

## SPONTAN VE OKSİTOSİNLE İNDÜKLENEN RAT UTERUS KONTRAKSİYONLARI ÜZERİNE FARKLI DOZLARDA GENTAMİSİN VE ERİTROMİSİN ETKİLERİNİN İN VİTRO ARAŞTIRILMASI

Kadir SERVİ<sup>1</sup>, Haki KARA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Elazığ Sağlık Yüksek Okulu, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi:13.07.2001

**Investigation of the effects of different doses gentamicin and erythromycin on spontaneous and oxytocin-induced myometrium contractiles in rats *in vitro***

### SUMMARY

The aim of this study was to investigate of te effects of different doses gentamicin and erythromycin on spontaneous and oxytocin-induced myometrium contractions in rats. The frequency of spontaneous contractions was founded 8.22/10 min and peak amplitude was founded 2.9 g . The frequency and peak amplitude of spontanaeous contractions were dose-dependly inhibited by 0.015 mg/ml, 0.030 mg/ml and 0.062 mg/ml levels of gentamicin and 1.11(p<0.001) and 0.70 (p<0.001) respectively. The frequency and peak amplitude was founded 11.6/10 min and 3.54g respectively after 0.01 mM oxytocin-induced of myometrial samples. Both frequency and peak amplitude of oxytocin-induced myometrial contractions was decreased dose dependly the frequency 0.062 mg/ml, 0.125 mg/ml and 0.250 mg/ml doses of gentamicin and 0.40 (p<0.001) and 0.20 (p<0.001) respectively. The frequency increased and decreased and the peak amplitude was decreased after 0.6 mM, 1.2 mM and 1.8 mM doses of erythromycin added to spontaneous contractions myometrium. The frequency oxytocin-induced contractions were increased by 0.6 mM, 1.2 mM, 1.8 mM levels of erythromycin and decreased (p<0.001) by 2.4 mM erythromycin, the peæk amplitude was decreased (p<0.001) dose-depended. In conclusion, it was found that gentamicin inibited frequency and peak amplitude both of oxytocin-induced and spontaneous contractions whereas erythromycin in low doses innhibited peak amplitude of contractions but increase frequency, high doses erythromycin inhibited both amplitude and frequency of oxytocin induced and spontaneous contractions of myometrium obtained from rats.

*Key words: Myometrium, gentamicin, erythromycin, rat.*

### ÖZET

Bu çalışma spontan ve oksitosinle indüklenen rat uterus myometriumu kontraksiyonlarının amplitüt ve frekansı üzerine gentamisın ve eritromisinin farklı dozlarının etkisinin belirlenmesi amacıyla yapıldı. Spontan kontraksiyonlara gentamisinin 0.015 mg/ml, 0.030 mg/ml ve 0.062 mg/ml dozlarının uygulanmasıyla 8.22/10 dk olan frekans ve 2.9 gr olan amplitüt doza bağımlı olarak azaldı ve 0.062 mg/ml dozunda sırasıyla 1.11 (p<0.001) ve 0.70 (p<0.001) oldu. 0.01 mM oksitosin verilmesini takiben frekans 11.6/10 dk ve amplitüt de 3.54 gr iken, 0.062, 0.125 ve 0.250 mg/ml gentamisın ugulanmasıyla hem frekans hemde amplitüt giderek azaldı ve sırasıyla 0.40 (p<0.001) ve 0.20 (p<0.001) değerlerine indi. Spontan kasılan myometriumlara 0.6, 1.2 ve 1.8 mM eritromisin uygulanmasıyla frekansta önce artış, sonra azalma, amplitütde ise doza bağımlı olarak azalma

gözlendi. Oksitosinle uyarılan kaslara eritromisin 0.6, 1.2 ve 1.8 mM dozlarının uygulanmasıyla frekans da artış, 2.4 mM dozunda ise azalmaya yol açtığı belirlendi. Aynı dozlarda amplitüt ise giderek azaldı ve 1.1 gr ( $p < 0.001$ ) düzeyine indi. Sonuçta, gentamisin hem spontan kasılmalarda hemde oksitosinle uyarılan kasılmalarda frekans ve amplitütde doza bağlı inhibisyon yaptığı, eritromisin ise düşük dozlarda frekans artırdığı, yüksek dozda inhibe ettiği, amplitütde ise doza bağımlı bir inhibisyon yaptığı sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** myometriyum, gentamisin, eritromisin, rat.

## GİRİŞ

Gentamisin, *Micromonospora purpurea* kültürlerinden elde edilen ve ilk sırasındaki amino asitlerin metillenmesindeki farklılıktan dolayı gentamisin C<sub>1</sub>, C<sub>1a</sub> ve C<sub>2</sub> adı verilen 3 karışımdan oluştuğu ve duyarlı bakterilerde protein sentezini dönüşümsüz olarak önleyerek bakterisid etki gösterdiği ; Eritromisin ise *Streptomyces erythreus* kültürlerinden elde edilen 13 karbonlu eritronolid ile bu yapıya bağlı desozamin ve klonidoz isimli iki deoksiheksos molekülünden meydana geldiği ve duyarlı bakteri ribozomlarında tRNA – peptidil transferaz kompleksinin çözünmesine neden olarak protein sentezini inhibe ettiği bildirilmektedir (8,10).

