



DERLEME/REVIEW

Beta 3 Adrenoseptörlerin Hikayesi ve Etkileri

Story and Effects of Beta 3 Adrenoceptors

Ayper Boğa Pekmezekmek¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

It has been known since the 19th century that sympathetic nerves cause various effects in the human body. The existence of more than one adrenergic receptor was first suggested by Ahlquist in 1948 and many researchers stated that the number of these receptors is unknown. Later in 1984, the presence of an atypical β adrenoceptor (AR) in white and brown fat in rodents was revealed by a scientist named Arch, and these ARs were named β_3 AR.

In the light of this information, the first human β_3 -ARs were cloned in 1989, and these ARs were found to be localized in the intestine and adipose tissue, as in rodent β_3 -ARs. In studies conducted in animal models, findings have been obtained that β_3 AR agonists have thermogenic, antilipogenic, anti-obesitic, antidepressant effects, cause relaxation in the human gallbladder and urinary bladder, and can be used to prevent preterm birth. Preterm birth is one of the most complex and important challenges in obstetrics. Despite nearly 40 years of research and clinical progress, the incidence of preterm birth has unfortunately not changed today. It is thought that further studies are needed on this subject.

Keywords: β_3 AR, agonists, antiobesity, anti depressant, preterm labor.

ÖZET

Sempatik sinirlerin insan vücudunda çeşitli etkilere yol açtığı 19.yüzyıldan itibaren bilinmektedir. Birden fazla adrenerjik reseptör olduğu Ahlquist tarafından ilk olarak 1948 yılında ileri sürülmüş ve birçok araştırmacı tarafından bu reseptörlerin sayısının bilinmediği ifade edilmiştir. Daha sonra 1984 yılında Arch adlı bilim adamı tarafından kemirgenlerde beyaz ve kahverengi yağda atipik bir β adrenoseptör (AR) varlığı ortaya konulmuş ve bu AR'ler β_3 AR olarak adlandırılmıştır. Bu bilgilerin ışığında 1989 yılında ilk insan β_3 -ARs klonlanmış ve bu AR'lerin kemirgen β_3 -AR'lerdeki gibi barsak ve yağ dokusunda lokalize olduğu bulunmuştur. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, β_3 AR agonistlerinin termojenik, antilipojenik, anti obesitik, antidepresan etki gösterdiği, insan safra kesesi ve idrar kesesinde gevşemeye neden olduğu ve preterm doğumu önlemede kullanılabilceği yönünde bulgular elde edilmiştir. Preterm doğum, obstetrideki en karmaşık ve önemli zorluklardan biridir. Yaklaşık 40 yıllık araştırma ve klinik ilerlemeye rağmen günümüzde preterm doğum insidansı maalesef değişmemiştir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: β_3 AR, agonistler, antiobesite, antidepresan , preterm doğum

Giriş

Katekolaminlerin keşfi, fizyoloji, biyokimya ve farmakoloji alanlarında çok önemli bir çığır açmıştır. Daha hormon kelimesi literatüre girmemişken, ilk olarak epinefrin endokrin bezlerden saf formda elde edilmiştir. Ayrıca yapı ve biyosentezi ilk açığa kavuşturulan hormondur¹.

Vücudumuza adrenal medulla ve sempatik sinir sonlanmalarından salgılanan katekolaminler etkilerini hücre membranında yer alan reseptörlerine bağlanarak yaparlar². Bu reseptörler epinefrin ve norepinefrin'in vücuttaki çok çeşitli etkilerine aracılık ederler. Başlangıçta alfa1,alfa2 ve β_1 ve β_2 olarak ayrılmışlardır. Sonraları, bilim adamları, beyaz ve kahverengi yağ dokusu ve sindirim sistemi gibi bazı dokularda, lipoliz, oksijen tüketimi ve düz kas gevşemesi gibi β reseptörlerinin aracılık ettiği etkilerin, sadece β_1 veya β_2 reseptörlerinin etkisi ile uyumlu olmadığını keşfetmişlerdir³⁻⁵.

Derlemedeki amacımız β_1 ve β_2 adrenoseptörlerinin (AR) etkileri ile uyumlu olmayan diğer etkilere aracılık eden β_3 AR 'nin bulunuşu ve etkileri hakkında bilgi vermektir.



β_3 Adrenoseptörlerin Keşfi

Adrenal özütlerin pressör etkisi ilk olarak Oliver ve Schaffer tarafından 1895 yılında gösterilmiştir. Bu bilim adamları köpeklerde yapmış oldukları deneylerde, adrenal özütün kan basıncını artırdığını ve dalağı konstrikte ettiğini göstermişlerdir⁶. Ardından 1899 yılında Abel bu katekolaminlerin aktif formuna epinefrin adını vermiştir. Bu aktif formun reseptörlerinin düz kas üzerinde bulunan alfa(α) ve beta (β) olduğunu ve bu reseptörlerin sırasıyla eksitator ve inhibitör cevap oluşturduğunu yazmıştır. Ayrıca Abel bu çalışmada adrenoseptör sayısının tam olarak bilinmediğini de belirtmiştir⁶.

β_1 , β_2 keşfinden yaklaşık 50 yıl sonra sonra, adrenoseptör β_3 (ADRB3) olarak bilinen üçüncü bir AR' den bahsedilmiş ve bu reseptörlerin sayısının belirsiz olduğu ifade edilmiştir⁷⁻⁹.

1970' lerin ikinci yarısında ve 1980' lerin başında 3 ilaç şirketi seçici olmayan sempatomimetik ajanların kemirgenlerde termojenik ve antiobezite aktivitesini içerecek ve bu ajanların yol açtığı istenmeyen etkilerden arındırılmış ilaçlar tasarlamaya çalışırken, kemirgen kahverengi ve beyaz yağ hücrelerinde aktive(aktif) atipik β reseptörlerini tanımlamışlardır¹⁰.

Harms ve ark.'göre (1976), 1974'ten itibaren, araştırmacılar sıçan beyaz adiposit β -adrenoseptörünün atipik olduğuna dair kanıtlar toplamışlar, ancak çalışmalarında sadece antagonistleri kullanmışlardır³. Bu antagonistler β_1 ve β_2 AR' lere göre daha düşük etki göstermişlerdir¹¹. Bu çalışmalardan önce Furchgott (1972), bağırsağın çeşitli bölümlerindeki atipik β -AR yi gösteren antagonist verileri gözden geçirmiştir¹².

Bilim adamları yağ dokusunda eksprese edilen adiposit reseptörlerinin β_3 AR olarak adlandırılmasını istemişler ve atipik adiposit β_3 -adrenoseptörünü tanımlamak için bu adın kullanılmasına karşı çıkan araştırmacılarla tartışmalar yapmışlardır^{9,13-17}.

