

Prostaglandinlerin Kadın Reprodüktif Sistemi Üzerine Etkileri ve Gebelikte Kullanılmaları

*Melihat Emine DÖNMEZ **
*Mehmet ASOVA ***

İlk olarak 1893 yılında Goldblatt, daha sonra 1935'de Von Euler insan seminal sıvısında ve koyunların veziküler glandlarında düz kas uyarıcısı olan yeni bir lipid bulmuşlardır. Sonra Von Euler tarafından "Prostaglandin" olarak isimlendirilmiştir. 1959 yılında Bergstrom ilk kez kimyasal yapısını tanımlamıştır. Prostaglandinler (PG) 20 karbonlu yağ asitleridir ve siklopentan halkası içerirler. Ayrıca 13. karbonunda çift bağ ve 15. karbonunda OH grubu vardır. Sınıflandırma yan bağlarındaki ansatürasyona ve OH ile keto gruplarının lokalizasyonuna göre yapılmıştır. Asıl maddenin 20 karbonlu prostanoik asit derivatives olduğu, prekürsörlerinin ise arakidonik asit olduğu bilinmektedir. Prostaglandinler 4 ana grupta toplanırlar: PGA, PGB, PGE, PGF. Ayrıca prostacylin (PGI₂) ve tromboxane (TXA₂)'da PG olarak kabul edilirler. Bunlar arasında PGD ise ana yapıdan farklı olarak siklopentan halkasında hiç çift bağ içermez. (10,12).

Tüm PG arasında PGF ve PGE farmakolojik ve fizyolojik etkileri açısından jinekoloji ve obstetrikte yakından ilgilidir. PG aslında vücudun tüm dokularında vardır. Zorunlu prekürsörleri arakidonik asit olup, hücrelerin lizozomları içinde sentez edilirler. Arakidonik asit ise bir esansiyel yağ asidi olan linoleik asitten oluşmaktadır (23, 26). PG arakidonik asitten sentez edilirken önce siklooksijenaz enzimleri ile endoperoksidaza dönüşür (Şekil 1). Sentez üç şekilde olur: 1. yol: Prostaglandin sentetaz aracılığı ile PGI₂, 2. yol: PG sentetaz aracılığı ile PGE, PGD, PGF, 3. yol ise tromboxane sentetaz aracılığı ile TXA₂'nm açığa çıkışıdır. Sadece hangi yönde olayın gelişeceğine dair mekanizma henüz aydınlatılmamıştır. Sentez işlemlerinde rol oynayan enzimler hücre membranlarında bulunmaktadır (12, 23).

PG çoğu kez lokal olarak metabolize edilirler. Dolaşıma çok düşük miktarlarda geçerler. Birinci

planda akciğerler de daha az olarak da karaciğer, böbrek ve plasentada inaktive edilirler. Yarı ömürleri 1-2 dakikayı geçmeyecek şekilde süratle inaktive edilirler. PG salgılanmadan hemen önce sentez edilirler (7, 12, 23). Salınunlarında nöral, humoral, kimyasal ve psikolojik faktörler etkilidir. Sadece dokuyu etkilemek suretiyle salımları sağlanabilir. PG etkilerine, gastrointestinal, solunum, kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi, konnektif doku ve böbreklerde rastlamak mümkündür. Kadınlarda en büyük etki reprodüktif sistem üzerinde olmaktadır (7).

PG jinekoloji ve obstetrik alanında büyük ilgi görmüş ve birçok vakalarda rahatlıkla kullanılmaktadır.

