kasılma	3.90±	11.83±	16.52±	16.53±	29.45±
inhibisyonu (mm)	0.27	1.49	0.72	0.99	1.53
P<		0.05	0.01	0.01	0.001

Şekil III : Diklofenak sodyum dozuna göre  
kontraksiyon inhibisyon yüzdesindeki  
değişmeler

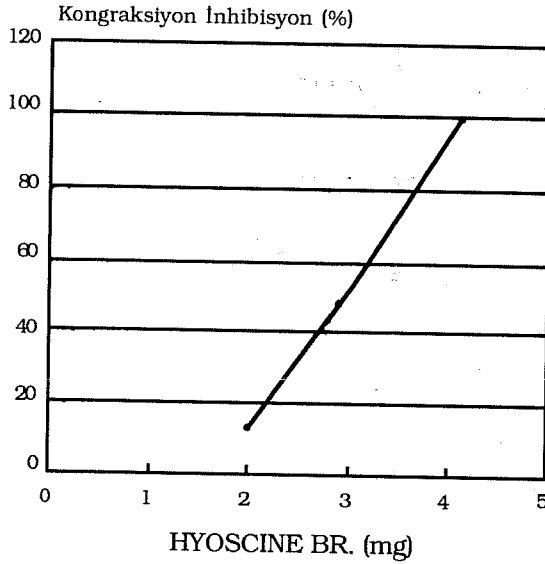
Organ banyosuna 0.05mg diazepam eklendiğinde 3.900±0.27mm; 0.1 mg diazepam eklendiğinde 11.83±1.49mm; 0.15 mg diazepam eklendiğinde 16.52±0.72mm; 0.20 mg diazepam eklendiğinde 29.45±1.53mm'lik kasılma inhibisyonu olmuştur. Diazepamın dozu arttıkça kasılma inhibisyonu da anlamlı (p<0.001) olarak artmıştır (Tablo: IV, Şekil: IV).

Şekil IV: Diazepam dozuna göre kontraksiyon  
inhibisyon yüzdesindeki değişmeler.

Organ banyosuna artan dozlarda hiyosin eklendiğinde ise 2mg'da 2.54±0.21mm; 3mg'da 10.22±1.24 mm; 4mg'da 20.93±0.92mm'lik kasılma inhibisyonu gözlenmiştir. Doz arttıkça kasılma inhibisyonunda anlamlı şekilde (p<0.001) artmıştır (Tablo V, Şekil V)

TABLO V : HIYOSİN'İN ARTAN DOZLARININ SPONTAN TUBAL KONTRAKSİYONLARA ETKİSİ

Doz (mg)	2	3	4
Kasılma inhibisyonu (mm)	2.54±0.21	10.22±1.24	20.93±0.92
P <	0.001	0.001	0.001



Şekil V: Hiyosin dozuna göre kontraksiyon inhibisyon yüzdesindeki değişimler

### TARTIŞMA

Literatürde kalsiyum kanal blokerlerinin tubal motiliteyi etkilediğine ilişkin yayınlar vardır (3). Bizim çalışmamızda da kalsiyum kanal blokerleri olan Verapamil ve Nifedipin'in tubal motiliteyi doza bağlı olarak inhibe ettikleri gözlenmiştir. Tablo I ve II de özetlemeye çalıştığımız gibi, Verapamil ve Nifedipin'in doz artışına paralel olarak kasılma inhibisyonu artmaktadır ve yapılan istatistiksel analiz dozlar arası kasılma inhibisyonu farkının anlamlı olduğunu göstermiştir ( $p < 0.001$ ).

Prostaglandinlerle yapılan çalışmalar, PGF2  $\alpha$ 'nın tubal kontraktiletiyi belirgin şekilde artırdığını göstermiştir (4,5,6,7). Bu nedenle çalışmamızda antiprostaglandin ajanların tubal motilite üzerine etkilerini araştırdık ve doza bağımlı olarak spontan tu-

bal kasılmayı inhibe ettiğini saptadık. Çalışmamızda antiprostaglandin madde olarak denediğimiz diklofenak sodyum doza bağımlı olarak anlamlı derecede tubal kasılma inhibisyonu sağlanmıştır (Tablo III, Şekil III) ( $p < 0.001$ ).

Trankilizan bir ilaç olan Diazepam bu etkisini, artan dozları ile paralel olarak kas relaksasyonu ve santral sinir sistemi uyandırılabilirliğini artırarak gösterir (8). Günümüzde çeşitli amaçlarla kullanılan bir kimyasal maddedir. Diazepamın kas gevşetici etkisini, tuba uterinadaki düz kas üzerinde de göstererek, tubal motiliteyi de azalttığını gözledik. Diazepamın bu etkisi dozuna bağımlı olarak önemli derecede ( $p < 0.001$ ) arttı (Tablo: IV, Şekil:IV).

Deneylerimizde antimuskarinik ajan olarak kullandığımız hiyosin günümüzde histerosalpingografi öncesi ve sonrasında tubal spazmı önlemek amacı ile yaygın olarak kullanılmaktadır (9). Hiyosin'i organ banyosuna eklediğimizde artan dozlarına paralel olarak tubal kasılmayı inhibe edici etkisinin önemli derecede ( $p < 0.001$ ) arttığını gözledik (Tablo V, Şekil V).

Sonuç olarak, antiprostaglandin, kalsiyum kanal blokörü, trankilizan ve antimuskarinik ajanların spontan tubal motiliteyi inhibe edebildikleri, bu ajanların artan dozları ile inhibisyon oranlarının da arttığı görülmüştür. Bu nedenle, bu ajanların kullanımının fertilite arzu eden kadınlarda subfertiliteye neden olabileceği düşünülebilir.

**Geliş Tarihi:** 8.5.1991

**Yayına Kabul Tarihi:** 26.11.1991

### KAYNAKLAR

1. Martti D. Palkinen M.O., Tubal physiologic consideration in ectopic pregnancy. Clin. Obst. Gynecol. 30(1): 165, 1987.
2. Korenega M. Kadata T. Changes in mechanical properties of the circular muscle of the isthmus of the human fallopian tube in relation to hormonal domination and postovulating time. Fertil. Steril.. 36(3):343. 1981.

- 3 Laszlo A. Nadasy GL. Menos E.. Effect of pharmacological agents on the activity of the circular and longitudinal smooth muscle layers of human fallopian tube ampuller segments. *Acta Physiol. Hung.* 72(1): 123. 1988.
- 4 Caschetto S. Lindblom B. Wiguist N. et al.. Prostaglandins and the contractile function of the human oviductal ampulla. *Gynecol. Obstet. Invest.* 10(5):212. 1979.
- 5 Tonp N. Cindblom B., The influence of prostoglandin synthetase inhibition on the spontaneous contractile activity and induced responses of the human oviduct. *Acta Physiol. Scand.* 107, 181, 1979.
- 6 Sundberg F, Ingleman-Sundberg L, Rydin G., The effect of prostoglandin E2 on the human uterus and the fallopian tubes invitro. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 42: 269. 1963.
- 7 Cotinho Em. Maia HS., The contrartile response of the human uterus, fallopian tubes and ovary to prostoglandin invivo. *Fertil Steril.* 22(4): 539. 1971.
- 8 Victor M. Adams R., Depressants, stimulants and psychotogenic druas. *Principles of internal medicine.* Mc. Graw-Hill Kogakusha Ltd. Tokyo. 1974 . 690-92.
- 9 Garcia R. Amelor R et al., Histerosalpingography. *Current therapy of infertility.* Tronoto, Mosby Company. 1984, . 1-3.