Kısa bir süre sonra da katekolaminlerde çeşitli metabolik süreçlerin kontrolünde ilave β -AR'lerin yer aldığı ifade edilerek; " β_3 -adrenojenik reseptör" olarak anılan üçüncü β -AR'yi kodlayan bir insan geni izole edildiği bildirilmiştir. Bu gen ile transfekte edilmiş (çıplak veya saflaştırılmış nükleik asitlerin ökaryotik hücrelere verilmesi işlemi) ökaryotik hücrelerin adrenalin veya noradrenalin'e maruz bırakılmasının, adenosin 3',5'-monofosfat birikimini teşvik ettiği; 11 klasik β -AR blokerinden sadece 2'sinin bu etkiyi etkili bir şekilde inhibe ettiği, diğer ikisinin β_3 -AR agonistleri gibi davrandığı saptanmıştır. Ayrıca ADRB3' ün, ADRB1 ve ADRB2 ile %40 ila %50 amino asit dizisi özdeşliğini paylaştığı da belirtilmiştir⁸.

Takip eden çalışmalar, kemirgenlerde β_3 -AR'lerin bağırsakta ve adipositlerde lokalize olan atipik β -AR'ye benzer olduğunu göstermiştir^{5,8,18-21}.

Gauthier ve ark. (1996), insan kalp kasında β_3 -AR stimülasyonunun β_1 , ve β_2 stimülasyonuna zıt olarak doza bağlı negatif inotropik etki yaptığını, bunun β_3 AR'nin etkisi olduğu ve bu yüzden β_3 -AR' nin kalp yetmezliği patogeneğinde rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir¹⁹.

Gauthier'den önce yapılan çeşitli invivo çalışmalar, β_3 -AR ile ilişkili kronotropik etkilerin, β_1 - veya β_2 -AR antagonistleri tarafından önlendiğini ve bunun da olasılıkla β_3 -adrenoseptör agonistinin neden olduğu vazodilatasyona yanıt olarak baroreflaks aktivasyonundan kaynaklandığını göstermiştir^{5,18-23}.

Mitchell ve ark.'na göre (1998), araştırmacılar kromozom 8'in kısa koluna eşlenen β_3 AR'nin, yağ dokusunda eksprese edildiğini, enerji harcaması ve lipolizin önemli bir düzenleyicisi olduğunu belirtmişlerdir. Daha sonraları bu gende, kodon 64'te (Trp64Arg) triptofan yerine arginin ilavesi ile sonuçlanan bir varyant tanımlanmıştır. Tanımlanan varyant ile insülin direnci ve obezite ölçümü arasında, orta düzeyde ilişki olduğu bildirilmiş, ancak çalışmalar arasındaki tutarsızlıklar araştırmacıları bu varyantın insan obezitesinde çok az rol oynadığı sonucuna varmasına neden olmuştur²⁴.

Coman (2009)' ın hazırladığı insan dokuları listesine göre; beyaz yağ dokusu (WAT), kahverengi yağ dokusu (BAT), safra kesesi, kalp, prostat bezi, kolon, ince barsak, idrar kesesi, mide, uterus myometriyum, iskelet kası ve penis kavernoöz cisimleri β_3 AR eksprese eden dokulardır⁵.

β3 adrenerjik reseptör agonistleri ve etki mekanizması

Esas olarak kahverengi yağ dokusunda bulunduğu, lipoliz, termojenez ve mesanenin gevşemesi gibi çeşitli farmakolojik ve fizyolojik etkilere aracılık ettiği gösterildiği için β3-AR, ilaç keşfi için çekici bir hedef olarak kabul edilmektedir. Öte yandan, β1- veya β2-AR'nin aktivasyonunun, kalp hızı artışı ve kas titremeleri gibi istenmeyen yan etkilere neden olduğu için bu alandaki bir dizi yeni çaba, β3-AR için seçici agonistlerin tasarımına yönelik olmuştur⁸.

β-AR'nin tüm alt tiplerinden gelen sinyallerinin, uyarıcı G proteini stimülatör(Gs), etkisiyle adenil siklazın aktivasyonuna ve bunun sonucunda cAMP (ikinci haberci) birikimine yol açtığı belirtilmiştir⁸. Ancak, son zamanlarda yürütülen bir dizi çalışmada, β3-AR'nin bazı koşullar altında inhibitör G(Gi) etki gösterdiği de saptanmıştır²³.

Bazı agonist ve antagonistler;

β3 agonistleri; Mirabegron (YM-178), Amibegron (SR-58611A), Solabegron (GW-427,353),

CL-316,243, LY-368,842, Nebivolol, L-796,568, Ro40-2148

β3 antagonistleri; L-748,328, L-748,337, SR 59,230A

β3 Adrenoseptörlerin obesite ve insülin direnci üzerine etkisi

β3-adrenoseptörler, beyaz yağ dokusunda(WAT), lipoliz ve kahverengi yağ dokusunda(BAT) termojenez gibi etkilerle adipoz dokularda adrenalin ve noradrenalinin ana etkilerine aracılık ederler. Ob/ob fareleri gibi bazı obez hayvan modellerinde yapılan bir çalışmada, beyaz ve kahverengi adipoz dokularda β3-adrenoseptör mRNA ekspresyonu ve işlevinin belirgin şekilde azaldığı görülmüştür²⁴.

Obez diyabetik hayvanlarda β3-adrenoseptör agonistleri ile kronik tedavilerin adipoziteyi azalttığı ve tip 2 diyabeti iyileştirdiği bildirilmiş, ancak bu etkilerin moleküler mekanizmalarının, özellikle antidiyabetik etkinin, büyük ölçüde bilinmemekte olduğu rapor edilmiştir²⁵⁻²⁶.

β3-adrenoseptör agonisti Disodyum 5-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-Klorofenil)-2-hidroksietil]amino]propil]-1,3-benzodioxole-2,2-dikarboksilat hidrat (CL-316,243)'ın, obez diyabetik KK farelerine (KK fare suşu, doğası gereği glukoz intoleransı ve insülin direnci gösterir. Bu nedenle, KK faresi, obezite ile ilişkili diyabetin ekspresyon sürecini araştırmak için iyi bir modeldir)²⁴ iki haftalık deri altı uygulaması, serum glukoz, insülin, trigliserit, serbest yağ asidi ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) düzeylerini düşürmüş ve adiponektini artırmıştır. KK farelerinde epididimal beyaz yağ dokusunda azalan adiponektin, adiponektin reseptörleri ve β3-adrenoseptör mRNA ifadeleri, CL-316,243 ile geri kazanılmış, bu arada, CL-316,243, hem epididimal beyaz yağ dokusunda hem de kahverengi yağ dokusunda aşırı eksprese edilen TNF- α mRNA seviyesini bastırdığı belirlenmiştir. Bu veriler, adiponektin, adiponektin reseptörleri ve TNF-a düzeyi normalleşmesinin, obezitenin neden olduğu insülin direncinin iyileşmesiyle sonuçlanabileceğini düşündürmüştür¹⁴.