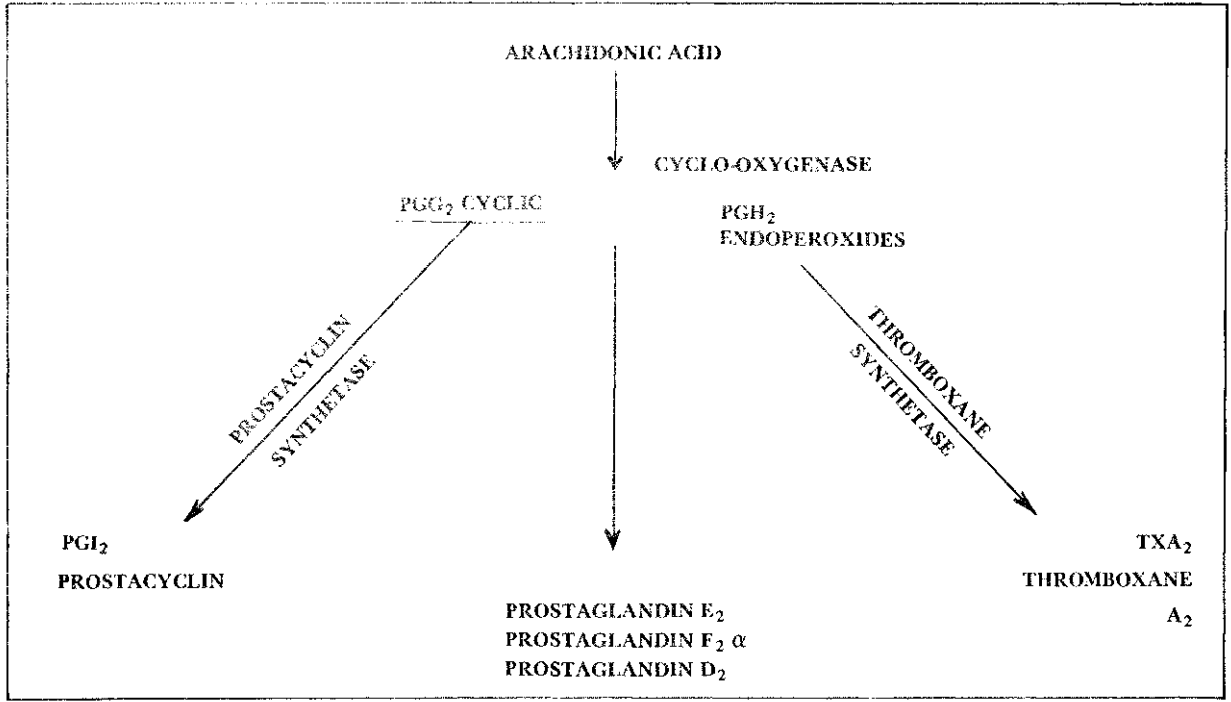
MENSTRUEL SIKLUS VE DİSMENORE

Periferik kanda PGF₂ alfa ve keto deriveleri menstruel siklus sırasında ölçülmüş ve iki kez (preovulatuvar ve premenstrüel dönem) pik yaptığı görülmüştür. Preovulatuvar dönemde yükselişin nedeni; östrojenin artması ve östrojenin PGF₂ alfa yapımını artırdığı şeklinde açıklanmıştır. Premenstrüel dönemdeki yükselişin nedeni ise progesteron miktarının bu dönemde düşük olmasıdır. Menstruasyon sırasındaki PGE ve PGF₂ alfanın anlamlı şekilde yükseldiği görülmüştür. Bu yükselme geç sekretuvar fazdan itibaren miktarını giderek artırarak menstrüasyona kadar devam etmektedir. Ayrıca progesteron ölçümlerinde düşme olurken PG'de artmalar olduğu saptanmıştır. PGF₂ alfa uterus ve lokal damarlar için kuvvetli bir vazokonstriktördür. Menstruel siklus sırasında lokal endometrial vazospazmdan PGF₂ sorumlu tutulmaktadır (4, 6).

İlk kez 1957 yılında Pickles primer dismenore şikayeti olanlarda olmayanlara göre PGF₂ alfa miktarında anlamlı bir yükseliş olduğunu göstermiştir (22) PGF₂ alfa bu tip hastalarda PGE'ye göre an-

* Erciyes üniversitesi Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD öğretim üyesi.

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD araştırma görevlisi.



Şekil - 1. Arachidonic acid'ten PG sentezi.

lamli bir şekilde yüksek bulunmuştur. Bir kaç yıl sonra Gren ve Lansdrom PGF₁ alfa'yı uzun süre infüzyon içinde vererek primer dismenore elde etmişlerdir (6). Csapo primer dismenoreli ve normal kadınlarda menstrüasyon sırasındaki uterus içi basıncını ölçmüşler ve istirahat halindeki basıncın (10 mm Hg), dismenorelilerde yüksek (60 mm Hg) olduğunu göstermiştir. Bu yüksek basınç damarlar üzerinde etki ile uterus kan akımını yavaşlatmakta ve sonuçta oluşan anoksi ağrıyla meydana getirmektedir (6, 8, 27).

PG sentetaz inhibitörleri (Naproxen sodium, ibuprofen v.s.) dismenoreli kişilere verilince uterus içindeki basınç düşerek ağrı azalmakta ve menstrual kandaki PGF₁ alfa miktarı anlamlı bir şekilde düşük bulunmaktadır. Ayrıca bu vakalarda menstrual sıvı miktarı da % 22.8 oranında azalmaktadır. PGF₁ alfa da azalma % 78, PGE₂'de ise % 79.7 olarak bulunmuştur (13). Tüm bu araştırmalar dismenore etyolojisinde PGF₁ alfa'nın rolünü vurgulamaktadır.

OVULASYON VE PROSTAGLANDİNLER

Ovulasyonda etkisi bir dizi araştırma sonucuna dayanmakta, ancak deneysel safhadadır. Farelerde indometazin ve aspirin gibi PG sentetaz inhibitörleri verilerek ovulasyonun bloke edildiği gösterilmiştir. 1979'da Ojeda PGF₁ alfa antiserumunu intraovarial

olarak fareye enjekte ettiğinde ovulasyonun bloke edildiğini gözlemiştir. İzole fare folliküllerinin HCG hormon ile stimüle edilmesinde, PGF₁ alfa ve PGE₂'nin follikül sıvısı içerisinde miktarının arttığını göstermişlerdir (9). Ancak bu yükseliş sadece ovulasyon için hazırlanan folliküller içinde gözlenmiştir. PG sentetaz inhibitörleri verilmesiyle bu yükselişin engellendiği hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. Ovulasyonu sağlayan hormonun LH olduğu hatırlanırsa ve HCG'nin LH etkisi ile sinonim olduğu düşünülecek olursa LH'nin PG'leri artırmasından sorumlu olduğu anlaşılır. Invitro yapılan bir deneyde LH ovulasyon yapabilecek fizyolojik dozlarda indometazin ile birlikte verildiğinde ovulasyonun olmadığı gözlenmiştir. Oysa kontrol grubunda (indometazin verilmeyen grup) ovulasyon gözlenmiştir (12, 15).

