

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FLUOKSETİN, AGOMELATİN ve SERTRALİN SIÇAN MESANE  
KASILMASINA ETKİLERİNİN GÖZLEMLENMESİ: IN VITRO  
MODEL**

Tuba VİDİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ

KONYA 2019

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FLUOKSETİN, AGOMELATİN ve SERTRALİN SIÇAN MESANE  
KASILMASINA ETKİLERİNİN GÖZLEMLENMESİ: IN VITRO  
MODEL**

Tuba VİDİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından  
181318015 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2019

## TEZ ONAYSAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü Fizioloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi **Tuba VİDİN**'in '**Fluoksetin, Agomelatin ve Sertralin Sıçan Mesane Kasılmasına Etkilerinin Gözlemlenmesi: In Vitro Model**' başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA

12/07/2019

**Tez Danışmanı**

Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ

N.E.Ü. Meram Tıp Fak.  
Fizioloji AD

**Jüri Üyesi**

Prof. Dr. Selim KUTLU

N.E.Ü. Meram Tıp Fak.  
Fizioloji AD

**Jüri Üyesi**

Doç. Dr. Füsun SUNAR

Karatay Ü. Sağlık Bilimleri Enst.  
Temel Bilimler

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 16.07.2019 ve 15...../13. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

## APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled ‘**Monitoring the Effects of Fluoxetine, Agomelatin and Sertraline on Rat Bladder Contraction: In Vitro Model**’ by ‘**Tuba VİDİN**’ that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of Master of Science in the Department of ‘Physiology’, Institute of Health Sciences University of Necmettin Erbakan.

KONYA12/07/2019

### Principal Advisor

Doç. Dr. Z.İşık SOLAK GÖRMÜŞ

N.E.Ü. Meram Medical  
Faculty Department of Physiology

Examination Committee

Prof. Dr. Selim KUTLU

N.E.Ü. Meram Medical  
Faculty Department of Physiology

Examination Committee

Doç. Dr. Füsun SUNAR

Karatay U. Health Sciences Institute  
Doctor of Basic Sciences

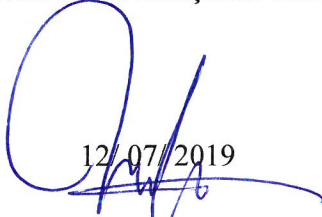
This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Institute of Health Sciences.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Director of Institute of Health Sciences

## BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiç bir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesinde aldığımı, tez çalışması ve yazım sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



12/07/2019

Tuba VİDİN

# TURNITIN RAPORU

Turnitin x TUBA VİDİN- AGOMELATİN, FLU... x | +

https://www.turnitin.com/t\_inbox.asp?r=12.2613106015571&svr=325&lang=tr&aid=80753599

Uygulamalar Bookmarks Google Hesapları https://www.google... okulsporral.gsb.gov... KAYAK MALZEME... 2015 Civic Cyclone...

## TUBA VİDİN- AGOMELATİN,FLUOKSETİN VE SERTRALİNİN A...

GELEN KUTUSU | GÖRÜNTÜLENİYOR: YENİ ÖDEVLER ▾

Dosyayı Gönder Çevrimiçi Derecelendirme Raporu | Ödev ayarlarını düzenle | E-posta bildirmeyenler

<input type="checkbox"/>	YAZAR	BAŞLIK	BENZERLİK	PUANLA	CEVAP	DO SYA	ODEV NUMARASI	TARİH
<input type="checkbox"/>	Tuba Vidin	TUBA VİDİN- AGOMELATİN, FLUOKSETİN VE SE...	%8	█	--	--	1141596462	09-Haz-2019

Telif Hakkı © 1998 – 2019 Turnitin, LLC. Tüm Hakları Saklıdır.

[Gizlilik Politikası](#) [Gizlilik Sözleşmesi](#) [Hizmet Koşulları](#) [AB Veri Koruma Uyumluğu](#) [Telif Hakkı Koruması](#) [Yasal SSS'ler](#) [Yardım Masası](#)

TUBA VİDİN-TURN...pdf ^ Tümüni göster X

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarımın her aşamasında bana destek olan, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşıp yardımını benden esirgemeyen Danışman Hocam Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ' e,

Değerli görüşleri ve kıymetli bilgileri ile çalışmalarımın gelişmesinde bana yol gösteren, mütevaziliği ile beni kendine hayran bırakan Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Selim KUTLU' ya,

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteğini hep yanımda hissettiğim, tezimim her aşamasında bana büyük katkılar sağlayan Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencisi Esra FİDAN'a,

Her daim, her koşulda desteğini hep yanımda hissettiğim Esra SELÇUK'a,

Fizyoloji Anabilim Dalı'nın değerli tüm üyelerine teşekkür ederim.

Başladığım ilk günden itibaren tüm sancılara ortak olan Hayriye AKAR' a,

Bana hayat yolculuğumda eşlik eden, bu güne kadar maddi ve manevi desteğini hep hissettiğim, hayatım boyunca aldığım kararlarda daima yanımda olan, değerli aileme,

Bazı anlarına tanık olamayıp kaçırdığım, büyürken benim de büyümeme sebep olan oyun arkadaşım oğlum Demir'e teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Tuba VİDİN

KONYA 2019

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYSAYFASI.....	ii
APPROVAL.....	iii
BEYANAT.....	iv
TURNITIN RAPORU .....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR VESİMGELER.....	x
ŞEKİLLERLİSTESİ .....	xii
TABLOLİSTESİ.....	xiv
ÖZET.....	xv
ABSTRACT.....	xvii
<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1.Kaslar.....	3
2.1.1. Düz Kaslar ve Özellikleri.....	3
2.1.1.1. Düz Kas Kasılma Mekanizması.....	4
2.1.1.2. Düz Kas Kasılmasında $Ca^{+2}$ Konsantrasyonunun Değişimi.....	6
2.1.1.3. Düz Kas Aksiyon Potansiyelinde Kalsiyumun Rolü.....	7
2.2. Mesane .....	8
2.2.1. Mesane Embriyolojisi.....	8
2.2.2. Mesane Anatomisi .....	8
2.2.3. Mesane Histolojik Yapısı.....	9
2.2.4. Mesane Fizyolojisi .....	12
2.2.5. Mesane Sinirsel Kontrolü.....	13
2.3. Mesane Dolum ve Miksiyon Mekanizmaları .....	15
2.3.1. Dolum.....	15
2.3.2. Miksiyon .....	15
2.4. Mesanenin Nöral ve Hormonal Kontrol Mekanizmaları .....	18
2.4.1. Kolinergik Mekanizmalar .....	18
2.4.2. Adrenergik Mekanizmalar .....	20
2.4.2.1. Alfa ( $\alpha$ ) Adrenergik Reseptörler.....	20

2.4.2.2. Beta ( $\beta$ ) Adrenerjik Reseptörler .....	21
2.5. Aşırı Aktif Mesane .....	22
2.6. Antidepresan İlaçlar .....	23
2.6.1. Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) .....	25
2.6.1.1 SSRI Etki Mekanizmaları .....	27
2.6.1.2. Mesanede Serotonin Reseptörleri .....	28
2.6.2. Agomelatin .....	29
2.6.2.1. Agomelatin Genel Tanımı .....	29
2.6.2.2. Agomelatin Etki Mekanizması .....	30
2.6.2.3. Agomelatin Yan Etkileri .....	31
2.6.3 Fluoksetin .....	31
2.6.3.1. Fluoksetin Genel Tanımı .....	31
2.6.3.2 Fluoksetin Etki Mekanizması .....	32
2.6.3.3 Fluoksetin Yan Etkileri .....	32
2.6.4. Sertralin .....	33
2.6.4.1. Sertralin Genel Tanımı .....	33
2.6.4.2. Sertralin Etki Mekanizması .....	33
2.6.4.3 Sertralin Yan Etkisi .....	33
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>35</b>
3.1. Deney Hayvanları .....	35
3.2. Rat Mesane Dokusunun İzole Organ Preparatı Olarak Hazırlanması .....	35
3.3. Krebs Solüsyonu .....	36
3.4. İzole Organ Banyosu .....	37
3.5 Deney Protokolü .....	39
3.5.1. Agomelatin Hazırlanması .....	39
3.5.2. Agomelatin Uygulaması İçin Deney Protokolü .....	39
3.5.3. Fluoksetin Hazırlanması .....	40
3.5.4. Fluoksetin Uygulaması İçin Deney Protokolü .....	40
3.5.5. Sertralin Hazırlanması .....	40
3.5.6. Sertralin Uygulaması İçin Deney Protokolü .....	41
3.6. İstatistiksel Metot .....	41
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>42</b>
4.1. Kontrol Grubu Bulgular .....	42

<i>4.2. Agomelatin Grubu Bulguları.....</i>	<i>44</i>
<i>4.3. Fluoksetin Grubu Bulguları.....</i>	<i>46</i>
<i>4.4. Sertralin Grubu Bulguları.....</i>	<i>47</i>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>51</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>54</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>56</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>66</b>
<b>9. EKLER.....</b>	<b>67</b>
<b>EK 1: Etik Kurul Onayı.....</b>	<b>67</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>5-HT</b>	:Serotonin
<b>ACh</b>	:Asetilkolin
<b>ADP</b>	:Adenozin Difosfat
<b>AMM</b>	:Aşırı Aktif Mesane
<b>AMS</b>	:Antimuskarinik İlaçlar
<b>ATP</b>	:Adenozin Trifosfat
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	:Kalsiyum
<b>CaCl<sub>2</sub></b>	: Kalsiyum Klorür
<b>AMP</b>	:SiklikAdenozinMonoFosfat
<b>DNA</b>	:DeoksiriboNükleikAsit
<b>EDTA</b>	:EtilenDiaminTetraAsetikAsit
<b>ER</b>	:EndoplazmikRetikulum
<b>GABA</b>	:GamaAminobütirikAsit
<b>Hg</b>	:Civa
<b>IP</b>	:InositolFosfat
<b>IP<sub>3</sub></b>	:İnositolTrifosfat
<b>K<sup>+</sup></b>	:Potasyum
<b>MSS</b>	:MerkeziSinirSistemi
<b>Na<sup>+</sup></b>	:Sodyum
<b>NaCl</b>	:SodyumKlorür

<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	:SodyumBikarbonat
<b>O<sub>2</sub></b>	:Oksijen
<b>P</b>	:Fosfor
<b>PLA</b>	:FosfolipazA
<b>PLC</b>	:FosfolipazC
<b>ROS</b>	:ReaktifOksijenTürleri
<b>RyR</b>	: Rıyanodin Reseptörleri
<b>SAGI</b>	:Serotonin2AAntagonistleri/SerotoninGerialım İnhibitörleri
<b>SERT</b>	:SerotoninTaşıyıcısı
<b>SH</b>	:StandartHata
<b>SNRI</b>	:SerotoninVeNoradrenalinGerialımİnhbitörleri
<b>SR</b>	:StoplazmikRetikulum
<b>SSRI</b>	:SelektifSerotoninGeriAlımİnhbitörü
<b>TSA</b>	:TrisiklikAntidepresanlar

## ŞEKİLLERLİSTESİ

Şekil 2.1. M3 ve P2X reseptörlerin uyarılması sonucu detrusör kasının kasılma mekanizması.....	5
Şekil 2.2. Mesanenin uzunlamasına kesitle açılmış koronal görünümü ve trigon bölgesi. ....	9
Şekil 2.3. Mesanenin anatomik yapısı. ....	10
Şekil. 2.4. Mesanenin katları.....	11
Şekil 2.5. Alt üriner sistemin innervasyonu.....	14
Şekil 2.6. Depolama ve miksiyon refleks yolları A: Depolama refleksi, B: Miksiyon refleksi. PAG: periakuaduktal gri madde.....	17
Şekil2.7. M3 reseptörleri ile detrusör kontraksiyonuna katılan sinyal yolları.....	19
Şekil 2.8. Mesane veya üretraya gelen adrenerjik sinir ucunda olası ileticiler.....	20
Şekil 2.9. Serotonin moleküler yapısı. ....	25
Şekil 2.10. Serotonin geri alım inhibitörlerinin etki mekanizması. ....	27
Şekil 2.11. Serotonin geri alım basamakları. ....	28
Şekil 2. 12.Melatonin ve agomelatinin kimyasal yapısı. ....	29
Şekil 2.13. Fluoksetin moleküler yapısı.....	31
Şekil 2.14. Sertralin moleküler yapısı.....	33
Şekil 3.1. Mesane düz kas şeritlerinin hazırlanması.....	36
Şekil 3.2. İzole organ banyosuna yerleştirilmiş düz kas.....	36
Şekil 3.3. İzole organ banyosu sistemi.....	37
Şekil 3.4. İzole organ banyosu kayıt sisteminde kontakasyonların görüntülenmesi ve kaydedilmesi. ....	38
Şekil 4.1. ACh $10^{-5}$ M ile indüklenen in vitro mesane düz kas kontraktilitesi üzerine etkisi. ....	43
Şekil 4.2. ACh $10^{-5}$ M ile indüklenmiş in vitro sıçan mesane düz kas kontraktilitesi üzerine etki gösteren orijinal trase. ....	43
Şekil 4.3. Agomelatinin ACh $10^{-5}$ M ile indüklenen in vitro mesane düz kas üzerine etkisi. ....	45
Şekil 4.4. Fluoksetinin ACh $10^{-5}$ M ile indüklenen in vitro mesane düz kas kontraktilitesi üzerine etkisi. ....	47
Şekil 4.5. Sertralinin ACh $10^{-5}$ M ile indüklenen in vitro mesane düz kas kontraktilitesi üzerine etkisi. ....	48

## ŞEKİLLER LİSTESİ DEVAMI

**Şekil 4.6.** Agomelatin, fluoksetin ve sertralinin ACh  $10^{-5}$  M ile indüklenen in vitro mesane düz kas kontraktilitesi üzerine etkisi..... 49

## TABLOLİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b> Depolama ve miksiyon refleksleri. ....	16
<b>Tablo 2.2.</b> Mesanede bulunan reseptörlerin yerleşim yerleri, düz kasa etkileri ve sonuçları. ....	21
<b>Tablo 3.1.</b> Krebs çözeltisinin içeriği M/L olarak yukarıdaki konsantrasyonlarda hazırlanmış ve Ph 7.4'e ayarlanmıştır. ....	37
<b>Tablo 4.1.</b> Ach $10^{-5}$ M ile indüklenen in vitro mesane düz kas kontraktilitesi ortalama gerim parametreleri. ....	42
<b>Tablo 4.3.</b> Agomelatin grubunda ikili p değerlerinin karşılaştırılması. ....	45
<b>Tablo 4.4.</b> $10^{-8}$ M – $10^{-3}$ M fluoksetin grubunda ACh $10^{-5}$ M ile indüklenen in vitro mesane düz kas kontraktilitesi ortalama gerim parametreleri. ....	46
<b>Tablo 4.5.</b> Fluoksetin grubunda ikili p değerlerinin karşılaştırılması. ....	47
<b>Tablo 4.7.</b> Sertralin grubunda ikili p değerlerinin karşılaştırılması. ....	49
<b>Tablo 4.8.</b> Grup zaman karşılaştırılması. ....	50
<b>Tablo 4.9.</b> Agomelatin, fluoksetin ve sertralin grubunda p değerlerinin karşılaştırılması. ....	50

# ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

## **Fluoksetin, Agomelatin ve Sertralin Sıçan Mesane Kasılmasına Etkilerinin Gözlemlenmesi: In Vitro Model**

Tuba VİDİN

Fizyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA 2019

Bu çalışmanın amacı, in vitro mesane kasılma yanıtları üzerinde agomelatin, fluoksetin ve sertralinin olası etkilerinin belirlenerek, bu etkilerin birbirleri ile karşılaştırılması ve üç antidepresan ajanın aşırı aktif mesane sendromuna katkılarının araştırılmasıdır.

Deneysel çalışmalar Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi. Araştırmamızda erişkin (300 - 350 gram ağırlığında) erkek Wistar Albino cinsi sıçanlar kullanıldı. Hayvanlara hafif eter anestezisi altında servikal dislokasyon uygulandı. Mesane dokuları hızlı bir şekilde ayrıldı ve Krebs solüsyonu içerisine alındı. Doku ve kan artıklarının temizlenmesinden sonra, mesaneden kesilen 3 - 4 milimetre uzunluğundaki şeritler sıcaklığı 37°C olan ve sürekli gazlandırılan (%95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub>), içinde krebs solüsyonu olan izole organ banyosuna yerleştirildi ve gerim 1 gram olarak ayarlandı. Dokular asıldıktan sonra 15 dakikalık periyotlarla 1 saat yıkandı. İzometrik kontraksiyonlar 10<sup>-5</sup> M ACh ile indüklenip, agomelatin (10<sup>-9</sup> M ve 10<sup>-4</sup> M), fluoksetin(10<sup>-8</sup> M ve 10<sup>-3</sup> M), sertralin (10<sup>-8</sup> M ve 10<sup>-3</sup> M) 10'ar dakika arayla, organ banyosuna ilave edildi. Kontraksiyonlar frekans ve genlik parametreleri olarak izole organ banyosu sisteminde kayıt altına alındı.

Agomelatin, fluoksetin ve sertralinin farklı dozlarının ACh  $10^{-5}$  M ile indüklenen in vitro rat mesane düz kas kontraktilesini inhibe ettiği belirlendi. Agomelatinde  $10^{-8}$  M ve  $10^{-7}$  M' den itibaren belirgin bir inhibisyon gözlemlendi. Bu inhibisyon  $10^{-4}$  M ve  $10^{-3}$  M konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı oldu ( $p<0.001$ ). Fluoksetinde de  $10^{-7}$  M'dan itibaren inhibisyon görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı yanıtlar  $10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M ve  $10^{-3}$  M kaydedildi ( $p<0.001$ ). Sertralindeki yanıtlarda benzer şekilde olup  $10^{-4}$  M ve  $10^{-3}$  M dozlarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi ( $p<0.001$ ).

Agomelatin, fluoksetin ve sertralinin farklı dozlarının in vitro mesane düz kası üzerinde belirgin inhibitör etkiye sahip olduğu görüldü. Kullanmış olduğumuz ilaçlar SSRI grubu antidepresan olmaları nedeni ile nörotransmitter moleküllerin (spesifik olarak serotoninin) presinaptik nöronlar tarafından geri alımını yavaşlatarak etkilerini göstermektedir. Serotonin geri alımı engellendiği için serotonin moleküllerinin sinaptik aralıkta daha uzun süre kaldığı ve postsinaptik nöronu daha fazla aktive etme şansına sahip olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Aşırı aktif mesane, agomelatin, fluoksetin, sertralin.

## **ABSTRACT**

REPUBLIC of TURKEY

NECMETTINERBAKANUNIVERSITY

HEALTHSCIENCESINSTITUTE

### **Monitoring the Effects of Fluoxetine, Agomelatin and Sertraline on Rat Bladder Contraction: In Vitro Model**

Tuba VİDİN

Department of Physiology

MASTER THESIS / KONYA 2019

The aim of this study was to determine the possible effects of agomelatin, fluoxetine and sertraline on in vitro bladder contraction responses and to compare the effects of these antidepressants to overactive bladder syndrome.

Experimental studies were carried out by Necmettin Erbakan University KONÜDAM Experimental Medicine Research and Application Center and Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Department of Physiology. In our study, adult (300-350 g) male Wistar Albino rats were used. Animals underwent cervical dislocation under ether anesthesia. The bladder was rapidly separated and taken into Krebs solution. After the removal of tissue and blood debris, strips of 3-4 millimeters cut from the bladder were placed in an isolated organ bath with a temperature of 37<sup>0</sup>C and continuously gassed (95% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub>) in crebs solution and the strip tensionwas adjusted to 1 g. After bladder tissues were hung, they were washed for 1 hour with 15 minute periods. Isometric contractions were induced with 10<sup>-5</sup> M ACh and agomelatine (10<sup>-9</sup> M and 10<sup>-4</sup> M), fluoxetine (10<sup>-8</sup> M and 10<sup>-3</sup> M), sertraline (10<sup>-8</sup> M and 10<sup>-3</sup> M), were added in every 10 minutes. The contractions were recorded to the isolated organ bath system as frequency and amplitude parameters.

Different doses of agomelatine, fluoxetine and sertraline were inhibited by ACh  $10^{-5}$  M in vitro rat bladder smooth muscle contractility. A significant inhibition was observed in agomelatine from  $10^{-8}$  M and  $10^{-7}$  M. This inhibition was statistically significant at the concentration of  $10^{-4}$  M and  $10^{-3}$  M ( $p < 0.001$ ). Although significant inhibitions were observed in fluoxetine dose of  $10^{-7}$  M, statistically significant responses were recorded in  $10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M and  $10^{-3}$  M doses ( $p < 0.001$ ). Sertraline responses were similar and statistically significant results were obtained in  $10^{-4}$  M and  $10^{-3}$  M doses ( $p < 0.001$ ).

Different doses of agomelatine, fluoxetine and sertraline have been shown to have a markedly inhibitory effect on bladder smooth muscle in vitro. The drugs we used were SSRI groups antidepressants and they showed the effects of slowing the re-uptake of neurotransmitter molecules (specifically serotonin) by presynaptic neurons. Since serotonin reuptake was inhibited, it was thought that serotonin molecules remained in synaptic range longer and had a greater chance of activating the postsynaptic neuron.

**Keywords:** Overactive bladder, agomelatine, fluoxetine, sertraline.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mesanein temel iki fonksiyonu idrarı düşük basınçta depolamak ve depolanan idrarın isteğe bağlı olarak kontrollü şekilde boşalmasını sağlamaktır (Groat 1993). Depolama ve boşaltma işleminin gerçekleşmesi santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminin mesane ile aktif uyumunu gerektirir. Alt üriner sistem fonksiyonları için,

- Pelvik parasempatik sinirler aracılığıyla mesane kasılması ve sfinkterik üretranın gevşemesini sağlanması,
- Sempatik sinirler aracılığıyla mesane gevşemesini ve mesane boynunun uyarılması,
- Pudental sinirler aracılığıyla da üretral sfinkterin uyarılması gerekmektedir (Chancellor ve Yoshimura 2003).

Aşırı aktif mesane (AAM), temel şikayeti sıkışma hissi olan,buna sık idrara çıkma hissi ve gece idrara kalkma gibi şikayetlerin eklendiği, herhangi bir lokal patolojik veya metabolik nedeni bulunmayan semptomatolojik bir tanımdır (Abrams ve ark 2002).AAM tam olarak açıklanamasa da mevcut durumdaki hipotezlere göre afferent sinirlerin duyarlı hale gelmesiyle inhibitör mekanizmaların devre dışı kalması ve böylece miksiyon refleksine benzer kasılmaların ortaya çıkmasıdır. Başka bir hipotezde ise detrusör kas hücreleri arası bağlantıların artarak hücrelerin kendiliğinden kasılmasıdır (Gulur 2010).

AAM sendromunda birçok tedavi yöntemi denenmiş ve tedavide temel ilaç olarak antimuskarinik ajanlar kullanılmıştır. Antimuskarinik ilaçların yan etkilerinin fazla olması nedeni ile literatürde% 20 civarında ilaç bırakma, % 40 oranlarında tedavi etkinliğinin az olması nedeni ile ilaç bırakma bildirimleri bulunmaktadır (Lucas ve ark 2000). Bu nedenle AAM tanıyı oluşturacak ve tedavi başarısına katkı sağlayacak yeni arayışlar doğmuştur.