Larsen ve ark.(2002), enerji harcamasının seçici termojenik β-adrenerjik agonistler ile uyarılmasının, obezite tedavisi için umut verici bir yaklaşım olabileceğini düşünmüşlerdir. Çalışmalarında obez erkeklere 28 gün boyunca β3 agonisti L-796568 verilmiştir. Tedavi, önemli bir lipolitik veya termojenik etki göstermemiş, ancak triaçilgliserol (TAG) konsantrasyonlarını düşürmüştür. Bilim adamları, enerji dengesi üzerindeki bu kronik etki eksikliğini, muhtemelen insanlarda β3 AR' ye yanıt veren dokuların yetersiz olması ve β3-AR aracılı etkilerin kronik dozlama ile down regülasyonu ile açıklamışlardır²⁷.

Kahverengi yağ dokusu termojenezini uyararak için bir dizi spesifik β3-adrenerjik agonist geliştirilmiştir²⁶. Genel olarak, bu agonistler enerji tüketimini artırmış²³⁻²⁴, ancak etkileri glukokortikoidler tarafından kısa süre içinde etkisiz hale getirilmiştir²⁷. Bu durumun obezite tedavisinin uzun vadeli potansiyelini azalttığı ileri sürülmüştür^{24,28}.

Yapılan başka bir çalışmada β3 AR agonistlerinin kemirgen, tip 2 diyabet modellerinde ve ayrıca obezitede oldukça kısa sürede etkili oldukları keşfedilmiştir²⁶.

Birçok bilim adamına göre, β_3 -AR, primer olarak termojenezden sorumludur ve şişman farelerde sempatik uyarana cevap olarak yağ kaybına sebep olmaktadır^{10,13,23-29}.

Himms-Hagen ve ark. (1994) ,yüksek yağlı bir diyetle besleyerek obesitesi teşvik edilmiş genç sıçanlara bir β_3 -AR agonisti olan CL-316,243 muamelesinin; enerji dengesi, BAT ve WAT üzerindeki etkisini değerlendirmek için bir çalışma planlamışlardır. Bu çalışmada CL ile kronik tedavi, esas olarak da dinlenme metabolik hızını artırarak vücut ısısını ve 24 saatlik enerji tüketimini arttırmıştır. Ayrıca CL-316,243 'nin sadece BAT mitokondriyal proliferasyonu, termojenezi, genel enerji harcamasını ve zayıflığı teşvik etmekle kalmayıp, aynı zamanda diyet kaynaklı obezitenin erken evresinde WAT hiperplazisinin gelişimini geciktirdiği sonucuna varmışlardır³⁰.

Grujic ve ark.(1997)'nin yaptıkları çalışmada, güçlü ve oldukça seçici bir β_3 -AR agonisti olan CL- 316,243' nin, tek doz 1 mg/kg vücut ağırlığında verilmesinin enerji harcamasında 2 kat artış, insülin seviyelerinde 50-100 kat artış ve gıda alımında %40-50 azalma sağladığını göstermişlerdir³¹.

Ferrand ve ark. (2006), β_3 - adrenerjik agonistlerin, esasen yirmi yıl önce obez ve diyabetik kemirgenlerde keşfedilip antiobezite ve antidiyabetik etkileri olan ajanlar olarak kabul edildiğini belirtmişler ve bir çalışma planlamışlardır. Çalışma, lipid mobilizasyonunu uyardığı bilinen bir β_3 -adrenerjik agonist ile uzun süreli tedavinin, β -adrenerjik tepkilerin desensitizasyonunu yaratıp yaratmadığını görmek için planlanmıştır. Bu çalışmada Wistar sıçanlar ve kobaylar, β_3 agonisti CL 316,243 (CL, 1 mg/kg/gün)'ye bir hafta boyunca implante edilmiş ozmotik minipompalar ile muamele edilmiştir. CL 316,243'ün sıçan adipositlerinde β_3 -adrenerjik lipolitik ve antilipojenik etkiler uyguladığını göstermiş fakat kobaylarda bu etki görülmemiştir. Sıçanlarda gözlenen ve yağ tükenmesine dahil olan bu eylemler, aynı zamanda tüm β -adrenerjik yanıtların duyarsızlaşmasına da yol açmıştır. Araştırmacılar bu desensitizasyonun ve kobayda zayıflama etkisinin olmamasını β_3 -agonistlerin antiobezite ajanları olarak yararlılığını ciddi şekilde azalttığını ve bu tür agonistlerin neden yaygın bir klinik kullanıma yönlendirilmediğini açıkladığını ileri sürmüşlerdir³².

β_3 Adrenoseptörlerin Gastrointestinal Sistemdeki etkileri

Araştırmacılar 1988'de endojen katekolaminlerin metabolik fonksiyonlarının yanı sıra gastrointestinal sistemdeki metabolik ve motilite süreçlerine aracılık eden ek bir alt tip olduğunu ileri sürmüşlerdir³³.

Yapılan çalışmalarda seçici β_3 agonistlerinin kullanılmasıyla β atipik reseptörlerin gastrointestinal modülasyonda rol oynayabileceği saptanmıştır³⁴⁻³⁷.

Horinouchi ve ark. (2002), β_3 AR lerin mide boşalması ve bağırsak geçişinde yavaşlama etkisi yaptığını ileri sürmüşlerdir. Kobaylarda yaptıkları çalışmada β_3 stimülasyonunun cAMP'ye bağlı olarak mide fundusunun gevşemesine ve cAMP' den bağımsız duodenumun gevşemesine neden olduğunu saptamışlardır³⁵.

Prostat ta β_3 -adrenoseptör mRNA ekspresyonu gösterilmiş olmasına rağmen³⁵,uzun süre insan idrar kesesinde β_3 -adrenoseptör mRNA ekspresyonu ile ilgili hiçbir veri rapor edilememiştir³⁷.