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerin kan yoğunlukları ile klinik etkileri arasında ilişki bulunduğu ve meydana gelen yan etkilerin, solunum yolları ile düz kaslarda gözlemlendiği etkilerinin ve dozdan ziyade serum konsantrasyonlar süresi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (12). Yapılan araştırmalarda (20,23,26) gentamisinin neostigmin metil sülfat tarafından önlenemeyen ancak kalsiyum iyonları ile tersine çevrilen nöromuskuler kavşaklarda blokaj ve diyaframa kasında nöromuskuler geçişi etkileyerek solunum depresyonu yaptığı belirtilmektedir. □□ Paredelis (22), tavşanlarda aminoglikozid grubu antibiyotiklerin alfa □□ ve □ beta □ adrenerjik reseptörlerden bağımsız olarak bağırsaklarda inhibitör etkinlik göstererek motiliteyi azalttığı ve bu etkinin neostigmin tarafından önlenemediğini ancak kalsiyumun bu etkiyi ortadan kaldırdığını bildirmektedir.

Villar ve ark. (29), rat uterusunda kontraksiyon meydana getiren agonistlerin reseptörlere bağlı kalsiyum kanalları ile ilişkili olduğunu belirtmektedirler. Paredelis ve ark. (21) rat uteruslarında aminoglikozid grubu antibiyotikler tarafından meydana getirilen gevşeme türündeki etkinin oksitosin ve PGE<sub>2</sub> tarafından tersine çevrildiği ve bu etkinin hücre dışı kalsiyuma etki etmeksizin hücre içi kalsiyum üzerindeki temel etkilerinden kaynaklanabileceğini bildirmektedirler.

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerin kobay vas deferenslerinde kalsiyumun hücre içerisine girişini önlediği ve böylece kasılma için gerekli hücre içi kalsiyum düzeyini azaltmak suretiyle inhibitör etki gösterdiği bildirilmektedir (19).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda (1,11,18,28) sezeryan operasyonlarında klindamisin-gentamisin ve ampisilin-gentamisin kombinasyonlarının uygulanmasıyla doğum sonu komplikasyonlarının önlenmesi, Dobson ve Noakes (3), sığırlarda doğumdan sonra aminoglikozid antibiyotiklerden streptomisin uterus içi kullanılması sonucu enfeksiyonları önlediği, Gabor ve ark (5) köpeklerde metritis ve pyometra vakalarında PGF<sub>2α</sub> takiben kas içi yolla 15 mg/kg amoksisilin yada 4 mg/kg gentamisin verilmesiyle enfeksiyonların tedavi edildiğini bildirmişlerdir.

Eritromisin ağız yoluyla kullanımında özellikle atlarda olmak üzere otçullarda şiddetli ishale neden olurken (11), Minocha ve ark. ise (17), eritromisin kobaylarda α<sub>2</sub> adrenerjik ve opiyat reseptörlerinden bağımsız olarak bağırsaklarda inhibitör etkinlik gösterdiği ve bu etkinin türe özgü olduğunu bildirmişlerdir. Eritromisin ile yapılan in vitro çalışmalarda kolon, ince bağırsak ve midede motor aktiviteyi artırdığı ve bu etkinin eritromisin antibakteriyel etkisi ile ilişkili olmadığı ve mide - bağırsak kanalında oluşan bu etkinin motilin reseptörleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (4,10,17,24).

Yapılan araştırmalarda (9,13,14,15), eritromisin bakteriyel vaginitiz veya genital kanalın mikroorganizmalarla kolonizasyonu ile ilişkili bireylerde erken doğumu önlemek için etkili olabileceği bildirilmiştir. Milwidsky ve ark. (16), erken doğumda eritromisin, koryonik membran dayanıklılığını azaltan enzimlerden özellikle kollegenaz enzimini inhibe ettiğini, Romero ve ark. (27) ise erken doğumun önlenmesinde tokolitiklerle birlikte eritromisin yararlı olduğunu ve gebelik süresini uzattığını bildirmektedirler.

