

Gebe Ratlara Uygulanan Diklofenak Sodyum'un Fetüs Sayısı ve Gebelik Süresine Etkisi

THE EFFECTS OF DICLOFENAC SODIUM ADMINISTERED TO THE PREGNANT RAT ON FETAL NUMBER AND PREGNANCY DURATION

Doc.Dr.Arif KÖKÇÜ, Yrd.Doç.Dr.Cazip ÜSTÜN, Prof.Dr.Şükrü ÇOKŞENİM, Dr.Özcan BALAT

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, SAMSUN

ÖZET

Gebeliğin 4. gününden 17. gününe kadar 14 gün süreyle denek grubundaki 12 erişkin gebe rat'a 0.2 mg/kg diklofenak sodyum, kontrol grubundaki 11 gebe rat'a 0.5 cc normal şalin solüsyonu subkütan olarak günde tek doz olarak uygulandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında denek grubu raflardan doğan fetüs sayısının belirgin olarak daha az olduğu ve denek grubunun gebelik süresinin önemli derecede daha uzun olduğu görüldü. Bu bulguların; antiprostaglandin bir ajan olan diklofenak sodyumun neden olduğu desidual defektin bir sonucu olarak değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Rat, Diclofenac, Fetüs sayısı, Gebelik süresi

T Klin Jinekoloj Obst 1992, 2:295-297

SUMMARY

Beginning from the 4th day of the pregnancy to the 17th day, 0.2 mg/kg/day diclofenac sodium was administered to 12 pregnant rats in the experiment group, and 0.5 cc/day normal saline solution to 11 rats in the control group subcutaneously. It was found that the number of fetuses born in the experiment group was significantly less ($p > 0.05$) and the average duration of pregnancy was significantly longer than that of the control group ($p < 0.05$). We concluded that these findings might be the result of decidual defect caused by diclofenac sodium, an antiprostaglandin drug.

Key Words: Rat, Diclofenac, Fetal number, Pregnancy duration

Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2:295-297

Bir çok memelide implantasyona imkan verecek endometrial değişiklikler her ovulasyondan sonra görülmektedir. Blastosistin implantasyonu için uygun bir endometriyal ortam oluşmasına, ovulasyondan sonra bu bölgede artan prostaglandinlerin katkıda bulunduğu bildirilmiştir (1-3). Ayrıca, prostaglandinlerin doğum eyleminin başlama mekanizmasındaki rolü bilinmemekte ve prostaglandin sentetaz inhibitörleri preterm doğum eylemini durdurabilmektedir (4-7).

Çalışmamızda, gebe ratlara preimplantasyon döneminden itibaren bir prostaglandin sentetaz inhibitörü olan diklofenak sodyum uygulamasının zigot implantasyon oranı ve gebelik süresi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Geliş Tarihi: 2.5.1992

Kabul Tarihi: 18.8.1992

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Arif KÖKÇÜ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, SAMSUN

MATERYEL VE METOD

Çalışma Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezinde yapıldı. Ağırlıkları 200-230 gr arasında değişen 34 adet erişkin dişi ratın her biri bir erkek ratla ve 3 gün süre ile çiftleşmeye bırakıldı. Çiftleşmenin 3. gününün sonunda dişi ve erkek ratlar ayrıldı. Dişi ratlar rastgele olarak denek (D) ve kontrol (K) grubu olmak üzere 17'şer adetlik iki gruba ayrıldı. Çiftleşmenin başlangıcının 4. gününden itibaren kontrol grubundaki ratlara günde 0.5 cc serum fizyolojik, denek grubundaki ratlara 0.2 mg/kg diklofenak sodyum günde bir kez subkütan yolla 14 gün süreyle uygulandı. Çalışmanın sonunda gebelik oluşmadığı saptanan K grubunda 6 D grubunda 5 rat çalışmanın dışında tutuldu. Böylece K grubunda 11 D grubunda 12 gebe rat değerlendirmeye alındı. Çiftleşmenin ilk günü gebeliğin başlangıcı olarak kabul edildi. Gebelik süresince D ve K grubu ratlar aynı ortamda tutuldu ve aynı tür rat yemi ile beslendi.