PG'lerin hangi mekanizma ile ovulasyon meydana getirdiğine dair üç hipotez vardır (1, 12):

1. LH follikül rüptürüne etkili olan proteaz ve kollajenaz gibi ovulatuvar enzimleri PG'ler aracılığı ile etkili kılabilir. Yani PG bir tür ovulasyon mediatörüdür.

2. LH etkisi ile PG follikül duvarının kontraktibilitesini artırmaktadır. Ayrıca PG hücre içinde sarkoplazmik retikulumdan Ca⁺⁺ iyonlarının ayrılmasını artırdığı bilinmektedir. PG'lerin Ca⁺⁺ transportunu özellikle düz kaslarda değiştirebilme yeteneği belki de en önemli özelliklerinden biridir. Özellikle hücre

içinde Ca^{++} düzeyinin PGF_2 alfa ve oksitosin ile yükseltildiği, progesteron ve cyclic AMP ile azaltıldığı gösterilmiştir (14).

3. Küptür sırasında follikül içinde artmış olan plazminojen aktivatörleri LH'ı başlatmakta ve bunu takiben PG'ler artmaktadır.

CORPUS LUTEUM VE PROSTAGLANDİNLER

Sıçan ve diğer deney hayvanlarının corpus luteum içerisine PGF_2 alfa verilerek erken menstrüasyon sağlanmıştır. Ancak aynı hayvan grubuna IV PGF_2 alfa verildiği zaman lüteolitik etki gözlenmemiştir. Bunun nedeni pülmoner metabolizmalarının hızlı olmasıdır. İnsan lüteal dokusundan salgılanan progesteron seviyesinin değişmesi, zıt yönde PG seviyesini de değiştirmektedir. LH'nın hem hücre membranında PG sentezini artırdığı hem de Adenosiklaz ve AMP enzimlerini uyararak Progesteron ve östrojen yapımını artırdığı biliniyor. Progesteron siklusun 18.-21. gününe kadar artar ve sonra giderek azalır. Oysa PG'ler düzeylerini sürekli menstrüasyona kadar artırmaktadır, östradiol corpus luteum içinde aynen PG'ler gibi düzeylerini giderek artırmak suretiyle depo edilirler. Bu şekilde progesteronu bloke ederken PG'leri stimüle eder ve düzeylerini artırmaktadır. Progesteron baskısından kurtulan PG'ler, ovarial kan akımını spazmolitik etkileri ile azaltarak lüteolize neden olmaktadır (12, 15). Diğer taraftan yeni meydana gelen bir corpus luteum PG'lerin litik etkilerine kapalıdır. Buna ait ileri sürülen fikirler şunlardır (12):

1) Başlangıçta C. luteumdaki tüm LH reseptörleri işgal edilmekte ve PG reseptörlerini maskeleymektedir. Fakat giderek LH reseptörlerinden ayrılmakta, böylece corpus luteumun PG'lere karşı duyarlılığı artmaktadır. 2) Corpus luteumun PG'lere karşı duyarlılığını artıran ovarial kaynaklı noradrenalin deriveleri Corpus luteumda giderek artan miktarlarda birirmektedir. 3) Uterin kaynaklı bir lüteolizin lokal transportu yanında prolaktin ile PGF_2 alfa'nın Corpus luteumdaki LH reseptörleri üzerine antagonist etkileri olduğu gösterilmiştir.

PROSTAGLANDİNLERİN HİPOFİZER GONODOTROPİNLERİN SALGILANMALARINDAKİ ROLÜ

PGB, PGA, PGA_2 , PGB_2 , PGF_1 , PGF_2 , PGE'nin hipotalamustan LH-RH (LH-Releasing Hormon) üzerine stimüle edici rolleri olduğu gösterilmiştir (1, 12, 15). Büyüme hormonunun salgılanmasında da etkili olduğunu invitro deneyler göstermiştir. Adenohipofizin kültüre hücrelerine PGE, PGF_2 ilavesi ile büyüme hormonu salgılanmasının arttığı, gonadotrop