Gronovsky ve ark (6) in vitro olarak yaptıkları bir araştırmada oksitosinle kontraktile edilen gebe rat myometriumuunda eritromisinin 1 mM yoğunluğunun amplitüdü %78, frekansı ise % 61 oranında azaltığı ve eritromisinin bu etkisinin  $\beta$ adrenerjik reseptörlerle ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir. Gebe insan myometriumuunda yapılan bir başka çalışmada ise (2) eritromisinin 0.01 mM yoğunlukta oksitosinle kasılan myometrium kontraktilesi üzerine istatistiksel olarak etkisi görülmezken 2 mM düzeyinde myometrial kontraktilesi inhibe ettiği bildirilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, çeşitli düz kaslı organlarda ve nöromuskuler kavşaklarda inhibisyon yaptığı bildirilen gentamisin ile sıçan ve insan myometriumuunda kontraksiyonları inhibe edici etkisi bildirilen eritromisinin farklı konsantrasyonlarının in vitro koşullarda spontan ve oksitosinle kontraktile edilen rat myometriumu üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

## MATERYAL METOT

**Hayvan Materyali:** Bu çalışmada 40 adet gebe olmayan Wistar cinsi rat (220-250 gr) kullanıldı. Ratlar servikal dislokasyonla öldürüldükten sonra uterusları alındı ve Krebs Solüsyonu içerisinde myometrium kas tabakaları çıkarılarak her uterusdan 4 adet kas örneği hazırlandı.

**Cihazlar:** İzometrik transdüser (Harward Apparatus Limited, Harward, İngiltere), Ossilograf; (Harward Apparatus Limited, Harward, İngiltere), İzole organ banyosu.

**Kimyasal madde ve Solüsyonlar:** Krebs Solüsyonu; NaCl 118 mmol, KCl 4.69 mmol, MgSO<sub>4</sub> 0.6 mmol, NaHCO<sub>3</sub> 25 mmol, CaCl<sub>2</sub> 2.5 mmol, Glikoz 11.1 mmol olmak üzere her gün taze olarak hazırlandı (2), Gentamisin (Gentasol 50 mg /ml gentamisin, Eczacıbaşı), Eritromisin (Erivet, 50 mg / ml eritromisin, Abfar), Oksitosin (Oksitosin 5 IU/ml, Vetaş).

**Metot:** Gebe olmayan ratlardan alınan uterus myometriumularından 10 mm x 2 mm x 2 mm ebatında kesitler hazırlandı. Bu kesitler ipek iplik yardımıyla alt ucu 20 ml kapasiteli, içerisinde Krebs Solüsyonu bulunan, %5 CO<sub>2</sub> + %95 O<sub>2</sub> ile sürekli gazlandırılan izole organ banyosunun tabanındaki çengele üst ucu ise mikrometrik oynatıcı üzerine sabitleştirilmiş diğer ucu ossilografa bağlı olan transdüserle bağlandı. Kas asıldıktan sonra bir gramlık gerim uygulanarak hesaplamalarda

kalibrasyon olarak kullanıldı ve yaklaşık 90 dk kasın ortama uyumunu sağlanmak amacıyla beklenildi. Bu esnada her 20 dakikada bir taze Krebs solüsyonu ile yıkandı. Spontan aktivite göstermeyen kaslar uygulamadan çıkarıldı. Spontan aktivite gösteren 20 adet kasa oksitosin uygulaması yapılmaksızın gentamisin ve 20 adet kasa da eritromisin uygulaması yapıldı. Diğer kaslara ise 90 dakika sonunda oksitosin (0.01 mM) ilavesi yapılarak kasın aktive edilmesi sağlandı. Gentamisin ve eritromisin için uygulama dozlarının belirlenmesi amacıyla farklı dozlar kullanıldı ve etki gösteren en küçük dozdan itibaren deneylere başlandı. Oksitosinle ile düzenli kontraksiyonlar oluşturulan kaslara gentamisinin 0.062 mg/ml, 0.125 mg/ml ve 0.250 mg/ml olmak üzere üç farklı yoğunluğunun, eritromisinin ise 0.6mM, 1.2 mM, 1.8 mM ve 2.4 mM olmak üzere 4 farklı yoğunluğunun etkisi araştırıldı. Ayrıca 10 adet kasada oksitosin uygulamasından sonra plasebo olarak serum fizyolojik ilavesiyle kasılmalarda değişiklik olup olmadığı araştırıldı.

Deneyler sırasında myometrial aktivite değişiklikleri ossilograf yardımıyla milimetrik kağıtlara kaydedildi. Antibiyotik uygulamasından önceki değerler kontrol değerleri olarak kabul edildi. Uygulamadan önceki ve sonraki 10 dakikalık periyot kendi aralarında pik amplitüt ve frekans yönünden karşılaştırıldı. Amplitüt hesaplamasında bazal çizgi ile kontraksiyonun tepe noktası arasındaki mesafe mm cinsinden ölçüldü ve o deneyde kullanılan kalibrasyon gözönüne alınarak gram cinsinden değeri hesaplandı. Frekans hesaplamasında 10 dakikalık sürelerde kontraksiyonların sayısı adet olarak hesaplandı. Verilerin değerlendirmesinde SPSS (Anova) istatistik programı kullanıldı.