Gebelik süresi (çiftleşmenin ilk günü ile doğum arasındaki süre) ve doğan fetüs sayısı D ve K grubu arasında karşılaştırıldı, istatistiksel analiz için stu-

dent t testi ve Ki kare testi kullanıldı. Ortalamalar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi.

BULGULAR

Ortalama gebelik süresi K grubunda 23.45 \pm 1.16 gün, D grubunda 24.92 \pm 0.86 gün; doğan ortalama fetüs sayısı K grubunda 7.73 \pm 1.54, D grubunda 6.17 \pm 1.21 olarak bulundu. İki grubun gebelik süresi ve fetüs sayısı ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulundu (t:3.43 p<0.05, t:2.68 p<0.05). İki grubun gebelik süreleri ve doğan fetüs sayılarının dağılım oranları önemli farklılık göstermekte (gebelik süresi için χ^2 : 8.31, p<0.05, fetüs sayısı için χ^2 :7.37, p<0.05) idi (Tablo 1,2).

TARTIŞMA

Gebe kadınlara bir prostaglandin inhibitörü olan aspirin'in gebelik boyunca uygulanması gebelik süresini uzatmaktadır. Diğer memelilere bir prostaglandin sentetaz inhibitörü olan indomethacin'in gebelik boyunca uygulanmasının da gebelik süresini uzattığı gösterilmiştir (5). Ayrıca doğum eylemi başladıktan sonra uygulanan prostaglandin inhibitörleri eylemi durdurabilmektedir (6). Prostaglandinlerin prekürsörü olan arachidonic asit amnion ve korionda depolanır. Desidua ise prostaglandin sentetaz enzim aktivitesinin görüldüğü yer olup burada arachidonic asitten prostaglandin E2 ve F2 α oluşmakta, her iki prostaglandin de gebe uterus adalesi üzerine kontraktil etki göstermektedir (5,7). Prostaglandin sentetaz inhibitörlerinin, arachidonic asitin prostaglandinlere dönüşümünü sağlayan cyclo-oxygenase enzi-

mini bloke ederek myometriyal kontraksiyonları durduğu bildirilmektedir (4,8). Ancak gebeliğin erken periyotlarında uygulanan anti-prostaglandin ajanların gebelik süresi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Diklofenak sodyum, fenilalkanoik asit ve anilin türevi olan analjezik, nonsteroidal antiinflamatuar, antipiretik özellikleri olan bir prostaglandin sentetaz inhibitörüdür (9). Çalışmamızda denek grubu ratların gebelik süresi kontrol grubununkinden anlamlı derecede daha uzun (p<0.05) bulunmuştur (Tablo 1). Bu bulgu, gebeliğin ilk yarısında uygulanan anti-prostaglandin ajanların, gebeliğin sonunda doğum eyleminin başlamasını geciktirerek gebelik süresini uzatabileceğini gösteren ilginç bir bulgu olup, gebeliğin ilk yarısında uygulanan anti-prostaglandinlerin, prostaglandinlerin sentezi üzerinde veya sentez edildiği ortamda uzun süreli bozukluk meydana getirmiş olması ile açıklanabilir.