Tez çalışmamızda, AAM sendromunda oldukça sık reçete edilen ve yaygın olarak kullanımda olan agomelatin, fluoksetin ve sertralinin mesane düz kas kontraktiliteleri üzerine etkilerini ve etki mekanizmalarını belirlemeyi amaç edindik. Bu önemli üç ajanın (agomelatin, fluoksetin ve sertralin) kümülatif konsantrasyonlarındaki olası etkinliklerinin karşılaştırılması, elde edilecek sonuçlar arasında ki anlamlı farkın incelenmesi ile AAM aydınlatılmaya çalışılacaktır.

AAM tedavi sürecinde antidepresan ilaçların gözlenen etkililik ve güvenilirlik sorununa çözüm ve önerilerde bulunmak, tez sonunda ulaşılmak istenen noktadır.

AAM sendromu bir semptomlar kompleksiyle karakterize, toplumda yaygın görülen ve insanın yaşama kalitesini önemli ölçüde düşüren ve kısıtlayan bir durumdur. Bu durumu tedavi edebilmenin rolü bunu meydana getiren patolojik ve duyu durum bozukluklarını anlamaktan geçer. Detrusör fizyolojisinde yani doğrudan AAM gelişiminin fizyopatolojisinde spesifik reseptörler ve nörotransmitterler görev almaktadır. AAM patolojisi ve duyu durum bozukluklarından kaynaklanan sorunlar günümüzde tam aydınlanmış değildir.

Tez çalışmamızda, AAM sendromunda oldukça sık reçete edilen ve yaygın olarak kullanımda olan ilaçların mesane düz kas kontraktilitedi üzerine etkilerini ve etki mekanizmalarını belirlemeyi amaç edindik. Bu önemli üç ajanın (agomelatin, fluoksetin ve sertralin) kümülatif konsantrasyonlarındaki olası etkinliklerinin karşılaştırılması, elde edilecek sonuçlar arasında ki anlamlı farkın incelenmesi aydınlatılmaya çalışılacaktır.

AAM tedavi sürecinde antidepresan ilaçların gözlenen etkililik ve güvenilirlik sorununa çözüm ve önerilerde bulunmak, tez sonunda ulaşılmak istenen noktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Kaslar

Vücudumuzda üç çeşit kas dokusu vardır. Vücudumuzun büyük bir kısmını kaslar oluşturmakla birlikte yaklaşık değerleri % 40 iskelet kası, % 10 düz kas ve kalp kasıdır (Brooks 2003; Guyton 2006). Kas dokusu tüm uyarılara (fiziksel, kimyasal, mekanik ve psikolojik) tepki gösteren bir dokudur. Kasların tepkisi ya kasılma ya da gevşeme şeklindedir. Sherrington'un belirttiği gibi, beyinden gelen herhangi bir sinir yolu takip edilirse doğrudan ve dolaylı olarak mutlaka kasa ulaştığı görüldü (Noyan 1998).Kas dokusunun belirgin özellikleri:

- Uyarıları bir baştan diğer başa kadar iletebilmeleri,
- Tepkilerini kasılma ve gevşeme şeklinde gösterebilmeleri,
- Tepki oluşturma sırasında kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye çevirebilmeleri,
- Kısmen desteklik görevi gerçekleştirebilmeleridir.

#### 2.1.1. Düz Kaslar ve Özellikleri

İstem dışı hareket eden, otonom sinir sistemiyle çalışan kaslardır. Çizgili kasta olduğu gibi kalın (miyozin) ve ince (aktin) çubuklar düzgün sırayla dizilmediklerinden, mikroskobik olarak çizgilenmeler bulunmaz (Ganong's 2010). Boyları 50-200 mikrometre, çapları 1-5 mikrometredir (Horowitz 1996; Guyton&Hall 2014). Tek çekirdekli yapıları ile iskelet kaslarına göre oldukça küçüktür. Yavaş kasılır fakat uzun süre kasılı durumda kalırlar. Düz kaslar az mitokondri taşırlar. Minimal adenozin trifosfat (ATP) tüketmek ve tonik kasılmalar yapmalıdırlar. Enerji ihtiyaçlarını glikoz yoluyla karşılarlar. Sarkoplazmik retikulum çizgili kaslarda bulunurken, düz kaslarda yoktur ya da az gelişmiştir (Berne 2008).

Düz kaslar tek birimli ve çok birimli olmak üzere iki önemli kısımda incelenir. Tek birimli düz kaslar genellikle safra kanalı, bağırsak, mide, mesane, uterus gibi içi boş olan organlarda bulunur. Tek bir birim gibi kasılan çok sayıda kas lifinden oluşur. Hücre membranlarının birleşme merkezlerinde birçok yarık bağlantı

vardır. Bu şekilde birbirleri ile kaynaşmış geçirgenlik kazanmışlardır. İyonların bir hücreden diğerine serbestçe geçmesini bu yarık bağlantılar sağlar. Aksiyon potansiyeli bir liften yanındakine geçerek kas liflerinin beraber kasılmasını sağlar. Lifler arasında bağlantılar nedeniyle sinsisyal düz kas olarak da adlandırılmaktadır (Duman 2005). Tek birimli düz kaslar devamlı kasılmalar gösterir ki bu kasılmalar sinir aktivitesinden bağımsız olup, sınırlar yok edilse bile kasılmalar devam eder (Noyan 1998).

Çok birimli düz kasta her lif bağımsız çalışır, böylece iskelet kasındakine benzer şekilde tek bir sinir gibi davranarak sınırları innerve eder. Bu kasların en önemli özelliği, her lifin diğerinden bağımsız kalabilmeleri ve otonom sınırlarla kontrol edilmeleridir. Sinsisyal bir yapı göstermedikleri için kasılmalar liften life yayılmaz. Çok birimli düz kaslara deride bulunan uyarıldıklarında tüylerin dikleşmesine neden olan piloerektör kaslarda, gözün iris tabakası ve siliyer kasında rastlanır (Fox 2010; Ganong's 2010).

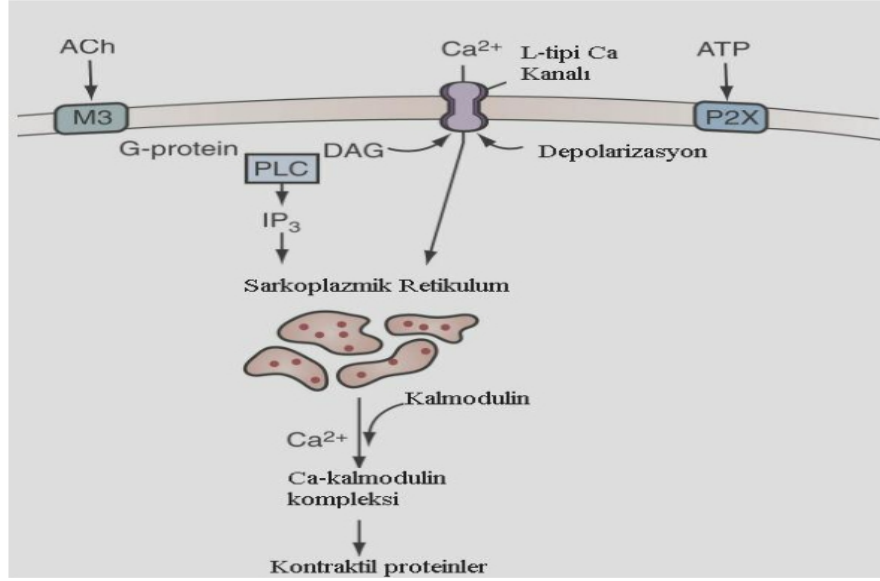
Ayrı ayrı olan küçük kasılmalar birikerek düz kaslarda uzun süre devam edenve değişmezlik gösteren kasılmalara dönüşmektedir. Bu özellik sayesinde düz kaslar görevlerini uzun süreli olarak sağlayabilmektedir (Duman 2005).

Düz kaslardaki önemli bir özellikte kas gerilip boyu uzatıldığında meydana gelen gerimin değişken olmasıdır. İç organlarda düz kas boyu ile kasılma gücü (gerim) arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Bu özelliğe plastisite denir. Oysa, çizgili kaslarda boy uzadıkça kasılma gücüde artmaktadır. Bu özellik düz kası çizgili kasta ayıran bir özelliktir. Mesane içine idrar doldukça düz kas gerilir ve boyu uzar. Başlangıçta gerimi artsa bile zamanla azalır ve belirli bir dolma düzeyine kadar plastisite devam eder. İdrarın depolanması için önemli bir özellik oluşturur (Noyan 1998).

#### *2.1.1.1. Düz Kas Kasılma Mekanizması*

Düz kaslarda ki kontraktıl elementler aktin ve miyozin olup, iskelet kasında ki gibi düzenli sırada olmadıkları için çizgili yapıda görülmezler. Dağınık halde ki birçok aktin flamenti arasında az sayıda miyozin flamenti bulunur. İskelet kasında aktin filamentinn miyozin ile etkileşmesini baskılayan tropomiyozin ve kalsiyum molekülü ile bağlandığında kontraksiyon mekanizmasını tetikleyen troponin

kompleksi yoktur. Düz kasta aktin filamanetleri hücre zarında yoğun cisimcik denilen noktalara tutunurlar. Düz kas hücrelerinde bir kısmı hücre membranında, bir kısmı da sitoplazma içinde bulunan çok sayıda yoğun cisimcik bulunur (Arı 2005). İskelet kaslarında hücrenin her tarafına yayılmış bir sarkoplazmik retikulum olduğu halde düz kaslarda sarkoplazmik retikulum iyi gelişmemiştir. Bu nedenle düz kaslar daha yavaş kasılır (Kayaalp 1993).



**Şekil 2.1. M3 ve P2X reseptörlerin uyarılması sonucu detrusör kasının kasılma mekanizması (An ve ark 2002)**

Düz kaslarda iskelet kasında olduğu gibi kasılma gerekli uyarıyı intraselüler sıvıdaki Ca<sup>+2</sup> artışı sağlar. Uyarıyı oluşturmak için meydana gelen bu artış kas liflerinin hormonal, otonom sinirler, lifin gerilmesi, çeşitli ilaçlar ve lifin çevresinde meydana gelen kimyasal değişikliklerle olabilmektedir (Barret ve ark2010). Düz kaslar kasılırken iskelet kasından farklı olarak hücre dışı Ca<sup>+2</sup> ihtiyaç duyarlar. Düz kastaki aksiyon potansiyelleri değişiklikler gösterir. Kasılmayı başlatmak içinse daima gerekli değillerdir (Berne 2008).

Düz kas kasılma sürecinin başlaması Ca<sup>+2</sup> aktifleşmesiyle başlar. Kasılmanın gerçekleşmesi için ihtiyaç duyulan enerji adenosin trifosfat (ATP) ve adenosin difosfatın (ADP) yıkılmasından elde edilir.

Hücre içinde Ca<sup>+2</sup> artışı düz kaslarda miyozin filamentini etkiler. Düz kaslarda kasılma miyozin filamentinin Ca<sup>+2</sup> tarafından uyarılmasıyla başlar. Ca<sup>+2</sup> artışıyla uyarılan miyozinde hafif zincir Ca<sup>+2</sup> artışıyla foforilize edilerek aktin

flamentiyle etkileşerek kalmoduline bağlı bir proteinkinazı aktive eder. Düzenleyici zincir fosforile olduktan sonra tutunma ve ayrılma döngüsü başlar ve sonrasında tüm döngüsel işlemler meydana gelir.

Miyozin filamentinin aktin filamentine bağlanıp çapraz köprüyü oluşturmasından sonra, ince filament kalın filament merkeze doğru iter ve kuvvet oluşturur. Miyozin başından ADP ve P salınarak ATP bağlanması sağlanır ve ATP miyozinin aktinden ayrılmasını sağlar. Çapraz köprü siklusu düz kasta iskelet kasına göre daha yavaş gerçekleşmektedir (Barret ve ark 2010).

#### *2.1.1.2. Düz Kas Kasılmasında $Ca^{+2}$ Konsantrasyonunun Değişimi*

Düz kaslarda ekstrasellüler ve intrasellüler sıvı da yüksek bir  $Ca^{+2}$  gradiyenti fazladır. Ekstrasellüler sıvı  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu  $10^{-3}$  M, intrasellüler sıvıda ise konsantrasyon  $10^{-7}$  M'dır. Bu gradiyent farkı,  $Ca^{+2}$ 'nin hücre zarı ile SR zarından geçişi için net kuvvet oluşturarak  $Ca^{+2}$ 'nin protein yapılı kanallardan geçişini sağlamaktadır. Protein kapılı kapılar genelde olmakta ama voltaj, mekanik uyarı veya ligand bağlanması ile aktive olarak  $Ca^{+2}$  geçirgenliği sağlanmaktadır (Alberts ve ark 2002).

Sarkoplazmik retikulum  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunun azalması, SR yakın sarkolemmadaki  $Ca^{+2}$  deposu görevi göre  $Ca^{+2}$  kanalını aktive eden ve sarkoplazmik sıvıdan gelen  $Ca^{+2}$  ile dolmasını sağlayan ekstrasellüler sıvıdan giriş çıkışları düzenlemektedir (Chen ve ark 1995, Barret ve ark.2010). Ekstrasellüler  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu düz kas kasılmasında önemli rol oynadığı için sitoplazmik  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu sadece SR ile düzenlenmez. Bunun için sarkolemmal aktiviteye de ihtiyaç duyulur (Huizinga 1992).

Düz kas hücrelerinde ki uyarılması, SR  $Ca^{+2}$  kanallarının açılmasına yol açarken sitoplazmik  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu hızla artmaktadır. İkinci haberci olan  $IP_3$ 'ün SR'deki reseptörlere bağlanması ile salıverilme gerçekleşir.  $IP_3$ , G proteini tarafından aktive edilen fosfolipaz C (PLC) enzimi aracılığıyla sarkolemmal reseptörler üzerinde etkili bir uyarı oluşturur. Sonrasında  $IP_3$  SR'ye difüze olup  $IP_3$ -kapalı  $Ca^{+2}$  kanallarının açılmasına yol açar ve  $Ca^{+2}$ 'nin SR'den sitoplazma içine salıverilmesine neden olur (Barret ve ark 2010; Berridge 1993; Karaki 1997).

$Ca^{+2}$ 'nin hücre içinden uzaklaştırılması farklı yollarla meydana gelir.

Birinci yol, SR membranındaki  $Ca^{+2}$ ATPaz (SERCA) pompaları ile

SR'ye  $Ca^{+2}$  alımının artması,

İkinci yol, hücre membranındaki  $Ca^{+2}$ ATPaz(PMCA) aracılığı ile

$Ca^{+2}$ 'nin hücre dışına çıkarılması,

Üçüncü yol ise,  $Na^{+}$ - $Ca^{+2}$  değiştirici yardımı ile olmaktadır (Burdyga ve ark 1994).

Tüm kaslardaki en önemli rol  $Ca^{+2}$  konsantrasyonuna aittir. Düz kasta kasılma intrasellüler sıvıda  $Ca^{+2}$ 'nin artışıyla gerçekleşmektedir. Düz kasta  $Ca^{+2}$ 'nin hemen hepsi aksiyon potansiyeli ve diğer uyarılar sonucunda ekstrasellüler sıvıdan kas hücresine geçmektedir. İskelet kasında ise bu durum farklı olup iskelet kasındaki SR  $Ca^{+2}$ 'nin kaynağını oluşturmaktadır (Barret ve ark 2010; Kuriyama ve ark 1998; Lee ve ark 2002).

Düz kastaki  $Ca^{+2}$  geçişi öncelikle voltaj bağımlı  $Ca^{+2}$  kanallarının aracılığıyla olur. Bu kanalların aktivitesi depolarizasyon derecesine bağlı olup, çok yüksek bir depolarizasyonda hücre içine daha fazla  $Ca^{+2}$  girişi olur ve kas güçlü bir şekilde kasılır (Fox 2010).

### *2.1.1.3. Düz Kas Aksiyon Potansiyelinde Kalsiyumun Rolü*

Düz kas ve iskelet kası kıyaslandığında, hücre zarının daha çok voltaj kapılı  $Ca^{+2}$  kanallarına sahipken, daha az voltaj kapılı  $Na^{+}$  kanallarına sahip olduğu bilinmektedir. Bu bilgiden yola çıkarak düz kaslarda aksiyon potansiyeli oluşumunda  $Na^{+}$  katkısı daha azdır.  $Ca^{+2}$  kanalları  $Na^{+}$  kanallarından daha yavaş açılmakta ve böylece daha uzun açık kalmaktadır. Aksiyon potansiyeli oluşurken uzamış platolu grafi çizmesinin düz kaslardaki mekanizması bu olayla açıklanabilir (Barret ve ark 2010; Fowler ve ark 2008).

## 2.2. Mesane

İçi boş musküler bir kese olan mesane, sürekli oluşturulan idrarı depolayan ve belirli aralıklarla dış ortama atılmasını sağlayan bir organdır. Mesane pelvik bölgede yer alır. İç basıncı 0-60 mmHg olan mesane, 150 mmHg su basıncına ulaşınca ürünasyon hissi meydana gelir ve idrar üretra aracılığı ile dışarı atılır (Cabelin ve ark2001; Özkorkmaz 2008).

Mesane şekli, boyutu, pozisyonu ve bağlantıları içerdiği idrar miktarına ve yaşa göre değişim gösterir. Kadın ve erkekte önde simfizis pubika ile arkada kadında uterus, erkekte rektum ile komşudur (Sancak ve Cumhuriyet 2002).

### 2.2.1. Mesane Embriyolojisi

Mesane gelişimi gebeliğin 12. haftasına kadar aşamalı olarak gerçekleşmektedir (Lemmens ve ark 2006). Mezonefrik kanal gebeliğin 4. haftasında trigon bölgesinin oluşumuna zemin hazırlar. Mesane arka duvarı, kloaka ile ürorektal septum bölünmesinden sonra ürogenital sinüsün etrafında ki dokudan farklılaşarak gelişir. Mesane arka duvarı ise abdominal duvarın kapanması sonucu oluşur (Sadler 1996). Trigon kası mezoderm kökenli iken detrusör kası ise endoderm kökenlidir. Bu yapıların dışında kalan diğer mesane bölümleri de endodermden köken alarak gelişim gösterirler. Trigon bölgesindeki mezodermal epitel zamanla endoderm epiteline dönüşür ve böylece mesanenin endoderm kökenli epitelten oluşmasını sağlar (Güner ve Yazıcı 2000).

### 2.2.2. Mesane Anatomisi

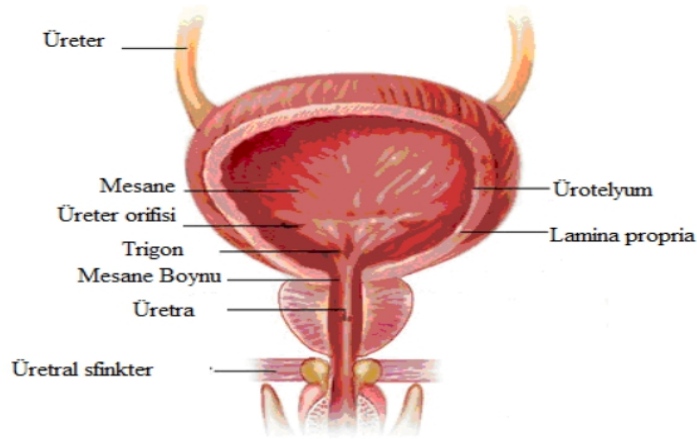
Mesane idrar depolama ve miksiyon işlevlerini üstlenen, pelvik bölgede yerleşmiş, içi boş bir yapıdır. Erişkinlerde boş mesane pelvis bölgesinde yer alırken, çocuk ve bebeklerde daha yukarı bir konumda bulunur. Mesane dolumu arttıkça üst duvarı proksimal yönde yükselir (Snell ve Travill 1979; Tanago 1995). Kadınlarda mesane tabanı uterus ve ince bağırsaklarla komşu olup, erkeklerde mesane üst yüzeyi tamamen peritonla örtülü olup, sigmoid kolon ve ince bağırsaklarla komşudur. Mesanenin hareketsiz bölümünü oluşturan mesane boynu prostatın tabanını oluşturur ve içinde üretranın başlangıcı olan internal sfinkteri barındırır.



Mesane dokusu dıştan içe doğru 4 bölümden oluşur:

1. Seroza
2. Tunika muskularis ( kas tabaka)
3. Submukoza
4. Mukoza

**Seroza**, yağ ve birçok sinir ve damar dalları içermektedir. Elastin lif ve kollajen demetler bulunduran bağ dokudan oluşur. Pelvik peritonun bir bölümünü oluşturur ve mesanenin alt ve arka kısmı hariç diğer tüm bölümleri kapsar (Reuter 1997).



Şekil 2.3. Mesanenin anatomik yapısı

**Tunika muskularis**, kas yapısı olup her yöne doğru uzanır ve mesane duvarını ağ gibi sarar. Tabakalar tam ayırt edilmemekle birlikte 3 kısımdan oluşur.

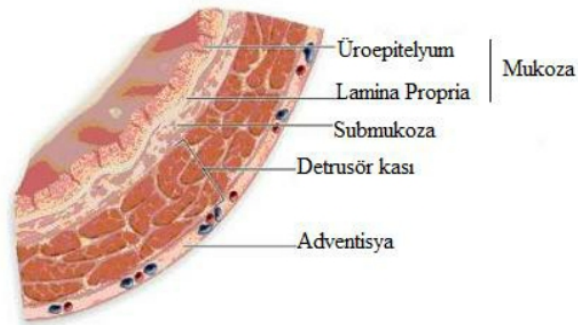
1. Stratum longitudinale internum (İç longitudinal tabaka)
2. Stratum circulare (Sirküler tabaka)
3. Stratum longitudinale eksternum (Dış longitudinal tabaka)

Bu tabaka detrusör olarak adlandırılır. Üreterlerin mesaneye giriş yaptığı yerler sadece longitudinal sirküler düz kaslardan oluşur. İnsan detrusör kasında çeşitli büyüklükte kas demetleri bulunup, bunlar kollajence zengin bağ doku ile çevrelenmiştir. Sığıçında incelendiğinde kas demetlerinin daha basit organize olduğu görülür (Anderson ve Arner 2004). Detrusör kası diğer düz kaslarına benzer özellik

gösterir.İğ şeklinde uzun hücreler olup, çekirdekleri merkezlerinde bulunur. Kalınlığı bireye, cinsiyete, yaşa ve mesanenin dolu veya boşluğuna göre değişkenlik göstermektedir (Ordanez ve Rosai 2004). Mesane düz kasında mitokondri mevcut olup, sarkoplazmik retikulum ise seyrek ( Dixon ve Gosling 1990).

**Submuzoka**,mukozanın altında yer alan, tüm yönlere uzanabilen elastik ve kollajen liflerden oluşmuş olan, gevşek bağ dokusu ile kapiller damarların yer aldığı bölümdür. Mesane kas tabakasına gevşek submukoza ile tutunan mesanede bu durum trigonda görülmez. Boş mesanenin iç yüzeyi pürüzlü ve plikalı görünürken dolu mesanede ise duvarın gerilmesiyle kıvrımlar kaybolur ve mukoza düz olarak görülür. Mesane tabanında yer alan trigon üst köşelerden üreterlere açılır. Miksiyon sırasında mesane boynu ve proksimal üretranın açık kalmasında rolü olduğu düşünülmektedir (Sadler 1996).