## BULGULAR

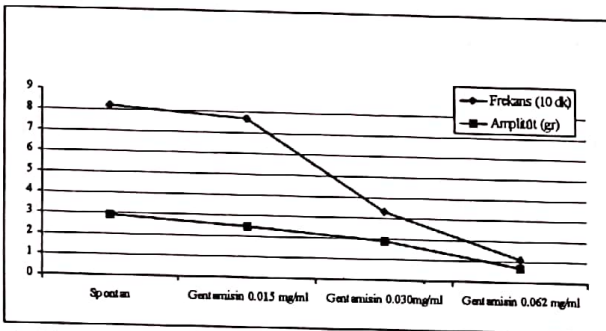
İn vitro rat myometriumualarında spontan ve oksitosinle uyarılan kontraksiyonların amplitütü ve frekansları üzerine gentamisin ve eritromisinin farklı yoğunluklarının etkileri tablo 1,2,3,4 ve şekil 1,2,3,4'de gösterildi.

Spontan ve oksitosinle uyarılan kontraksiyonların frekansları adet/10 dakika olarak gösterildi. Spontan kontraksiyonlar üzerine gentamisin ve eritromisinin ilk etkili dozlarından başlayarak tama yakın inhibisyon sağlanan dozlara kadar deneylere devam edildi. Tablo ve şekiller incelendiğinde bütün gruplarda plasebo uygulamasının amplitütü ve frekansta önemli bir değişiklik meydana getirmediği görülmektedir.

**Tablo 1.** Spontan myometrium kasılmalarının amplitüt ve frekansı üzerine gentamisin farklı dozlarının etkisi

Uygulama (n=20)	Frekans Mean±SD	Amplitüt Mean±SD
Spontan	8.22±1.09	2.9±0.20
Plasebo (n=10)	8.17±0.95	2.92±0.13
Gentamisin 0.015 mg/ml	7.66±0.92*	2.5±0.33*
Gentamisin 0.030 mg/ml	3.32±0.26*	1.9±0.17*
Gentamisin 0.062mg/ml	1.11±0.82*	0.7±0.47*

Spontana göre önemli farklılık (p&lt;0.001)

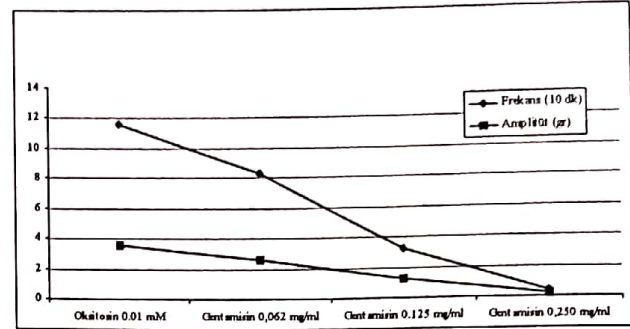
**Şekil 1.** Spontan myometrium kasılmalarının amplitüt ve frekansı üzerine gentamisin farklı dozlarının etkisi

Tablo 1 ve şekil 1 incelendiğinde 10 dakikalık zaman boyunca spontan kasılma sayısı 8.22±1.09 olurken bir frekansın gerimi 2.9±0.20 gr olarak belirlendi. Gentamisin 0.015 mg/ml dozu uygulandığında kasılma sayısının 7.66±0.92 amplitütünün 2.5±0.33, 0.030 mg/ml dozunda frekans 3.32±0.26 amplitüt 1.9±0.17 olurken 0.062 mg/ml dozunda 10 dakikalık zaman boyunca frekansın 1.11±0.82 gerim gücünün ise 0.7±0.48 olduğu belirlendi.

**Tablo 2.** Oksitosinle indüklenen myometrium kasılmalarının amplitüt ve frekansı üzerine gentamisin farklı dozlarının etkisi

Uygulama (n=20)	Frekans Mean±SD	Amplitüt Mean±SD
Oksitosin 0.01 mM	11.6±1.07	3.54±0.74
Plasebo (n= 10)	11.8±0.55	3.45±0.51
Gentamisin 0.062mg/ml	8.3±0.95*	2.66±0.82*
Gentamisin 0.125mg/ml	3.2±0.80*	1.21±0.56*
Gentamisin 0.250mg/ml	0.40±0.35*	0.20±0.13*

Oksitosine göre önemli farklılık (p&lt;0.001)

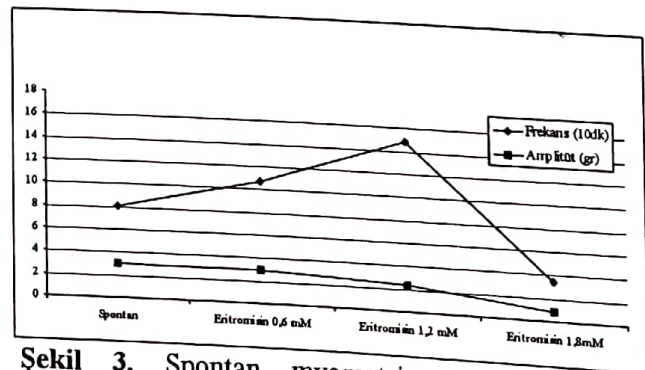
**Şekil 2.** Oksitosinle indüklenen myometrium kasılmalarının amplitüt ve frekansı üzerine gentamisin farklı dozlarının etkisi.