Memelilerde desidualizasyonun değişik bir inflamatuar reaksiyon olduğu, antiinflamatuar ajanların desidualizasyonu etkileyebileceği ve implantasyonu önleyebileceği bildirilmiştir (2,3,8). Ratlar üzerinde diklofenak verilerek yapılan çalışmalarda, kontrol grubunda blastosistin implantasyon oranı %72 olduğu halde, prostaglandin sentetaz inhibitörü olan diklofenak uygulanan denek grubunda bu oran %35-41 arasında bulunmuştur (10). Kemiriciler (Rodents) üzerinde yapılan çalışmalarda prostaglandin sentetaz inhibitörlerinin implantasyon için gerekli endometriyal vasküler permeabilite artışını önleyerek desidualizasyonu bozdukları gösterilmiştir (11). Gebe farelere uygulanan indomethacin'in cyclooxygenase enzimini inhibe ederek blastokistin implantasyonunu önlediği, bu farelere prostaglandin E2 veya leukotriene verildiğinde ise implantasyonun normale döndüğü saptanmıştır. Progesteron tarafından hazırlanmış endometriumda implantasyonu östrojenik etkinin başlattığı, bu etkinin prostaglandinler ve leukotriene'ler tarafından düzenlendiği bildirilmiştir (12). Çalışmamızda denek grubundan doğan fetüs sayısı kontrol grubununkinden önemli derecede az (p<0.05) bulunmuştur (Tablo 2). Bu durum, anti-prostaglandin ajanların blastokist implantasyonunu olumsuz yönde etkilemesi ile açıklanabilir.

Tablo 1, D ve K grubunda gebelik sürelerinin dağılımı

Gebelik süresi (gün)	D Grubu (n:12)	K Grubu (n:11)
<24	1	5
24	2	4
25	6	2
26	3	0
χ^2 :8.31		p<0.05
(D:Denek, K:Kontrol)		

Tablo 2. D ve K grubunda fetüs sayılarının dağılımı

Fetüs Sayısı	D Grubu (n:12)	K Grubu (n:11)
<6	4	1
6-7	6	2
>7	2	8
χ^2 :7.37		p<0.05

SONUÇ

Bulgularımız; uygulanan anti-prostaglandin ajanın desidual bir defekt oluşturarak, hem blastokist implantasyonunu olumsuz yönde etkilemiş olabileceğini, hem de desidual kaynaklı prostaglandin sentezini uzun süreli bozmuş olabileceğini düşündürmektedir. Konunun aydınlatılabilmesi için histopatolojik ve endokrinolojik değsrlemeleri de içeren daha kapsamlı deneysel çalışmaların gerekli olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Kennedy TG. Evidence for a role for prostaglandins in the initiation of blastocyst in the rat. *Biol Reprod* 1977; 16:286-91.
2. Holmes PV, Gordashko BJ. Evidence for prostaglandin involvement in blastocyst implantation. *J Embryol Exp morphol* 1980;55:109-21.
3. Pakrasi PL, Dey SK. Blastocyst is the source of prostaglandins in the implantation site in the rabbit. *Prostaglandins* 1982;24:72-7.
4. Niebyl JR, Blake DA, White RD, et al. The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:1014-9.
5. Russel KP, Biswas MK. The course and conduct of normal labor and delivery. In Pernoll ML (ed): *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment*. 7 th edition, London: Appleton and Lange, 1991:204-6.
6. Pernoll ML. Late pregnancy complications. In: Pernoll ML (ed): *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment*. 7 th edition, London:Appleton and Lange, 1991: 326-32.
7. Boehm FH, Acker D. Prevention and treatment of premature labor. In: Sciarra JJ (ed). *Sciarra Gynecology and Obstetrics Vol 2 Chap 31*. New York: Harper and Row Publishers, 1978:1-12.
8. Clark KE, Myatt L. Prostaglandins and the reproductive cycle. In: JJ Sciarra (Ed): *Gynecology and Obstetrics Vol 5 Chap 42 Philadelphia: J B Lippincott Company*, 1991:1 -17.
9. Wade A. *The extra pharmacopoeia*. 27 th edition. London: The Pharmaceutical Press, 1977:1749.
10. Carp HJA, Fein A, Nebel L. Effect of diclofenac on implantation and embryonic development In the rat. *Biol reprod* 1988;28:273-7.
11. Glass R. Sperm and egg transport, fertilization and implantation. In: Creasy RK, Resnik R (eds.). *Maternal-Fetal medicine. Principles and Practice*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989:108-15.
12. Gupta A, Huet YM, Dey SK. Evidence for prostaglandins and leukotrienes as mediators of phase I of estrogen action in implantation in the mouse. *Endocrinology* 1989; 124:546-8.