Bu yüzden Takeda,(1999) insan idrar kesesi detrusör dokusunun gevşemesinde β_3 -adrenoseptör alt tipinin varlığını doğrulamak için bir çalışma planlamıştır. Çalışma da Ters transkripsiyon-PCR kullanılmış ve üç reseptör alt tipinin (β_1 , β_2 , β_3) mRNA'ları, insan idrar kesesi detrusorunda eksprese edilmiştir³⁷. Çeşitli çalışmalarda da idrar kesesinin gevşemesini sağladığı ileri sürülmüştür³⁸⁻⁴⁰.

Vrydag ve Michel (2007)' ye göre de β_3 -AR; katekolaminlerin kan damarları veya idrar kesesi gibi dokular üzerindeki bazı etkilerine aracılık eder. Bu reseptörler, aşırı aktif mesane (AAM) sendromu gibi hastalıkların tedavisi için varsayılan hedeflerdir. Yaygın olarak kullanılan antagonist SR 59,230, en azından insanlarda $\beta(3)$ -adrenoseptörler için seçici değildir ve aslında kısmi bir agonist olabilir⁴⁰.

Cernea et al. (2014.)'e göre β_3 -Adrenoseptör agonistleri, AAM sendromunun tedavisi için yakın zamanda kullanılmaya başlanmıştır. β_3 -adrenoseptörün, β_1 - ve β_2 -adrenoseptörlerden çok daha sonra keşfedildiğini ve β_3 -adrenoseptör gen polimorfizmlerinin rolünün yeterince araştırılmamış olduğu belirtilmiştir. Ayrıca primat türleri arasında bile farklılık gösterebileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmada β_3 -adrenoseptörlerin, diğer iki alt tipin agonistle indüklenen duyarsızlaştırılmasında yer alan fosforilasyon bölgelerinden yoksun olduğu bu nedenle, bazı hücre tiplerinde ve dokularda down regülasyon ve/veya desensitizasyon

sergileyebileceğini belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmanın yeni bir farmakolojik hedef olarak β3-adrenoseptörünü daha iyi anlamak için gelecekte yapılacak çalışmalara katkı sağladığı belirtilmiştir³⁹.

β3 Adrenoseptörlerin Sinir sistemine etkileri

Çeşitli bilim adamları tarafından yapılan hayvan çalışmalarında, belirli β3 agonistlerinin antistres etkileri olduğu gösterilmiş ve bu durumun agonistlerin merkezi sinir sisteminde de (MSS) bir rol oynadığını gösterdiği ifade edilmiştir⁴¹⁻⁴⁴.

β3-AR aktivasyonunun beyin dokusundaki triptofan seviyelerini yükselttiği ve muhtemelen serotonin (5 HT) sentezinde de bir artışa yol açtığı gösterilmiştir⁴²⁻⁴³. β3-AR sadece periferik dokularda değil, aynı zamanda 1995 yılında Rodriguez tarafından değerlendirilen insan beyininin bazı alanlarında da bulunur. Ayrıca çok küçük çocuklarda beyin β3 adrenoseptörler için mRNA miktarının yetişkinlerden 100 kat daha fazla olduğu, bu nedenle, β3-AR'nin ilaç keşfi için çekici bir hedef olarak kabul edildiği belirtilmektedir⁴³.

β3-AR mRNA seviyelerinin, hipokampus, korteks ve striatumda daha yüksek ve hipotalamus, beyin sapı ve serebellumda daha düşük olduğu bulunmuştur⁴⁴.

Noradrenerjik sistemin, özellikle β1 ve β2 reseptörlerinin depresif bozukluklarda rol oynadığı sıklıkla gösterilmiştir. Ancak son zamanlarda, seçici bir β3 reseptör agonisti olan amibegron (SR58611A) antidepresan benzeri etkilere sahip olduğundan, β3 reseptörünün de bu etkilere katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Yapılan çalışmada araştırmacılar, bir hayvan depresyon modeli olan Flinders Sensitive Line (FSL) sıçanında amibegron etkilerini inceleyerek amibegronun antidepresan potansiyelini doğrulamaya çalışmıştır. FSL sıçanı, (zorunlu yüzme testinde doğuştan son derece hareketsizdir) ve akut değil, kronik antidepresan tedavisinden sonra (14 gün) hareketsizlikte bir azalma sergilemiştir. Çalışma sonucunda amibegronun seçici bir antidepresan benzeri etkiye sahip olduğu doğrulanmıştır⁴².

β3-AR agonistlerinin preterm doğumu önleme etkisi

Gebeliğin 37.haftasından önce yapılan doğumlar erken doğum olarak tanımlanır. Yaklaşık olarak tüm gebeliklerin %7-12' si erken doğum ile sonlanır, bu durum neonatal morbidite ve mortalitenin %75- 85' inden sorumludur. Özellikle 2010 yılından sonra erken doğumu önlemek için çeşitli çalışmalar yapılmaya başlanmıştır⁴⁵⁻⁶³.

Yenidoğan için büyük risk oluşturan prematüriteyi en aza indirmek amacıyla, preterm doğumu engelleyecek tedaviye tokoliz, kullanılan ilaçlara da tokolitik ajanlar denir.

Günümüzde β adrenerjik ilaçlar (özellikle ritodrin HCl) ve kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin) en çok kullanılan tokolitik ajanlardır⁴⁵.

Ritodrin hidroklorid kullanımı 1971'de başlamış, 1980 yılında tokoliz amacıyla kullanımına izin verilmiştir. 2014 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'nın onayladığı tek tokolitik ajandır⁴⁵ ve β2 AR ile myometriyumda gevşemeyi sağlamaktadır⁴⁷⁻⁴⁸. FDA, Ritodrin'i gebelik kategorisi B olarak sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırma, bu ilacın insan gebeliği üzerindeki etkilerine ilişkin kontrollü veri olmadığı anlamına gelmektedir⁴⁹.

Ritodrin kullanımı ile istenilen başarı sağlanamamıştır. Çünkü ritodrin tedavisi uygulanan gebelerde birçok maternal ve fetal yan etkiler ortaya çıkmıştır⁴⁵. Ritodrinin maternal yan etkileri arasında; taşikardi, tremor, bulantı, baş ağrısı, göğüs ağrısı ve daha ciddi olarak pulmoner ödem ve miyokardiyal iskemi vardır⁴⁹. Fetal riskleri arasında ise fetal taşikardi, neonatal hipoglisemi ve neonatal intraventriküler hemoraji bulunmaktadır⁴⁹⁻⁵¹.

Kanada çalışma grubuna göre (2006)⁵⁰ ritodrin'in neonatal morbidite veya doğum ağırlığına anlamlı etkisinin olmadığı hakkındaki yayınlar gittikçe artmaktadır⁵².