hormon seviyelerinde değişme olmadığı saptanmıştır. Buradan PG'lerin sadece hipotalamus düzeyinde etkili olduğu, hipofizer seviyede etkili olmadığı anlaşılmaktadır (1, 12). PG sentetaz inhibitörleri verildikten sonra kandaki gonadotrop hormon seviyesi düşmektedir. Farelere ventrikül içine PGE₂ verilerek damarlarda LH-RH'nun arttığı, median eminentia'da özellikle PGE₂'nin etkisi ile gonadotrop-RH salgılanmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Median eminentia'da endojen PG miktarının diğer hipotalamik bölgelerdekine göre daha yüksek bulunması bu görüşü desteklemektedir. Bu etki muhtemelen norepinefrin ve dopamin gibi maddelerin salinimi artırarak LH-RH salgılanmasını stimüle ettiğine dair fikir birliği vardır. Özellikle en önemlisi PGE'dir. Dopaminin PİF (Prolaktin inhibe edici faktör) olduğu hatırlanırsa konu daha geniş boyutlara ulaşacaktır. Nitekim laktasyon inhibisyonunda PGE₂ son zamanlarda kullanılmaya başlanmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Postpartum 3. 4. 5. günlerde 6 saatte bir 2 mg PGE₂ tabletleri verilerek laktasyon önlenmiştir (1).

TUBA MOTİLİTESİ VE PROSTAGLANDİNLER

PGE ve PGF'in tuba motilitesi üzerinde zıt etkileri vardır. PGE rölaksasyon ve PGF kontraksiyon yapıcı etkilere sahiptir. Fakat bu etkiler önemli miktarda kandaki steroid ovarial hormonların miktarları ile ilgilidir. Örneğin folliküler fazda ne PGF_2 alfa'nın, ne de PGE'nin hiç bir etkisi yoktur. Bunun yanında preovulatuvar PGF_2 alfa'nın kontraksiyon yapıcı etkisi bilinmektedir. Bu zamanda östrojen kandaki en yüksek seviyesindedir. PGE ise ovulasyon döneminde ve hemen ovulasyondan sonra gevşetici etkisini göstermektedir (6).

Tuba endojen olarak PGE ve PGF yapar, PGE ve PGF miktarları 5-100 ng/g ağırlığında gösterilmiştir. Uterotubal junction'da düşük ve fimbrial bölgede maksimal seviyelerde olmak üzere PGE ve PGF (5-100 ng/g) değişik miktarlarda bulunmuştur. Luteal faz sırasında her iki PG'nin folliküler fazdan iki misli fazla olduğu gösterilmiştir. Perimenopoz döneminde dokularda PG miktarlarında genel bir azalma müşahade edilmiştir (20).

SERVİKS AÇILMA VE SİLİNMESİNDE PROSTAGLANDİNLERİN ROLÜ

Serviks açılma ve silinmesinde PG'lerin rolü bilinmektedir, iv, aplikasyon veya jel halindeki servikse sürülmesi veya intravajinal tabletlerin uygulanması ile servikste anlamlı bir yumuşama olmaktadır. Servikste silinme ve dilatasyon olmayan düşük ve travay indüksiyonu sırasında PG'lerin uygu-

lanması çok başarılı olmuştur. İn vitro deneyler bunu doğrulamıştır (16).

PG adreno-reseptör agonist ve antogonistlerinin termdeki gebede izole serviks yumuşak kasları üzerine kontraktibilite etkileri araştırılmıştır. PGE₂'nin term dışında düşük dozlarda inhibisyon etkisi gösterilmiştir. Aynı şekilde F₂, I₂ ve 6 keto prostaglandin F₁ 'in de inhibisyon etkileri vardır. Ancak bu etkiyi gösterecek dozları daha yüksektir, a-adreno-reseptör antagonist olan fenoksibenzamin ile bloke edilen kontraksiyonlar noradrenalin veya fenilefrin ile uyandırılır, p'-adreno-reseptör agonisti terbutolin inhibitör etki gösterir. Bununla birlikte izoprenalin birçok vakada kontraktil aktiviteyi stimüle eder. Prostaglandinlerin inhibitör etkileri ve özellikle çok etkili PGE₂'nin servikal dilatasyon ile retraksiyon üzerine olan fizyolojik rolüne işaret edilmiştir. Predominant olarak a-adreno-reseptörler gebelikte servikal yetmezliklerin tedavisinde belki de çok önemlidir. Hatta submüköz myomun aşağıya sarkması ve laminarlar ile serviks dilatasyonundan dahi lokal PG sorumlu tutulmaktadır (2).

PROSTAGLANDİNLERİN İMPLANTASYON ÜZERİNDEKİ ROLLERİ

Blastosist uterusu ulaştığı zaman endometriyum implantasyona hazır vaziyette beklemektedir. Bu hazırlıklarda östrojen ve progesteron regülasyonu bugüne değin önemli ölçüde sorumlu tutulmakta idi (6). Bugün PG'lerin de bu olayda önemli rolleri olduğu anlaşılmıştır. İmplantasyona hazırlanan bölgede damar permeabiliteleri, damar dilatasyonları artmıştır. Blastosistin yerleştiği bölge altında hızlı bir stromal ödemleşme başlamaktadır (19, 21). İlk defa 1976 yılında Garin-Saksena farelerde yapılan deneylerde, indometazin vererek bu saydığımız lokal değişiklikleri ve dolayısıyla implantasyonu engellemişlerdir (6). 1977 yılında ise Kennedy yine farelerle bu hazırlanmış bölgelerde PGE ve PGF konsantrasyonunun komşu bölgelere nazaran bir hayli fazla olduğunu göstermiştir. Ancak hamsterlerde aynı bölgelerde sadece PGE'nin yüksek olduğu, PGF'nin yüksek olmadığını görmüştür. Sonuçta PGE'nin implantasyon bölgesinde mediator ajan olduğunu söylemiştir (6). Blastosistin kendisi ise PG üretmemektedir (21). Bütün bunlardan sonra yeni bir kontrasepsiyon şekli akla gelmektedir. Bu da postkoital PG sentetaz inhibitörleri vererek kontrasepsiyon yapılmasıdır, ancak bu henüz araştırma safhasındadır (19).