**Mukoza**, mesanenin iç yüzeyini örten çok katlı değişici epitel (tranzisyonel epitel) hücreleri ile kaplanmıştır. Bu çok katlı yenilenen epiteldir. Değişici epitelin yüzeyindeki hücreler oval olup derinindeki hücreler kübik şekildedir. Mesane boşken epitel tabaka kalın olup, mesane dolduğunda kübik oval hücreler yassı hale gelmektedir (Dash 2003, Ross ve Pawlina 2006).



Şekil. 2.4.Mesaneninkatları(www.academic.kellog.edu)

#### 2.2.4. Mesane Fizyolojisi

Mesanenin birçok görevi vardır. İlki, idrar depolamaktır. Mesane duvarı, basınç olmaksızın mesane hacmini arttırabilecek şekilde gerilebilmeli ve yeniden eski haline dönebilmelidir. Mesane duvarı bu değişikliklere uyum gösterebilmelidir. İkinci olarak, düz kaslar dolmuş fazı sırasında genişlemesi gereken ürotelyum tarafından idrardan korunmalıdır. Üçüncü olarakta, mesane boşalması sırasında düz kasların kasılması gereklidir (Chancellor ve Yoshimo 2002).

Mesane, dolmuş ve boşalma esnasında değişikliklere uğrar. Mesanenin gücü mesane duvarının gerimine bağlıdır (Uvelus 1977). Mesanede gerim in vitro mesane şeritlerinde incelenir.

Mesane düz kasındaki aktin ve miyozin proteinleri arasındaki ilişki, diğer düz kaslardaki gibidir (Kim ve Keller 2001). Düz kastaki konsantrasyonları iskelet kasındaki konsantrasyon ile benzerlik göstermektedir. Fare ve rat mesane düz kasında konsantrasyonun yaklaşık olarak 40 mg/g olduğu belirlenmiştir (Sjuve ve ark 1998).

Mesane intravezikal basınçta artış olmaksızın idrar depolayabilme özelliğine sahiptir. Bu özellik mesane duvarlarının elastik ve viskoelastik yapısından kaynaklanır (Mundy ve Thomas 1994). Mesane düz kasının genel özellikleri,

➤ Çok sayıda küçük iğsi hücreden oluşur ve bu oluşum özel noktalarda birleşir. Hücreler aktin ve miyozin içerirler, ancak bu proteinler düzenli sarkomer şeklinde bir araya gelmezler. Her bir kas hücresi kontraktil proteinlerin oluşturduğu dağılımlardan meydana gelir ve komşu hücrelerin birleşme komplekslerinde plazma membranına bağlanır.

➤ Düz kas hücreleri hormonlar, nitrik oksit gibi lokal faktörler veya otonom sinir aktivitesi tarafından düzenlenebilen sabit bir gerime sahiptir.

➤ Düz kas çizgili kasa göre daha kolay uyum sağlayabilmekte ve daha geniş bir aralıkta uzunluğunu ayarlayabilmektedir (Chancellor ve Yoshimura 2002).

Yapılan çalışmalarda mesane kas kasılmasının yaşla ilgili olduğu kanıtlanmıştır.  $\beta$ -adrenerjik agonistler tarafından indüklenen relaksasyonun erginlere göre genç bireylerde daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Nishino ve ark 2006).

Mesane dolum esnasında mesanede spontan olmayan miksiyon kasılmaları oluşabilmektedir. Fazik kasılmalar üretrada meydana gelirken tonik kasılmalar ise detrusörde meydana gelmektedir. Spontan mesane kasılmaları tam olarak bilinemesinde alt idrar yolunun çeşitli hastalıklarında sıklığı ve büyüklüğü değişebilmektedir. AAM hastaları normal hastalara göre daha geniş amplitüd, in vitro olarak izole detrusör dokularında daha yüksek kasılmalar gösterebilmiştir. AAM semptomlarını azaltmak için kullanılan antimuskarinik ilaçlar spontan kasılma sıklığını değiştirebilmektedir. Mesane kasılmalarının detrusör kasından kaynaklandığı görülmekle birlikte detrusör kasılmalarının amplitüd veya hızındaki artış AAM altında yatan acil idrara çıkma hissine neden olabilmektedir (Karakeçi ve Onur 2016).

#### 2.2.5. Mesane Sinirsel Kontrolü

Mesane, sempatik, parasempatik ve somatik sinir liflerinin birlikte kusursuz çalışması sonucu innerve edilir. Kontrol spinal kord, beyin sistemiyle birlikte çeşitli merkezlerin koordinasyonu ile gerçekleşir (Michel ve ark 2005).

**Beyin**, miksiyon merkezi beyinde frontol lobda bulunur ve idrarın boşaltılması için uygun zaman ve ortam oluncaya kadar genel olarak detrusör kasına inhibitör sinyaller gönderir.

**Beyin Sapı**, pons beyin ve mesane arasındaki temel aracı merkezdir. Serebellum, hipotalamus ve talamustan uyarı alır. Üriner sfinkterlerin ve mesanenin aktivitesini koordine ederek bir sinerji içinde çalışmalarını sağlar. Ponsun önünde bulunan Pontin Miksiyon Merkezi PMM olarak adlandırılan bölge mesaneye impulslar gönderir. PMM'nin stimülasyonu üretral sfinkterin açılmasına detrusörün kasılmasına neden olur.

**Spinal Kord ve Sakral Spinal Kord**, spinal kord ile beyin arasındaki uzun iletişim ağı aşağıdaki gibi sıralanmaktadır.

**Mesane → Sakral Kord → Pons → Beyin → Pons → Spinal kort →**

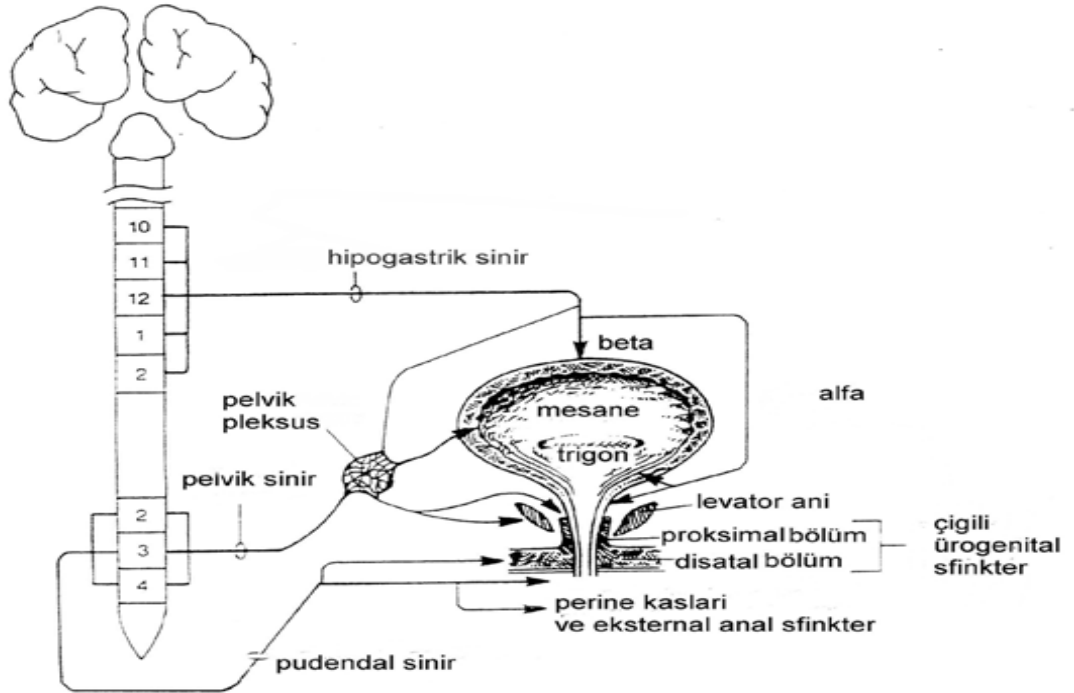
**Sakral kort → Mesane**

Sakral S2-4 segmentlerinde spinal miksiyon merkezi bulunmaktadır. İnfantlar ve küçük çocuklarda beyin mesaneyi yönetecek olgunluğa erişmemiş durumdadır, bu nedenle de bu görevi sakral kord üstlenmiştir

**Serebellum**,mesane ve pelvisten aldığı uyarıları, MSS'nin diğer bölgelerinden aldığı uyarılarla module eder. Eferent impulsları detrusör ve dış sfinkterin koordine çalışmasında ve pelvis tabanı tonusunun sürdürülmesinde önemlidir. Serebellum,kas tonusu ve hareketini düzenlemek için, diğer nörotransmitterlerden başka çoğunlukla GABA'yı kullanır.

**Bazal Ganglionlar**,spontan detrusör kontraksiyonları üzerinde inhibitör etkili oldukları düşünülmektedir.

**Serebral Korteks**,frontal lobun superomedial kısmı ve korpus kallosumun kuyruk bölümü mesane fonksiyonlarında görev alır. Bu bölgeler detrusör üzerinde inhibitör olarak etki göstermektedir.



Şekil 2.5. Altürinersistemininnervasyonu(Tanango ve Mcaninch 2009)

## 2.3. Mesane Dolum ve Miksiyon Mekanizmaları

### 2.3.1. Dolum

İstiharat anında mesane hacmindeki büyük artışlara rağmen intravezikal basınçtaki artış minimal düzeydedir ve sıfırdır. Mesane kompliyansı denilen bu durumda mesane duvarının pasif viskoelastik özelliğine bağlıdır. Bu özelliğe bağlı olarak dolum sırasında mesane duvarlarındaki düz kas hücrelerinin uzunlukları dört kat artar (Hall 2016). Dolum devam ettikçe mesane duvarı belli bir gerginliğe ulaşır ve bu gerginlikten sonra miksiyon isteği oluşur. Mesane depolanan idrarın tamamını boşaltabilmektedir. Bu açıdan diğer visseral organlardan farklı özelliktedir. Çünkü istemli olarakta kontrol edilebilmektedir (Tekin 2016). Miksiyon isteğinin oluşmasının nedeni mesane duvarındaki gerim reseptörlerinin aktive olmasıdır ve gerim reseptörlerinden başlayan uyarılar duysal parasempatik sinirlerle S2-4 spinal korda ulaşmasıdır. Uyarılar intermediolatel gri maddesinde bulunan detrusör çekirdeğine ulaştığında miksiyon isteği başlar. Preganglionik lifler pelvik sinirler içerisine kadar uzanır. Detrusör kas liflerinin hemen yakınında ya da içinde yer alan ganglionlarda sinaps yapar (Burnstock 1986). Spinal sempatik refleks aktivasyonu ile, mesane hacmindeki artışa bağlı olarak intravezikal basınç kritik değere ulaştığında veya hızlı mesane dolumunda kolinerjik stimülasyona bağlı olarak meydana gelen detrusör kas kontraktilesidurdurulur (Vaughan ve Satchell 1995).

Dolum esnasında üretra basıncı da artar, bu hipogastrik ve pudental sinirlerdeki aktive artışına bağlıdır. Sempatik refleks üretra düz kaslarındaki  $\alpha$ -reseptörleri uyararak üretral basınç artışına katkıda bulunur. Artan mesane hacmine 3 farklı sempatik nöral cevap verilir.

- $\beta$ -reseptörler aracılığıyla, detrusör kasının gevşemesi.
- $\alpha$ -reseptörler aracılığıyla, üretral düz kas aktivitesi ve üretral basınçta artış.
- Mesaneye parasempatik akışın engellenmesi için pelvik gangliyada transmisyon inhibisyonu.

### 2.3.2. Miksiyon

Intravezikal basınç arttıkça miksiyon kontraksiyonu görülmeye başlanır. Mesane duvarındaki gerim reseptörlerinden başlayan duysal sinyaller pelvik sinirler

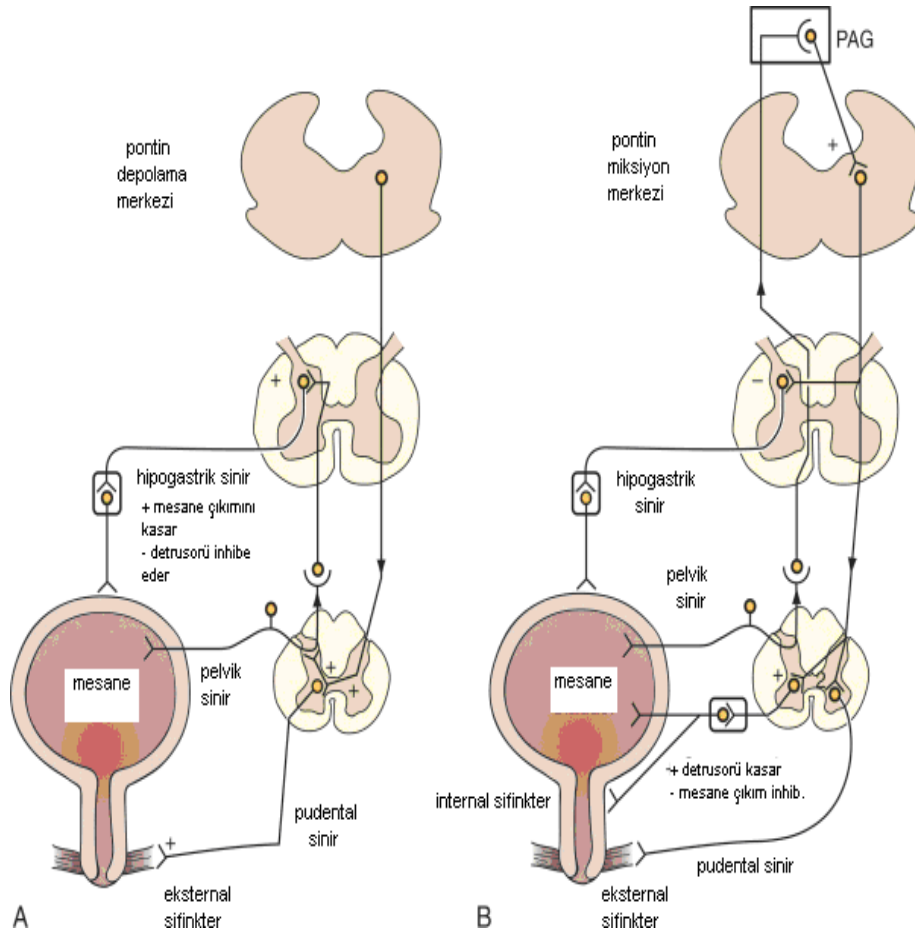
ile S2-4 spinal korda iletilir ve sonra refleks olarak aynısindirler içinde parasempatik sinir lifleri ile geriye mesaneye iletilir. Mesane dolmaya devam ettikçe miksiyon refleksleri daha sıklaşır ve detrusör kasının daha fazla kontraksiyon yapmasına neden olur. Miksiyon refleksi bir kez başladığında kendi kendini uyarıcıdır. Miksiyon refleksi için güçlü bir uyarı oluştuktan sonra, eksternal sfinktere pudental sinir ile inhibe edici farklı bir reflex gönderilir. Aslında miksiyon refleksi otonom spinal bir reflekstir fakat,çeşitli üst merkezler tarafından inhibe edilebilir ya da kolaylaştırılabilir. Miksiyon refleksinin istemli kontrolü, kortikal alanlar subkortikal alanlar ve pons arasındaki bağlantılarla kontrol edilir (Christopher 2005; Linsenmeyer 1999).

**Tablo 2.1. Depolama ve miksiyon refleksleri**

	<b>DEPOLAMA</b>	<b>MİKSİYON</b>
<b>AFFERENT</b>	Düşük vezikal afferent aktivitesi  Dış üretral sfinkter afferent aktivitesi	Yüksek vezikal afferent aktivitesi
<b>EFFERENT</b>	Dış sfinkter kasılması ( <b>somatik sinir</b> )  İç sfinkter kasılması ( <b>sempatik sinir</b> )  Detrusör inhibisyonu ( <b>sempatik sinir</b> )  Gangliyonik inhibisyon ( <b>sempatik sinir</b> )	Dış sfinkter aktivitesinin inhibisyonu  Parasempatik akımın inhibisyonu  Sempatik akım inhibisyonu  Sakral parasempatik akım-inaktif  Mesane parasempatik aktivasyonu  Üretraya parasempatik aktivasyonu
<b>SANTRAL</b>	Spinal Refleksler  Spinal Refleksler	Spinobulbospinal refleksler

Miksiyon refleksi tamamen otonom sistemin kontrolündedir. Böyle olmasına rağmen beyindeki merkezler tarafından refleks kolaylaştırılabilir veya baskılanabilir. Beyindeki merkezler miksiyon üzerine aşağıda gösterilen kontrollerini uygular.

- Beyindeki merkezler, idrar yapmak istenilen zaman dışında refleksi inhibe ederler.
- Miksiyon refleksi oluşsa bile, üst merkezler dış mesane sfinkterine uygun zaman ortaya çıkıncaya kadar devamlı tonik kasılmalar göndererek idrar yapmayı engeller.
- İdrar yapmak için zaman uygun olduğunda, korteksteki merkezler sakral miksiyon merkezlerini uyarır ve dış sfinkteri inhibe ederler. Böylece miksiyon gerçekleşmiş olur.



**Şekil 2.6.**Depolama ve miksiyon refleks yolları **A: Depolama refleksi, B: Miksiyon refleksi.** PAG: periakvaduktal gri madde, (Chancellor ve Yoshimura,2002)

## 2.4. Mesanenin Nöral ve Hormonal Kontrol Mekanizmaları

### A. Kolinergic Mekanizmalar

- Muskarinik Reseptörler

### B. Adrenergic Mekanizmalar

- Alfa-Adrenoseptörler
- Beta-Adrenoseptörler

### C. Non-Adrenergic Non-Kolinergic (NANK) Mekanizmalar

- ATP
- Nitrik Oksit (NO)
- Prostanoidler
- Nöropeptidler

#### 2.4.1. Kolinergic Mekanizmalar

Mesanedeki kolinergic mekanizmalar muskarinik ve nikotinik reseptörler olarak 2 kısımda incelenir.

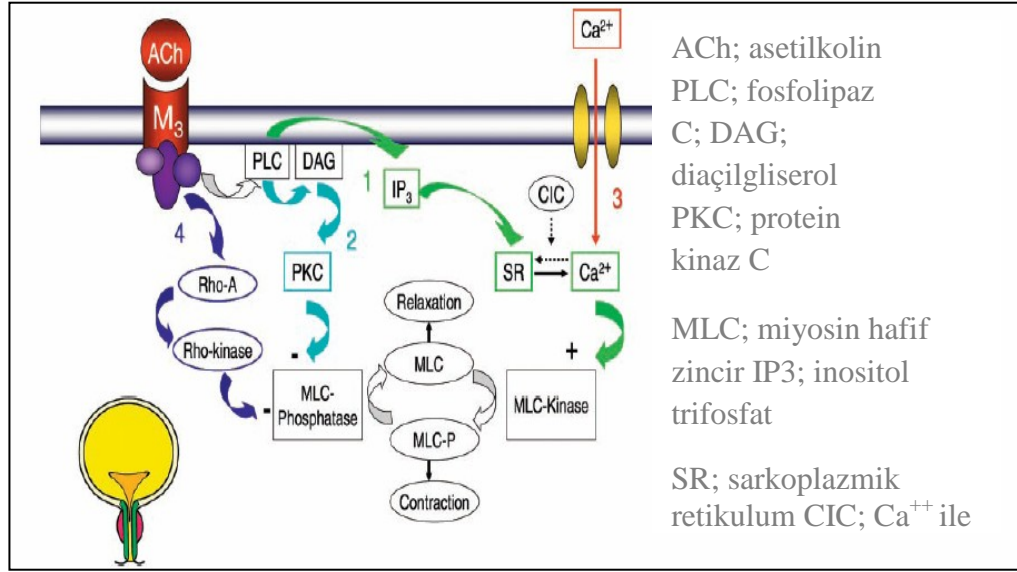
Mesane kasılması muskarinik reseptörler tarafından parasempatik sinir sistemi ile sağlanır. M1,M2,M3,M4 ve M5 olmak üzere 5 tip muskarinik reseptör vardır. Mesanede ise yalnızca M1, M2 ve M3 reseptörlere rastlanmaktadır. Mesanede bulunan bu reseptörlerin yoğunlukları da farklılık göstermektedir(Mansfield ve ark 2005). Sayıca baskın olan reseptör M2 olmasına rağmen,M3 reseptörleri mesane innervasyonlarında daha etkilidir (Sigala ve ark 2002; Schneider ve ark 2004).

Sinir uçlarında presinaptik olarak yerleşmiş olan muskarinik reseptörler, mesanede; detrusör kasında,lamina propriada ve mesane yüzey epitelinde bulunurlar. İdrar depolanması sürecinde M2 ve M4 reseptörleri kolinergic baskıyı inhibe eder. Buna karşılık M1 reseptörleri boşaltım sırasında aktive olarak mesanenin tamamının boşaltılmasına katkı sağlarlar (Braverman ve ark 1998; Somogyi 1992).

M1 reseptörleri ACh salınımını uyararak mesane kasılmasının kasılmasına sebep olurken, M2 ve M4 reseptörleri ACh depolanması sırasında salınımı

durdurarak mesane kasılmalarının engellenmesini sağlar (De Groat Ve Yoshimura2001; Somogyi ve ark 1997).

M3 reseptörlerine ACh bağlandığı zaman fosfolipaz C aktive olur IP3 salınımını gerçekleştirir ve IP3 ise endoplazmik retikulumdan  $Ca^{+2}$  salınımını uyararak kalmodulin değişimini sağlar. Bu olayla düz kas kasılması sağlanır (Christopher 2005; Harris ve ark 1995).



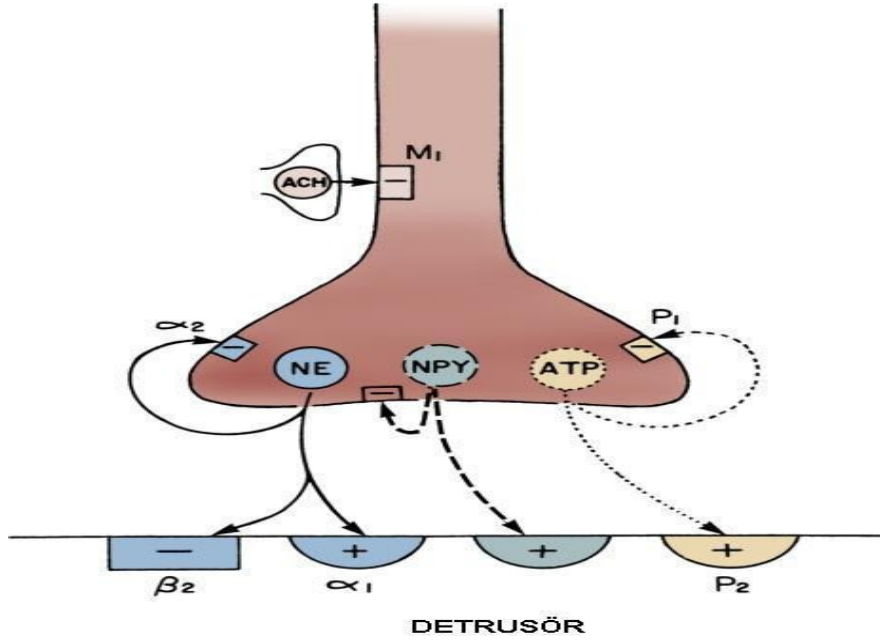
Şekil 2.7. M3 reseptörleri ile detrüör kontraksiyonuna katılan sinyal yolları(Andersson ve Arner2004)

M2 muskarinik reseptörlerinin tam olarak rolü bilinemesede, yapılan çalışmalardan çıkan sonuç sempatik sistem üzerinden oluşan  $\beta$ -adrenerjik reseptörler aracılığı ile düz kas kasılmasını tersine çevirdiğidir (Hedge ve ark 1997).