Diğer tokolitik ajan nifedipin'in gebe olan ve olmayan uterusu gevşetme etkisi olduğu 1970 yılların sonlarından beri bilinmektedir⁵³. Erken doğum tedavisinde ilk nifedipin çalışması, Ulmsten ve ark.(1980) tarafından yayınlanmıştır. Çalışmadaki tüm hastalarda nifedipin uterusu aktiviteyi baskılamış ve doğumu geciktirmiştir⁵⁴.

Literatürdeki ilk çalışmalarda nifedipinin tokolitik etkisi ritodrin ile benzer olarak bulunmuştur^{45,55}.

Nifedipin'in, dihidropiridin türevi olan, asıl olarak düz kasları gevşeten, düşük toksisitesi ve teratojenitesi olan kalsiyum kanal blokleri bir ilaç olduğu⁴⁵ ve kalsiyumun intrasellüler aralığa yavaş kanallar vasıtası ile girişini engelleyerek gebelerde ve gebe olmayan uterusu ve postpartum dönemde kontraktiletiyi baskıladığı bildirilmiştir^{54,56}.

Cararach ve ark.(2006)'nın yaptıkları çalışmada, ilk 48 saat içerisinde tokoliz amacı ile intravenöz ritodrin tedavisinin oral nifedipin tedavisine göre daha etkili olduğu sonucuna varmışlar ve ritodrine bağlı olarak ortaya çıkan yan etkileri anlamlı olarak daha fazla bulmuşlardır⁵⁷.

Ceyhan ve ark. (2007)'na göre nifedipin tedavisi ile ritodrin tedavisi ile karşılaştırıldığında preterm eylemde doğumu geciktirme açısından nifedipin'in daha etkili olarak bulunmuştur⁵⁸.

FDA, hayvan çalışmalarında potansiyel yan etkileri olduğu için nifedipini gebelik kategorisi C olarak sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırma hayvan deneylerinde olumsuz etkiler saptanmış, ancak insanlara ait yeterli veri yoktur anlamına gelmektedir⁴⁶. Çeşitli çalışmalarda ayak -parmak deformasyonları, yarı damak v.b anomaliler yarattığı⁵⁹ ve Xenopus embriyolarında beyin gelişimi, nöral tüp gelişim kusurları ve şiddetli ödeme sebebiyet verdiği⁶⁰ saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada, erken doğum tehdidi tanısı alan 64 gebe, randomize olarak iki gruba ayrılarak, birinci gruba nifedipin, ikinci gruba ise ritodrin ile tokoliz uygulanmıştır. Her iki grup arasında tedavinin etkinliği açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Maternal yan etkiler yönünden değerlendirildiğinde nifedipinin daha az yan etkiye neden olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, nifedipin tokoliz amacıyla güvenle kullanılabilir olacak etkili bir ilaç olduğu ve uygulama kolaylığı ve iyi hasta uyumu nedeniyle ritodrine üstün olduğu belirtilmiştir⁶¹.

Ancak, 2014 te yapılan bir çalışmada da Xenopus embriyolarına nifedipin ve ritodrin verilerek yapılan FETAX [(Frog Embriyo Teratogenezis Testi: Xenopus)testi bir ön test olup; bulunan sonuçların memelilerle %89 uyumlu olduğu kabul edilmektedir] testinde nifedipinin ritodrine göre çok daha teratojenik olduğu saptanmıştır. Nifedipin +Ritodrin kombinasyonu ile muamele edilen gruplarda embriyo teratojenitesinin azaldığı ve uygun konsantrasyon kombinasyonunun bulunması için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu ileri sürülmüştür⁶².

2020'de bir çalışmada nifedipinin en çok kullanılan tokolitik ajan olduğu belirtilmiştir. Nifedipin'in, oral uygulamadan birkaç dakika sonra plazmaya geçtiği, 15 ile 90 dakika arasında en yüksek konsantrasyona ulaştığı ve 81 dakikalık bir yarı ömre sahip olduğu belirtilmiştir. Plasental transferin, oral nifedipin uygulamasından sonraki 2-3 saat içinde gerçekleştiği, tek bir dozun etki süresinin annede 6 saate kadar olduğu saptanmıştır. Yazarlara göre ruhsatlanmamış olması nedeniyle preterm doğum tedavisinde endikasyon dışı (off-label) kullanılmaktadır⁶³.

β₃-AR agonistleri ile preterm doğumu önleme çalışmaları

Preterm doğum ile ilgili uygulama ve çalışmalar devam ederken yeni bir aday arayışı devam etmiştir. Bahsedilen çeşitli problemler nedeniyle yeni bulunacak aday ajanın; hem myometrial kasılmaları inhibe etmesi hem de kardiyovasküler veya başka bir yan etkisinin olmaması istenmiştir^{48,51,64-65}.

Rozenberg 'e göre(2001) son 40 yılda, erken doğumu engellemeye çalışmak için çok sayıda tedavi test edilmiş ve kullanılmıştır. Yazarların yaptığı literatür incelemesinde, kabul edilebilir 10 plasebo kontrollü araştırmadan, en büyüğü (708 kadınla Kanada Erken Doğum Araştırmaları Grubu) dahil yedi tanesinde, β₃-sempatomimetiklerin hamileliği uzatmada veya neonatal morbiditeyi azaltmada plasebodan daha iyi olmadığı bulunmuştur⁶⁶.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda β₃ adrenerjik reseptör agonistinin gebe myometriyumunda kontraksiyonu azaltmada dominant rol oynayabileceği hususunda veriler elde edilmiştir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda β₃ adrenerjik agonistinin potansiyel tokolitik ajan olduğu, düşüğü kontrol ettiği ve daha az kardiyovasküler yan etkisi olduğu¹⁹ ve β₂' den daha (viabilite) güvenilir kullanılabilirliği rapor edilmiştir⁶⁵⁻⁶⁷.

Bu çalışmaların birinde *in vitro* insan hamile miyometriyal kontraktilitesi üzerine β₃-AR agonisti BRL' nin etkisi ve bu etkilerin β₂ adrenoreseptör agonisti olan ritodrin ile karşılaştırılması yapılmıştır. Sonuçta β₃ adrenoreseptör agonisti (A, (±)-(R*,R*)-[4-[2-[[2-(3-Klorofenil)-2-hidroksietil]amino]propil]fenoksi]asetik asid sodyum hidrat (BRL 37344), en yaygın olarak kullanılan tokolitik ajan ritodrininkine benzer potens ile insan miyometriyal kasılmalarının gevşemesini indüklediği bulunmuştur. Araştırmacılar, yeni β₃adrenoreseptör agonistlerinin insan erken doğum eylemi için terapötik ajanlar olarak kullanılma potansiyelini artırdığını, azalmış kardiyovasküler yan etkileri göz önüne alındığında, potansiyel klinik kullanımları daha fazla değerlendirme gerektiği sonucuna varmışlardır⁶⁵.