(PMS) PREMENSTRÜEL SENDROM VE PROSTAGLANDİNLER

PGE₂ dışında PGE₁ ve PGE₃, alfa, PtF (Prolaktin inhibe edici faktör)'nin hipotalamustan tonik salgı-

lanmasını bozarak, prolaktin sekresyonunu artırdığı söylenmiştir. Prolaktin Na, K ve suyun renal reabsorbsiyonuna neden olmakta (9, 12), diğer taraftan PGE₂'de vazopressin salınımını hipotalamus üzerinden şimdilik bilinmeyen bir etki ile artırmaktadır ve sonuçta antidiüze neden olmaktadır. Çünkü renal kollektör tübülülerde perméabilité ve buna bağlı olarak da su tutulması artmaktadır. Böbrekte su tutulması artınca renin-anjiotensin ve aldosteron kompleksi devreye girmekte ve sonuçta PMS ortaya çıkmaktadır (9, 29). Bu sendromun tedavisinde prolaktin düzeyini düşüren Bromocriptin başarı ile kullanılmakta idi. Son yıllarda ise Prostaglandin sentetaz inhibitörleri de tedavide kullanım alanı bulmuştur (özellikle mefenamik asit). İngiltere'de Queen Victoria Médical Center Hospital'da 47 premenstrüel sendromlu kadın üzerinde yapılan bir araştırmada PG sentetaz inhibitörlerinin % 80'in üzerinde başarı gösterdiği saptanmıştır (9).

PREEKLAMPSİ VE EKLAMPSİDE PG'LERİN ROLÜ

Preeklampsia ve eklampsia etyolojisi ile ilgili çeşitli hipotezler arasında PG yapımında eksiklik veya kusurluluk, ya da PG'lere yetersiz cevap da sorumlu tutulmaktadır. En fazla üzerinde durulan ajan ise PGI₂ (Prostacyclin) olmaktadır (11, 25).

Prostasiklin kuvvetli vazodilatatör etkisi ile uteroplasenter damarlarda kanın düşük bir rezistans ile dolaşımını sağlamaktadır. Anjiotensin II ise plasentada üretilen kuvvetli bir vazokonstriktördür. Anjiotensin H'nin bu etkisi PGI₂ tarafından nötralize edilmekte ve uterusda vazomotor tonusun optimalde tutulması sağlanmaktadır. Eğer bu karışıklık kalkarsa vazokonstriksiyon başlayacak, bu 5a plasenta da iskemi yaparak gelişen bir mekanizma ile hipertansiyona neden olacaktır (11, 25).

Prostasijlin ağır Prostasiklin ve normal gebelerde fetal umbilikal arterlerde ölçülmüş, anlamlı bir şekilde farklı bulunmuştur. Şöyle ki Preeklampsilerde ortalama 65.4 ± 12.6 ng/mg doku iken normal gebelerde bu değer 191.9 ± 29.1 ng/mg doku olarak bulunmuştur (p < 0.01), ayrıca prostasiklin aktivitesi preeklampitik vakalarda umbilikal ve plasental damarlarda normal gebelere kıyasla daha düşük bulunmuştur (24). Nitekim preeklampsia ve eklampsili hastaların idrarlarında prostasiklin metaboliti olan Dinor ölçülmüş ve normale oranla % 50 azalmış olarak saptanmıştır (3). Ayrıca preeklampsia ve eklampsili annelerden doğan çocuklarda kordon kanında prostasiklin azalmış olarak bulunmuştur (3,16- 25).

DOĞUM AĞRILARININ BAŞLAMASINDA PG'LERİN ROLÜ

Doğum ağrılarının başlamasında önemli nokta, ağrılarının başlamasından 1-4 gün önce plasental kaynaklı progesteron düşmektedir. Buna karşılık plasenta kaynaklı östrojen sentezi artmaktadır. Gebeliğin son 7-10 gününde fetal kaynaklı kortizol ciddi bir şekilde yükselmektedir (16).