Muskarinik reseptörlerin fonksiyonu mesane çıkış obstrüksiyonu, nörojenik mesane, AAM ve diyabet gibi hastalıklarda değişmektedir. Cinsiyet farklılıklarına dikkat edildiğinde, erkeklerde idrar retansiyonunun daha sık görüldüğünde gözlenmiştir (Matsui ve ark 2000). Kolinerjik agonistlerin aksine antikolinerjikler AAM problemi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda üzerinde durulan önemli bir konuda muskarinik seçiciliktir.

#### 2.4.2. Adrenerjik Mekanizmalar

Adrenerjik reseptörler yapısal özelliklerine ve NE gösterdikleri tepkilere göre  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere sınıflandırılırlar. Postsinaptik  $\alpha$  reseptörleri çizgili kas kasılmasını sağlarken,  $\beta$  reseptör stimülasyonu ise gevşemeye neden olmaktadır (Chancellor ve Yoshimura 2002). Mesanede  $\beta$  adrenerjik reseptörler  $\alpha$  adrenerjik reseptörlere göre daha baskındır (Perlberg ve Caine 1982).



Şekil 2.8. Mesane veya üretraya gelen adrenerjik sinir ucunda olası iletiler (Chancellor ve Yoshimura 2002)

##### 2.4.2.1. Alfa ( $\alpha$ ) Adrenerjik Reseptörler

$\alpha$  adrenerjik reseptörleri  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  olmak üzere 2 ana başlıkta incelenir (Chancellor ve Yoshimura, 2002). Walden ve ark(1997) yaptıkları çalışmalarında  $\alpha_1$  adrenerjik reseptörünün trigon bölgesinde ve mesane tabanında bulunduğunu belirtmişlerdir. Presinaptik  $\alpha_1$  reseptörleri adrenerjik ve kolinerjik sinir kavşaklarında bulunurlar ve nörotransmitter salınımı inhibe ederler. Sağlam bir mesanede  $\alpha$  adrenerjik reseptörlerinin belirgin bir role sahip olmadığı buna karşın AAM ve patolojik durumlarda  $\alpha$  adrenerjik reseptörünün yoğunluğunun arttığı yapılan araştırmalarda son zamanlarda belirtmeye başlanmıştır. Yapılan deneyler sonucunda mesanede NE ile oluşan cevapların gevşemeden kasılmaya döndüğü görülmektedir (Chancellor ve Yoshimura 2003).

Normal ve AAM hasta mesanelerinde reseptör yoğunluklarının değişebildiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalar aninhibe mesane dokusunda muskarinik reseptörler daha az bulunduğunu,  $\alpha$  adrenerjik reseptör yoğunluğunun ise daha fazla olduğunu göstermiştir (Lepor ve ark1997).

NE salınımı  $\alpha$  ya da  $\beta$  adrenerjik reseptörlerini uyarabilir. Eğer  $\alpha$  adrenerjik reseptörünü uyarırsa aktive ederek kasılmayı başlatır. $\beta$  adrenerjik reseptörlerini uyarır ise detrusörün gevşemesine neden olabilir.

**Tablo 2.2.Mesanedebulunanreseptörlerinyerleşimyerleri,düzkasaetkilerivesonuçları**

<b>RESEPTÖR</b>	<b>YERLEŞİM</b>	<b>ETKi SONUÇ</b>	
<b>Aadrenerjik</b>	Mesane tabanı	Kasılır	Depolama
<b>Badrenerjik</b>	Mesanesuperior	Gevşer Depolama	
<b>Kolinerjik</b>	Mesanenintümü	Kasılır	Boşaltma

#### 2.4.2.2. Beta ( $\beta$ ) Adrenerjik Reseptörler

Mesane hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemi ile inhibe edilir. Sempatik sinirlerde de bu görevi  $\beta$  adrenerjik reseptörler üstlenir.  $\beta$  adrenerjik reseptörler detrusör kasının gevşemesini ve böylece idrarın depolanmasını sağlar. İnsan mesanesinde 3 alt tip  $\beta$  adrenerjik reseptör vardır. Bunlar  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ve  $\beta_3$  olup mesane gevşemesinden sorumlu reseptör  $\beta_3$ 'tür (Şener ve Tarcan 2013). Ama mesanede baskın olarak bulunan reseptör  $\beta_2$  adrenerjik reseptörüdür (Chancellor ve Yoshimura 2002).

Mesane içinde NE salgılandığında  $\beta$  adrenerjik reseptörlerin adenilsiklazı aktive ederek cAMP arttırdığı ve detrusör kasında cAMP'in protein kinaz A'yı aktive etmesi ile gerçekleştiği bilinmektedir (Demirci 2010).

Detrusörün aşırı aktivitesinde inhibitör olan  $\beta$  adrenerjik reseptörlerin aracılığı ile NA yanıtının eksikliği görülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda AAM hastalardan alınan detrusör incelendiğinde normal detrusör gibi uygulanan ilaçlara yanıt verdiği görülmüştür (Eaton ve Bates 1982). AAM hastalarında ve normal insan

detrusör dokusu örneklerinde yapılan reseptör bağlanma çalışmalarında da  $\beta$  adrenerjik reseptörlerin yoğunluğu bakımından fark görülememiştir.

AAM antimusakrinikler yaygın olarak kullanılmakla birlikte  $\beta$ 3 agonistleride tedavi amaçlı düşünülmektedir. Michel ve Sand 2009'da yaptıkları bir çalışmada  $\beta$ 3 agonisti olan bir ilaç denemişlerlerdir. Çalışmalarında  $\beta$ 3 agonisti ilacın gevşetivi etkisini karbakol ve nonkolinerjik stimuluslarla oluşturulan kasılmalarla karşılaştırmışlardır. Sonucu incelediklerinde daha güçlü gevşeme yanıtı almışlardır.

$\beta$  adrenerjik reseptörlerin etkilerini inceleyebilmek için çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda polimeraz zincir reaksiyon ile in situ hibridizasyon ve in vitro izometrik kontraksiyonlar gibi yöntemler denenmiş, bulgularda ise en etkili gevşeme yanıtını oluşturan adrenerjik reseptörün  $\beta$ 3 olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Canda ve ark 2006).

### 2.5. Aşırı Aktif Mesane

AAM, lokal bir patoloji, hormonal neden veya bir enfeksiyon olmaksızın sıkışma, idrar kaçırma veya aniden sıkışma hissi ile seyreden semptomlar birlikteliğidir. AAM mesane gövdesi veya mesane çıkışındaki sinirlerdeki duyarlılığın artması ve çeşitli nörolojik bozukluklarda merkezi sinir sisteminin inhibe edilmesiyle meydana gelen patolojiler sonucunda ortaya çıkmaktadır (Wood ve Ouslander 2004). AAM'de en önemli faktör aniden ortaya çıkması ve hastayı aciliyete yönelten bir sıkışma hissini olmasıdır. AAM sıkışma hissi detrusör kasının aşırı kasılmasına veya artmış mesane duyusuna bağlıdır.

Yapılan bazı araştırmalar mesane dolum sırasında üretral basınç ölçümleri ile gösterilen sfinkter gevşemesinin sıkışma duyusuna sebep olduğu, afferent nöronların da sıkışma duyumuna katkıda bulunduğunu göstermiştir (Abrams ve ark 2003).

AAM ani ve durmayan idrar yapma ihtiyacına neden olur. Kişi çok sıkışmasına rağmen yaptığı idrar çok azdır. Mesane kasında kasılmalar ani idrar hissi oluşturan spazmlar meydana gelmektedir. Mesaneni hem sinirsel hem de kas yapısını ilgilendiren patolojik bir durumdur. AAM tedavisinde kullanılan ilaçlardan bazıları muskarinik reseptör antagonistidir. Normal klinik öngörülerinde detrusör basıncı en az 15 cmH<sub>2</sub>O yükselmesi ile tanı konulmaktadır. Detrusör aşırı aktivitesi

normal olan hastalarda AAM olarak, bilinen nöropatik bozukluğu olan hastalarda ise detrusör hiperrefleksi olarak tanımlanmaktadır.

Detrusör aşırı aktivitesinin miyojenik temeli detrusör kasının kendisinde değişikliklere yol açan değişmiş kontraksiyonlardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda mekanosensörlerin AAM temel olduğu hipotezi yaygınlaşmaya başlamıştır. ATP, asetilkolin ve nöropeptitleri içine alan çok sayıda nörotransmitter gerilmeye yanıt olarak ürotelyumda salınmakta iletiyi düzenlemek için çevre dokular üzerinde etki göstermektedir. Böylece mesane doluluk hissi, şıkışma hissi gibi mesane duyularına yol açmaktadır (Yıldız 2010).

AAM nörolojik bozukluklarla ilişkilendirilmiş olup ayrıca muskarinik reseptör sayısının azaldığı görülmüştür. Ama henüz bu iki durum arasında ki bağlantı yapılan araştırmalarda tam netlik kazanmamıştır (Restories ve Mundy 1989).

AAM çocuklarda en sık görülen miksiyon disfonksiyonudur. En sık görüldüğü yaşlar 5 ile 7 arasındadır. Artan kanıtlar AAM duygusal sorun olduğunu söylemekle birlikte santral sinir sistemi veya mesane seviyesinde olduğu da hala tartışmalıdır (Yeung 2001).

İnsan da obstrüksiyon süresi ile asetilkolin esteraz içeren sinir alanı dansitesi arasında terslik gözlenmiştir (Restoric ve Mundy 1989). Detrusör düz kasındaki kolinerjik reseptörlerde önemli derecede azalmanın olduğu gözlenmesine rağmen bunun obstrüksiyonun derecesi ile net bir ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (Speakman ve ark 1987). Normal ve instabil mesaneli hastalardan elde edilen miyozitlerde karbakol neden olduğu hücre içi  $Ca^{+2}$  artışı, membranda depolarizasyona neden olmamıştır. Fakat sarkoplazmik retikulumdan  $Ca^{+2}$  salınımına neden olduğu gözlenmiştir (Wu ve ark 1999).

## 2.6. Antidepresan İlaçlar

Antidepresan ilaçlar başlangıçta sadece psikiyatri alanında kullanılsada 1950 yıllarından sonra psikiyatri alanı dışındada kullanılmaya başlanmıştır (Dursun ve ark 2009). Antidepresanların AAM üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma bulmak mümkündür. Çünkü artan kanıtlar bize AAM nörolojik bir bozukluk olma

imkanınıyanında duygusal bir sorun olarak karşımıza çıkabileceğini göstermektedir.

Antidepresan ilaçlar antimuskarinik etkilerinin mesanede inhibe edici özellikte olduğu yapılan araştırmalarla bilinmektedir. Antikolinerjik etki ile bloke olan muskarnik reseptörlerden M2 reseptörleri göz, mesane ve endokrin bezlerde bulunur. İlk dönemlerde kullanılan selektif olmayan antikolinerjik antimuskarinik ajanlar, prostat hipertofisinde idrar retansiyonu, ağız kuruluğu, görme bulanıklığı gibi yan etkileride beraberinde barındırmaktadırlar (Akpınar ve ark 2003).

Doğrudan ya da dolaylı olarak tüm antidepresanlar, dopamin, serotonin veya NE beyindeki etkilerini arttırarak tesir ederler. Klinikte kullanılan antidepresanları seçerken dikkat edilmesi gereken en önemli özellik ilacın yan etkileri ve güvenilir olmasıdır. SSRI'lar antidepresan etkinlikleri açısından farklılık göstermezler. Farklılık gösterdikleri konular yarı-ömür, yaşa bağlı metabolik değişiklikleri, plazma düzeyinin lineer olması ve farmakokinetik değişikliklerdir. Bu gruptaki ilaçlar daha güvenilir olup yaşı ilerleyen hastalarda da güvenle kullanılabilir. Yan etkilerinin diğer ilaçlara göre daha kolay tolere edilmesi ve antikolinerjik etkilerinin az olması da bu grupta yer alan ilaçların güvenilirliğini arttırmaktadır (Feighner ve Cohn 1985; Reynolds 2000).

Antidepresanların tedavi sürecinde neden olduğu yan etkiler genellikle birkaç hafta içerisinde düzene girmektedir. Oluşan her yan etki olumsuz sonuçlar doğurmayabilmektedir (Khawan ve ark 2006). Antidepresanlar genellikle belirli nörotransmitterlerin sinir sonlanmasından geri alımını ve diğer nörotransmitter reseptörleri bloke ederek işlevlerini ortaya koymaktadırlar. Bu blokajdan en çok etkilenen muskarnik (asetilkolin), histaminik,  $\alpha$  adrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik reseptörlerdir. Bilinen tüm antidepresanlar monoamin nörotransmisyonunu arttırmakta ve büyük bir çoğunluğu serotonin taşınmasında ya da geri alım taşıyıcısını bloke ederek işlevlerini gerçekleştirmektedir (Stahl 2007). Antidepresanların etkilerini gösterebilmeleri için en az 2 haftalık bir süreye ihtiyaçları vardır. Tam bir etki gözlenmesi isteniyorsa bu süre 6 haftaya çıkarılmalıdır (Pridmore 2015).

### 2.6.1. Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

Serotonin, dopamin, noradrenalin ve GABA arasında ki dengeyi düzenleyen ve düşünme, anksiyete ve duygu durumları ile doğrudan ilişkili bir modulatördür. Bu dengenin bozulması halinde depresyon oluşabilmektedir. Serotonik ilaçlar homeostazı yeniden sağlamak için kullanılırlar (Davis et al. 1999).

Serotonin santral ve periferik sinir sisteminin en önemli nörotransmitterlerinden biridir. Diğer bir adı 5-hidroksitriptamin (5-HT) olan serotonin santral sistemdeki serotonerjik nöronlar başta beyin sapındaki raphe çekirdeğinde bulunur (Constenla 2004; Jordan ve ark 2007). İnsan vücudundaki miktarı ortalama 10 mg kadardır (Kayaalp 1997).



Şekil 2.9. Serotonin moleküler yapısı

Serotonin sentezi esansiyel nötral bir aromatik aminoasit olan triptofandan gerçekleşir. Triptofanda serotonine 2 aşamada dönüşür. Triptofanın indol grubundaki 5 numaralı karbonun triptofan hidroksilaz tarafından hidroksillenmesiyle kan ve beyin bariyerini kolaylıkla aşabilen serotonin sentezlenir. Serotoninin sitoplazma da L aromatik aminoasit dekarboksila enzimiyle dekarboksilasyonu ile serotonin sentezi tamamlanmış olur (Harvey ve Champe 2013).

En fazla araştırılan nörotransmitter olan serotonin ilk kez 1948 yılında Rapaport tarafından kanda trombositlerde, daha sonra da santral sisteminde gözlenmiştir (Tamam ve Zeren 2002). Serotonin sistemi çok sayıda reseptör tipi ile beyinde çok geniş bir alana yayılmıştır. Bu da bize birçok alanda fizyolojik açıdan regülatif etkilerinin olacağını göstermektedir. Uyku ve iştah gibi hayati olaylardan, duygu durum bozukluklarına, depresyona, anksiyetiye, migrene, obsesif kompulsif bozukluğa, bulantıya ve kusmayaetiyojisinde rastlanmaktadır.

Yapılan araştırmalar serotonin başta olmak üzere depresyon tedavisinde nörotransmitterlerin önemi rol aldıklarını göstermektedir (Ceylan ve Oral 2001). Ortalama 35 yıl öncesinde depresif bozuklukların beyindeki serotonin düzeyindeki azalma sonucu oluştuğu iddia edilmeye başlanmıştı. Őimdi ise bu ikisi arasındaki ilişki kabul görmektedir. Özellikle SSRI depresyon tedavilerinde etkin olarak kullanılmaya devam etmesi bunu kanıtlar niteliktedir (Balwin ve Rudge 1995). Daha sonraki yapılan çalışmalarda beyinde azalmış serotonin işlevinin sadece depresyonlarla alakalı olmadığı birçok değişik bozuklukla ilişkilendirilebileceği görülmüştür. Yapılan çalışmaların bulgularında serotonerjik yolların beyinde birçok nörotransmitter yolağ ile bağlantılı olduğuna rastlanmaktadır. Buda depresyonda serotoninin tek başına yeterli olmadığı sonucunu güçlendirmektedir (Maes ve Meltzer 2000; Nathan ve Schatzberg 1994).

Vücuttaki serotonin salınımı mekanik gerilme ve efferent vagal uyarı ile artmaktadır. Mide ve bağırsakta, mesane detrusör kas kasılmasında spazm ve peristaltik hareketlerde artma oluşturmaktadır. Trombositler serotonin sentezlenmesinde görevli olmadıkları halde alımı, depolanması ve salınımında rol oynarlar. Serotonin görevini yerine getirmek için, sinir uyarısı ile sinaptik aralığa salınır ve presinaptik ve postsinaptik zarlarda bulunan alıcılara bağlanarak görevini yerine getirir. Sinaps yapmadan öncesi serotonin terminallerinin üzerinde kendilerine özel taşıyıcı madde ile bağlantılı geri alım pompaları vardır. Bu pompaların görevi sinaptik aralığa boşalan serotoninin bir kısmını görevini tamamladıktan sonra tekrar kendine özel sinaps öncesi terminale geri emmektir. Böylece serotoninin daha ekonomik kullanılması sağlanmış olur (Kırlı 2000).

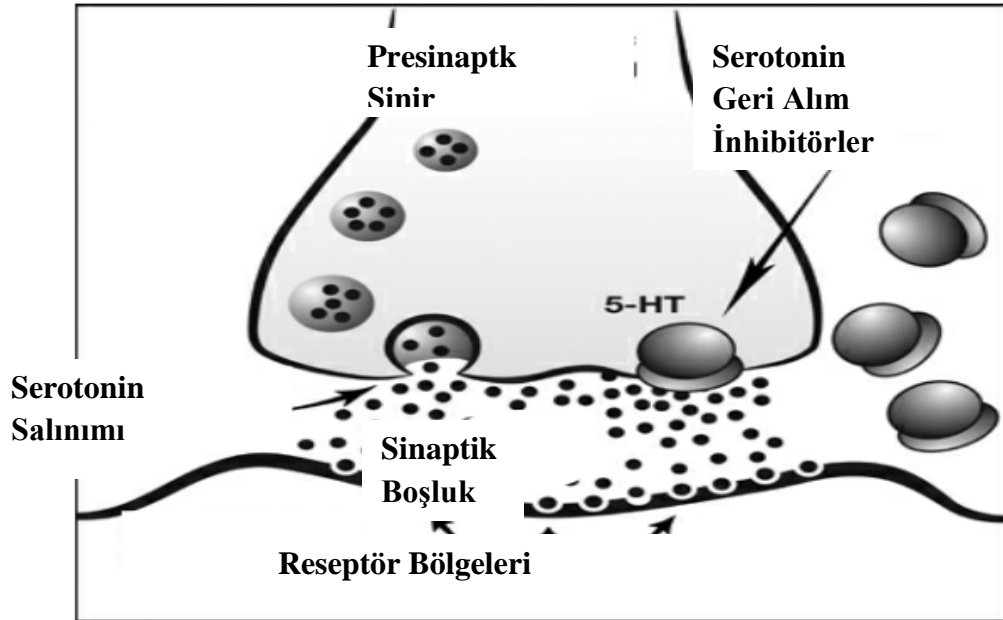
Serotonin reseptörleri sayesinde serotonerjik nöral taşıma gerçekleşir. Birçok nörotransmitter sistemle karmaşık şekilde ilişkilidir. Őu anda bilindik 14 tipi vardır. Bunlardan en önemlilerinden biri 5-HT<sub>2</sub> olarak tanımlanır (Mann 1999).

5-HT<sub>2</sub> postsinaptik regülatör reseptördür. En yoğun bulunduğu yer beyin korteksi ve kaudat çekirdeğidir. Serotonin ile uyarılmaktadır. Uyarılma ikinci haberci sistemleri olan fosfatidilinositolü harekete geçirir. Böylece hücrede istenen etki ortaya çıkarılır. Antidepresan ilaçlar bu reseptörlerin yoğunluğunu azaltırlar.

### 2.6.1.1 SSRI Etki Mekanizmaları

Sağlıklı kabul edilen bir beyinin sinapsları, sinaptik aralık olarak adlandırılan iki nöron arasında bulunan küçük boşluklarda gidip gelen nörotransmitterler aracılığı ile iletişim kurarlar. Nörotransmitter maddeler postsinaptik nöron yüzeyindeki reseptörleri uyararak postsinaptik nöronun aktifleştirir. Aktif hale gelen postsinaptik nöron, nörotransmitteri sinaptik aralığa bırakır ve böylece nörotransmitterler presinaptik nöron tarafından geri alınırlar. Böylece gelecekteki mesajların iletimin kullanılacak nörotransmitterlere sahip olurlar.

SSRI'ların terapötik mekanizması 5-HT sistemindeki farklılıklara dayanmaktadır. SSRI'ların kısa sürede gözlenebilen etkileri genelde yan etkileridir. Bunun sebebi 5-HT taşıyıcının negatif allosterik modülasyonu olarak adlandırılan SSRI başlangıç etkisi aracılığı olabilir. Antidepresanlarda SSRI'ların nörotransmitter moleküllerinin özellikle serotoninin presnaptik nöronlar tarafından geri alınımı yavaşlatıp etkilerini gösterdikleri düşünülmektedir. Serotonin geri alımı yavaşladığından dolayı serotonin molekülleri sinaptik aralıkta kalmaları gereken süreden daha uzun kalmış olurlar ve sonucunda da postsinaptik nöronu daha fazla aktive etme şansları doğmuş olur.

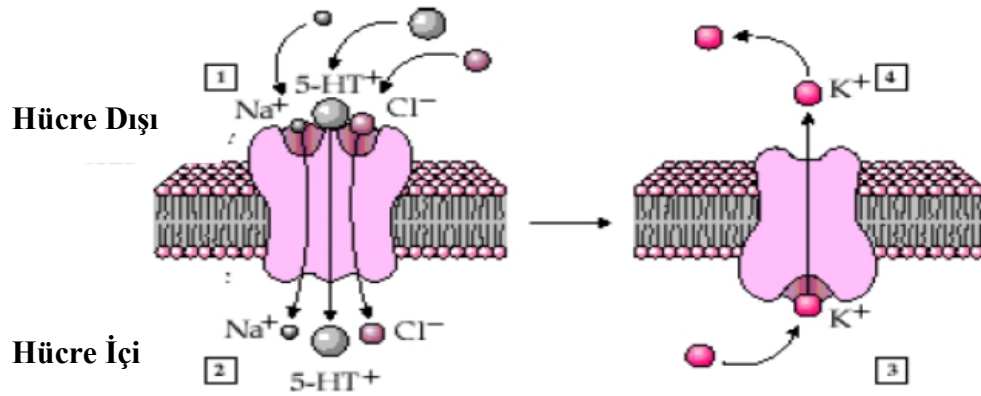


Şekil 2.10. Serotonin geri alım inhibitörlerinin etki mekanizması

Serotonin geri alımı  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  varlığında olmaktadır. Serotonin geri alınımı aşağıdaki gibi özetleyebiliriz.