Araştırmacılar, SAR150640'nin, erken doğumun önlenmesi için yeni bir güçlü ve seçici β(3)-adrenoseptör agonisti olarak karakterize edildiğini belirtmişlerdir. *In vivo* olarak, intravenöz uygulamadan sonra, SAR150640 (1 ve 6 mg/kg), dişi *Sinomolgus maymunlarında* miyometriyal kasılmaları inhibe etmiş, kalp hızı veya kan basıncı üzerinde önemli bir etki göstermemiştir. Bu bulguların, erken doğum eylemi sırasında memelilerde SAR150640'ın terapötik kullanımı için bir potansiyel olduğunu gösterdiği belirtilmiştir⁶⁸.

Bardou ve ark. (2007) hazırladıkları derlemede erken doğum yönetiminin hala tatmin edici olmadığını ve mevcut tokolitik ajanların göreceli etkinlik ve/veya güvenlik eksikliği bulunduğundan, önemli maternal ve fetal yan etkileri olmayan yeni uterus gevşetici ilaçların geliştirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Yazarlar ADRB3 agonistlerinin, cAMP aracılı bir yol aracılığıyla myometrial şeritlerin *in vitro* spontan kasılmalarını inhibe edebildiğini göstermişlerdir. Ayrıca, ADRβ₃'ün insan miyometriyumunda ADRβ₂'ye göre baskın alt tip olduğunu ve ekspresyonunun hamile olmayan miyometriyuma kıyasla yakın dönem miyometriyumunda arttığını belirlenmiştir⁶⁹.

Pedzinska-Betiuk ve ark.(2011) çalışmasında, β₃-AR agonisti BRL 373,44'ün, β₂ AR agonisti ritodrin ile gevşetici özelliklerini hamile olmayan insan miyometriyumunun kontraktilitesi üzerine etkisini karşılaştırmışlardır. BRL37344 ve ritodrinin hamile olmayan insan miyometriyumu üzerindeki etkilerinin, spontan kontraktilitenin inhibisyonu açısından nicel olarak benzer olduğunu bulmuşlardır⁶⁶.

Parida ve ark.(2013) yaptıkları bir çalışmada β₃ adrenoseptörün , erken doğumun tedavisi için uterus gevşetici ilaçlar için potansiyel bir hedef olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlara göre fare, erken doğum çalışmaları için ideal bir deneysel modeldir. Bununla birlikte, fare rahmindeki β₃-adrenoseptörlerin moleküler ve fonksiyonel özellikleri hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu nedenle, yaptıkları çalışma, moleküler ve fonksiyonel deneylerle geç gebe fare uterusundaki β₃-adrenoseptörlerini karakterize etmek ve ekspresyonlarını ve işlevlerini β₂-adrenoseptörleri ile karşılaştırmak için yapılmıştır. Sonuçlara göre, β₃-adrenoseptör mRNA'nın gebe fare rahminde fonksiyonel olarak aktif olduğunu ve β₂'nin, β₃ adrenoseptör ekspresyonu üzerindeki baskınlığının, β-adrenoseptör agonistleri arasındaki değişken potensi açıklayabileceği ileri sürülmüştür⁷⁰.

2017 yılında, araştırmacılar literatüre katkı sağlamak için bugüne kadar kullanılan tokolitikler hakkındaki bilgiler ışığında FETAX testi ile potansiyel tokolitik ajanlarla ilgili çalışma planlamışlardır .Çalışmada β₃ agonisti CL 316,243 muamelesinin *Xenopus* embriyosu üzerine toksik veya teratojenik etkisi olmadığı gösterilmiştir. Araştırmacılar başka türlerde yapılacak daha ileri karşılaştırmaIı çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir⁷¹.

Jinekolojik malignitelerden muzdarip kadınlarda, 2017 yılında yapılan bir çalışmada, β-adrenoseptör aracılı uterus kontraktilitesini prospektif olarak inceleme amaçlanmış ve yumurtalık kanserinin, β-adrenoseptör agonistlerine yanıt olarak uterus kontraktilitesini önemli ölçüde değiştirdiği gösterilmiştir⁷².