Progesteronun PGF₂ alfa'nın sentezini azalttığı düşünülürse hem progesteronun azalması hem de fetal kortizonun progesteron üzerine blokajı sonucunda ilaveten östrojenin PGF₂ alfa yapımını kamçılması hesaba katılınca PGF₂ alfanın giderek arttığı gözlenir (16). Östrojen PGF₂ alfa'nın sentezini fosfolipaz A₂'yi etkileyerek artırmaktadır. Fosfolipaz A₂ termde lizozomların membranlarında depo edilmiş olarak bulunur. Östrojen ile aktive edilmesi veya zarların parçalanması sonucunda desiduada fetal membranlarda ve hatta myometriyumda fazlaca bulunan fosfolipitler üzerinden etkili olarak arachidonik asitten PGF₂ alfa ve PGE₂ yapımına neden olmaktadır (16). Sonuçta PGF₂ alfa da hücre düzeyinde hipoksi yaparak hücre membranlarında daha da fazla fosfolipaz A₂ yapılmasına neden olmaktadır. PGF₂ alfa ve buna bağlı olarak da uterus kontraksiyonları giderek artmaktadır. Diğer yandan indometasin verilerek tokoliz yapılan vakalarda oksitosin vererek doğum ağrılarının başlatılmaması PGF₂ alfa'nın aynı zamanda uterus adalesini oksitosine karşı duyarlı hale getirdiğini de açıklamaktadır. (5,10,16).

F₂ alfa'nın 13, 14. dehidro-15 ketometabolitleri serumda preterm ve miadında doğumlarda ölçülmüş ve preterm doğum yapanlarda anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Pretermde 65.9 + 9.7 pg/ml, preterm olmayanlarda 32.1 ± 4.3 pg/ml'dir. Pretermdeki bu değerlerin ritodrin HCl ile tedavi sonucunda sadece başarılı olan vakalarda düştüğü tesbit edilmiştir. Buna bakarak PGF₂ alfa metabolitlerinin 55 pg/ml veya daha yüksek değerlerde bulunması prematür doğum habercisidir ve ritodrin HCl tedavisi sonucunda tedavinin başarılı olup olmayacağını da belirleyebilmektedir (5).

PROSTAĞLANDİN VE İNDÜKSİYON

PG'ler ile gebeliğin her üç trimestrinde indüksiyon yapmak mümkün olmaktadır. İlk indüksiyon denemesi 1968 yılında Karim tarafından iv PGF₂ alfa vererek yapılmıştır. O günlerden bugüne kadar PG'lerin 3 tipi (PGF₂ alfa, PGE₂, PGE₁) başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. PGE₁, PGE₂ sekiz kez güçlüdür. Intravajinal, intraamniyotik, intravenöz, oral ve bukkal kullanılmaları oldukça başarılı olmuştur. İlk çalışmalarda ortaya çıkan kontraksiyon anomalilerinin PG tipinden ziyade, dozunun tam ayarlanma-

mamış olmasından kaynaklandığı anlaşılmıştır (16). IV ve oral kullanıldığında gastrointestinal sistemde bulantı, kusma, diyare ve infüzyon yerinde eritem gibi yan etkiler görülmektedir. Birçok ülkede termdeki gebelerde yaygın olarak 0.5 mg tabletlerden saatte bir adet verilerek oral kullanılmaktadır. Eğer uterus aktivitesi yetersiz kalırsa saatte 2-3 tablete çıkılabilir. PGE₂ preparatları özellikle astma ve glomkomda kullanılmamalıdır. Oksitosinin postpartum sarılık yapıcı etkisinin olmaması dışında termdeki gebelerde oksitosine göre bir üstünlüğü yoktur. Ancak olgunlaşmamış serviksi olanlarda intravajinal jel şeklinde uygulamasının oksitosine göre süreyi yarıyana kısalttığını ileri sürenlerde vardır (16). PGE₂, PGF₂'in ekstraamniyotik uygulaması sırasında ortalama 21 saatte doğumun gerçekleştiği gözlenmiştir. Doğum ağrılarının başlaması ise 20 dakika ile 5 saat arasında olmuştur (18).

İNUTERO ÖLÜM VAKALARINDA KULLANILMASI

Inutero ölüm vakalarında iv, intraamniyotik, intravajinal olarak kullanılmaktadır. Klinikte en yaygın kullanılması PGF₂ alfa'nın 20 mg'lık vajinal tabletlerinin uygulanmasıdır. Travay başlayınca kadar her üç saatte bir vajinaya derin olarak yerleştirilir. İntraamniyotik uygulanmada ise 40 mg, PGF₂ alfa'nın verilmesi yeterli olmaktadır. PGE₂'nin aynı şekilde vajinal tabletleri vardır. Bunlarda en çok gastrointestinal şikâyetler görülmektedir. Ayrıca tablet alındıktan 1-2 saat sonrasına kadar süren ve kendiliğinden geçen ateş yükselmeleri olabilir. Çoğu kez uterusu boşalttıktan sonra rest kürtaj gerekmektedir (16).