- Taşıyıcıyla önce  $\text{Na}^+$  bağ kurarak, daha sonra serotonin bağlanması sağlanır.
- $\text{Cl}^-$  taşıyıcıya bağlanmadan taşınıp, serotonin ve iyonlar ayrıldıktan sonra taşıyıcıya geri döner,
- En son taşıyıcıyla  $\text{K}^+$  bağ kurarak dışarı taşınır (Dedeoğlu)

SSRI'lar tek bir aktivite yoluyla depresyon, anksiyete ve duygu durum gibi bozukluklara etki etmesi nedeniyle bu ilaçların mekanizmalarının ayrıntılı olarak anlaşılabilmesi açısından önem taşımaktadır (Nutt et al. 1999).



Şekil 2.11. Serotonin geri alım basamakları

SSRI'lar tek bir aktivite yoluyla depresyon, anksiyete ve duygu durum gibi bozukluklara etki etmesi nedeniyle bu ilaçların mekanizmalarının ayrıntılı olarak anlaşılabilmesi açısından önem taşımaktadır (Nutt et al. 1999).

ABD'de 2004 yılında en çok reçete edilen 25 ilaçtan ikisi SSRI olup, bunlar içerisinde en fazla kullanılan SSRI ise sertralindir (Matcar et al. 2006). SSRI'ların bu kadar tercih edilme sebeplerinden biride dozaşımında daha iyi tolere edilebilmeleridir. SSRI'larında yan etkileri vardır. Hastalarda görülen yüksek orandaki yanıtızsızlığın yanı sıra tedaviye cevap alma sürelerinin uzun olmasıdır. Uygun doz kullanımından sonraki 2-4 hafta süre zarfında tedaviye cevap alınmaya başlanmaktadır (Trivedi 2006).

#### 2.6.1.2. Mesanede Serotonin Reseptörleri

Yapılan araştırmalar serotoninin mesane de kasılmaya neden olduğu göstermiştir ve kasılmanın bifazik olduğunu ileri sürmektedir (Messori ve ark

1995).Serotonin bu etkiyi doğrudan musküler etki veya uyarıcı otonomik innervasyon sonucu göstermektedir. Bu serotonin sereptörlerinden 5-HT<sub>2</sub> aracılığıyla olmaktadır. Elektriksel alan stimülasyonu oluşturulmuş detrusör striplerinde serotonin kasılma cevapları nöromusküler iletim ile ilişkili olarak artmaktadır. Bazı yapılan araştırmalar serotonin düşük konsantrasyonlarında kontraksiyon cevabını kolaylaştırırken, yüksek konsantrasyonlarda inhibitör etkiye neden olabilmektedir. Günümüzde en çok kullanılan SSRI'lar: Fluoksetin, sertralin, fluvoksamin, paroksetin, sitalopram ve essitalopramdır.

**5-HT<sub>1</sub> reseptörleri**, mesanede presinaptik ve postsinaptik olarak bulunurlar. Mesane kasılmalarına aracılık etmektedirler.

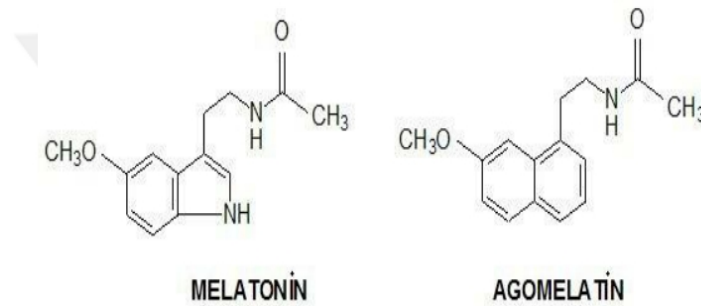
**5-HT<sub>2</sub> reseptörleri**,fosfolipaz C ile kenetli IP<sub>3</sub>ve DAG artmasına neden olurlar. Böylece mesane düz kasının kasılmasını sağlarlar.

**5-HT<sub>3</sub> reseptörleri**, membrandaki sodyum kanalları ile kenetlenip mesane de kasıcı etki oluştururlar. Bu etki mesanede ki presinaptik yerleşimli reseptörler aracılığı ile olmaktadır.

## 2.6.2. Agomelatin

### 2.6.2.1. Agomelatin Genel Tanımı

Agomelatin kimyasal yapısı C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>'dir.Melatonerjik bir yapıya sahip olması ile benzer şekilde melatonine oldukça benzemektedir.



**Şekil 2.12. Melatoninveagomelatininkimyasalyapısı**

Agomelatin suda çözünmez. Bu yüzden deneysel çalışmalarda kullanılırken etanol, dimetil, DMSO, hidroksietilen selüloz gibi çözücülerde çözülerek kullanılmalıdır (Rao ve ark 2010; Ladurelle 2012).

Ticari ismi valdoksan olan agomelatin ilk olarak ABD’de geliştirilmiş olup ilk melatoninerjik antidepresan olma özelliği göstermektedir (Akdenir 2012; Vankataramanujam ve ark 2014). Antidepresan ilaçların çoğu etki göstermek için birkaç haftaya ihtiyaç duyarlar. Bu ilaçların göstermiş oldukları yan etkiler nedeniyle her daim yeni ve daha etkili antidepresan ilaçların geliştirilmesi gündemde tutulmuştur. Son zamanda yapılan ilaç geliştirme çalışmaları melatonin sistem gibi monoaminlerin dışındaki başka hedeflere yönelmektedir. Agomelatin ile sirkadyen ritm adını verdikleri yeni bir depresyon tedavi süreci başlamıştır. Agomelatin melatoninerjik reseptörler olan M1 ve M2 agonisti ve 5-HT<sub>2C</sub>antagonisti olarak sirkadyen ritmi uyaran ve bu şekilde görev yapan tek antidepresandır ( Fornaro 2010).

#### 2.6.2.2. Agomelatin Etki Mekanizması

Agomelatin, melatonin suprakinazmatik nukleusta, hipokampusta, nükleus akumbens ve frontal kortekste bulunan M1 ve M2 reseptörlerine agonistik etki yapar. Bunun yanı sıra suprakinazmatik nükleus, ventral tegmental alan, lokus seruleus, frontal korteks, hipokampus gibi yapılarda bulunan serotonin 5-HT<sub>2C</sub>reseptörlerini antagonize eder (Racogni ve ark 2011; Uzbay 2012).

Serotonin 5-HT<sub>2C</sub>reseptörü ile dopamin NE salınımını inhibe eder. Beyin sapında bulunan GABA nöronlar uyarılır ve dopamin NE sekresyonu ile inhibe edilir. 5-HT<sub>2C</sub>ile dopamin ve NE üzerindeki serotoninin oluşturduğu baskı kalkar. Böylece agomelatin dopamin-nöradrenalin disinhibitörü olarak adlandırılır (Stahl 2007). Agomelatinin serotonin salınımını etkilemediği, muskarinik,adrenerjik,noradrenerjik veya dopaminerjik taşıyıcılarına da afinitesi bulunmamaktadır (San ve ark 2008).

Agomelatin, sirkadiyen ritmi düzenleyerek uyku kalitesini arttırmakta, böylece depresyon bulgularını azaltıcı etki göstermektedir. Agomelatinin etkisinin hızlı başlaması ve sirkadyen ritm üzerindeki olumlu düzenleyici etkileri onu güvenilir kılmaktadır (Giray 2014). İleri depresyon dahil olmak üzere depresyonda görülen akut semptomları iyileştirmektedir. Diğer antidepresanlara kıyasla daha az yan etki görüldüğü için bırakma olayıda daha az görülmektedir (Plesnicar 2014).

### 2.6.2.3. Agomelatin Yan Etkileri

Agomelatin 25 mg'lık tabletlerde günde tek doz şeklinde kullanılır. Yarı ömrü 2 saat olmasına rağmen günde tek doz kullanımının yeterli olması açıklığa kavuşturulamamış ama kombine etkinin buna sebep olabileceği düşünülmektedir.

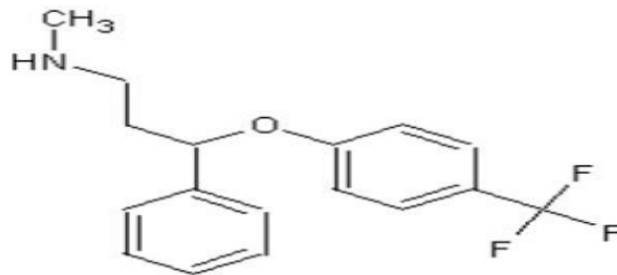
Agomelatinin muskarinik, histaminergik ve 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerine afinitesi olmamasından dolayı bu reseptörlerle ilişkili olan uyku, kilo alımı, ağız kuruluğu ve kabızlık gibi yan etkileri daha az görülmektedir. Ayrıca monoamin artışı ile oluşan gastrointestinal, cinsel, santral sistem ve kalp ile ilgili yan etkileri diğer SSRI ve SNRI grubu ilaçlara göre daha azdır (Cerit ve ark 2013). Bulantı ve baş dönmesi en sık görülen yan etkileri iken baş ağrısı, anksiyete, yorgunluk ve sırt ağrısına yok denecek kadar az rastlanmıştır.

SSRI ve SNRI'lerden farklı bir mekanizma ile etki ettikleri için tolerabilitesi nispeten çok daha iyidir. Gadde ve arkadaşları (2001) yaptıkları çalışmada depresyon hastası olmayan aşırı kilolu kadınlarda 8 haftalık tedavide yaklaşık 6 kilo, 24 haftalık tedavide yaklaşık 12 kilo kaybı sağladığı görülmüştür.

### 2.6.3 Fluoksetin

#### 2.6.3.1. Fluoksetin Genel Tanımı

Benzen propanamin adı ile bilinen fluoksetin, N-metil-8-14-fenoksil yapısında en fazla bilinen antidepresanlardan biridir. 1987 yılında Amerika'da depresyonda kullanılmak üzere onaylanmıştır (Wong ve ark 1995). Kimyasal formülü C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NOHCl olarak bilinmektedir.



Şekil 2.13. Fluoksetin moleküler yapısı

Fluoksetin SSRI ilaçlarından 5-HT<sub>2C</sub> antagonistik, norepinefrin ve dopamin disinhibe edici özelliklere sahiptir. Bu özellikleriyle norepinefrin ve serotonin geri

alımını ve  $\alpha 1$  adrenerjik, H1-histaminik, muskarinik reseptörleri bloke edici özelliği ile diğer antidepresanlardan ayrılır (Atlı 2010). Depresyon tedavisinde en çok reçetelenen ilaçlardan biridir (Wong ve ark 1995).

### 2.6.3.2 Fluoksetin Etki Mekanizması

Yarı ömrü ortalama 53 saat ile en uzun yarı ömre sahip olan antidepresandır. Karaciğerde aktif metaboliti olan norfluoksetine dönüşmektedir. 5-HT<sub>2C</sub>antagonistolarak sadece bir SSRI değil, aynı zamanda norepinefrin ve dopamin disinhibitörüdür. Noradrenalin ve dopamin disinhibitör etkileri nedeniyle prefrontal korteksten dopamin ve NE salıverilmesinde artışa yol açar (Waldinger 1998).

Major depresyon tedavisinde trisiklik ilaçlar kadar etkili olmasına rağmen onlar kadar yan etkiye sahip değildir. Trisiklik ilaçlarda görülen kilo alımı, hipotansiyon, antikolinerjik etkiler gibi yan etkilere rastlanmaz (Mycek ve ark 1998).

### 2.6.3.3 Fluoksetin Yan Etkileri

SSRI grubu diğer antidepresanlarla karşılaştırıldığında kardiyovasküler yan etkileri ve klinik etki profillerininde daha az olduğu düşünülmektedir. En çok kullanılan antidepresanlardan biri olması sebebiyle etkileri üzerinede birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen kardiyovasküler etkileri ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Son zamanlarda SSRI'ların kullanımıyla ilgili aritmi ve senkop şikayetleri artmaktadır (Pacher ve Kecskemeti 2004).

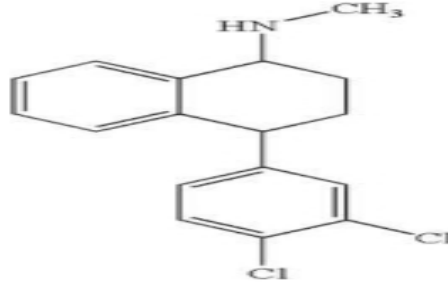
SSRI'lar nöronal 5-HT'i etkilemekle kalmayıp periferdeki 5-HT alımında etkiler. Fluoksetinin uzun süreli kullanımları sırasında trombositlerdeki ve kandaki 5-HT düzeyi azalmaktadır. Trombosit aktivitesindeki azalma ve kanama riskindeki artışın bu ilaçların 5-HT'nin trombositlere alımını inhibe etmeleri ve hücre içi Ca<sup>+2</sup>miktarını engellemeleri olduğunu düşündürmektedir (Hougardy 2008).

Fluoksetinin sık rastlanan yan etkilerinde libido kaybı, ejakülasyonda gecikme ve orgazm sorunudur. Fluoksetinin aşırı doz kullanımlarında kardiyak aritmilere neden olmadığı fakat konvülsiyonlar görülebildiği vurgulanmaktadır (Mycek ve ark 1998). Fluoksetin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmakta ve yaygın dağılım göstermektedir.

#### 2.6.4. Sertralin

##### 2.6.4.1. Sertralin Genel Tanımı

Sertralin naftilamin türevi olup 5-HT geri alımı bakımından en önemli inhibitörler arasında yer alır. Noradrenalin geri alımı bakımındanda spesifik 5-HT blokörüdür. Ticari ismi Zoloft ve Lustral'dır.



Şekil 2.14.Sertralin moleküler yapısı

Dopamin geri emilimi üzerindeki etkisi zayıftır (Heimke ve Hartter 2000, Yüksel 1998). SSRI grubu dopamin geri alım inhibitörü olup, noradrenalin üzerinde iki etkisiyle ayrılır.

##### 2.6.4.2. Sertralin Etki Mekanizması

Serotonin geri alım pompasını etkileyerek sinaptik aralıkta serotonin miktarı artışına sebep olur. Reseptörlerden en çok 5-HT<sub>1A</sub> hassasiyetini azaltır. Serotonerjik nörotransmisyonu arttırdığı kabul edilen dopamin geri alımını önleyen tek SSRI grubu özelliğine de sahiptir (Richelson 1994). Sertralinin ayrıca sigma reseptörleri üzerine hafif antagonist etkisi de bulunmaktadır. Olası anksiyolitik, antipsikotik aktivite ve artan gastrointestinal yan etkilerinin bu sebeple ortaya çıktığı görülmektedir.

##### 2.6.4.3 Sertralin Yan Etkisi

Dopamin geri alımını önleyen tek SSRI olması nedeniyle dopaminin terapötik etkisini arttırabilmektedir. Bunun sonucunda da zihinsel algıda artış, prolaktin yükselmesinde azalma, daha az kilo alımı ve özellikle anksiyete bozukluğu tedavisi sırasında doz ayarlaması gerektirebilecek aktivite artışları görülmektedir (Stahl 2005).

Terapötik etkilerinin başlaması genellikle hemen olmayıp, 2-4 hafta gecikmeli olmaktadır. 6-8 hafta kullanım sonunda bir fayda alınamıyorsa ilaç bırakılabilir veya doz yükseltilebilir (Stahl 2005)

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2008-30 kararı ile onaylandı ve Necmettin Erbakan Üniversitesi BAP birimi tarafından 181318015 numaralı proje olarak desteklendi.

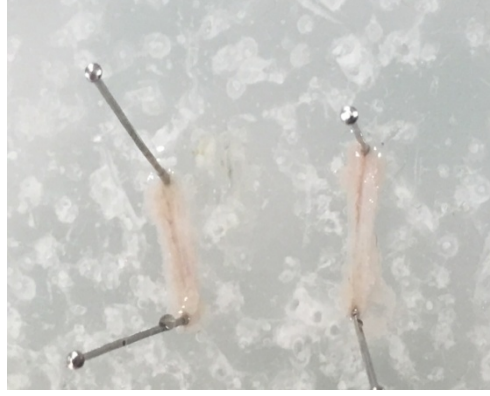
Deneyler Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi.

#### 3.1. Deney Hayvanları

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen, 200- 250 gram arasında değişen 28 adet erkek Wistar Albino türü sıçan kullanıldı. Denekler standart sıçan kafesleri içinde her kafeste en fazla 4 sıçan olacak şekilde barındırıldı. Hayvanlar cam şişelerdeki çeşme suyu ile pellet halindeki yem ile beslenmiş olup deney süresince su ve yem alımları serbest bırakıldı. Sıçanlar 12 saat gündüz/ 12 saat gece ortamında 20<sup>0</sup>C oda sıcaklığında bağıl nemi sabit olup %50 olacak şekilde, havalandırma(15 kez/saat %100 temiz hava) sağlanarak kontrol altında tutuldu.

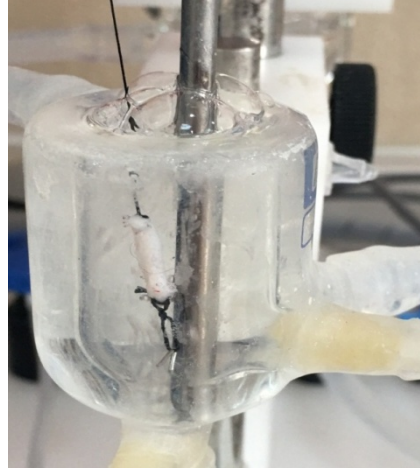
#### 3.2.Rat Mesane Dokusunun İzole Organ Preparatı Olarak Hazırlanması

Sıçanlar servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazi edildi. Bu yöntem kullanılarak dokunun kimyasal olarak kirlenmesi önlendi. Median kesi ile abdominal kaviteye girilerek, mesane dışarı çıkarıldı. İçinde Krebs solüsyonu bulunan petri kabına konuldu. Mesane çevresindeki yağ ve bağ dokular temizlendi. Temizlenme işleminden sonra mesane boyun kısmından apeks yönünde longitudinal bir kesi ile açılarak mesaneden vertikal yönde 2x10 mm boyutlarında stripler hazırlandı.



**Şekil 3.1. Mesane düz kas şeritlerinin hazırlanması**

Hazırlanan preparatlar bir ucu izometrik transdusere bağlı olacak şekilde ring elektrotlar yardımıyla organ banyosuna asıldı. Preparatlara 2 gram istirahat gerimi uygulandı. 60 dakika dengelenme periyodundan sonra deney protokolleri uygulandı



**Şekil 3.2. İzole organ banyosuna yerleştirilmiş düz kas**

### *3.3. Krebs Solüsyonu*

Krebs solüsyonu hücre dışı elektrolit ve pH dengesini koruyarak dokuların hayatta kalabilmesi için in vitro ortam sağlayan bir çözeltilidir. Krebs Henseleit Tampon Solüsyonu da denir. Çalışmamızda mesane düz kas hücrelerinin kasılabilirlik özelliklerini in vitro ortamda sürdürebilmelerine olanak sağlamıştır.

**Tablo 3.1. Krebs çözeltilisinin içeriği M/L olarak yukarıdaki konsantrasyonlarda hazırlanmış ve Ph 7.4'e ayarlanmıştır.**

<b>Krebs- Henseleit Tampon Solüsyonu İçeriği</b>	
<b>NaCl</b>	118 mM/L
<b>KCl</b>	4,7 mM/L
<b>MgSo4</b>	1,2 mM/L
<b>Glikoz</b>	1,5 mM/L
<b>CaCl2</b>	2,4 mM/L
<b>KH2PO4</b>	1,18 mM/L
<b>EDTA</b>	0,016 mM/L
<b>NaHCO3</b>	15,8 mM/L

#### *3.4. İzole Organ Banyosu*

Mesane dokusundan hazırlanan düz kas şeritlerinin canlılığını korumak ve kimyasal bileşik ve etken maddelere karşı biyolojik aktivitelerini test etmek için kullanıldı. İzole organ banyosu, çift çeperli yapıya sahip izole organ banyo sistemi (MAY IOBS 99), amplifikatör, hazneler, stant, depo, termostatlı dolaşım pompası, O<sub>2</sub>- CO<sub>2</sub> karışım tüpü (HABAS), kayıt ünitesi, sıvı ve gaz taşıma aparatlarından oluşmaktadır.



**Şekil 3.3. İzole organ banyosu sistemi**

İzole organ banyosu içerisinde bulunan **termostatlı dolaşım pompası**, distile suyun sıcaklığını istenilen sıcaklığa ayarlayarak izole organ banyosunun çift çeperli bütün bölümlerinde sirküle ederek ısınmasını sağlayan cihazdır.

**İzometriktransduser**;mesane kas şeritlerinin uygulanan etken maddeye verdiği evapları,elektriksel sinyallere çevirerek amplifikatör sistemine aktarmak için kullanılan sistemdir.

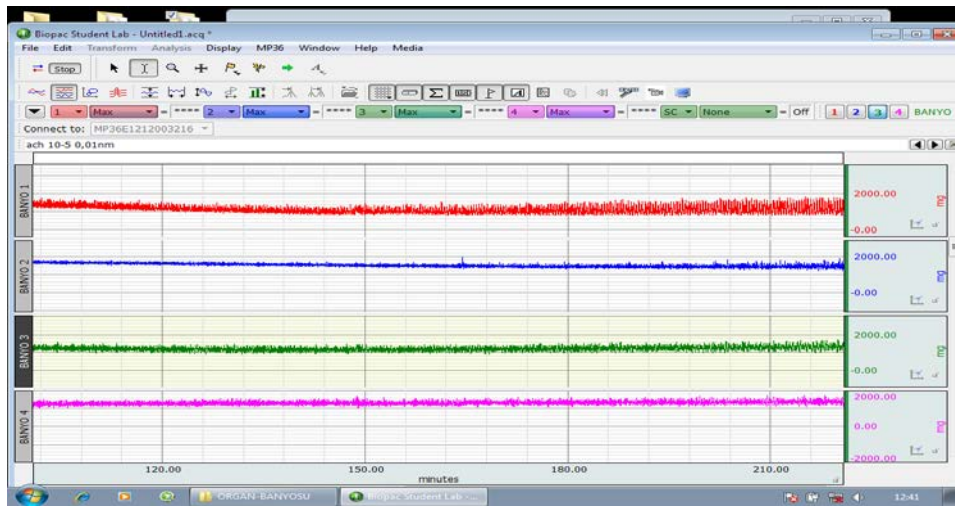
**Amplifikatör**;izometriktransduserden alınan elektriksel sinyalleri büyüterek data analiz sistemine aktarır.

**Karbojen tüpü (%95 O<sub>2</sub>, %5 CO<sub>2</sub>)**; dokunun O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> ihtiyacını karşılamak için kullanılır.

**Data analiz sistemi**;amplifikatörden alınan elektriksel sinyallerin bilgisayar kayıt sistemine göre düzenlenip aktarılması için kullanılan sistemdir.