Sonuç

β₃-AR agonistlerinin termogenik, antilipojenik, anti obesitik ve antidepresan özellikleri yanında insan safra kesesi ve idrar kesesinde gevşemeye neden olduğu ve preterm doğumu önlemede kullanılabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir. Ancak yapılan sayısız araştırma ve klinik çalışmalara rağmen preterm doğum insidansı değişmemiştir. Tüm etkilerinin tam olarak açıklığa kavuşturulabilmesi için β₃-AR agonistleri ile daha ileri karşılaştırmalı çalışmaların yapılması ihtiyacının gerektiği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Henderson J. Starling Rewiew. Ernest Starling and 'Hormones': an historical commentar. *J Endocrinol.* 2005;184:5–10.
2. Çakır N. Adrenerjik Reseptörler. *Türkiye Klinikleri dergisi.*2005;1:93-6
3. Harms HH. Isoproterenol antagonism of cardioselective β adrenergic receptor blocking agents: a comparative study of human and guinea-pig cardiac and bronchial β adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1976;199:329-35.
4. Tan S, Curtis-Prior PB. Characterization of the β -adrenoceptor of the adipose cell of the rat. *Int J Obes.* 1983;7:409-14.
5. Coman OA, Păunescu H, Ghiță I, Coman IL, Bădărău A, Fulga I. B3 adrenergic receptors: molecular, histological, functional and pharmacological approaches. *Rom J Morphol Embryol.* 2009;50:169-79.
6. Beta 3 adrenerjik reseptör. Available from:https://en.wikipedia.org/wiki/Beta-3_adrenergic_receptor. Accessed: 11 Ocak 2022.
7. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol.*1948;153:586-600.
8. Emorine LJ, Marullo S, Briend-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavier-Klutchko C et al.Molecular characterization of the human β 3-adrenergic receptor. *Sci.* 1989;245:1118-21.
9. Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Luduena FP, Brown TG Jr. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature.* 1967;214:597-8.
10. Arch JRS, Ainsworth AT, Cawthorne MA, Piercy V, Sennitt MV, Thody VE et al. Atypical β adrenoceptor on brown adipocytes as target for anti-obesity drugs. *Nature.*1984;309:163–65.
11. Hollenga Ch, Zaagsma J. Direct evidence for the atypical nature of function Beta-adrenoceptors in rat adipocytes. *Br J Pharmacol.* 1989;98:1420-24.
12. Furchgott RF. The classification of adrenoceptors (adrenergic receptors). An evaluation from the standpoint of receptor theory, In: Blaschko, H. and Muecholl, E. (eds). *Catecholamines*, Springer-Verlag: New York. 1972:283335.
13. Arch JRS. The brown adipocyte β -adrenoceptor. *Proc Nutr Soc.* 1989;48:215–23.
14. Ling Fu, Kazumasa I, Zeng Q, Suzukawa K, Takekoshi K, Kawakami Y. The effects of β 3-adrenoceptor agonist CL-316,243 on adiponectin, adiponectin receptors and tumor necrosis factor- α expressions in adipose tissues of obese diabetic KKAY mice. Short communication. *Eur. J Pharmacol.* 2008;584:202–06.
15. Arch JRS. Challenges in b (3)-adrenoceptor agonist drug development. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011;2:59-64.
16. Lonnqvist F, Krief S, Strosberg AD, Nyberg S, Emorine LJ, Arner P. Evidence for a functional β 3-adrenoceptor in man. *Br J Pharmacol.* 1993;110:929-36.
17. Bardou M, Douset B, Deneux-Tharoux C, Smadja C, Naline E, Chaput JC et al. In vitro inhibition of human colonic motility with SR 59119A and SR 59104A: evidence of a β 3-adrenoceptor-mediated effect. *Eur J Pharmacol.* 1998;353:281-7.
18. Jonathan RS Arch. Challenges in β -adrenoceptor agonist drug development. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011;2:59-64.
19. Gauthier C, Tavernier G, Charpentier F, Langin D, Marec HL. Functional β 3-adrenoceptor in the human heart. *J Clin Invest.* 1996;98 556–62.
20. Tavernier G, Galitzky J, Bousquet-Melou A, Montastruc JL, Berlan M. The positive chronotropic effect induced by BRL 37344 and CGP 12177, two β 3 adrenergic agonists, does not involve cardiac β adrenoceptors but baroreflex mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;263:1083–90.
21. Wheeldon NM, McDevitt DG, Lipworth BJ. Investigation of putative cardiac β 3-adrenoceptors in man. *Q J Med.* 1993;86:255–261.
22. Takayama S, Furukawa Y, Ren LM, Inoue Y, Sawaki S, S Chiba S. Positive chronotropic and inotropic responses to BRL 37344, a β 3-adrenoceptor agonist in isolated, blood-perfused dog atria. *Eur J Pharmacol.* 1993;231:315–21.
23. Wheeldon NM, Newnham DM, Coutie WJ, Peters JA, McDevitt DG, B J Lipworth BJ. Influence of sex-steroid hormones on the regulation of lymphocyte β 2- adrenoceptors during the menstrual cycle. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;37:583–88.
24. Mitchell BD, Blangero J, Comuzzie AG, Almasy LA, Shuldiner AR, Silver K et al. A paired sibling analysis of the β -3 adrenergic receptor and obesity in Mexican Americans. *J Clin Invest.*1998;101:584–87.
25. Collins S, Daniel KW, Rohlf's EM, Ramkumar V, Taylor IL, Gettys TW. Impaired expression and functional activity of the beta 3- and beta 1-adrenergic receptors in adipose tissue of congenitally obese (C57BL/6J ob/ob) mice. *Mol Endocrinol.* 1994;8:518-27.
26. Liu X, Perusse F, Bukowiecki L.J. Mechanisms of the antidiabetic effects of the b3-adrenergic agonist CL-316243 in obese Zucker-ZDF rats. *Am J Physiol.*1998; 274: R1212R1219.
27. Larsen TM, Toubro S, van Baak MA, Gottesdiener KM, Larson P, Saris WH et al. Effect of a 28-d treatment with L-796568, a novel β (3)-adrenergic receptor agonist, on energy expenditure and body composition in obese men. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:780–88.
28. Ikeda H. KK Mouse. *Diabetes Res Clin Pract.* 1994;313-6.
29. Lipworth BJ. Clinical pharmacology of beta 3-adrenoceptors. *Br J Clin Pharmacol.*1996;42:291-300.
30. Himms-Hagen J, Cui J, Danforth Jr E, Taatjes DJ, Lang SS, Waters BL et al. Effect of CL-316,243, a thermogenic beta 3-agonist, on energy balance and brown and white adipose tissues in rats. *Am J Physiol.* 1994;266:R1371-82.
31. Grujic D, Susulic VS, Harper M-E, Himms-Hagen J, Cunningham BA, Barbara E et al. Beta3-Adrenergic Receptors on White and Brown Adipocytes Mediate b3-Selective Agonist-induced Effects on Energy Expenditure, Insulin Secretion, and Food Intake. *J Biol Chem.*1997;272:17686–93.
32. Ferrand C, Redonnet A, Pre'vot D, Carpené C, Atgié C. Prolonged treatment with the β 3-adrenergic agonist CL 316243 induces adipose tissue remodeling in rat but not in guinea pig: 1) fat store depletion and desensitization of β -adrenergic responses. *J Physiol Biochem.* 2006;62:89-99.