Tablo 2 ile şekil 2 incelendiğinde 0.01 mM oksitosinle kontraktile edilen örneklerde kasılma sayısının 11.6±1.07 amplitütünün 3.54±0.74 olduğu görülmektedir. Bu örneklerde gentamisin 0.062 mg/ml dozu uygulandığında frekansın 8.3±0.95 amplitütünün 2.66±0.82, 0.125 mg/ml dozunda ise frekans ve amplitütünün sırasıyla 3.20.80, 1.21±0.56 olduğu, 0.250 mg/ml dozunda ise frekans ve amplitütünün tama yakın inhibisyonla 0.40±0.35 ve 0.20 ±0.13'e indiği belirlendi.

**Tablo 3.** Spontan myometrium kasılmalarının amplitüt ve frekansı üzerine eritromisin farklı dozlarının etkisi

Uygulama (n=20)	Frekans mean±SD	Amplitüt mean±SD (gr)
Spontan	8.02±0.81	3.02±0.48
Plasebo (n=10)	8.03±0.15	3.0±0.35
Erivet 0.6 mM	10.7±1.12*	2.92 ±0.22*
Erivet 1.2 mM	14.85±2.35*	2.38 ±0.19*
Erivet 1.8 mM	3.43±0.95*	0.88±0.37*

Spontana göre önemli farklılık (p&lt;0.001)

**Şekil 3.** Spontan myometrium kasılmalarının amplitüt ve frekansı üzerine eritromisin farklı dozlarının etkisi.

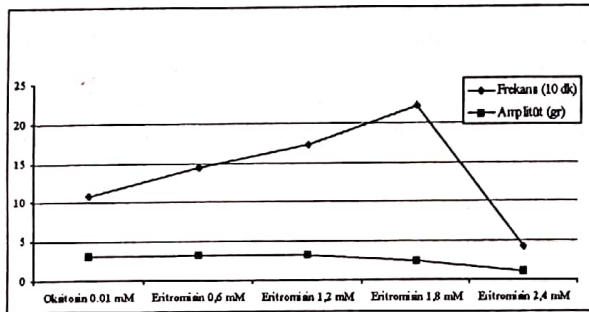
Tablo 3 ve şekil 3 incelendiğinde spontan olarak 10 dakikalık zamanda  $8.02 \pm 0.81$  kasılma olurken amplitütün  $3.02 \pm 0.48$  olduğu görülmektedir. 0.6 mM eritromisin uygulamasıyla frekansın artış göstererek  $10.7 \pm 1.12$  amplitütün  $2.92 \pm 0.22$  olduğu 1.2 mM dozunda ise frekansın  $14.85 \pm 2.35$  ile iki katına yakın yükseldiği ancak amplitütün  $2.38 \pm 0.19$ 'a azaldığı, 1.8 mM dozunda ise kasılma sayısının  $3.43 \pm 0.95$ 'e indiği gerimin ise  $0.88 \pm 0.37$  olduğu belirlendi.

**Tablo 4.** Oksitosinle indüklenen myometrium kasılmalarının amplitüt ve frekansı üzerine eritromisinin farklı dozlarının etkisi

Uygulama (n=20)	Frekans mean $\pm$ SD	Amplitüt mean $\pm$ SD (gr)
Oksitosin 0.01 mM	10.87 $\pm$ 1.35	3.18 $\pm$ 0.31
Plasebo (n=10)	10.56 $\pm$ 1.20	3.21 $\pm$ 0.45
Eriyet 0.6 mM	14.37 $\pm$ 1.06*	3.28 $\pm$ 0.14
Eriyet 1.2 mM	17.25 $\pm$ 1.48*	3.11 $\pm$ 0.11*
Eriyet 1.8 mM	22.13 $\pm$ 2.29*	2.40 $\pm$ 0.24*
Eriyet 2.4 mM	4.20 $\pm$ 1.45*	1.1 $\pm$ 0.50*

\* Oksitosine göre önemli farklılık ( $p < 0.001$ )

Tablo 4 ve şekil 4' de oksitosinle indüklenen myometrial örnekler 0.6 mM dozunda eritromisin uygulandığında frekans sayısının  $14.37 \pm 1.06$ , amplitütün  $3.28 \pm 0.14$  olduğu, 1.2 mM dozunda frekans sayısının  $17.25 \pm 1.48$  düzeyine yükseldiği, gerim değerinin ise  $3.11 \pm 0.11$  ile fazla değişmediği, 1.8 mM dozunda frekansın  $22.13 \pm 2.29$  ile en yüksek düzeye çıktığı fakat amplitütün  $2.4 \pm 0.24$  ile azaldığı, 2.4 mM dozunda ise frekansın  $4.20 \pm 1.45$ 'e indiği gerimin ise  $1.1 \pm 0.50$  düzeyine indiği belirlendi.