İKİNCİ TRİMESTR DÜŞÜĞÜ

PG'lerin majör farmakolojik kullanımı kuşkusuz ikinci trimester gebeliklerindedir. Çünkü termde oksitosine pek üstünlüğü olmamasına karşın ikinci trimesterde tartışmasız ajandır. Oksitosine karşı ikinci trimesterde uterus duyarlı değildir. 40 mg PGF₂ alfa'nın intraamniyotik uygulaması % 90'nın üzerinde düşüğü sağlamaktadır. Gastrointestinal şikâyetler bu uygulamada minimal olmaktadır. En büyük komplikasyon ise eksternal ostium daha fazla olmak üzere, serviks yırtılmalarıdır. Bunun içinde ilk infüzyon dozundan 4-12 saat önce serviks dilate edilmelidir. Bu işlem aynı zamanda süreyi de kısaltmaktadır. Boston Hastanesinde bir araştırmada uygulamadan 14-18 saat önce serviks dilate edilmiş sonra amniyotik uygulama yapılmıştır. Sonuçta düşük 15 saatin altında gerçekleşerek, % 95'in üzerinde başarı sağlanmıştır. Ancak bunlarda da çoğu kez rest kürtaj gerekmiştir (16).

PGE₂'nin de ekstraamniyotik, intraamniyotik, intravenöz, intramüsküler ve oral uygulamaları da

aynı şekilde başarılı olmuştur. Ancak intraamniyotik uygulaması için öngörülen kullanım zamanı gebeliğin 16. haftasından sonraki dönemdir (17).

BİRİNCİ TRİMESTR DÜŞÜĞÜ

PG'lerin gebeliğin çok erken döneminde düşük yapıtıcı etkilerin mekanizması tam anlaşılmış değildir. Ancak erken lüteolitik etkisi, daha fazlada implante olmuş yumurtayı yerinden oynatıcı etkisi üzerinde durulmaktadır (16, 17). Menstrüasyonları 3-35 gün gecikmiş olan 309 kadında uterus içine 40 mg ve vajinaya 20 mg uygulanan prostaglandinler ile gebeliği kesin olan 275 vakadan 229'una başarılı düşük yaptırılmış ve daha sonra da herhangi bir girişim gerekmemiştir. Vajinal uygulamada daha fazla gastrointestinal yan etkiye rastlanmamıştır. En iyi sonuç 6-8 saat ara ile 16:16-dimethyl PGE₂'nin vajinal tablet şekli ile alınmıştır. Hastaların sadece 14'ünde kürtaj gerekmiştir. Gebe olmayan 34 hastada herhangi bir yan etkiye rastlanmamış, 2 vakada kan transfüzyonu gerekmiştir. Geciken adetten ne kadar kısa süre sonra tedavi uygulanırsa başarı o kadar iyidir. Genel olarak kanama 7 gün sürer ve durur. 21 günden fazla süren kanamalardan rest kürtaj gereklidir. Düşük ortalama 15 saatte gerçekleşmiştir. Ortalama kan kaybı 120 ml olmuş, 80-250 ml arasında değişmiştir. Son zamanlarda yan etkileri oldukça az olan PG analogları bu devrede özellikle kullanım alanı bulmuşlardır (17). Bunlardan 15 (S) - 15 methyl PGF₂ alfanın etil esterini kauçuk disklerle emdirilerek intravajinal uyu-

lanması ile % 100 başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Vajene yerleştirilen bu disk yavaş yavaş PG salar ve 7-24 saat içinde düşük olur. Ayrıca 15-(S)-15 methyl PG'nin i.m. uygulamasına ilaveten 20 mg PGF₂ alfanın vajinal tabletinin müşterek kullanımında % 100'e varan düşüklere neden olmaktadır. Fakat sonunda rest kürtaj gerekmektedir (16). PG'ler uygulandıkları vakaların % 60'ından fazlasında rest kürtaja gerek kalmaksızın tam bir boşalma sağlamışlardır (15). PGE₂'nin birinci trimestrin sonlarında uygulaması servikte yumuşama sağlamaktadır. Bu durumlarda glikozaminoglikan sülfatın anlamlı bir şekilde arttığı, buna karşılık hyalüronik asit ve su miktarının değişmediği, kollajenden açığa çıkan pepsinde azalma olduğu saptanmıştır. Serviks açılmasının nedeni belki de budur denmektedir (28).

Gördüğümüz gibi, tüm PG'ler arasında PGF ve PGE jinekoloji ve obstetrigi yakından ilgilendirmektedir.

Serviks açılması ve silinmesinde rolü, implantasyon bölgesinde mediatör ajan olması nedeniyle yeni bir kontrasepsiyon şeklini akla getirmekte ve postkoital PG sentetaz inhibitörleri vererek kontrasepsiyon yapılabilmektedir. Artık yaygın olarak uygulandığı gibi, PMS'lerde ve dismenorelerde PG sentetaz inhibitörlerinin kullanılmasındaki rolü yanında her üç trimesterde ve inutero ölümlerde gebeliği sonlandırmak amacıyla kullanılabilmesi nedeniyle daha sonra yapılacak olan PG ile ilgili çalışmalara ışık tutması açısından bu derleme yazısını yazmayı uygun bulduk.