**Bilgisayar kayıt sistemi**;data analiz sisteminden alınan elektriksel sinyallerin IOX yazılımı ile rakamsal değerlere dönüştürmek ve kaydetmek için kullanılır. Mesane düz kas şeritlerinin kasılmalarının oluşturduğu genlik parametrelerini eş zamanlı olarak kayıt eder.

Şeki  
1  
3.4.İ  
zole  
orga  
n  
ban  
yosu  
kayı  
t  
siste  
min



de kontaksiyonların görüntülenmesi ve kaydedilmesi

### 3.5 Deney Protokolü

#### 3.5.1. Agomelatin Hazırlanması

Çalışmada agomelatin olarak Valdoksan kullanıldı. 42,50 mg valdoksan 10 ml distile suda eritildi. Hazırlanan çözelti vortekste karıştırılarak çözdürüldü. Hazırlanan agomelatin çözeltileri küçük plastik ependorf tüplere ayrılarak organ banyosuna uygulanana kadar +4°C saklandı. Agomelatin çözmek için uygulanan distile su, ACh ile indüklenmiş kasılmalara uygulandı. Çözücünün kontraksiyon üzerinde etkisiz olduğu gözlemlendi.

#### 3.5.2. Agomelatin Uygulaması İçin Deney Protokolü

Yapılan deneylerde sıçanlardan elde edilen mesane şeritleri kullanıldı. 8 hayvandan çıkarılan şeritlere 2 ayrı protokol şeklinde uygulamalar yapıldı. 1. protokolde  $10^{-5}$  M ACh ile indüklenen kasılmalar üzerinde herhangi bir işlem uygulanmadı. 2. protokolde ise  $10^{-5}$  M ACh ile indüklenen kasılmalar üzerinde agomelatin etkileri test edildi. Dekapite edilen sıçanların median hattın abdomenleri açılarak mesaneler dikkatlice çıkarıldı. Mesane doku örnekleri, içerisinde krebs çözeltisi bulunan petri kaplarına alındı. Mesanelerden 2x10 mm ebadında mesane şeritleri hazırlandı. Hazırlanan şeritler izole organ banyosundaki cam hazneler içerisindeki düzeneğe yerleştirildi. Düzeneğe yerleştirilen şeritlere 1g gerim uygulanarak, kasılmalar kayıt edildi. Gerim düzeyi bütün deney periyodunda sabit tutuldu.

Birinci protokolde her 15 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakikalık uyum periyodu sonrasında spontan kasılma gösteren mesane şeritleri  $10^{-5}$  M ACh ile indüklendi. İşlem süresinde herhangi bir müdahalede bulunulmadı. İkinci protokolde sıçanlardan alınan mesane şeritleri izole organ banyosuna yerleştirildikten sonra her 15 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakika uyum periyoduna alındı. Bu süre sonunda  $10^{-5}$  M ile ACh ile indüklendi ve 15 dakika beklemenin ardından 5 dakika arayla ve sırayla  $10^{-8}$  M,  $10^{-7}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M,  $10^{-3}$  M agomelatin kümülatif olarak ilave edildi. Oluşan etkiler kayıt altına alındı.

### 3.5.3. Fluoksetin Hazırlanması

Çalışmada 1 ampul fluoksetin 10 ml distile suda eritildi. Hazırlanan çözelti vortekste karıştırılarak çözdürüldü. Hazırlanan fluoksetin çözeltileri küçük plastik ependorf tüplere ayrılarak organ banyosuna uygulanana kadar +4°C saklandı. Fluoksetin çözmek için uygulanan distile su, ACh ile indüklenmiş kasılmalara uygulandı. Çözücünün kontraksiyon üzerinde etkisiz olduğu gözlemlendi.

### 3.5.4. Fluoksetin Uygulaması İçin Deney Protokolü

Yapılan deneylerde sıçanlardan elde edilen mesane şeritleri kullanıldı. 8 hayvandan çıkarılan şeritlere 2 ayrı protokol şeklinde uygulamalar yapıldı. 1. protokolde  $10^{-5}$  M ACh ile indüklenen kasılmalar üzerinde herhangi bir işlem uygulanmadı. 2. protokolde ise  $10^{-5}$  M ACh ile indüklenen kasılmalar üzerinde fluoksetinin etkileri test edildi. Dekapite edilen sıçanların median hattan abdomenleri açılarak mesaneler dikkatlice çıkarıldı. Mesane doku örnekleri, içerisinde Krebs çözeltisi bulunan petri kaplarına alındı. Mesanelerden 2x10 mm ebadında mesane şeritleri hazırlandı. Hazırlanan şeritler izole organ banyosundaki cam hazneler içerisindeki düzeneğe yerleştirildi. Düzeneğe yerleştirilen şeritlere 1 gram gerim uygulanarak, kasılmalar kayıt edildi. Gerim düzeyi bütün deney periyodunda sabit tutuldu.

Birinci protokolde her 15 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakikalık uyum periyodu sonrasında spontan kasılma gösteren mesane şeritleri  $10^{-5}$  M ACh ile indüklendi. İşlem süresinde herhangi bir müdahalede bulunulmadı. İkinci protokolde sıçanlardan alınan mesane şeritleri izole organ banyosuna yerleştirildikten sonra her 15 dakikada yıkama yapılarak 45 dakika uyum periyoduna alındı. Bu süre sonunda  $10^{-5}$  ile ACh ile indüklendi ve 15 dakika beklemenin ardından 5 dakika arayla ve sırayla  $10^{-8}$  M,  $10^{-7}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M,  $10^{-3}$  M fluoksetin kümülatif olarak ilave edildi. Oluşan etkiler kayıt altına alındı.

### 3.5.5. Sertralin Hazırlanması

Çalışmada sertralin olarak Lustral kullanıldı. 10,92 mg sertralin 10 ml distile suda eritildi. Hazırlanan çözelti vortekste karıştırılarak çözdürüldü. Hazırlanan sertralinler çözeltileri küçük plastik ependorf tüplere ayrılarak organ banyosuna

uygulanana kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Sertralin çözmek için uygulanan distile su, ACh ile indüklenmiş kasılmalara uygulandı. Çözücünün kontraksiyon üzerinde etkisiz olduğu gözlemlendi.

### 3.5.6. Sertralin Uygulaması İçin Deney Protokolü

Yapılan deneylerde sıçanlardan elde edilen mesane şeritleri kullanıldı. 8 hayvandan çıkarılan şeritlere 2 ayrı protokol şeklinde uygulamalar yapıldı. 1. protokolda  $10^{-5}$  M ACh ile indüklenen kasılmalar üzerinde herhangi bir işlem uygulanmadı. 2. protokolda ise  $10^{-5}$  M ACh ile indüklenen kasılmalar üzerinde sertralin etkileri test edildi. Dekapite edilen sıçanların median hattın abdomenleri açılarak mesaneler dikkatlice çıkarıldı. Mesane doku örnekleri, içerisinde Krebs çözeltisi bulunan petri kaplarına alındı. Mesanelerden  $2 \times 10$  mm ebadında mesane şeritleri hazırlandı. Hazırlanan şeritler izole organ banyosundaki cam hazneler içerisindeki düzeneğe yerleştirildi. Düzeneğe yerleştirilen şeritlere 1 gram gerim uygulanarak, kasılmalar kayıt edildi. Gerim düzeyi bütün deney periyodunda sabit tutuldu.

Birinci protokolda her 15 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakikalık uyum periyodu sonrasında spontan kasılma gösteren mesane şeritleri  $10^{-5}$  M ACh ile indüklendi. İşlem süresinde herhangi bir müdahalede bulunulmadı. İkinci protokolda sıçanlardan alınan mesane şeritleri izole organ banyosuna yerleştirildikten sonra her 15 dakikada yıkama yapılarak 45 dakika uyum periyoduna alındı. Bu süre sonunda  $10^{-5}$  ile ACh ile indüklendi ve 15 dakika beklemenin ardından 5 dakika arayla ve sırayla  $10^{-8}$  M,  $10^{-7}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M,  $10^{-3}$  M sertralin kümülatif olarak ilave edildi. Oluşan etkiler kayıt altına alındı.

### 3.6. İstatistiksel Metot

Gerim değerleri için ortalama ve standart sapmalar verildi. Gerim değerlerinin zaman içerisinde ve gruplar arasında değişimini analiz etmek için bir karma etki modeli kuruldu. Bu model sonucunda grup, zaman ve grupxzaman etkileri araştırıldı. Grupların farklı zaman noktalarındaki gerim değerlerini karşılaştırmak için Tukey-Kramer düzeltmesi kullanılarak en küçük kareler ortalamaları karşılaştırıldı. Analizler SAS University Edition 9.4 programı kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

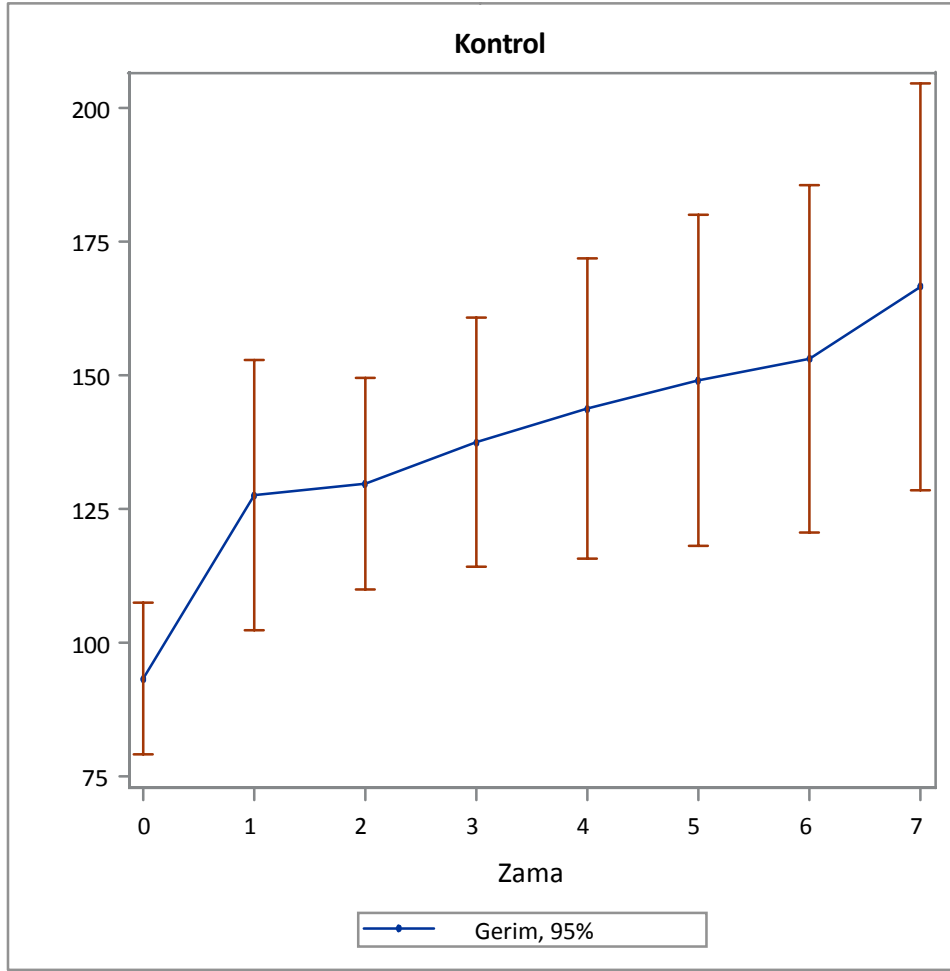
Çalışmamızda mesane düz kas şeritlerine ACh  $10^{-5}$ M uygulayarak indüklediğimiz kontrol grubu (1. grup), ACh  $10^{-5}$ M ile indüklenen kasa uygulanan agomelatin (2. grup), ACh  $10^{-5}$  M ile indüklenen kasa uygulanan fluoksetin (3. grup), ACh  $10^{-5}$ M ile indüklenen kasa uygulanan sertralin (4. grup) olmak üzere 4 grup bulunmaktadır.

##### 4.1. Kontrol Grubu Bulgular

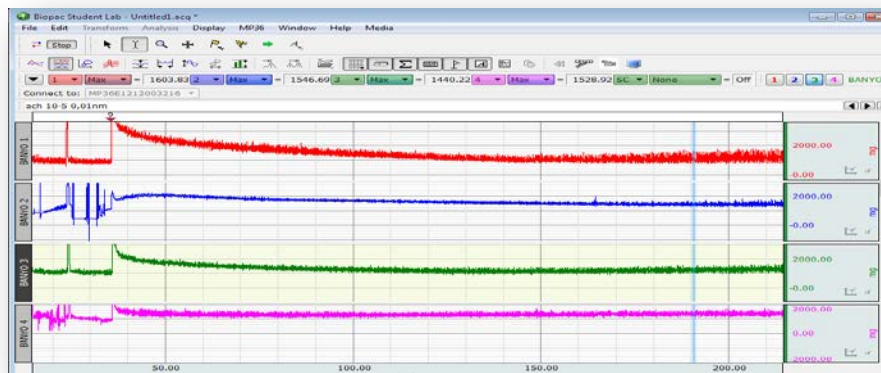
Mesane şeritleri krebs solüsyonu içeren izole organ banyosuna yerleştirildikten sonra gerim 1 gram olarak ayarlandı ve buna bağlı spontan kasılmalar oluştu. 15 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakika uyum periyodu sağlandı. Bu kasılmalar belli bir süre kontrol edildi. Mesane düz kas spontan kasılmaları  $10^{-5}$ M konsantrasyonunda ACh ile indüklendi ve etkileri kayıt altına alındı.

**Tablo 4.1. Ach  $10^{-5}$ M ile indüklenen in vitro mesane düz kas kontraktilitesi ortalama gerim parametreleri**

KONTROL GRUBU		
Dakika	Ortalama Gerim	Standart Sapma
0 dk	932.79169.63	
10 dk	1275.86302.30	
20 dk	1297.12236.62	
30 dk	1374.82278.72	
40 dk	1437.79335.79	
50 dk	1490.41370.33	
60 dk	1530.64388.48	
70 dk	1665.29455.08	



Şekil 4.1. ACh  $10^{-5}M$  ile indüklenen in vitro mesenedüz kas kontraktilesi üzerine etkisi



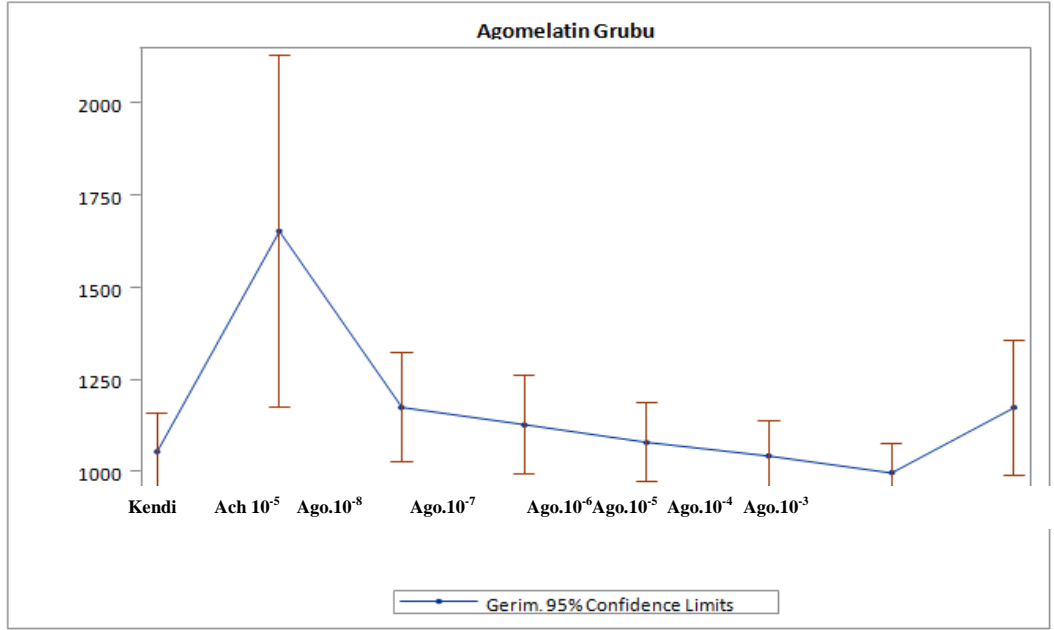
Şekil 4.2. ACh  $10^{-5}M$  ile indüklenmiş in vitro sıçan mesane düz kas kontraktilesi üzerine etki gösteren orijinal trase

#### 4.2. Agomelatin Grubu Bulguları

Mesane şeritleri krebs solüsyonu içeren izole organ banyosuna yerleştirildikten sonra gerim 1 gram olarak ayarlandı ve buna bağlı spontan kasılmalar oluştu. 15 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakika uyum periyodu sağlandı. Bu kasılmalar belli bir süre kontrol edildi. Mesane düz kas spontan kasılmaları  $10^{-5}$ M konsantrasyonunda ACh  $10^{-5}$  M ile indüklendi ve etkileri kayıt altına alındı. Agomelatinin mesane kası üzerine olası etkilerini incelemek için ACh  $10^{-5}$  M ile indüklenen kasa 10 dakika ara ile sırayla  $10^{-8}$  M,  $10^{-7}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M,  $10^{-3}$  M agomelatin kümülatif olarak uygulandı. Agomelatinin oluşan genlik parametresi Tablo 4.2.'deki gibi bulunmuştur.

**Tablo 4.2.  $10^{-8}$ M –  $10^{-3}$ M agomelatin grubunda ACh  $10^{-5}$ M ile indüklenen in vitro mesane düz kas kontraktilesi ortalama gerim parametreleri**

<b>AGOMELATİN GRUBU</b>		
<b>Log Doz</b>	<b>Ortalama Gerim</b>	<b>Standart Sapma</b>
<b>Kendi kasılması</b>	1053.16	127.12
<b>ACh <math>10^{-5}</math></b>	1650.86	572.46
<b>Ago <math>10^{-8}</math></b>	1173.42	177.39
<b>Ago <math>10^{-7}</math></b>	1127.05	158.97
<b>Ago <math>10^{-6}</math></b>	1078.96	128.91
<b>Ago <math>10^{-5}</math></b>	1041.54	116.22
<b>Ago <math>10^{-4}</math></b>	995.86	196.74
<b>Ago <math>10^{-3}</math></b>	1172.76	217.36



Şekil 4.3. Agomelatinin ACh 10<sup>-5</sup> M ile indüklenen in vitro mesane düz kas üzerine etkisi

ACh 10<sup>-5</sup> M ile indüklenen mesane kası üzerine agomelatinin doz cevap eğrisi elde edildi. Zamanla agomelatinin kasılmaları inhibe ettiği gözlemlendi. Mesane kasında 10<sup>-8</sup> M dozundan sonra anlamlı bir inhibisyon olduğu 10<sup>-4</sup> M ve 10<sup>-3</sup> M dozlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir inhibisyon olduğu gözlemlendi (p < 0.001).

Agomelatin kümülatif olarak uygulandığında 10<sup>-8</sup> M ve 10<sup>-4</sup> M aralığında mesane düz kasını inhibe ettiği, 10<sup>-3</sup> M dozundan sonra ise mesane düz kasında kasılmaları arttırdığı saptanmıştır.

Kontrol Grubu –	Agomelatin Grubu
	10-80.362
	10-70.0413
	10-60.033
	10-50.003
	10-4 p < 0.001
	10-3 p < 0.001

Tablo 4.3. Agomelatin grubunda ikili p değerlerinin karşılaştırılması

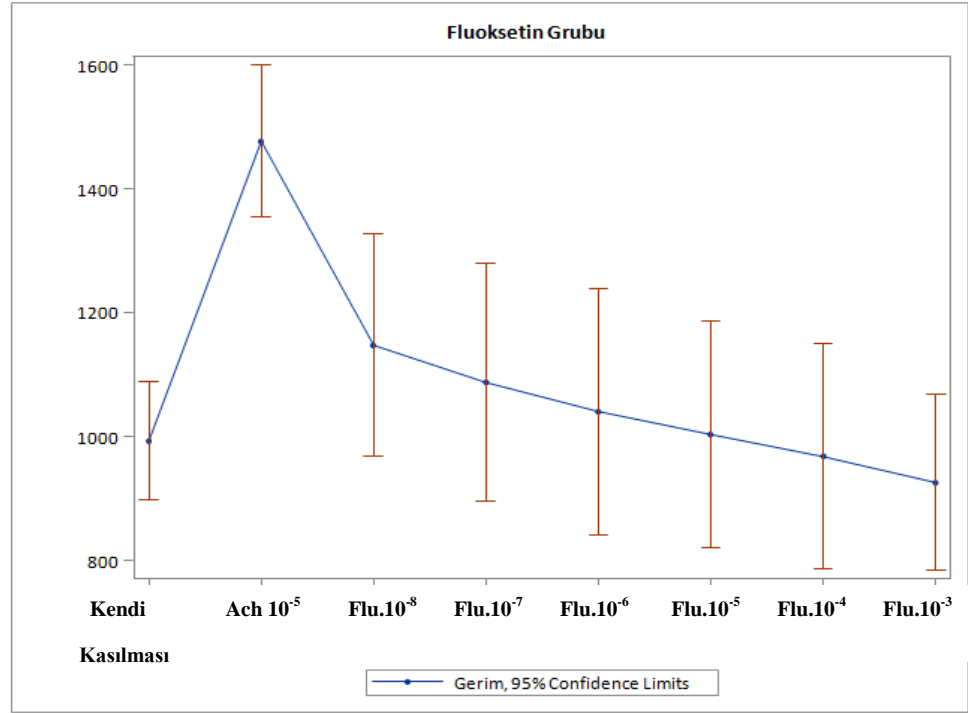
#### 4.3. Fluoksetin Grubu Bulguları

Mesane şeritleri krebs solüsyonu içeren izole organ banyosuna yerleştirildikten sonra gerim 1 g olarak ayarlandı ve buna bağlı spontan kasılmalar oluştu. 15 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakika uyum periyodu sağlandı. Bu kasılmalar belli bir süre kontrol edildi. Mesane düz kas spontan kasılmaları  $10^{-5}$ M konsantrasyonunda ACh  $10^{-5}$ M ile indüklendi ve etkileri kayıt altına alındı. Fluoksetinin mesane kası üzerine olası etkileri incelemek için ACh  $10^{-5}$ M ile indüklenen kasa 10 dakika ara ile sırayla  $10^{-8}$  M,  $10^{-7}$  M,  $10^{-6}$  M,  $10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M,  $10^{-3}$  M fluoksetin kümülatif olarak uygulandı. Fluoksetinin oluşan genlik parametresi Tablo 4.4.'deki gibi bulunmuştur.

**Tablo 4.4.  $10^{-8}$ M –  $10^{-3}$ M fluoksetin grubunda ACh  $10^{-5}$ M ile indüklenen in vitro mesane düz kas kontraktilesi ortalama gerim parametreleri**

FLUOKSETİN GRUBU		
Log Doz	Ortalama Gerim	Standart Sapma
<b>Kendi kasılması</b>	993.27	114.80
<b>ACh 10-5</b>	1476.76	145.78
<b>Flu 10-8</b>	1147.52	215.57
<b>Flu 10-7</b>	1087.44	228.63
<b>Flu 10-6</b>	1040.60	238.06
<b>Flu 10-5</b>	1003.45	217.73
<b>Flu 10-4</b>	967.74	217.61
<b>Flu 10-3</b>	925.99	169.35

ACh  $10^{-5}$ M ile indüklenen mesane kası üzerine fluoksetinin doz cevap eğrisi elde edildi. Zamanla fluoksetinin kasılmaları inhibe ettiği gözlemlendi. Mesane kasında  $10^{-8}$ M dozundan sonra anlamlı bir inhibisyon olduğu  $10^{-5}$  M,  $10^{-4}$  M ve  $10^{-3}$  M dozlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir inhibisyon olduğu gözlemlendi ( $p < 0.001$ ).