**Şekil 4.** Oksitosinle indüklenen myometrium kasılmalarının amplitüt ve frekansı üzerine eritromisinin farklı dozlarının etkisi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmada kullanılan myometrial örneklerin % 96' sında spontan aktivite görüldü. Spontan aktivite gösteren örneklerin tamamı oksitosine karşı kontraksiyon türünde cevap verdi. Bu sonuçlar benzer çalışmaların sonuçları ile uyum gösterdi (3,6,8).

Gentamisin kas içi yolla uygulanmasından sonraki 30-60 dakika içerisinde doruk plazma yoğunluğuna ulaştığı ve en küçük etkili yoğunluğunun 1- 2  $\mu$ g/ml olduğu, eritromisinin ise kas içi yolla kullanımından 15 dakika sonra etkili, 60 dakikada ise doruk plazma yoğunluğuna ulaştığı, insanlarda 500-1000 mg dozda damar içi enfüzyonundan 1 saat sonra elde edilen plazma düzeyinin 0.013 mmol/L olduğu bildirilmektedir (8,10).

Tablo 1 ve şekil 1 incelendiğinde gentamisin 0.015 mg/ml yoğunluktan başlayarak spontan kontraksiyonların frekanslarını ve pik amplitütlerini doza bağımlı olarak inhibe ettiği, 0.062 mg/ml yoğunluğunda spontan kontraksiyonların gerek frekanslarını ve gerekse amplitütlerini tama yakın derecede inhibe ettiği görülmektedir.

Tablo 2 ve şekil 2 incelendiğinde oksitosinle indüklenen rat myometriumlarının frekans ve pik amplitütlerini de gentamisin doza bağımlı olarak azalttığı ve 0.250 mg/ml yoğunlukta tam inhibisyon sağladığı belirlendi.

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerin bağırsaklarda ve vas deferente adrenerjik reseptörlerden bağımsız olarak inhibitör etkisinin bulunduğu ve bu etkilerin kalsiyum ile tersine çevrildiği bildirilmektedir (19,22). Tablo 1,2 ve şekil 1,2 incelendiğinde gentamisin bağırsak düz kaslarındaki inhibitör etkiye benzer şekilde myometrial kesitlerde de aynı etkiyi gösterdiği görülmektedir.

Longitudinal düz kaslarda kontraksiyon hücre dışındaki kalsiyumun hücre içine girmesi ile sirküler düz kaslarda ise hücre içerisinde depo kalsiyumun serbest hale geçmesi ile oluşmaktadır (7). Oksitosin hem hücre dışı kalsiyumun hücre içerisine girişi hem de hücre içinde depo kalsiyumu etkileyerek hücre içerisinde kasılma için gerekli olan serbest kalsiyum düzeyini artırıp longitudinal ve sirküler düz kaslardan oluşan myometrial kesitlerde kontraksiyonların amplitüt ve frekansını artırmaktadır (25, 30). Paredelis ve ark. (21) rat uteruslarında aminoglikozid grubu antibiyotiklerin inhibitör etkisinin oksitosin ve PGE ile önlediğini,

Villar ve ark. (29) rat uteruslarında kontraksiyon oluşturan oksitosin ve  $PGF_{2\alpha}$  gibi agonistlerin bu etkilerinin reseptörlere bağlı kalsiyum kanalları ile ilgili olduğunu belirtmektedirler. Bizim çalışmamızda spontan kontraksiyonların ve oksitosin tarafından indüklenen kontraksiyonların gentamisin tarafından inhibe edilmesi, oksitosinin etkisi göz önüne alındığında bu etkinin hücre içerisine kalsiyum girişini azaltarak hücre içinde kontraksiyon için gerekli kalsiyum düzeyinin azalmasına bağlı olacağı görüşündeyiz.

Tablo 3 ve şekil 3 incelendiğinde spontan kasılmalar üzerine 0.6 ve 1.2 mM yoğunluğunda eritromisin uygulanmasıyla frekansta artış görülmekte ancak pik amplitütte azalma görülmektedir. 1.8 mM yoğunlukta ise gerek frekansta ve gerekse amplitütte azalma belirlendi. Tablo 4 ve şekil 4 incelendiğinde 0.01 mM yoğunluğunda oksitosinle kontraktile edilen örneklerde de benzer sonuçlar görülmektedir. Eritromisin mide-bağırsak kanalında atlardaki motilite artırıcı etkisi dikkate alındığında bulgularımızın çeliştiği ortaya çıkmaktadır. Bu çelişkinin nedeni, bağırsak düz kaslarında bulunan motilin reseptörlerinin myometriyumda bulunmamasıyla veya tür farkıyla açıklanmaktadır. Çünkü in vivo şartlar-daki bu etki makrolidlere özgü olan motilin agonisti etki ile meydana gelmektedir. Daha önceki çalışmalarda (4,10,17,24) eritromisinin duodenum, oddi sifinkteri, özafagus ve midede motiliteyi artırıcı etkisi ortaya konulurken sidik kesesinin tonusunda değişiklik yapmadığı, bu durumun sidik kesesinde motilin reseptörlerinin bulunmamasıyla açıklanmıştır ve in vitro olarak sidik kesesi düz kaslarında kontraksiyonları inhibe ettiği de gösterilmiştir (9,11). Sidik kesesindeki eritromisin bu etkisi bizim sonuçlarımızla uyumlu bulunmaktadır.