33. Arch JRS. The discovery of drugs for obesity, the metabolic effects of leptin and variable receptor pharmacology: perspectives from b3-adrenoceptor agonists. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2008;378:225–40.
34. Arch JRS, Kaumann AJ. β3 and atypical b-adrenoceptors. *Med Res Rev.* 1993;13:e663-e729.
35. Horinouchi T, Tanaka Y, Koike K. B 3-adrenoceptormediated relaxation of guinea-pig gastric funds smooth muscle: cAMP-independent characteristics and a primary role of 4-aminopyridine-sensitive voltage-dependent K⁺ (K_v) channels. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 2002;120:109P–111P.
36. Suzuki T, Otsuka A, Matsumoto R, Furuse H, Ozono S. The expression of β3-adrenoceptors and their function in the human prostate. *Prostate.* 2016;76:163-71.
37. Takeda M, Obara K, Mizusawa T, Tomita Y, Arai K, Tsutsui T. Evidence for β3-adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: analysis by molecular biological and pharmacological methods. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;288:1367-73.
38. Hicks A, McCafferty GP, Riedel E, Aiyar N, Pullen M, Evans C. GW427353 (Solabegron), a Novel, Selective β3-Adrenergic Receptor Agonist, Evokes Bladder Relaxation and Increases Micturition Reflex Threshold in the Dog. *JPET.* 2007;323:202-09.
39. Cernecka H, Sand C, Michel MC. The odd sibling: features of β3-adrenoceptor pharmacology. *Mol Pharmacol.* 2014;86:479-84.
40. Vrydag W, Michel MC. Tools to study β3-adrenoceptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2007;374:385-98.
41. Consoli D, Leggio GM, Mazzola C, Micale V, Drago F. Behavioral effects of the β3 adrenoceptor agonist SR58611A: Is it the putative prototype of a new class of antidepressant/anxiolytic drugs? *Eur J Pharmacol.* 2007;573:139-147.
42. Overstreet DH, Stemmelin J, Griebel G. Confirmation of antidepressant potential of the selective β3 adrenoceptor agonist amibegron in an animal model of depression. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008;89:623-26.
43. Rodriguez M, Carillon C, Coquerel A, Le Fur G, Ferrara P, Caput D et al. Evidence for the presence of β 3-adrenergic receptor mRNA in the human brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 1995;29:369–75.
44. Summers RJ, Papaioannou M, Harris S, Evans BA. Expression of β 3-adrenoceptor mRNA in rat brain. *Br J Pharmacol.* 1995;116:2547-48.
45. Ferguson, JEII, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: Analysis of efficacy and maternal, fetal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:605-611.
46. Food and Drug Administration (FDA). Pregnancy Categories. 2014; Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>. Accessed: 11 Ocak 2022.
47. Barden TP, Peter JB, Merkatz IR. Ritodrine hydrochloride: a βmimetic agent for use in preterm labor. I. pharmacology, clinical history, administration, side effects, and safety. *Obstet Gynecol.*1980;56:1–6.
48. Li X, Zhang Y, Shi Z. Ritodrine in the treatment of preterm labour: a meta-analysis. *Indian J Med Res.*2005;121:120–27.
49. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 1999;94:869-77.
50. Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver SP, Davis RO, Copper RL. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal β-sympathomimetic tocolysis. The March of Dimes Multicenter Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167: 873-79.
51. The Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with the β adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med.* 1992;327:308-11.
52. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral βmimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;25:CD003927.
53. Ulmsten U, Anderson KE, Forman A. Relaxing effects of nifedipine on the nonpregnant human uterus in vitro and in vivo. *Obstet Gynecol.* 1978;52:436-41.
54. Ulmsten U, Anderson KR, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol.* 1980;229:1-5.
55. Meyer WR, Rendall HW, Graves WL. Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. *J Reprod Med.* 1990;35:649-53.
56. Fenakel K, Lurie S. The use of calcium channel blockers in obstetrics and gynecology: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990;37:199-203.
57. Cararach V, Palacio M, Martínez S, Deulofeu P, Sánchez M, Cobo T. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor. Comparison of their efficacy and secondary effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;127:204-08.
58. Ceyhan ST, Güngör S, Göktolga Ü, Keskin U, Ergün A, Başer İ. Erken doğumun önlenmesinde nifedipin ve ritodrinin karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Dergisi.* 2007;49:87-90.
59. Norwitz ER, Robinson JN. A systematic approach to the management of preterm labor. *Seminars in Perinatology.* 2001;25:223-35.
60. Burgess AM, Vere DW. Teratogenic effects of some calcium channel blocking agents in *Xenopus* embryos. *Pharmacol Toxicol.* 1989;64:78-82.
61. Köksal H, Yavuzşen A, Çukurova H, Keklik K, Yıldız A, Zeybek Y. Erken Doğum Tehdidinde Nifedipin ve Ritodrin Tedavilerinin Karşılaştırılması. *J Clin Obstet Gynecol.* 2003;1:26-30.
62. Boga A, Binokay S, Secilmis MA, Kumcu E, Şimşek E, Akilloğlu K et al. Evaluating the Teratogenicity of Ritodrine and Nifedipine Using a Frog Embryo Teratogenesis Assay (FETAX). *Drug Chem Toxicol.* 2015;38:254-65.
63. Kırbaş A, Erol SA, Üstün Engin Y. Preterm Doğum Yönetiminde Tokolitik Ajanlar ve Kalsiyum Kanal Blokerlerinin (Nifedipin) Yeri. *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi.* 2020;17:621-28.

64. McLaren N, Reed DM, Musch DC, Downs CA, Higashi ME, Santiago C et al. Evaluation of the beta2-adrenergic receptor gene as a candidate glaucoma gene in 2 ancestral populations. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:105-11.
65. Denedy MC, Friel AM, Gardeil F, Morrison JJ. B-3 versus β -2 adrenergic agonists and preterm labour: in vitro uterine relaxation effects. *BJOG*. 2001;108:605-9.
66. Pedzińska-Betiuk A, Modzelewska B, Józwiak M, Józwiak M, Kostrzewska A. Differences in β 2- and β 3-adrenoceptor agonists on spontaneous contractions of human nonpregnant myometrium. *Ginekol Pol*. 2011;82:918-24.
67. Kaya T, Karadas B, Altun A, Sarac İ, Bağcivan I. Effects and Selectivity of CL 316243, Beta-3-Adrenoceptor Agonist, in Term-Pregnant Rat Myometrium. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73:63-9.
68. Croci T, Cecchi R, Pietro Marini P, Rouget C, Viviani N, Germain G. et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of ethyl-4-[trans-4-[(2S)-2-hydroxy-3-[4-hydroxy-3[(methylsulfonyl)amino]-phenoxy]propyl]amino] cyclohexyl] benzoate hydrochloride (SAR150640), a new potent and selective human β 3-adrenoceptor agonist for the treatment of preterm labor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;321:1118-26.
69. Bardou M, Rouget C, Breuiller-Fouché M, Loustalot C, Naline E, Sagot P et al. Is the β 3-adrenoceptor (ADRB3) a potential target for uterorelaxant drugs? *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2007;7:14.
70. Parida S, Singh TU, Prakash VR, Mishra S. Molecular and functional characteristics of β 3-adrenoceptors in late pregnant mouse uterus: a comparison with β 2-adrenoceptors *Eur J Pharmacol Comparative Study*. 2013;700:74-9.
71. Boga A, Sertdemir Y, Dogan A. Evaluating the teratogenicity of the selective β 3-adrenoceptor agonist, CL 316.243 hydrate by employing FETAX (frog embryo teratogenesis assay). *Drug Chem Toxicol*. 2017;40:7.
72. Modzelewska B, Józwiak M, Józwiak M, Marcin Józwiak Sulkowski S, Pedzińska-Betiuk A, Kleszczewski T et al. Altered uterine contractility in response to β -adrenoceptor agonists in ovarian cancer. *J Physiol Sci Nov*. 2017;67:711-22.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Ayper Boğa Pekmezekmek
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Adana, Turkey
e-mail: aypbog@cu.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 15.02.2022**Kabul tarihi/Accepted:** 19.04.2022