Şekil 4.4. Fluoksetinin ACh 10<sup>-5</sup>M ile indüklenen in vitro mesane düz kas kontraktilesi üzerine etkisi

Tablo 4.5. Fluoksetin grubunda ikili p değerlerinin karşılaştırılması

Kontrol Grubu	-	Fluoksetin
10-80.2163		
10-70.0182		
10-60.0012		
10-5	p< 0.001	
10-4	p< 0.001	
10-3	p< 0.001	

#### 4.4. Sertralin Grubu Bulguları

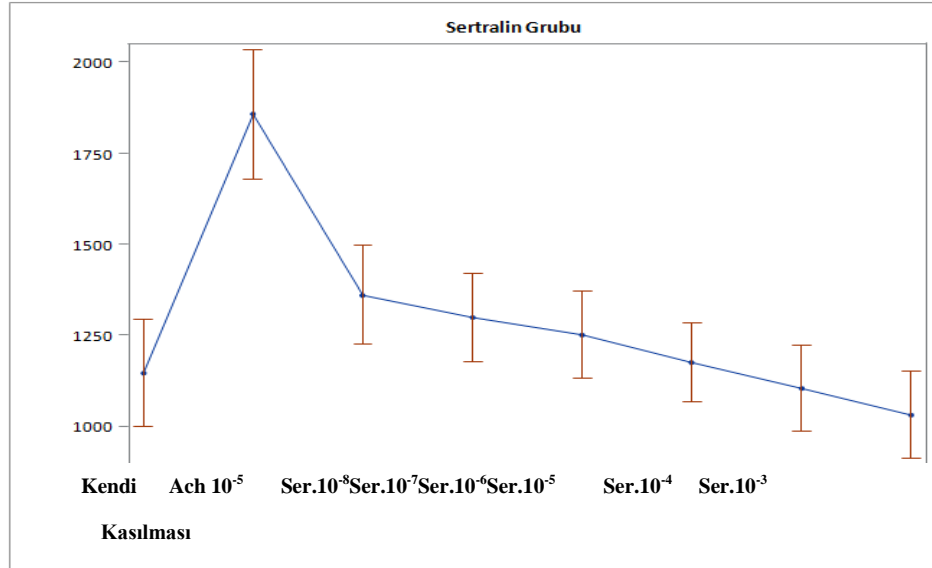
Mesane şeritleri krebs solüsyonu içeren izole organ banyosuna yerleştirildikten sonra gerim 1 g olarak ayarlandı ve buna bağlı spontan kasılmalar oluştu. 15 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakika uyum periyodu sağlandı. Bu kasılmalar belli bir süre kontrol edildi. Mesane düz kas spontan kasılmaları 10<sup>-5</sup>M konsantrasyonunda ACh 10<sup>-5</sup>M ile indüklendi ve etkileri kayıt altına alındı. Sertralinin mesane kası üzerine olası etkileri incelemek için ACh 10<sup>-5</sup> M ile indüklenen kasa 10 dakika ara ile sırayla 10<sup>-8</sup> M, 10<sup>-7</sup> M, 10<sup>-6</sup> M, 10<sup>-5</sup> M, 10<sup>-4</sup> M, 10<sup>-3</sup>

M sertralinkümülatif olarak uygulandı. Sertralinin oluşan genlik parametresi Tablo 4.6.'daki gibi bulunmuştur.

**Tablo 4.6.  $10^{-8}$  M –  $10^{-3}$  M sertralin grubunda ACh  $10^{-5}$  M ileindüklenen in vitro mesane düz kas kontraktilesi ortalama gerim parametreleri**

SERTRALİN GRUBU		
Log Doz	Ortalama Gerim	Standart Sapma
Kendi kasılması	1146.34	175.51
ACh $10^{-5}$	1855.91	211.23
Ser $10^{-8}$	1359.42	162.29
Ser $10^{-7}$	1298.56	145.41
Ser $10^{-6}$	1250.70	142.22
Ser $10^{-5}$	1174.74	129.08
Ser $10^{-4}$	1103.84	141.47
Ser $10^{-3}$	1030.48	143.37

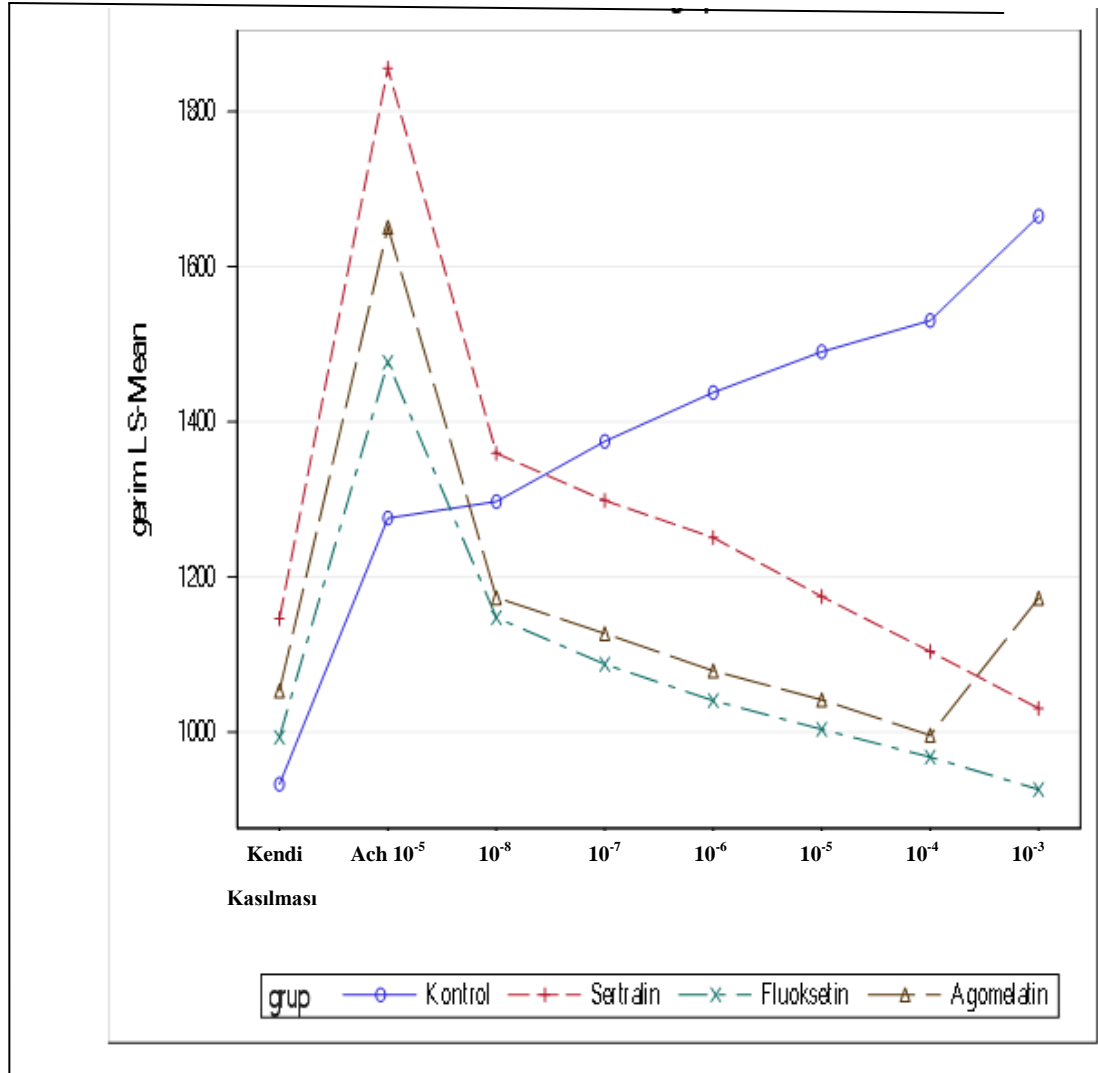
ACh  $10^{-5}$  M ile indüklenen mesane kası üzerine sertralinin doz cevap eğrisi elde edildi. Zamanla sertralinin kasılmaları inhibe ettiği gözlemlendi. Mesane kasınd  $10^{-8}$  M dozundan sonra anlamlı bir inhibisyon olduğu  $10^{-4}$  M ve  $10^{-3}$  M dozlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir inhibisyon olduğu gözlemlendi ( $p < 0.001$ ).



**Şekil 4.5. Sertralinin ACh  $10^{-5}$  M ile indüklenen in vitro mesane düz kas kontraktilesi üzerine etkisi**

Tablo 4.7. Sertralingrubunda ikili p değerlerinin karşılaştırılması

Kontrol Grubu	-	Sertralin
10-8		0.6065
10-7		0.5280
10-6		0.1225
10-5		0.0096
10-4		p<0.001
10-3		p<0.001



Şekil 4.6. Agomelatine, fluoksetin ve sertralinin ACh 10<sup>-5</sup> M ile indüklenen in vitro mesane düz kas kontraktilesi üzerine etkisi

Agomelatin, fluoksetin ve sertralinin Ach  $10^{-5}$  M ile indüklenen mesane kası üzerine Şekil 4.5.'te görülen doz cevap eğrisi elde edildi. Antidepresan özelliği olan üç ilacın da zamanla kasılmaları inhibe ettiği gözlemlendi. Mesane kasında  $10^{-8}$  M dozundan sonra anlamlı bir inhibisyon olduğu,  $10^{-4}$  M ve  $10^{-3}$  M dozlarında ise tüm ilaçlarda istatistiksel olarak anlamlı inhibisyon olduğu gözlemlendi. Bu ilaçlardan sadece agomelatinin  $10^{-3}$  M dozundan sonra mesane düz kasında kasılmaları arttırdığı saptandı.

**Tablo 4.8. Grup zaman karşılaştırılması**

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
<b>Grup</b>	3	196	3.15	0.0262
<b>Zaman</b>	7	196	41.82	<.0001
<b>Grup*zaman</b>	21	196	14.22	<.0001

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz ilaçları kendi arasında karşılaştırma yaptığımızda p değerinin 0.001'den büyük olduğu görülmüştür. Bu da ilaçların kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığını kanıtlamaktadır.

**Tablo 4.9. Agomelatin, fluoksetin ve sertralin grubunda p değerlerinin karşılaştırılması**

	Agomelatin-Sertralin	Sertralin-Fluoksetin	Agomelatin-Fluoksetin
<b>10-5</b>	0.27090.15720.7525		
<b>10-4</b>	0.37180.26060.8159		
<b>10-3</b>	0.23970.38740.0421 *		

Tablo 4.9.'da görüldüğü üzere üç ilaç grubunun p değerleri karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.  $p < 0.001$  alındığından dolayı değerler anlamsız görülmektedir  $p < 0.05$  olarak hesapladığımızda agomelatin ve fluoksetinin  $10^{-3}$  M dozunda p değeri 0.0421 olarak anlamlı kabul edilebilir.

## 5. TARTIŞMA

Kolinerjik, adrenerjik NANK mekanizmaları mesane innervasyonunda rol oynar. Mesanede meydana gelen mesane çıkım obstrüksiyonu, mesane sinir lifi kaybı, düz kas hücrelerinin hipertoni gibi yapısal değişiklikler AAM sendromunda görülen çeşitli semptomların oluşmasına neden olmaktadır. Mesanede meydana gelen değişiklikler şiddeti arttıkça insan yaşam kalitesini ciddi olarak etkilenmektedir (Greenland ve ark 2000; Bratslavsky ve ark 2003).

AAM semptomlara dayalı, etyopatogenezi net olarak ortaya konulamamış bir semptomdur. Tedavisinde etkili olduğu düşünülen antimuskarinikler ile sadece %50-60 oranında başarı elde edilebilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar objektif ve net bir tanı yöntemi bulmak için çalışmaktadırlar. AAM sendromunda hastalar ne zaman ortaya çıkacağı belli olmayan ani sıkışma hissi, ani idrar kaçırma gibi olumsuzluklarla baş etmek durumunda kalmaktadırlar. Bu da zamanla hastaların kendini sosyal çevreden soyutlayarak yalnızlaştığı, hatta ilerleyen aşamalarda depresyona kadar ilerleyen durumlar ortaya çıkmaktadır (Sexton ve ark 2009).

Yapılan çalışmada agomelatin, fluoksetin ve sertralin gibi geri alım inhibisyon yetenekleri farklı olan ve antidepresan olarak kullanılan bu üç popüler ajanın, mesane düz kas kontraktilesi üzerine etkileri ve etki mekanizmalarının araştırılması ve ilaçların kümülatif konsantrasyonlarındaki etkilerinin karşılaştırılması sağlanmıştır.

Detrusör kasında bulunan bazı bölgelerden ACh salınımı yapılmakta olup ACh konsantrasyonuna bağımlı kasılmalar yapmaktadır. Presinaptik sinirde bulunan M1 reseptörlerinin uyarılmasıyla ACh salınımı artarken, M2 ve M4 reseptörlerin uyarılmasıyla azalmaktadır (Chess-Williams 2002). Nöronal olmayan ACh rolü belirsiz olup mesane tonusunu düzenleyebildiği gibi AAM kasılmalarını da meydana getirebilmektedir. Depolama sırasında nöronal salınımı düşük olursa antimuskarinik ilaçlar daha fazla etkinlik gösterebilmektedir. Nöronal olmayan ACh salınımı 65 yaş altı kişilerde toplam mesane ACh % 2-3'ünü oluştururken, 65 yaş üstü kişilerde bu oranda yaşla birlikte artmakta ve %5'leri geçen rakamlara rastlanılmaktadır (Yoshida ve ark 2004; Andersson 2011).

Yapılan araştırmalarda antidepresanlar hangi mekanizma ile antiülserojenik etkileri ortaya çıkardıkları net olarak bilinmemektedir. Sinir uçlarındaki NE ve serotonin geri alımını güçlü Şekilde engelledikleri ise bulgularla sabittir (Sen ve ark 2002).

5-Hidroksitriptamin olarak bilinen serotonin vücutta yaygın olarak bulunmaktadır. Serotonin inhibitör özelliği ile bilinen en önemli inhibitördür (Hull ve ark 2004).

Serotonin mesane detrusör kasında konsantrasyona bağlı kasılmalar yapmaktadır. SSRI'lar serotonerjik taşıyıcıları inhibe ederek sinaptik aralıkta serotonin seviyesini arttırmaları (Sukoff ve ark 2009). Son yayınlarda SSRI'lara bağlı inhibe edilen mesane düz kas kasılmalarında, serotonerjik taşıyıcıların bu inhibisyon yanıtlarında önemli etkileri olabileceğine işaret edilmektedir (Abdel ve ark 2009). Sinaptik aralıkta serotonin kalış süresini, kullanılabilirliğini ve ileti kapasitesini kontrol eden, hücre membranında yerleşik spesifik taşıyıcı olan serotonerjik taşıyıcılardır (Guliano 2006).

Özyavuz ve ark(2004), sıçanlarda kronik olarak uygulanan antidepresan ilaçların izole sıçan düz kaslarını inhibe ettiğini göstermiştir. Antidepresanların periferik etkilerinde, santral etkilerden sorumlu tutulan serotonin geri alım inhibitörlerinden başka, Ca<sup>+2</sup> girişinin ya da noradrenalinin geri alım inhibisyonunda etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Medina ve ark (2000), sertralin ve fluoksetin ile yapılan araştırmalarda düz kas kasılmalarının bu ajanlar tarafından azaltıldığını, bu etkinin adrenerjik reseptörlerden bağımsız Ca<sup>+2</sup> girişi inhibisyonu ile olduğunu öne sürmektedirler.

Çalışmamızda da SSRI grubu üç ajanın mesane düz kasında yaptığı kasılma yanıtlarını güçlü Şekilde konsantrasyona bağlı olarak inhibe ettikleri görülmüştür. Kümülatif agomelatin uygulaması 10<sup>-4</sup> M ve 10<sup>-3</sup>M dozlarında istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır(p<0.001). Fluoksetinin kümülatif uygulamaları incelendiğinde ise 10<sup>-5</sup> M, 10<sup>-4</sup>M ve 10<sup>-3</sup> M dozlarında p<0.001 olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı bulgular elde edilmiştir. Sertralinin kümülatif uygulamaları gözlemlendiğinde agomelatin ile benzer sonuçlar elde edilmiş ve 10<sup>-4</sup> M ve 10<sup>-3</sup> M dozlarında mesane düz kasının inhibe olmuştur (p< 0.001).

Gruplar kendi aralarında kıyaslandığında, ilaç grupları birbirlerine göre anlamlı değildir. Sadece agomelatin ve fluoksetinin p değeri 0.0421 olup  $p < 0.05$  bulunmuştur.

Bu ajanların etkilerinin antikolinergik mekanizma ile açıklanamayacağı düşünülmektedir. Agomelatin, fluoksetin ve sertralinin antikolinergik etkisinin olduğu gösterilememiştir (Paul ve Burton 1998). İlaçların etkilerinin sinaptik aralıktaki serotonin miktarının artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Mesane düz kas kasılmalarının inhibe edilmesi üç mekanizma üzerinden düşünülebilir:

- Ajanların M3 reseptör yolağını kapatarak ACh etkisini azaltmak,
- Voltaja duyarlı L tipi  $Ca^{+2}$  kanallarını bloke ederek ekstraselüler bölgeden hücre içine  $Ca^{+2}$  girişini engellemek,
- Her iki yolağında kapanmasına neden olarak etkili olmak.

SSRI grubu antidepresanlar olan agomelatin, fluoksetin ve sertralin santral NE ve dopamin fonksiyonlarını çok az etkilemekte, histaminergik ve kolinerjik reseptörlere az bağlanmaktadır. Bundan dolayı etkilerini sinaptik aralıktaki serotonin miktarını arttırarak göstermektedirler.

Serotoninin sinir kas kavşağındaki ACh etkisini inhibe ettiğine dair yayınlar bulunmaktadır (Gargia-Colunga ve Miledi 1996). Kullanılmış olduğumuz ilaçların nöromusküler kavşakta olası bir reseptörle birleşmesi sonucu ACh salınımı inhibe etmesi ve böylece uyarıya karşı mesane düz kasında meydana gelen kasılmaların azalması beklenebilir.

Sonuç olarak agomelatin, fluoksetin ve sertralin sıçan mesane düz kasında ACh  $10^{-5}M$  tarafından oluşturulan kasılmaları doz bağımlı olarak inhibe etmişlerdir. Bu ajanlar SSRI olmaları nedeni ile göstermiş oldukları inhibe edici etkiyi sinaptik aralıkta serotonin miktarını arttırarak gerçekleştirmişlerdir.

Yapılan çalışma ile antidepresan olarak kullanımı gün geçtikçe artan üç ajanın kalite kontrolünde ve terapötik ilaç izlenimlerinde ilaç düzeylerini ölçmek için güvenilir, doğru ve hassas analitik yöntemlere gereksinim nedeniyle reçete edilirken, ortaya konulan etkilerinde dikkate alınması önemlidir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

SSRI grubu antidepresan ajanlar olan agomelatin, fluoksetin ve sertraliniyaşırı aktif mesane üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlara göre,

➤ Agomelatin, fluoksetin ve sertralinin kümülatifdozlarının ACh ile indüklenen in vitro rat mesane düz kas kontraksiyon cevaplarını azalttığı belirlendi.

➤ Antidepresan ilaçlarınmesane düz kas kontraksiyon cevaplarını azaltmış olması nedeni ile AAM sendromu tedavi süresince sıkışma hissi, sık idrara çıkma gibi insan yaşam kalitesini anlamlı ölçüde etkileyen semptomların azaltılmasında tavsiye edici nitelik taşımaktadır.

➤ Kullanmış olduğumuz ilaçlar SSRI grubu olması nedeni ile nörotransmitter moleküllerin (spesifik olarak serotoninin) presinaptik nöronlar tarafından geri alımıazaltılarak etkilerini göstermektedir. Serotonin geri alımı yavaşladığı için serotonin moleküllerinin sinaptik aralıkta daha uzun süre kaldığı ve postsinaptik nöronu daha fazla aktive etme imkanına sahip olduğu düşünülmektedir.

➤ Antidepresan ajanlar içerisinde mesane düz kas kontraksiyon cevaplarını en fazla inhibe edenin fluoksetin olduğu gözlemlenirken, agomelatinin doza bağlı güvenilirliğinin ise en az olduğu tespit edildi.

➤ Agomelatin farklı dozlarının mesane düz kas kontraksiyon cevaplarını azalttığı ama en yüksek dozdan sonra düz kas kontraksiyon cevaplarını arttırdığı gözlemlendi. Bu durumun yarı ömrü 2 saat gibi kısa olan bir SSRI ajanın günlük tek doz kullanımının açıklığa kavuşturulamamış olmasına ışık tutacağını düşündürmektedir.

➤ Agomelatin, fluoksetin ve sertralin aktif bileşenlerinin in vitro rat mesane düzkas kontraktilesi üzerine etkileri belirlenerek gelecekte yapılacak çalışmalara yol göstereceği ve SSRI'ların daha bilinçli kullanılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir

➤ Elde edilen sonuçların literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir

Çalışmada agomelatin, fluoksetin ve sertralin aktif bileşiklerinin, ACh ile indüklenen in vitro mesane düz kas kontraksiyonlarının aşırı aktif mesane üzerine etkileri ve bu etkilerinin kontraksiyonları indükleyici ajanların etki yolları üzerinden olup olmadığı ve serotonin geri alım sürecinde mesane düz kas kontraksiyonunun nasıl etkilendiği çalışılmıştır.

AAM semptomlarının azaltılmasında antidepresan ajanların etkileri ve etki mekanizmaları belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışmanın gelecekte mesane fonksiyonları ve antidepresan ilaçlarla ilgili problemlerin çözümüne yönelik yapılacak araştırmaları destekleyeceği düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier p, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Neurourol Urodyn*. 2002; 21: 167-78
- Albert AP and Large WA. Store-operated  $Ca^{+2}$  permeable nonselective cation channels in smooth muscle cells. *Cell Calcium*. 2003; 33: 345-356.
- Akdeniz F. Agomelatin: Yeni antidepressan ilaç ve yeni bulgular. *Journal of ModDisorders*. 2012;2(1):14-8.
- Akpınar H, Söytürk M, Şimşek İ. Gastrointestinal sistem hastalıkları. İliçin G, ÜnalS, Biberöğlü K, İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 1512.
- Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: Physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews*. 2004;84:935-986.
- Andersson KE. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: An update. *Eur Urol*. 2011; 59: 377-386.
- Arı S, Karvakrol C, Timol. Orto ve meta krezol'ün izole sıçan mide fundus, ileum ve aorta üzerinde  $CaCl_2$  kasılmalarına etkisi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, Eskişehir, 2005 ( Tez Danışmanı: Prof. Dr. Süleyman Aydın).
- Baldwin D, Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety. *Int. Clin Psychopharmacol*. 1995. 9:41-45.
- Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. Ganong's review of medical physiology, 23rd edition, Lange. 2010: 120-140.
- Berne M, Levy R, Koeppen MB, Stanton AB, Fiziyojji, Güneş Tıp Kitabevleri, 5. Baskı. 2008.
- Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature*. 1993, 361: 415.
- Bratslavsky G, Kogan BA, Matsumoto S. Reperfusion injury of the rat bladder is worse than is chemia. *J Urol*. 2003; 170: 2086-90.
- Braverman AS, Luthin GR, Ruggieri MR. M2 muscarinic receptor contributes to contraction of the denervated rat urinary bladder. *American journal of physiology regulatory, integrative and comparative Physiology*. 1998; 275: 1654-60.
- Brooks SV, Current topics for teaching skeletal muscle physiology. *Adv. Physiol Educ*. 2003; 27: 171.