Bir başka çalışmada (17), eritromisin bağırsak longitudinal kaslarında elektrik, sinirsel, karbakol ve P maddesi ile uyarılan kontraksiyonları inhibe ederken, sirküler kaslarda sadece sinirsel kontraksiyonları inhibe ettiği, bu farklılığın eritromisin etkisinin kontraksiyon mekanizmasına bağlı olarak değiştiğini bildirilmiştir. Longitudinal ve sirküler düz kaslardan oluşan myometrial kesitlerde spontan ve oksitosin aracılı kontraksiyonlara eritromisin etkisi, oksitosinin de etkisi göz önüne alındığında her iki kas tipinde de kasılma için gerekli hücre içi serbest kalsiyum düzeyini etkilemesine bağlı olduğu kanatındeyiz.

Granovsky ve ark (6), rat myometriyumunda eritromisin oksitosin ile oluşan kontraksiyonların hem amplitütü hem de frekansını inhibe ettiğini,

Çelik ve ark. (3), insan myometriyumunda yaptığı çalışmada eritromisin amplitütü inhibe ettiği ancak frekansını artırdığını bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda ise spontan ve oksitosinle kontraktile edilen myometrial kesitlerde 0.6 mM yoğunluğundan başlayarak frekansta artış amplitütte azalma görülmüştür. Ancak yüksek dozlarda gerek frekans ve gerekse pik amplitütte inhibisyon belirlenmiştir. Frekans sayısındaki bu çelişkinin nedeninin Granovsky ve ark (6)'larının gebe rat myometriyum kullanmasına bağlı olduğu kanaatindeyiz.

Tablo ve şekiller incelendiğinde gentamisin ufak dozlardan itibaren frekans ve amplitütleri inhibe ettiği, buna karşılık eritromisin ise ancak yüksek dozlarda inhibisyon sağladığı, düşük yoğunluklarda ise frekansını artırdığı görülmektedir. Bunun nedeninin kasılma için gerekli olan hücre içi kalsiyum düzeyini gentamisin eritromisine göre daha fazla azalttığı görüşündeyiz.

Normal veya erken doğumda rol oynayan  $PGE_2$  ve  $PGF_{2\alpha}$  aracılı kontraksiyonlar hücre dışı kalsiyumun hücre içine girişi ile meydana geldiğinden (10,21) gentamisin ve eritromisin bu kontraksiyonları da inhibe edebileceği düşüncesindedir.

Gentamisin ve eritromisin hayvanlarda doğum sonrası olaylarda uterus içi ve diğer parenteral yollarla sık kullanılan antibiyotiklerdir. (1, 3, 5, 11, 18, 28). Tablo ve şekiller incelendiğinde myometrial örneklerde inhibisyon için gereken plazma düzeylerinden yüksektir. Ayrıca Gentamisin ve eritromisin parenteral kullanımında uterus kasına geçen düzeylerinin düşük olduğu da dikkate alınmasına rağmen mikrobiyel kaynaklı bir erken doğum eylemi söz konusu ve mikroorganizma eritromisine karşı duyarlı ise bu antibiyotiğin tercih edilmesi, doğum sonrası olaylarda ise bu antibiyotiklerin kullanımından kaçınmanın yararlı olacağı kanaatindeyiz. Metritis, pyometra ve retentio sekundarium gibi vakalarda gentamisin ve eritromisin özellikle uterus kontraksiyonlarının, inhibe edilebileceği klinikçiler tarafından göz önüne alınmalıdır.