KAYNAKLAR

1. Behrman HR: Prostaglandins in hypothalamic pituitary and ovarian function. *Ann. Review Physiol.* 41: 685, 1979.
2. Bryman I, Nörström A: Influence of prostaglandins and adrenoreceptor agonists on contractile activity in the human cervix at term. *Obstet Gynecol* 67: 574-578, 1986.
3. Bussolino FC, Benedetto M, Massobrio G, et al.: Maternal plasma prostacyclin concentration preeclampsia and other pregnancy complications. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 88:968, 1981.
4. Cham WY, Dawood MY: Prostaglandin levels in menstrual fluid of non dysmenorrhoeic and subjects with and without oral contraceptive on brufen therapy. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* 8: 1443, 1980.
5. Claire M, Weitz MD, Ramesh B, et al.: Prostaglandin F metabolit concentration as a prognostic factor in preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 67: 496-499, 1986.
6. Clark EK: Prostaglandins and the reproductive cycle. In Sciarra (ed) *Gynecology and Obstetrics*. Harper and Row Publishers, Philadelphia, V.5, pp: 1-14, 1984.
7. Clive MD, Stoff JS: Steroid yapıda olmayan antienflamatuar ilaçların neden olduğu böbrek sendromları. *Literatür* 1: 36-44, 1984.
8. Csapo A, Pulkkinen MO, Henzl MR: The effect of Naproxen sodium on the intrauterine pressure and menstrual pain of dysmenorrhoeic patients. *Prostaglandins* 13 : 193-199, 1977. [il](#) syndrome. *Research and Clinical Forums*, pp: 59, 1983.
9. Diana LJ: The significance of prostaglandins in the premenstrual syndrome. *Research and Clinical Forums*, p: 59, 1983.
10. Dinçmen S: Prostaglandinlerin (loğum ve abortus üzerindeki etkileri. *Dirim* 1:14, 1984.
11. Fidler JM, Benett de Swiet, Ellis CM, et al.: Treatment of pregnancy hypertension with prostacyclin. *Lancet* 2:
12. Hall AK, Behrman HR: The prostaglandins: Basic chemistry and action. In Sciarra (ed) *Gynecology and Obstetrics*. Harper and Row Publishers, Philadelphia, V: 5, pp: 1-11, 1984.

13. Henzl MR: A new perspective on dysmenorrhea, the role of prostaglandin inhibitors. J. Report Med. 25: 191, 1980.
14. Hussar G, Naftolin F: Normal ve miadından önceki doğumlarda myometriyum ve serviks uteri. Literatür 1: 14-32, 1984.
15. Kayaalp O: Oksitosik ilaçlar-Prostaglandinler. Tıbbi Farmakoloji. Nüve Matbaası, Ankara, C: 3, S: 2250-2349, 1983.
16. Lackritz RM: Prostaglandins in pregnancy. In Sciarra (ed) Gynecology and Obstetrics. Harper and Row Publ. Philadelphia, V: 5, pp: 1-8, 1984.
17. Mackenzie IZ: Prostaglandinler ile çok erken düşük yaptırılması. Araştırma-Dünya Literatüründen Seçmeler 22: 3,1978.
18. Manaba Y, Okazi T, Takahashi A: Prostaglandins F₂ and K in amniotic fluid during stretch-induced cervical softening and labor at term. Gynecol. Obstet. Invest 15: 343-350, 1983.
19. Mitchel MD: Prostaglandins during pregnancy and the perinatal period. J. Report Fertil. 62: 305, 1981.
20. Nieder J, Augustin: Prostaglandin F₂ and F profiles in human fallopian tubes during different phases of the menstrual cycle. Gynecol. Obstet. Invest. 21: 202-207, 1986.
21. Philips CA, Poyser NL: Studies on the involvement of prostaglandins in implantation in the rat. J. Report Fertil 62: 73, 1981.
22. Pickles VR, Hall WJ, Best FA, et al.: Prostaglandins in endometrium and menstrual fluid from normal and dysmenorrhea subjects. Br. J. Obstet. Gynecol. 72: 185-192, 1965.
23. Ramwel PVV, Leovey EMK, Sintetos AL: Regulation of the arachidonic acid cascade. Biol. Reprod. 16: 70-87, 1977.
24. Remuzzi G, Marchesi D, Zoja C, et al.: Reduced umbilical and placental vascular prostacyclin in severe pre-eclampsia. Prostaglandins 20: 105-110, 1980.
25. Resnik R: The endocrine regulation of uterin blood flow in the nonpregnant uterus: a review. Am. J. Obstet. Gynecol. 140: 151, 1981.
26. Sammelson B, Goldyne M, Hammarström S, et al.: Prostaglandins and thromboxanes. Ann. Rev. Biochem 47: 997-1029, 1978.
27. Studd J: Progress in obstetrics and Gynecology. Churchill and Livingston, Edinburg, pp: 276-292, 1985.
28. Ulbjerg N, Elcman G, Malmström A, et al.: Biochemical changes in human cervical connective tissue after local application of prostaglandin E₂. Gynecol. Obstet. Invest. 15: 291-299, 1983.
29. Watts JF, Butt WR: Hormonal studies in women with premenstrual tension. Br. J. Obstet. Gynecol. 92: 247-255, 1985.