- Burdyga TV, Taggart MJ, Wray S. Major difference between rat and guinea-pig ureter in the ability of agonists and caffeine to release Ca<sup>+2</sup> and influence force. *J.Physiol. Lond.*1995; 489:327-335.
- Cabelin MA, Te AE, Kaplan SA. Urogenital physiology. In: Gonzalez EG, Myers SJ, Edelstein JE, Lieberman JS, Downey JA (Eds). *Downey & Darling's physiological basis of rehabilitation medicine*. 3th.ed. Woburn, Butterworth- Heinemann. 2001; 191-208.
- Canda AE, Cross CR, Chapple CR. Pharmacology of the lower urinary tract and management of overactive bladder. *J Turkish- German Gynecol Assoc.*2006; 7: 146-157.
- Cerruto MA, Asimakopoulo AD, Artibani W, Del Popolo G, La Martini m, Carone R, Finazzi- Agro E; Insight into new potential targets for the treatment of overactive bladder and detrusor overactivity. *Urol Int.* 2012; 89 (1): 1-8.
- Cerit C, Yaluğ İ, Akpınar E, et al. Agomelatin depresyon tedavisine ne getiriyor? Güncel bir gözden geçirme. *New symposium Journal.* 2013; 51(3): 123-131.
- Ceylan M, Oral E. Duygudurum bozuklukları araştırma ve klinik uygulamadabiyolojik psikiyatri kitabı. 4. Cilt, Birinci Baskı.2001;72-135.
- Chancellor ve Yoshimura, Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. *Campbell's Urology*, 8th ed: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Philadelphia, WB Saunders Co. 2002, p: 831-875.
- Chancellor MB, Yoshimura N, Neurophysiology of lower urinary tract function and dysfunction. *RevUrol.*2003,(volume5):3-10.
- Chen Q, Yu P, Petris G, Biancani P, Behar J, Distinct muscarinic receptors and signal transduction pathways in gallbladder muscle. 1995; 273(2):650-5.
- Christopher Fry, The physiology of micturition; *Women's health medicine*, (volume2) is sue . 2005; 6: 53-55.
- Christopher Fry. Comparison of two alpha1-adrenoceptor antagonists, naftopidil and tamsulosin hydrochloride, in the treatment of lower urinary tract symptoms with benign prostatic hyperplasia: a randomized crossover study. *J Urol.* 2006, 97:747-51.
- Constenla M. 5-HT3 receptor antagonists for prevention of late acute-onset emesis. *Ann Pharmacother.* 2004; 38(10), 1683-91.
- Dash RC. Histology and cell biology: An introduction to pathology. *Archives of pathology and laboratory medicine.* 2003; 127: 896-7.

- Davis LL, Yonkers KA., Trivedi M, Kramer GL, Petty F. The mechanism of action of SSRIs: A new hypothesis. In: Stanford SC. (Ed). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Past, Present and Future. RG Landes. 1999, 181–182.
- Dedeoğlu, B. D. Serotonin reseptörleri ve ligandları sunum.
- De Groat C, Wand Yoshimura. Pharmacology of the lower urinary tract. *Annu Rev. Pharmacol.Toxicol.*2001;41:691-721.
- Demirci DA., Canda EA. Aşırı aktif mesane nin patofizyolojisi, Türk üroloji seminerleri, 2010;1:23-6.
- Dixon JS, Gosling JA. Ultrastructure of smooth muscle cells in the urinary system. *Ultrastructure of smooth muscle*, Springer. 1990: 153-169.
- Duman S. Timol, karvakrol, orto ve metakrezol'ün izole sıçan aorta, ileum ve mide fundusüne etkileri, Anadolu üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü, Yüksek lisans tezi, Eskişehir, 2005 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Süleyman Aydın).
- Dursun H, Albayrak F, Bilici M, et al. Gastro protective and antioxidant effects of opipramolon in methacin-induced ulcers in rats. *The pharmaceutical Society of Japan.* 2009;129:861-869.
- Eaton AC, Bates CP. An in vitro physiological study of normal and unstable human detrusor muscle. *Br J Urol.*1982,54: 653–657.
- Erkoçak A. Üriner bosaltım yolları. *Özel histoloji*, 5. baskı. İzmir: REKFO, 1984:157-160.
- Feighner JP, Cohn JB. Double-blind comparative trials of fluoxetine and doxepin in geriatric patients with major depressive disorders. *J Clin Psychiatry.* 1985, 46:20-25.
- Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi GA. Systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Curr Neuropharmacol* 2010;8:287-304.
- Fowler JA, Whittam JT, Taylor Berne AE, Matthew L. *Levy reviewed physiology.* 2008; 122-128.
- Gadde KM, Parker CB, Maner LG, et al. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes res.* 2001;9:544-551.
- Ganonn WF, *Review of medical physiology.* Mc Graw-Hill medical pub. Division; 23rd edition. New York. 2010.
- Garcia-Colunga J, Miledi R. Serotonergic modulation of muscle acetylcholine receptors of different subunit composition. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93: 3990-4.

- Giray Ö. Agomelatinin antinosseptif etkilerinin araştırılması. Akdeniz Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, 2014
- Greenland JE, Hvistendahl JJ, Andersen H, et al. The effect of bladder outlet obstruction on tissue oxygen tension and blood flow in the pig bladder. *BJU Int.* 2000;85:1109-14.
- Groat WC. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Urol Clin North Am*. 1993(3):383-401.
- Gulur DM, Drake MJ. Management of overactive bladder. *Nat Rev Urol.* Oct;2010; (10): 572-82.
- Guyton AC, Textbook of medical physiology. Elsevier. 11th ed. Philadelphia. 2006.
- Güner H, Yazıcı G. Ürojinekoloji içinde: Güner H (editör). *Kadın genital sistemi ve pelvik taban Anatomisi*, Ürojinekoloji, Atlas kitapçılık, 2000; 1-10.
- Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th ed. 2016.
- Harriss DR, Marsh KA, Birmingham AT, et al: Expression of muscarinic M<sub>2</sub> receptors coupled to inositol phospholipid hydrolysis in human detrusor smooth muscle cells. *J Urol.* 1995;154:1241-8.
- Harvey RA & Champe PC. Nitrogen metabolism. 6th ed. LWW. 2013.
- Hedge SS, Choppin A, Bonhaus D, Briaud S, Loeb M, Moy TM ve diğerleri. Functional role of M<sub>2</sub> and M<sub>3</sub> muscarinic receptors in the urinary bladder of rats in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol.* 1997; 120(8): 1409-1418.
- Heimke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin uptake inhibitor. *Pharmacol Ther* 2000;85:11-28.
- Horowitz A, Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev*, 1996, 76: 967.
- Huizinga JD. Intercellular communication in smooth muscle. *Experientia*, 1992, 48:932.
- Hull EM, Muschamp JW, Sato S. Dopamine and serotonin: influences on male sexual behavior. *Physiol. Behav.* 2004;83,291-307.
- Jonathan I, Epstein MD, Mahul B. et al. Bladder consensus: The World Health Organization/ international society of urological pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *The American journal of surgical pathology.* 1998;22:1435-1448.

- Jordan K, Hienke A, Grothey A, Voigt W, Arnold D, Wolf HH. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer*. 2007; 15 (9), 1023-33.
- Karekeçi A, Onur R. Aşırı aktif mesane tedavisinde karma etkili ajanların etki mekanizması ve avantajları. *kontinans ve nöroüroloji bülteni*. 2016;10-5152.
- Karaki H. Calcium movements, distribution and functions in smooth muscle. *Pharmacol Review*. 1997; 49:157.
- Kayaalp SO. Düz kas fiziyojisi ve farmakolojide kullanılan ölçüm yöntemleri izole organ preparatları I. Düz kas preparatları, Türk Farmakoloji Derneği Yayınları. Ankara, 1993.
- Kayaalp SO. Serotoninin agonistleri ve antagonistleri, rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Ankara. 1997;2773-89.
- Khawam EA, Laurencic G, Malone DA. Side effects of antidepressants: an overview. *Cleve Clin JM*. ed.2006;73(4):356-61.
- Kırlı S. Depresyonun biyolojik oluşumu ve farmakolojik tedavisi, Roche, Adana. 2010.
- Kim K Keller TC. Smitin, nanovel smooth muscletitin like protein, interacts with myosin filaments in vivo and in vitro. *The Journal of Cell Biology*. 2002, 156:101-112.
- Kumar V, Cross RL, Chess-Williams R, Chapple CR. Recent advances in basic science for overactive bladder. *Curr Opin Urol*. 2005;(15):222-226.
- Kuriyama H, Inoue R, Itoh T, et al. Physiological features of visceral smooth muscle cells, with special reference to receptors and ion channels. *Physiol Rev*. 1998; 78(3):811-920.
- Ladurelle N, Gabriel C, Viggiano A, Mocaër E, Baulieu EE, Bianchi M. Agomelatine (S20098) modulates the expression of cytoskeletal and microtubular proteins, synaptic markers and BDNF in the rat hippocampus, amygdala and PFC. *Psychopharmacology*. 2012;221(3):493-509.
- Lemmens Gruber R, Marchart E, Rawnduzi P, Engel N, Benedek B, Kopp B. Investigation of the spasmolytic activity of the flavonoid fraction of *Achillea millefolium* on isolated guinea-pig ilea. *Arzneimittel forschung*. 2006,56:582-588.
- Lepor H, Nieder A, Feser J, Connel C, Dixon C. Effect of terazosin on prostatism in men with normal and abnormal peak urinary flow rates. *Urology*. 1997;49(3):476-80.

- Linsmeyer TA. Neurogenic bladder following spinal cord injury. In Kirshblum S, Campagnolo DL, De Lisa JA (Eds). Spinal cord medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 181-206.
- Lucas MG, Bedretinova D, Bosch JLHR, Burkhard F, Cruz F, Nambiar AK, et al. Urinary incontinence, EAU guidelines 2104 Persson K, Herrel D, Tuttle JB, et al: Regulation of NGF secretion by urinary tract smooth muscle cells. J Urol. 1997; 157: 2000-6.
- Maes M., Meltzer, H. Y. The serotonin hypothesis of major depression, Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress online. FE Bloom, D Kupfer (Ed), available at: 2000
- Man M., Farmen M, Dumaul C, Teng CH., Moser B, Irie S, Noh GJ, Njau R, Close S, Wise, S, Hockett R. Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East Asian subpopulations with comparison to Caucasians and Africans. J. Clin. Pharmacol. 2010; 50:929-940.
- Mansfield KJ, Liu L, Mitchelson FJ, Moore KH, Millard RJ, Burcher NE. Muscarinic receptor subtypes in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR: changes in ageing. *British Journal of Pharmacology*. 2005, 144:1089-1099.
- Matchar D.B. Testing for Cytochrome P450 Polymorphisms in Adults With Non-Psychotic Depression Treated With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs). AHRQ Publication No. 2006;07-E002.
- Matsui M, Motomura D, Karasawa H, et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci, USA*. 2006, 15;97:9579-84.
- Messori E, Rizzi CA, Candura SM, Lucchelli A, Balestra B, Tonini M: 5-Hydroxytryptamine receptors that facilitate excitatory neuromuscular transmission in the guinea-pig isolated detrusor muscle. *Br J Pharmacol*. Jun 115(4): 667- 83, 95.
- Michel MC, Barendrecht MM. Physiological and pathological of the autonomic control of urinary bladder contractility. *Pharmacology and Therapeutics*. 2008; 117: 297-312.
- Michel MC, Sand C. Effect of pre-contraction on beta-adrenoceptor-mediated relaxation of rat urinary bladder. *World J Urol*. 2009; 27: 711-5.
- Mundy ve Thomas, Clinical physiology of the bladder, urethra and pelvic floor. *Urodynamics*, 2nd ed. Mundy, A.R., Stephenson TP., Wein AJ, London, Churchill Livingstone, 1994; p: 15-27
- Mutlu S. Üriner inkontinensli hastalarda anamnez ile ürodinami bulgularının karşılaştırılması, 2005.

- Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Antidepresan ilaçlar. Farmakology 2nd Ed: Oktay Ş, Berkman K, Onat F, Gören Z. İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri. 1998.
- Nathan KI, Musselman DL, Schatzberg AF. *et al.* Biology of mood disorders, Textbook of psychopharmacology. AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed). Washington, American Psychiatric Press. 1992, 439-478.
- Nishino Y, Masue T, Miwa K, Takahashi A, Ishihara S, Deguchi T, Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and 5HT<sub>2</sub> receptors. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2011; 12(8): 574-87.
- Noyan A, Yaşam Dave Hekimlikte Fizyoloji, Meteksan Anonim Şirketi, Ankara. 1998.
- Nutt DJ, Forshall S, Bell C, Rich A, Sandford J, Nash J, Argyropoulos S. Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *European Neuropsychopharmacology*. 1999; 9 Suppl 3: 81-86.
- Ordanez NG, Rosai J. Urinary tract. In: Rosai. *Rosai and Ackerman's surgical, Pathology*. Ninth ed. Toronto. 2004.
- Özkorkmaz GE, Streptozotosin diyabetik ve benfluoreks C vitamini tedavili sıçanların mesane dokusunda histolojik incelemeler, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara. 2008 (Prof. Dr. Cevat Ayvalı).
- Pacher P, Kecskemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressant sandatipsychotics: New Drugs, Old Concerns? *Curr Pharm Des* 2004; 10(20): 2463-2475.
- Paul JG, Burton JG: Affektif bozukluklarda selektif serotonin geri alım inhibitörleri 1. Temel farmakoloji. *Journal of Psychopharmacology* volume, 12 number 3 supplement B. 1998; 5-20.
- Rao V, Prabhakar T, Naveen R, Ramakrishna S, Trinath G. Clinical and pharmacological review on novel melatonergic antidepressant: Agomelatine. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2010; 1(2): 446-50.
- Restorick JM, Mundy A. The density of cholinergic and alpha and beta adrenergic receptors in the normal and hyper-reflexic human detrusor. *British journal of Urology*. 1989, 63: 32-35.
- Reuter VE. Urinary bladder and renal pelvis. İçinde: Stenberg SS (editör). *Histology for Pathologists*, 2. Baskı. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 1997; p: 835-847.
- Reynolds CF. Psychopharmacology: Antidepressants and mood stabilizers. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, BJSadock, V. Sadock (Ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2000, P: 3090-3093.

- Ross MH, Pawlina W. Histology. Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
- Sadler TW. Neoplasm of embriology. *Langman's Medikal Embrioloji*,7.Baskı.Palmeyaymcılık, Ankara. 1996.
- Sancak B, Cumhur M. *Fonksiyonel Anatomi*, 2. Baskı. 2013.
- San L, Arranz B. Agomelatine: Anovel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry*. 2008;23:396-402.
- Schneider T, Hein T, Michel MC. Signal transduction underlying carbachol-induced contraction of rat urinary bladder. I. Phospholipases and Ca<sup>2+</sup> sources. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2004,(308):47-53.
- Sen T, Abdulsalam CA, Pal S, et al. Effect of amitriptyline on gastric ulceration. *Blackwell Science Fundamen Clin Pharm*. 2002;16:311-315.
- Sigala S, Mirabella G, Peroni A, Pezzotti G. Different general expression of cholinergic muscarinic receptor subtypes in male and female normal human urinary bladder. *Urology*. 2002,(60):719-725.
- Sivrioğlu K. Mesane anatomisi ve işemefizyolojisi, *Türk Fizyoloji Tıp Rehabilitasyon Dergisi*, 2005; 51, s.16-18.
- Sjuve R, Arner A, Li Z, Mies B, Paulin D, Schmittner M, Small J. Mechanical alterations in smooth muscle from mice lacking desmin. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. 1998,19:415-429.
- Snell RS, Travill AA. Clinical anatomy for medical students. *Annals of Plastic Surgery*. 1979; 2:542.
- Somogyi G, Zernova G, Tanowitz M, De Groat W. Role of L-type Ca<sup>2+</sup> channels in muscarinic receptor mediated facilitation of a chandnor adrenalin release in the urinary bladder. *The Journal of Physiology*. 1997,499:645-654.
- Speakman MJ, Brading AF, Gilpin CJ, Dixon JS, Gilpin SA, Gosling JA. Bladder outflow obstruction- a cause of denervation supersensitivity. *J Urol*. 1987; 138(6):1461-1466.
- Stahl SM. Novel mechanism of antidepressant action : Norepinephrine and dopamine inhibition (NDDI) plus melatonergic agonism. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10(05):575-578.
- Stephen S, Sternberg MD: Urinary bladder, ureter and renal pelvis. Histology for pathologists. 2.baskı. Philadelphia Lippincott-Raven. 1997; p:835-847.

- Stokes PE, Holtz A. Fluoxetine tenth anniversary update: The Progress Continues. *Clinical Therapeutics*. 1997;19(5):1135-1250.
- Sukoff Rizzo SJ, Pulicichion C, Malberg JE, Andree TH, Stack GP, Hughes ZASchechter LE, Rosenzweig Lipson S. 5HT(1A) receptor antagonism reverses and prevents fluoxetine induced sexual dysfunction in rats. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2009;12,1045-1053.
- Tamam L, Zeren T. Depresyonda serotonerjik düzenekler klinik psikiyatri, 2002; Ek 4:11-18.
- Tanagho EA: Anatomy of the genito urinary tract. In Smith's general urology. edited by Tanagho EA and Aninch JW. Fourteenth Edition. California. Appleton & Lange Company. Chapter. 1995:7-16.
- Tekin A. İşeme fiziolojisi ve işemenin nöral kontrolü. *Çocuk cerrahi dergisi* 30( ek sayı 6). 2016; 545-549.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, *et al.* Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2004, 163(1):28-40.
- Uvelius B. Influence of muscle length on the force & velocity relation of K<sup>+</sup> contractures in smooth muscle from rabbit urinary bladder. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1977, 101:270-277.
- Uzbaýıt. Agomelatin: Genel bilgiler Farmakolojisi ve Kullanım Güvenliği. 2012.
- Vaughan CW, Satchell PM. Urinary storage mechanism. *Neurobiology*. 1995, (46) 215-237.
- Venkataramanujam S, Brzezinski A, Oter S, Shillcutt SD. Melatonin and melatoninergic drugs in clinical practice. 1st Edition, India: Springer. 2014.
- Yeung Ck. Pathophysiology of bladder dysfunction, in Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE (eds): *Pediatric Urology*, Philadelphia WB Saunders. 2001; 453-469.
- Yoshida M, Miyamae K, Iwashita H, Otani M, Inadome A. Management of detrusor dysfunction in the elderly: changes in acetylcholine and adenosine triphosphate release during aging. *Urology*. 2004; 63: 17-23.
- Yüksel N. Psikofarmakoloji, Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi, 1998:122-175.
- Walden PD, Durkin MM, Lepor H, Wetzel JM, Gluchowski C, Gustafson EL. Localization of mRNA and receptor binding sites for the alpha subunit 1a adrenoceptor subunit

ypeinthe rat, monkey and human urinary bladder and prostate. *The Journal of Urology*,1997,157:1032-1038.

Waldinger, Marcel D, Hengeveld, Michiel W, Zwinderman, Aeilko H, Oliver, Berend. Effect of SSRI, antidepressants on ejaculation: A double-blind, randomized, placebo controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and journal of clinical psychopharmacology. 1998; 18(4): 274-281.

Wong DT, Bymaster FP, Engleman EA, Minireview Prozac (Fluoxetine Lilly110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressantDrug:TwentyYearsSince. ItsFirstPublication.*LifeSci*.1995;57:411-441.

Wood AJ, Ouslander JG. Management of over active bladder. *New EnglandJournal of Medicine*. 2004,350:786-799.

Wu C, Bayliss M, Newgreen D, Mundy AR, Fry CH. A comparison of the mode of action of ATP and carbachol on isolated human detrusor smooth muscle. *J Urol*, 1999, 162(5):1840-1847.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

**Adı- Soyadı:** Tuba VİDİN

**Doğum Tarihi:** 30.01.1984

**Doğum Yeri:** Konya

**İletişim Bilgileri:** tubavidin@gmail.com

### Öğrenim Durumu

Derece	Bölüm/Program	Kurum	Yıl
Lise	Matematik –Fen Bölümü	Erbil Koru Anadolu Lisesi	1998-2002
Üniversite	Eğitim Fakültesi Fen Bilimleri Öğretmenliği	Çanakale Onsekiz Mart Üniversitesi	2002-2006

## 9. EKLER

### EK 1: Etik Kurul Onayı



Karar Sayısı: 2018 – 030

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve  
Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Karar Tarihi: 31.08.2018

#### HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.'den Doç.Dr.Z.İşık SOLAK GÖRMÜŞ ve Tuba DEMİRHAN tarafından sunulan **"Fluoksetin, Agomelatin, Sertralin Sıçan Mesane Kasılmasına Etkilerinin Gözlenmesi: In Vitro Model"** başlıklı tez projesi 7 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Projede, 4 grupta toplam 40 adet sıçan kullanılacağı, sıçanların anestezisi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edileceği bildirilmiştir.

Projenin deney hayvanlarına ilişkin yönlerinin, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ndeki ilgili maddeler gereğince "Etik Kurallara Uygunluk Esası" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ndeki ilgili maddelerde belirtilen başvuru sahibinin sorumlulukları ve hayvan deneyleri ile ilgili etik ilkeler saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında yönerge ilkelerine uyulduğu ve çalışmanın deneysel kısmını gerçekleştirecek araştırmacıların deney hayvanları kullanım sertifikasına sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından "Uygun" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.


  
Prof.Dr.Selim KUTLU  
Başkan

Prof.Dr.Lema TAVLI  
Üye-Katılmadı

Prof.Dr.Ayşe Saide  
ŞAHİN  
Üye-Katılmadı

  
Prof.Dr.Mehmet GÜL  
Üye


Prof.Dr.Tevfik  
KÜÇÜKKARTALLAR  
Üye

  
Doç.Dr.Ercan KURAR  
Üye

Doç.Dr.Hasan Hüseyin  
KOZAK  
Üye-İzinli

Yrd.Doç.Dr.Ömer  
TANYELİ  
Üye İzinli

Vet.Hek. Halil Aydın  
ŞİMŞEK  
Üye

  
Vet.Hek.Alpaslan ÖZKURKÇÜLER  
Üye

Mustafa ŞİRİN  
Üye

Adres : Meram Tıp Fakültesi Kampüsü 42080 Akyokuş – Meram / KONYA  
Tel : +90 332 223 71 11 e-posta : [konudam@konya.edu.tr](mailto:konudam@konya.edu.tr)  
Faks : +90 332 223 71 24 Elektronik Ağ : <http://www.konya.edu.tr/merkezler/konudam>