Elde edilen bulguların oksitosin yerine prostaglandinler ve gerim ile oluşturulan kontraksiyonlarda ve in vivo şartlarda da olup olmayacağını araştırılmasına ayrıca gentamisin ve eritromisin bu etkilerinin mekanizmasını spesifik olarak açıklayabilmek için moleküler düzeyde yeni araştırmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Brumfield GC, Hauth JC, Andrews WW. Puerperal infection after cesarean delivery: Evaluation of a standardized protocol. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 182 (5): 1147-151.
2. Çelik H, Sapmaz E, Ayar A. Oksitosinle uyarılan izole gebe insan myometriumuna eritromisinin etkisi. *Fırat Tıp Dergisi*, 2000, 2(2): 90- 97.
3. Dobson D P, Noakes DE. Use of a uterine pessary to prevent infection of the uterus of cow after parturition. *Veterinary Record*, 1990, 127:128-131.
4. Frederick H, Weber JR, Robert D, Rirhards MD, Rirhard W, McCallum D. Erythromycin: A motilin agonist and gastrointestinal prokinetic agent. *The Am J Gastroenterology*, 1993, 88: 4-6.
5. Gabor G, Siver L, Szenci O. Intravaginal Prostaglandin F2 alpha for the treatment of metritis and pyometra in the bitch. *Acta Vet.Hung.*, 1999, 47:103-8.
6. Granovsky GS, Ilan D, Grisaru D, Lavie O, Aboulofia I, Diamant S. Effect of erythromycin on contractile of isolated myometrium from pregnant rats. *Am.J.Obstet. Gynecol.*, 1998, 178 : 171-174.
7. Grider JR, Makhlof GM. Contraction mediated by Ca ++ release in circular and Ca++ influx in longitudinal intestinal muscle cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998, 244: 432-436.
8. Kapusnik-Uner JE, Sande MA, Chambers HF. Antimicrobial agents, tetracyclines, Chloramphenicol, erythromycin and miscellaneous antibacterial agents. In: Hardman JG, Limbird, L.E. Molinof PB., Ruddon, RW, editors. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. p-1123-53, New York, McGraw-Hill; 1996.
9. Kaufman HS, Ahrenndt SA, Pitt HA, Lillemoie KD. The effect of erytromycin on motility of duodenum, sphincter of oddi and gall bladder in the prairie dog. *Surgery*, 1993, 114: 543-548.
10. Kaya S. *Kemoterapötikler, Editörler, Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A. Uygulamalı Veteriner Farmakoloji: 283-398, C:2, Medisan Yayınevi Ankara, 1997,*
11. Kirschbaum T. Antibiotics in the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 168 : 1239-1246.
12. Luthy R. Basis for an adequate dosage of aminoglycoside antibiotics. *Infection* 1980;Suppl 1:58-61
13. Mannisto PT, Havas HA, Komulainen VA Rauramaa V. Efficacy of Erythromycin Acistrate (2-Acetyl Erythromycin Stearete) and Erythromycin Stearete in experimental infections in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 1989, 250: 1028-1033.
14. McGregor JA, French JI, Raller LB, Todd JK, Makowski EL. Adjunctive erythromycin treatment for idiopathic preterm labor: result of a randomized, double-blinden, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 1986, 154: 98-103.
15. McGregor JA, French JI, Seo K. Antimicrobial therapy in preterm premature rupture of membranes: result of a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of erytromycin. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 165: 632-640.
16. Milwidsky A, Yeheskel ZF, Mayer M. Direct inhibition of proteases and servical plasminogen activator by antibiotics. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 166: 606-612.
17. Minocha A, Galligan JJ. Erythromycin inhibits contractions of nerve-muscle preparations of the guinea pig smal intestine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991, 257: 1248-1253.
18. Mitra AG, Whitten MK, Laurent SL, Anderson WE. A randomized, prospective study comparing once-daily gentamicin versus thrice-daily gentamicin in the treatment of puerperal infection. *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 177 (4): 786-792.
19. Papaioannidou PG, Karakiulakis G, Triantaphyllidis C, Paradelis AG. A study of the mechanism of action of aminoglycoside antibiotics on the guinea pig vas deferens. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1988, 10 (9) : 589-594.
20. Paradelis AG, Crassaris LG, Karachalios DN, Triantaphyllidis CJ Aminoglycoside antibiotics: interaction with trimethaphan at the neuromuscular junctions. *Drugs Exp Clin Res* 1987;13(4):233-6.
21. Paradelis AG, Triantaphyllidis C, Tarlatzis BC, Tsouras JS, El-Messidi MM, Papaloucas AC Interaction of aminoglycoside antibiotics with oxytocin and prostaglandin E2 on uterine contractility. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1982;4(5):343-5
22. Paradelis AG Inhibition of the pendular movements of the intestine by aminoglycoside antibiotics. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1981 May-Jun;3(3):173-7 .
23. Paradelis AG, Triantaphyllidis C, Giala MM Neuromuscular blocking activity of aminoglycoside antibiotics. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1980 Feb;2(1):45-51
24. Peeters T, Matthijs G, Depoortere I, Cachet T, Hoogmartens J, Vantrappen G. Erytromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol*, 1989, 257: G, 470-474.
25. Pettibone DJ, Clineschmidt BV, Lis EV, Reiss DR et al. In vitro pharmacological profile of a novel structural

- class of oxytocin antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991, 256 : 304-308.
26. Renna G, Siro-Brigiani G, Cuomo V. Comparative evaluation of the neuromuscular blocking activity of three new aminoglycoside antibiotics in rats. *Toxicol Lett* 1981 Oct;9(2):107-12.
27. Romero R, Sibai B, Caritis S, et al. Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993, 169: 764-774.
28. Stoval TG, Ambrose SE, Ling FW, Anderson GD. Short-course antibiotic therapy for the treatment of chorioamnitis and postpartum endomyometritis. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 159: 404-407.
29. Villar A, D'Ocon P, Anselmi E. Role of intracellular calcium stores in the contractile response of uterus to several agonists. *J Pharmacol* 1986 Oct-Dec;17(4):541-546.
30. Wray, S. Uterine contraction and physiological mechanism of modulation. *Am J Physiol*, 1993, 264: 1-8.